高选择性相转移催化原位产生不饱和亚胺参与的不对称 Michael 反应

陈金全 康泰然 刘敬林 何 龙 刘全忠*

(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 637009)

摘要 在相转移催化条件下, 二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯与原位生成的 α,β -不饱和亚胺发生共轭加成反应, 以最高 99% 的产率, 95% 的对映选择性以及 5 : 1 的非对映选择性得到相应顺式异构体为主的 β -取代色氨酸衍生物。

关键词 相转移催化; 二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯; α,β -不饱和亚胺; β -取代色氨酸衍生物

Phase Transfer Catalyzed Enantioselective and Diastereoselective Conjugate Additions of Glycinate Imine to Unsaturated Imines Formed *in situ* from Sulfonylindoles

Chen, Jinquan Kang, Tairan Liu, Jinglin He, Long Liu, Quanzhong*

(Chemical Synthesis and Pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637009)

Abstract Enantio- and diastereo-selective conjugate addition of glycine derivatives to α,β -unsaturated imines generated *in situ* from sulfonylindoles under phase transfer catalysis was described. The corresponding *syn* β -substituted tryptophan derivatives were obtained in up to 99% yield with up to 95% *ee* and 5 : 1 *dr*.

Keywords phase transfer catalysis, glycine derivative, sulfonylindoles, β -substituted tryptophans

不对称相转移催化剂由于其制备方便、反应条件温和和环境友好等特点已经被广泛应用于烷基化反应、环氧化反应、迈克尔加成反应以及其他转化中^[1]。不对称共轭加成反应是有机化学中最为重要的反应之一, 被广泛地应用于各种天然产物的合成^[2]。*N*-二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯(3)在碱性条件下生成的碳亲核试剂能发生一系列反应如不对称烷基化, 对醛和亚胺亲核加成形成各种氨基酸衍生物等^[1]。然而化合物 3 与 α,β -不饱和共轭化合物的对映选择共轭加成目前仍较为少见报道。吲哚磺酰基化合物 1 可较为容易地从相应的吲哚衍生物制备^[4], 由于芳磺酰基(ArSO_2)具有较强的离去能力, 这类化合物在碱的作用下能原位生成 α,β -不饱和亚胺 2。亲核试剂与 α,β -不饱和亚胺 2 反应可以形成各种有用的吲哚衍生物。丙二腈^[5]、醛^[6]、硝基化合物^[7]以及 Reformasky 试剂均成功地与原位产生的 α,β -不饱和亚胺 2 发生不对称 Michael 反应合成了重要的吲哚衍生物。色氨酸作为一种重要的氨基酸, 是许多天然产物重要的

基本结构单元^[9]。色氨酸衍生物具有重要的生物活性, 广泛用于蛋白质工程的研究^[10]。二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯 3 与 α,β -不饱和亚胺 2 对映选择性共轭加成产物是 β -取代色氨酸衍生物。侯雪龙小组^[11]发现在手性银络合物的催化该反应能顺利实现以极高的产率和选择性得到了反式的取代色氨酸衍生物。目前催化选择性合成 3-取代色氨酸衍生物的方法仅限于反式异构体的合成, 并且反应条件相对苛刻^[12]。最近, 我们发现手性季铵盐相转移催化剂 4 能够催化二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯 3 与 α,β -不饱和亚胺 2 之间的不对称共轭加成反应, 以高产率和高对映选择性生成顺式为主的 β -取代色氨酸衍生物。

1 结果与讨论

化合物 1 在碱的作用下生成 α,β -不饱和亚胺 2。化合物 3 也需要在碱的作用下转化为相应的亲核试剂; 选择合适的碱可能同时达到以上两个目的, 即化合物 1 和

* E-mail: quanzhongliu@cwnu.edu.cn

Received January 1, 2013; revised February 20, 2013; published online March 6, 2013.

