L-脯氨酸衍生的手性 N,P-配体的合成及其在不对称 1,3-偶极环加成反应中的应用

陈虹 陈谦*

(哈尔滨工业大学基础与交叉科学研究院 城市水资源与水环境国家重点实验室 哈尔滨 150080)

摘要 从 L-脯氨酸衍生而来的酰胺膦类化合物 **1**, 经脱去保护基得到的氨基膦 **2**, 用正丁基锂处理后, 用 2-甲氧基吡啶类化合物捕获, 得到一类吡啶型的手性 N,P-配体 **4**; 氨基醇与碳酸二乙酯生成的噁唑啉酮 **6**, 与四氟硼酸三乙氧基鎓盐反应制得的乙氧基噁唑啉 **7** 直接与氨基膦 **2** 反应, 合成了噁唑啉型手性 N,P-配体 **8**. 将两类手性 N,P-配体应用于 Ag(I) 催化的 1,3-偶极环加成反应, 通过对反应条件进行优化, 发现手性 N,P-配体与 AgOTf 所形成的催化剂能很好地催化 1,3-偶极环加成反应, 最高可以以 93% 的收率获得环加成产物, *ee* 值最高可以达到 15%.

关键词 L-脯氨酸; 手性 N,P-配体; 1,3-偶极环加成

Synthesis of Chiral N,P-ligands Derived from L-Proline and Its Application to 1,3-Dipolar Cycloaddition

Chen, Hong Chen, Qian*

(State Key Laboratory of Urban Water Resource and Environment & Academy of Fundamental and Interdisciplinary Science, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080)

Abstract Aminophosphine **2** was obtained by deprotection of amidophosphine **1**, which was derived from L-proline. Deprotonation of aminophosphine **2** with *n*-BuLi, and then being captured by 2-MeO-pyridine gave chiral pyridyl N,P-ligands **4**. Reaction of aminoalcohol and diethyl carbonate afforded oxazolidione **6**, which was converted to compounds **7** by the reaction with triethyloxonium tetrafluoroborate. Chiral N,P-ligands **8** were obtained by the reaction of compounds **7** with aminophosphine **2**. Two kinds of chiral N,P-ligands shown excellent catalytic activity in Ag(I) catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition, and up to 93% yield and 15% *ee* were obtained.

Keywords L-proline; chiral N,P-ligands; asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition

含有手性吡咯烷的化合物是一类重要的生物活性物质, 所以发展高效的合成这类化合物的方法就显得尤为重要^[1]. 过渡金属催化的不对称 1,3-偶极环加成反应是合成这类化合物的高效的方法. 通过一步反应, 可以形成含有多个手性中心的化合物, 这无疑是快速形成含有多个手性中心的强有力的方法, 同时也是构筑手性杂环化合物的强有力的方法. 最近这类化合物的合成方法学的研究成为国内外不对称有机合成反应研究的热点之一^[2~13]. 我们的研究兴趣是以便宜易得的氨基酸为手性源, 设计合成 N,P-手性配体, 并将所合成的手性配体应用于不对称催化反应. 本文报道 L-脯氨酸衍生的手性

配体的合成及其在不对称 1,3-偶极环加成反应中的应用.

1 结果与讨论

1.1 配体的合成

我们按如图 1 所示的策略合成了手性吡啶型 N,P-配体 **4**, 即用三氟醋酸将已知化合物酰胺膦 **1** 的叔丁氧羰基脱去后得到氨基膦化合物 **2**^[14], 未加分离纯化, 用正丁基锂处理后, 加入 2-甲氧基吡啶 **3**, 以 63% 的总收率制得手性吡啶型 N,P-配体 **4a**. 用同样的方法, 加入 2-甲氧基-6-甲基吡啶, 以 58% 的总收率制得手性吡啶型

* E-mail: chenqian@hit.edu.cn

Received January 31, 2013; revised February 26, 2013; published online March 1, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20902015) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2010055).