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

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

3 在合适的碱存在下能分别转化为相应的亲电试剂和亲核试剂从而发生反应, 同时因为二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯在相转移反应广泛使用, 我们设想用手性季铵盐相转移催化剂也许能实现催化不对称 α,β -不饱和亚胺 2 的 Michael 反应. 首先以 $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 作为碱, 使用 Maruoka 发展的相转移催化剂(图 1)考察了吲哚磺酰基化合物 1a 与二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯(3)的 Michael 反应(表 1).

图 1 相转移催化剂

Figure 1 Phase transfer catalysts investigated

从表 1 可以发现, 以甲苯作溶剂, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 作碱反应能顺利发生, 这说明 $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 一方面能将吲哚化合物 1 转化为亲电的不饱和亚胺 2, 同时也能有效的剥离化合物 3 的亚甲基上的质子得到相应的亲核试剂. 手性季铵盐相转移催化剂 4 能选择性催化该 Michael 反应得到相应的 3-取代色氨酸衍生物, 催化剂的电子效应对反应的立体选择性有重要的影响^[13], 具有强吸电子取代基团的催化剂反应对映选择性更好. 当甲苯作溶剂的时候, 虽然非对映选择性不高, 但所有的催化剂 4a~4e 都能以较好产率生成顺式产物(表 1, Entries 1~5). 在所有考察的催化剂中, 4c 表现出最好的对映选择性, 以 74% 的产率和 88% 的对映选择性生成顺式为主的 β -取代色氨酸衍生物. 我们以 4c 为催化剂进一步考察了溶剂对反应的影响, 发现溶剂对该反应选择性有重大的影响: 除甲苯以外, 其余溶剂均得到反式为主的异构体. 几乎所有溶剂得到的异构体中顺式异构体的对映选择性要高于其反式异构体(表 1, Entries 6~13). 甲苯是该反应最好的溶剂, 得到了高的产率和对映选择性(表 1, Entry 5).

因为碱在该反应同时与化合物 1 和 3 作用生成相应的亲电和亲核试剂, 碱的强度和用量对反应的速度和选

表 1 催化剂和溶剂的考察^a

Table 1 Screening of catalysts and solvents

Entry	Cat.	Solvent	Yield/% ^b	Syn : anti ^c	ee ^d /%
1	4a	Toluene	69	2 : 1	76/37
2	4b	Toluene	72	1.5 : 1	69/27
3	4c	Toluene	73	2 : 1	88/37
4	4d	Toluene	74	1.5 : 1	73/32
5	4e	Toluene	74	2 : 1	60/0
6	4c	Acetone	86	1 : 4	37/5
7	4c	Ether	83	1 : 4	63/16
8	4c	THF	70	1 : 6	11/2
9	4c	DCM	67	1 : 2	15/5
10	4c	CH ₃ CN	72	1 : 5	10/2
11	4c	Benzene	75	1 : 3	29/39
12	4c	Trifluoromethylbenzene	60	3 : 7	66/29
13	4c	CPME	60	1 : 1.15	86/15

^a Unless otherwise stated, all reactions were carried out with 1a (0.11 mmol) and 3 (0.1 mmol) in the presence of $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (80 mg) and 5 mol% of catalyst at room temperature using toluene as the solvent. ^a Preparation of base: to a solution of $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (29 g) in water (50 mL) was added Al_2O_3 (50 g). The mixture was heated at 80 °C for about 3 h and then evaporated to dryness. The resulting mixture was further dried at 120 °C for 4 h prior to use.

^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

^d Determined by HPLC.

择性具有至关重要的作用, 我们进一步考察了碱对反应的影响(表 2). 强碱有利于缩短反应的速度但选择性明显降低, 如叔丁醇作碱的情况下 5 min 即可完成反应生成等量的顺式和反式产物, 产率达到 88%, 但对映选择性只有 12% ee (表 2, Entry 3). 另一方面, 使用 Cs_2CO_3 作为碱反应 60 h, 虽然可以取得相对较好的对映选择性, 但产率却只有 12%(表 2, Entry 1); 更弱的碱如 K_2CO_3 反应则不能发生. 在考察的这些碱中, 我们发现将氟化钾负载在三氧化二铝($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$)作碱, 反应产率和选择性都是最好的. 单独使用 KF 反应不能进行, 仅仅分离出微量的产物(表 2, Entry 4). 对 $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 的用量进行考察发现适当增加碱的用量有利于反应的进行(表 2, Entries 5~6); 然而, 当碱的用量增加到一定程度后进一步增加碱的用量反应的选择性并不会得到进一步改善.

表2 碱对反应的影响^a

Table 2 Influence of base on the reaction

Entry	Base	Time	Yield/%	syn:anti ^b	ee ^c /%
1	CS ₂ CO ₃ ^d	60 h	12	1/1	87/40
2	K ₂ CO ₃ ^c	5 d	<5	—	—
3	KOBu- <i>t</i>	5 min	88	1/1	12/0
4	KF ^d	60 h	<5	—	—
5	KF/Al ₂ O ₃ ^c	24 h	73	2/1	88/37
6	KF/Al ₂ O ₃ ^e	40 h	67	1/1	75/27
7	KF/Al ₂ O ₃ ^f	20 h	87	2/1	88/37

^a Unless otherwise noted, reactions were performed with **1a** (0.11 mmol), **3** (0.10 mmol) and 5 mol% of catalyst in solvent (1.0 mL) at room temperature.

^b Measured by ¹H NMR spectroscopy. ^c Determined by chiral HPLC. ^d 0.13 mmol of base used. ^e 80 mg of KF loaded in Al₂O₃ is used. ^f 60 mg of KF loaded in Al₂O₃ is used. ^g 120 mg of KF loaded in Al₂O₃ is used.

在最优的条件下(催化剂 5 mol%, KF/Al₂O₃ 120 mg, 甲苯作溶剂, 室温反应), 我们考察了底物的范围, 实验结果总结在表 3 中。各种取代的吲哚磺酰化物均能与二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯发生反应生成相应的 β-取代色氨酸衍生物。2 位吲哚取代的吲哚磺酰化物比相应的 2 位没有取代的化合物表现出更好的选择性(表 3, Entry 1 vs. Entry 2)。因此我们对 2-甲基取代的吲哚磺酰化物进行了考察, 结果表明无论是芳基磺酰吲哚还是烷基磺酰吲哚都能顺利反应。在考察的所有底物中, 只有 4 位硝基取代的吲哚化合物表现出中等的对映选择性, 其余芳基吲哚磺酰化物都表现出极好的对映选择性。在相转移条件下, 所有反应都生成顺式异构体为主的产物。

共轭加成产物 **5j** 的绝对构型通过 X 射线衍射进一步证实为 2*R*,3*R*(图 2), 数据存于英国剑桥晶体结构数据中心, CCDC 号为 904727。相转移催化二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯(**3**)与 α,β-不饱和亚胺 **2** 之间的不对称共轭加成反应的立体化学与 Hou 等^[11]报道以手性银络合物催化反应得到反式异构体为主的结果形成鲜明对比, 尽管相转移催化的非对映选择性有待进一步提高。

2 结论

总之, 本文发展了相转移催化对映选择性二苯甲酮亚胺甘氨酸叔丁酯与吲哚磺酰化物原位生成的 α,β-不

表3 底物的适应范围^a

Table 3 Substrate scope

Entry	R	R ¹	Product	Yield/%	dr ^b	ee ^c /%
1	Ph	Me	5a	87	2/1	88/39
2	Ph	H	5b	66	1.7/1	60/50
3	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	5c	99	3/2	90/53
4	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	Me	5d	74	1/1	57/23
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	5e	89	2/1	91.5/42
6	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Me	5f	76	1.5/1	90/47
7	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Me	5g	95	1.5/1	89/—
8	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	5h	87	1.5/1	77/61
9	2-MeC ₆ H ₄	Me	5i	87	3/1	79/5
10	2-BrC ₆ H ₄	Me	5j	92	5/1	95/—
11	Furyl	Me	5k	71	2/1	83/23
12	Cyclohexyl	Me	5l	74	5/1	85/21
13	Me	Me	5m	66	4/1	86/44
14	<i>i</i> -Pr	Me	5n	72	2/1	87/—

^a Unless otherwise stated, reactions were performed with **1** (0.11 mmol), **3** (0.10 mmol) and 5 mol% of catalyst in toluene (1.0 mL) at room temperature.