国家自然科学基金(No. 20902015)和中央高校基础研究基金(No. 2010055)资助项目.

N,P-配体 **4b**.

图 1 手性吡啶型 N,P-配体的合成

Figure 1 Synthesis of chiral pyridyl N,P-ligands

我们参考文献^[15]方法,按如图 2 所示的策略合成了手性噁唑啉型 N,P-配体 **8**,即由市售的氨基醇 **5**与碳酸二乙酯在碳酸钾的作用下,生成噁唑啉酮 **6**。由噁唑啉酮 **6**与四氟硼酸三乙氧基鎗盐制得的乙氧基噁唑啉 **7**不用纯化直接与氨基膦 **2**反应,以 68% 的收率制得噁唑啉型 N,P-配体 **8a**和 56% 的收率制得 **8b**。用同样的方法,以 *D*-苯甘氨酸为起始原料,合成了噁唑啉型 N,P-配体 **8c**。

图 2 手性噁唑啉型 N,P-配体的合成

Figure 2 Synthesis of chiral oxazolinyl N,P-ligands

1.2 手性 N,P-配体在 1,3-偶极环加成反应中的应用

合成了两类手性 N,P-配体后,我们将其应用于 Ag(I)或 Cu(I)催化的 1,3-偶极环加成反应。首先,我们用亚胺 **9a**和顺丁烯二酰亚胺 **10**做模型化合物对反应条件进行了优化。

1.2.1 有机碱对 1,3-偶极环加成反应的影响

首先,我们使用 AgOTf/手性配体 **4a**在 CH₂Cl₂中,室温下催化反应,当使用不同的碱时,实验结果如表 1 所示。

表 1 碱的影响
Table 1 Effect of base

Entry	Base	Time/h	Yield/%	ee/%
1	Et ₃ N	5	93	10
2	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.5	94	1
3	DBU	2	10	8
4	DABCO	3.5	65	7
5	DMAP	4	53	8

实验结果表明,使用三乙胺和二异丙基乙胺时,反应性最好,但使用三乙胺时对映选择性要高于二异丙基乙胺的。DBU, DABCO 和 DMAP 可以得到同一水平的对映选择性,但此时反应活性较低。因此我们用 Et₃N 作为碱进一步筛选条件。

1.2.2 溶剂对 1,3-偶极环加成反应的影响

室温下,在不同溶剂中使用 AgOTf/**4a**络合物催化 1,3-偶极环加成反应时所得的结果如表 2 所示。

表 2 溶剂的影响
Table 2 Effect of solvent

Entry	Solvent	Time/h	Yield/%	ee/%
1	CH ₂ Cl ₂	5	93	10
2	THF	3	82	5
3	Benzene	3	92	3
4	Toluene	3	80	4
5	CH ₃ CN	2.5	79	3
6	Dioxane	3.5	67	4

通过表 2 中结果可以看出,溶剂极性对不对称 1,3-偶极环加成反应的反应性和对映选择性有一定的影响,极性溶剂和非极性溶剂中反应都能较快地进行,但是对映选择性都不高。使用 CH₂Cl₂为溶剂时可以得到较高的产率和相对较高的对映选择性。

1.2.3 金属盐对不对称 1,3-偶极环加成反应的影响

在手性配体 **4a**, CH₂Cl₂作为反应溶剂及室温下,用

三乙胺作碱, 改变金属催化剂, 其相应的实验结果如表 3 所示.

表 3 金属催化剂的影响
Table 3 Effect of catalyst

Entry	Catalyst	Time/h	Yield/%	ee/%
1	AgOTf	5	93	10
2	AgOAc	2.5	85	1
3	AgOTFA	1.5	77	8
4	CuOTf	2	46	13
5	CuI	5	66	6

通过以上实验结果可以看出金属催化剂的反离子对不对称催化反应的反应性和对映选择性都有一定的影响. 此外, 银盐的催化活性高于铜盐的催化活性.