^b Measured by analysis of crude ¹H NMR. ^c Determined by chiral HPLC.

图2 产物 **5j** 的绝对构型Figure 2 Determination of absolute configuration of product **5j**

饱和亚胺共轭加成反应。吲哚磺酰化物与甘氨酸亚胺叔丁酯反应, 以最高 95% 的产率和 95% ee 生成顺式异构体为主的 β-取代色氨酸衍生物, 最高非对映选择性为 5 : 1。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 使用 Bruker AVANCE-400 光谱仪记录, TMS 作为内标, CDCl_3 作溶剂. MS(ESI)和 HRMS 分别使用 Waters ZQ2000 和 Bruker APEX IV 检测. 使用烟台江友硅胶公司薄层色谱板监测反应, 通过青岛海浪公司硅胶(200~300 目)制备柱色谱分离纯化产物. 液相色谱用正己烷和异丙醇为色谱级. 除特殊说明外, 所用试剂均为国产分析纯溶剂按照常规方法处理.

3.2 相转移催化不对称共轭加成一般反应步骤

在干燥反应试管中加入化合物 **3** (29.5 mg, 0.1 mmol), $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (120 mg 每 0.1 mmol), 相转移催化剂 (0.005 mmol, 5 mmol%), 化合物 **1** (0.11 mmol), 甲苯 (1 mL), 置于室温反应直到原料基本反应完全 (反应时间 24~48 h). 然后加入水 (10 mL) 淬灭反应, 乙醚 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 再用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 浓缩有机溶剂, 残余物 (^1H NMR 检测非对映异构体比例) 通过 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1~5:1 作洗脱液柱层析纯化, 得到不对称共轭加成产物.

3-苯基-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5a**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 85~88 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[11] m.p. 83~85 $^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 175.7$ (c 0.09, CHCl_3); $dr = 2/1$; $ee(\text{syn}) = 88\%$, $ee(\text{anti}) = 39\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.58 (br, 2H), 6.88~6.92 (m, 1H), 7.01~7.05 (m, 1H), 7.10~7.21 (m, 5H), 7.30~7.43 (m, 8H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 27.3, 46.8, 70.4, 80.3, 109.9, 111.4, 119.0, 120.1, 120.5, 126.0, 127.7, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.0, 129.5, 130.0, 132.3, 135.1, 136.4, 139.6, 141.8, 170.5, 170.6; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol}) = 1\%$, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 27.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 50.3$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 44.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 47.0$ min.

3-苯基-3-(β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5b**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 133~135 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[11] m.p. 133~135 $^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 89.7$ (c 0.16, CHCl_3); $dr = 1.7/1$; $ee(\text{syn}) = 66\%$, $ee(\text{anti}) = 50\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (s, 9H), 4.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.60 (br, 2H), 6.99~7.03 (m, 2H), 7.10~7.20 (m, 4H), 7.30~7.32 (m, 4H), 7.36~7.45 (m, 4H), 7.55~7.58 (m, 2H), 7.95 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 27.3, 46.8, 70.4, 80.3, 110.0, 111.5, 119.0,

120.1, 120.5, 126.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.9, 129.5, 130.0, 132.3, 135.2, 136.4, 139.6, 141.8, 170.5; HPLC [AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol}) = 1\%$, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 12.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 21.2$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 15.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 29.2$ min.

3-(4-氟代苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5c**): 白色固体, 产率 99%. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 189.7$ (c 0.07, CHCl_3); $dr = 1.5/1$; $ee(\text{syn}) = 90\%$, $ee(\text{anti}) = 53\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 4.99~5.00 (m, 2H), 6.62 (br, 2H), 6.88~6.93 (m, 3H), 7.03~7.11 (m, 2H), 7.21~7.23 (m, 1H), 7.32~7.46 (m, 8H), 7.64~7.66 (m, 2H), 7.83 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 27.3, 46.0, 70.3, 80.4, 110.1, 111.2, 114.3, 114.5, 119.1, 119.9, 120.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.9, 130.2, 130.8, 130.9, 132.4, 135.1, 136.3, 137.6, 139.4, 160.1, 162.5, 170.5, 170.7; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol}) = 2\%$, 0.5 mL/min, $\lambda = 250$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 25.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 38.3$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 35.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 39.7$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 533.2599, found 533.2605.

3-(4-硝基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5d**): 浅黄色固体, 产率 83%. m.p. 168~169 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 100.2$ (c 0.16, CHCl_3); $dr = 1/1$; $ee(\text{syn}) = 57\%$, $ee(\text{anti}) = 23\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 4.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.45 (br, 2H), 6.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96~7.04 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23~7.27 (m, 2H), 7.30~7.36 (m, 2H), 7.45~7.50 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 27.8, 45.5, 68.6, 81.6, 102.5, 110.1, 119.1, 119.3, 120.9, 123.2, 127.4, 127.8, 127.8, 128.1, 128.2, 128.8, 129.1, 130.1, 132.8, 135.1, 135.3, 139.4, 146.0, 150.3, 170.2, 170.6. HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol}) = 1\%$, 1.0 mL/min, 230 nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 35.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 63.1$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 57.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 66.8$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 560.2544, found 560.2552.

3-(4-甲氧基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5e**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 121~122 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 187.1$ (c 0.11, CHCl_3); $dr = 2/1$; $ee(\text{syn}) = 91.5\%$, $ee(\text{anti}) = 42\%$. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : 0.98 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.96 (d, $J=10$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.62 (br, 2H), 6.69~6.92 (m, 3H), 7.01~7.22 (m, 3H), 7.25~7.45 (m, 8H), 7.64~7.66 (m, 2H), 7.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 27.3, 45.9, 55.2, 70.6, 80.2, 110.0, 111.6, 113.1, 119.0, 120.1, 120.4, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 129.0, 130.1, 130.4, 132.2, 134.0, 135.1, 136.4, 139.6, 157.8, 170.5, 170.7; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=1\%$, 1.0 mL/min, 230 nm, 25 $^\circ\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=27.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=45.6$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=34.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=40.3$ min.

3-(4-甲基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5f**): 白色固体, 产率 83%. $dr=1.5/1$; $ee(\text{syn})=90\%$, $ee(\text{anti})=47\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.66 (br, 2H), 6.87~6.91 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00~7.04 (m, 1H), 7.11~7.24 (m, 4H), 7.30~7.44 (m, 6H), 7.62~7.65 (m, 2H), 7.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 21.0, 27.3, 46.4, 70.4, 80.2, 109.9, 111.7, 119.0, 120.1, 120.4, 127.7, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 129.3, 130.0, 132.2, 135.1, 135.3, 136.4, 138.7, 139.7, 170.4, 170.7; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=1\%$, 1.0 mL/min, 230 nm, 25 $^\circ\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=29.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=45.5$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=36.0$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=38.9$ min.

3-(3-甲基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5g**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 94~95 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+94.7$ (c 0.16, CHCl_3); $dr=1.5/1$; $ee(\text{syn})=89\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.97 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.61 (br, 2H), 6.89~7.05 (m, 4H), 7.13~7.22 (m, 4H), 7.30~7.46 (m, 6H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 21.4, 27.3, 46.9, 70.4, 80.3, 110.0, 111.5, 119.0, 120.1, 120.4, 126.4, 126.7, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 129.0, 130.0, 130.4, 132.2, 135.2, 136.4, 137.0, 139.6, 141.6, 170.5, 170.6; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=2\%$, 1 mL/min, $\lambda=230$ nm, 25 $^\circ\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=12.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=21.2$ min. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 529.2850, found 529.2845.