1.2.4 温度对不对称 1,3-偶极环加成反应的影响

在不同温度下, 使用 AgOTf/4a 络合物催化环加成反应时所得的结果如表 4 所示.

表 4 温度的影响
Table 4 Effect of temperature

Entry	Temp./°C	Time/h	Yield/%	ee/%
1	r.t.	5	93	10
2	0	5	87	10
3	-40	5	74	8

通过对不同温度下的实验结果比较可以看出, 改变反应温度时, 催化剂对反应的选择性并没有多大的影响.

1.2.5 配体对不对称 1,3-偶极环加成反应的影响

在反应中, 当改变反应配体类型, 所得到的结果如表 5.

表 5 手性配体的影响
Table 5 Effect of chiral ligands

Entry	Ligand	Time/h	Yield/%	ee/%
1	4a	5	93	10
2	4b	5	76	6
3	8a	5	74	4
4	8b	6.5	42	3
5	8c	4	40	6

通过表 5 可以看出, 手性吡啶型 N,P-配体 4a 与 AgOTf 形成的催化剂具有最好的催化活性, 吡啶基上带有甲基取代基的 4b 与 AgOTf 形成的催化剂也表现出较好的催化活性. 然而, 手性噁唑啉型 N,P-配体中, 8a 可以以较好的收率获得环加成产物, 而 8b 和 8c 的催化活性就较差一些. 值得注意的是, 尽管 8b 和 8c 是使用不同的苯甘氨酸得到的非对映异构体, 但得到的加成产物具有相同的构型, 表明催化反应的立体化学由 L-脯氨酸的骨架决定, 而不受噁唑啉环中取代基的绝对构型的影响.

响.

1.2.6 不同取代基的亚胺与 N-苯基顺丁烯二酰亚胺的反应

不同取代基的亚胺与 N-苯基顺丁烯二酰亚胺反应的结果如表 6 所示.

表 6 取代基的影响
Table 6 Scope of substrates

Entry	Ar	R	Time/h	Product	Yield/%	ee/%
1	Ph	Me	5	11a	93	10
2	Ph	Et	5	11b	85	14
3	Ph	<i>t</i> -Bu	5	11c	80	15
4	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	7	11d	93	7
5	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	7	11e	56	1
6	1-Naphthyl	<i>t</i> -Bu	8	11f	83	3
7	PhCH=CH	<i>t</i> -Bu	7	11g	50	2

通过表 6 可以看出, 亚胺中的甲酯变换为乙酯时, *ee* 值稍微提高了一点, 然而进一步变换为位阻更大的叔丁酯时, 对 *ee* 值没有明显的影响. 芳环上带有取代基的亚胺, 反应也能较好地进行, 如由邻氯苯甲醛、邻甲基苯甲醛、萘甲醛和肉桂醛等形成的亚胺都能较好地与顺丁烯二酰亚胺 10 发生反应, 但遗憾的是反应的选择性都不高.

2 结论

本文报道了从便宜易得的 L-脯氨酸, 经过简单的几步化学转化, 合成了两类手性 N,P-配体, 即吡啶型的 N,P-配体 4a, 4b 和噁唑啉型 N,P-配体 8a, 8b 和 8c. 将所制得的两类手性 N,P-配体应用于 Ag(I)或 Cu(I)催化的 1,3-偶极环加成反应, 通过对反应条件进行优化, 发现配体 4a, 4b 和 8a 与 AgOTf 所形成的催化剂能很好地催化 1,3-偶极环加成反应, 最高可以以 93% 的收率获得环加成产物, *ee* 值最高可以达到 15%. 今后的工作主要是通过进一步优化和改善配体的结构以提高反应的立体选择性, 并将这两类配体应用于其它的催化反应.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用 Fisher-Johns 熔点仪, 温度未经校正; 核磁共振氢谱 ¹H NMR (400 MHz)、碳谱 ¹³C NMR (100 MHz) 和磷谱 ³¹P NMR (162 MHz) 采用 Bruker AV-400 型

核磁共振仪测定, 用 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱采用 Agilent 6520 Q-TOF LC/MS 仪器测定. 所有药品和试剂均为分析纯, 采用标准处理方法或未加处理直接使用.

3.2 实验方法

手性配体 **4a** 的制备: 将化合物 **1** (369 mg, 1 mmol) 溶于二氧六环中, 冰水浴冷却下慢慢滴加三氟醋酸(228 mg, 溶于 2 mL 二氧六环), 滴完之后撤去冰浴在室温下继续反应. TLC 监测, 反应结束后向瓶中加入 10 mL 乙酸乙酯, 之后向溶液中加入 10% NaOH 溶液调节至碱性, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3). 合并有机层, 用饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得浅黄色油状液体(化合物 **2**), 未加分离纯化直接用于下一步.

N_2 保护下, 将化合物 **2** 用 5 mL 干燥的 THF 溶解并转移至 50 mL 的两口瓶中, 冷却至 -78°C , 在此温度下慢慢滴加 *n*-BuLi (0.55 mL, 1.2 mmol, 2.2 mol/L), 滴加完之后在 -20°C 反应 25 min, 然后移至室温继续反应 1 h. 将邻甲氧基吡啶(120 mg, 1.1 mmol, 溶于 2 mL THF) 缓慢滴加到两口瓶中(0°C 中滴加), 滴完之后继续在 0°C 下反应约 30 min 后撤去冰浴. 待原料反应完后加水淬灭反应, 用 Et_2O (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸馏浓缩得粗产品. 过硅胶柱层析 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=3:1] 得到手性配体 **4a** (218 mg), 产率为 63%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19~8.17 (m, 1H), 7.74~7.70 (m, 2H), 7.47~7.28 (m, 9H), 6.53~6.50 (m, 1H), 6.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.19~4.13 (m, 1H), 3.58~3.53 (m, 1H), 3.40~3.33 (m, 1H), 2.83~2.78 (m, 1H), 2.18~2.02 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.6, 148.2, 139.2, 139.1, 138.3, 138.2, 136.8, 133.6, 133.4, 132.7, 132.5, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 111.27, 106.6, 55.6, 55.3, 47.2, 32.7, 32.6, 31.2, 31.1, 23.6; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : -21.42. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NP}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 347.1672, found 347.1670.

手性配体 **4b** 的合成参考 **4a** (795 mg), 产率为 58%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82~7.78 (m, 2H), 7.44~7.38 (m, 5H), 7.30~7.24 (m, 4H), 6.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.2~4.3 (m, 1H), 3.52~3.48 (m, 1H), 3.32~3.30 (m, 1H), 3.04~3.00 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28~2.24 (m, 1H), 2.15~1.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 156.4, 137.1, 133.4, 133.2, 132.7, 132.5, 128.6, 128.4, 128.33, 128.28, 128.25, 110.5, 103.4, 55.4, 55.2, 47.2, 32.6, 32.4, 30.8, 30.7, 24.6, 23.6; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : -20.70. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 361.1828,

found 361.1812.

化合物 **6a** 的制备: 向两口瓶中加入苯丙氨醇 **5a** (1.51 g, 10 mmol), 再称取 54 mg 的 K_2CO_3 加入到瓶中, 抽真空并用 N_2 保护. 之后取碳酸二乙酯 3 mL 加入到烧瓶中, 加热至 135°C . TLC 监测, 待原料反应完后停止加热, 冷却至室温. 用 CH_2Cl_2 稀释溶液然后过滤, 滤液用饱和 NaHCO_3 , NaCl 各洗 1 次, 之后加入 Na_2SO_4 干燥, 经减压蒸馏浓缩得粗产品(固体)1.1907 g. 所得固体用 $\text{AcOEt}/\text{C}_6\text{H}_{14}$ 体系重结晶, 得白色晶体 1.34 g, 产率为 75%. m.p. $82.0\sim85.0^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.17 (m, 5H), 5.36 (brs, 1H), 4.47 (dd, $J=8.4$, 8.4 Hz, 1H), 4.18~4.06 (m, 2H), 2.87 (dd, $J=5.6$, 2.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.1, 136.0, 129.1, 129.0, 127.3, 69.7, 53.8, 41.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 178.0823, found 178.0856.

化合物 **6b** 的合成参考 **6a**, 产率为 70%. m.p. $130.1\sim133.5^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.33 (m, 5H), 5.74~5.63 (brs, 1H), 4.96 (dd, $J=8.0$, 7.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=8.8$, 8.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=6.8$, 6.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 139.4, 129.2, 128.9, 126.1, 72.5, 56.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 164.0706, found 164.0700.

化合物 **7a** 的制备: 将化合物 **6a** (177 mg, 1 mmol) 放于 50 mL 两口烧瓶中, 抽真空并 N_2 保护. 加入 5 mL CH_2Cl_2 , 使原料完全溶解后置于冰水浴中继续搅拌. 另取 12 mL 三乙氧基四氯化硼啶盐(12 mmol, 1 mol/L) 缓慢滴到瓶中, 滴完之后逐渐升至室温, 并在室温下继续搅拌直至反应完. 当反应结束时先缓慢滴加饱和 NaHCO_3 , 直到不再有气体产生为止. 用 CH_2Cl_2 萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 经减压浓缩后得粗产品. 此粗产品不用纯化直接用于下一步反应.

手性配体 **8a** 的合成: 将化合物 **7a** 转移至 50 mL 两口瓶中, 然后加入对甲苯磺酸 15 mg, 抽真空并用 N_2 保护. 然后将化合物 **2** 用无水甲苯溶解并转移到两口瓶中, 加热回流过夜. TLC 监测, 待反应结束时停止加热冷却至室温. 向瓶中先缓慢滴加饱和 NaHCO_3 , 搅拌约 10 min. 用 CH_2Cl_2 萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得粗产品. 硅胶柱纯化, 得配体 **8a** 290 mg, 产率为 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55~7.51 (m, 2H), 7.42~7.37 (m, 2H), 7.31~7.18 (m, 11H), 4.28~4.18 (m, 1H), 4.11~4.07 (m, 1H), 3.91~3.87 (m, 2H), 3.42~3.39 (m, 2H), 3.04 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.80~2.70 (m, 1H), 2.57~2.52 (m, 1H), 2.18~2.10 (m, 1H), 1.99~1.94 (m, 3H), 1.89~1.79 (m,

1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.7, 139.4, 139.3, 138.7, 137.8, 137.7, 133.2, 133.1, 132.9, 132.8, 132.6, 132.5, 129.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.37, 128.3, 128.2, 126.2, 72.2, 65.6, 56.8, 56.5, 48.0, 42.9, 34.0, 33.8, 31.6, 31.5, 29.7, 23.9, 22.7, 14.1; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : -22. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NOP} [\text{M}-\text{H}]^-$ 427.1945, found 427.1990.

手性配体 **8b** 的合成参考 **8a**, 产率为 56%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.54 (m, 2H), 7.44~7.41 (m, 2H), 7.39~7.23 (m, 11H), 5.09 (dd, $J=7.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=7.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.00~3.97 (m, 2H), 3.50~3.47 (m, 2H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.21~2.15 (m, 1H), 2.05~1.95 (m, 2H), 1.88~1.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.5, 144.4, 139, 138, 133, 128.6, 128.4, 127.1, 126.4, 75.2, 67.8, 57.0, 48.0, 34, 31.5, 23.9; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : -22.40. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OP} [\text{M}+\text{H}]^+$ 415.1934, found 415.1922.

手性配体 **8c** 的合成参考 **8a**, 产率为 60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64~7.60 (m, 2H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.37~7.27 (m, 11H), 5.08 (dd, $J=8.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.06~3.99 (m, 2H), 3.52~3.47 (m, 2H), 2.84~2.81 (m, 1H), 2.28~2.21 (m, 1H), 2.07~2.02 (m, 3H), 1.91~1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.5, 144.2, 139.2, 138, 133.1, 132.8, 128.6, 128.4, 127.1, 126.5, 75.1, 67.7, 56.9, 56.7, 48.2, 34.2, 34.1, 31.6, 24.0; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : -22.10. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OP} [\text{M}+\text{H}]^+$ 415.1934, found 415.1927.

1,3-偶极环加成反应通法: 称取 3.8 mg 的 AgOTf (0.015 mmol, 5 mol%) 加入 25 mL 两口瓶中, 氮气置换. 将手性配体 (0.0165 mol, 5.5 mol%) 溶于 0.5 mL 溶剂中, 并转移到反应瓶中, 然后在室温下搅拌 1 h. 称取亚胺 57.3 mg (0.3 mmol, 1 equiv.), 用 0.5 mL 溶剂溶解并转移到反应瓶中, 搅拌约 10 min 之后将 *N*-苯基顺丁烯二酰亚胺 (51.9 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.), 用 0.5 mL 溶剂溶解并转移到反应瓶中, 最后加入 Et_3N (20 mmol%). 待原料反应完全时向瓶中加入饱和 NaCl 溶液, 淬灭反应. 用 CH_2Cl_2 萃取 (5 mL $\times$ 3). 合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后用硅胶柱进行纯化 [$V(\text{PE})/V(\text{AcOEt})=1:1$].

化合物 **11a**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH})=50:50$, flow rate=0.8 mL/min, 254 nm]. 白色固体. m.p. 190~194 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47~7.49 (m, 2H), 7.32~7.43 (m, 6H), 7.16~7.18 (m, 2H), 4.64 (dd, $J=5.6,$

8.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=5.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=8.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.55 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.1, 173.7, 170.0, 136.6, 131.6, 129.0, 128.5, 127.1, 126.2, 64.3, 61.9, 52.4, 49.5, 48.4.

化合物 **11b**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH})=50:50$, flow rate=0.8 mL/min, 254 nm]. 白色固体. m.p. 190~194 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47~7.30 (m, 8H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.62 (dd, $J=5.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.39~4.31 (m, 2H), 4.13 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=8.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (brs, 1H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 175.1, 173.7, 169.6, 136.7, 131.6, 129.0, 128.5, 127.1, 126.2, 64.3, 62.1, 61.6, 49.6, 48.4, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1496, found 365.1486.

化合物 **11c**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH})=90:10$, 0.4 mL/min, 254 nm; Retention time: $t_{\text{major}}=46.742$, $t_{\text{minor}}=55.021$]. 白色固体. m.p. 185.6~191.9 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.47 (m, 2H), 7.43~7.32 (m, 6H), 7.19~7.17 (m, 2H), 4.62 (dd, $J=8.4, 6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=6.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=7.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=8.4, 8$ Hz, 1H), 2.54~2.51 (brs, 1H), 1.60 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 173.7, 168.5, 136.8, 131.8, 129.0, 128.5, 128.41, 128.37, 127.1, 126.3, 82.5, 64.2, 62.8, 49.9, 48.4, 28.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1809, found 393.1796.

化合物 **11d**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH})=90:10$, 0.4 mL/min, 254 nm; Retention time: $t_{\text{minor}}=41.320$, $t_{\text{major}}=52.926$]. 白色固体. m.p. 159.5~165.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66~7.63 (m, 1H), 7.42~7.22 (m, 6H), 7.10~7.08 (m, 2H), 4.83 (dd, $J=5.6, 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=5.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=6.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.41~2.38 (brs, 1H), 1.57 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 173.4, 168.4, 135.1, 133.5, 131.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.4, 127.2, 127.0, 126.3, 82.6, 62.4, 60.6, 47.8, 47.0, 28.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1419, found 427.1400.

化合物 **11e**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH})=90:10$, 0.4 mL/min, 254 nm; Retention time: $t_{\text{major}}=44.081$, $t_{\text{minor}}=52.192$]. 白色固体. m.p. 190.0~194.7 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ : 7.67~7.65 (m, 1H), 7.39~7.36 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.23~7.22 (m, 3H), 7.10~7.08 (m, 2H), 4.73 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=4, 5.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=6, 7.6$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=8.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (brs, 1H), 1.61 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.9, 173.6, 168.5, 135.8, 135.5, 131.8, 130.3, 129.0, 128.3, 127.9, 126.3, 126.1, 125.3, 82.4, 62.4, 60.5, 48.3, 47.3, 28.2, 19.4. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₇N₂O₄ [M + H]⁺ 407.1965, found 407.1955.

化合物 **11f**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 90 : 10$, 0.4 mL/min, 254 nm; Retention time: $t_{\text{major}} = 29.265$, $t_{\text{minor}} = 41.176$]. 白色固体. m.p. 210.2~212.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.05~8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88~7.87 (m, 2H), 7.84~7.82 (m, 1H), 7.62~7.59 (m, 1H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.49~7.45 (m, 1H), 7.37~7.27 (m, 3H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.23 (dd, $J=5.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=4.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=8.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=6.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.51~2.48 (brs, 1H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.8, 173.2, 168.5, 133.6, 133.2, 131.8, 131.3, 129.2, 128.9, 128.7, 128.3, 126.4, 126.3, 126.3, 125.6, 125.4, 123.3, 122.4, 82.5, 62.5, 59.9, 48.5, 48.2, 28.2. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₇N₂O₄ [M + H]⁺ 443.1965, found 443.1950.

化合物 **11g**: HPLC [Determined by Daicel Chiralcel AS-H column; $V(\text{Hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 90 : 10$, 0.5 mL/min, 254 nm; Retention time: $t_{\text{major}} = 40.238$, $t_{\text{minor}} = 60.944$]. 白色固体. m.p. 203.0~207.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46~7.38 (m, 5H), 7.36~7.269 (m, 5H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=6.4, 15.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.7, 174.3, 171.2, 168.7, 136.5, 132.4, 131.7, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 126.8, 126.5, 125.1, 82.9, 63.6, 62.8, 60.4, 50.1, 49.0, 28.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₆N₂O₄ [M + H]⁺ 419.1965, found 419.1940.

References

- [1] Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.
- [2] Reviews for 1, 3-dipolar cycloaddition reaction:
 - (a) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.
 - (b) Najera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.
 - (c) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174.
 - (d) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
 - (e) Engels, B.; Christl, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7968.
 - (f) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784.
- [3] (a) Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.
(b) Gao, W.; Zhang, X.; Raghunath, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4241.
- [4] (a) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.
(b) Alemparte, C.; Blay, G.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4569.
- [5] Chen, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.
- [6] (a) Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.
(b) Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Martín-Matute, B.; Cossio, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.
(c) Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.
(d) Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.
- [7] (a) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750.
(b) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5055.
(c) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4619.
- [8] Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.
- [9] (a) Nájera, C.; De Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.
(b) Nájera, C.; De Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055.
- [10] Wang, C.-J.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.
- [11] Yamashita, Y.; Guo, X.-X.; Takashita, R.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.
- [12] Shi, M.; Shi, J.-W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 645.
- [13] Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338.
- [14] (a) Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295.
(b) Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843.
(c) Nakagawa, Y.; Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2857.
- [15] Gawley, R. E.; Hart, G. C.; Bartolotti, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175.

(Qin, X.)