3-(3-硝基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)

丙酸叔丁酯(**5h**): 浅黄色固体, 产率 83%. m.p. 173~175 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+79.7$ (c 0.27, CHCl_3); $dr=1.5:1$; $ee(\text{syn})=77\%$, $ee(\text{anti})=61\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 4.99 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.61 (br, 2H), 6.90~6.94 (m, 1H), 7.04~7.12 (m, 2H), 7.23~7.25 (m, 1H), 7.30~7.45 (m, 7H), 7.61~8.01 (m, 5H), 8.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.6, 27.4, 46.2, 69.5, 80.9, 110.2, 110.3, 119.3, 119.5, 121.0, 121.1, 124.3, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 128.6, 128.9, 130.4, 132.5, 135.1, 135.8, 136.0, 139.0, 144.2, 147.8, 170.1, 171.2; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=10\%$, 0.5 mL/min, $\lambda=230$ nm, 25 $^\circ\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=16.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=29.7$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=17.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=22.9$ min.

3-(2-甲基苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5i**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 108~109 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+160.1$ (c 0.23, CHCl_3); $dr=3:1$; $ee(\text{syn})=79\%$, $ee(\text{anti})=5\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.57 (br, 1H), 6.95 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.01~7.10 (m, 4H), 7.24~7.39 (m, 7H), 7.58 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.7, 20.4, 27.5, 42.5, 70.4, 80.5, 109.9, 111.0, 119.0, 119.4, 120.5, 125.5, 125.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 128.9, 129.1, 129.9, 130.0, 132.4, 134.9, 136.1, 137.0, 140.0, 140.4, 170.2, 170.7; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=0.8\%$, 1 mL/min, $\lambda=230$ nm, 25 $^\circ\text{C}$] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=19.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=29.9$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=24.0$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=27.2$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 529.2890, found 529.2850.

3-(2-溴代苯基)-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5j**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 183~185 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+100.8$ (c 0.13, CHCl_3); $dr=5/1$; $ee(\text{syn})=95\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 4.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.60 (br, 2H), 6.88~7.20 (m, 5H), 7.22~7.50 (m, 7H), 7.52~7.72 (m, 4H), 8.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.9, 27.5, 45.7, 70.0, 80.8, 110.0, 110.3, 119.1, 119.5, 120.5, 125.6, 127.0, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 129.1, 130.0, 131.0, 132.8, 132.9, 135.0, 136.0, 139.5, 141.5, 170.2, 170.6; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=2\%$, 0.5 mL/min, $\lambda=$

230 nm, 25 °C] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=29.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=34.5$ min.

3-(α -甲基- β -吡啶)-3-(α -呋喃)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5k**): 白色固体, 产率 92%. $dr=2/1$; $ee(\text{syn})=83\%$, $ee(\text{anti})=23\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 4.90 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.24~6.27 (m, 2H), 6.80~6.90 (m, 3H), 7.00~7.05 (m, 1H), 7.18~7.24 (m, 3H), 7.31~7.44 (m, 6H), 7.64~7.66 (m, 2H), 7.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.2, 27.4, 40.4, 69.2, 80.5, 107.4, 109.2, 109.8, 110.1, 119.0, 119.6, 120.7, 127.9, 127.9, 128.1, 128.1, 128.3, 129.0, 130.1, 132.4, 135.0, 136.3, 139.8, 141.0, 154.8, 170.1, 170.9; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=1\%$, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 °C] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=44.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=63.4$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=57.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=67.1$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 505.2486, found 505.2480.

3-环己基-3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丙酸叔丁酯(**5l**): 白色固体, 产率 74%. $dr=9:1$; $ee(\text{syn})=85\%$, $ee(\text{anti})=21\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (s, 9H), 0.99~1.02 (m, 4H), 1.29~1.64 (m, 5H), 1.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.64 (dd, $J=4.0$, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.95~7.01 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.74~7.50 (m, 6H), 7.76~7.79 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.5, 26.2, 26.6, 26.9, 27.1, 29.7, 32.3, 39.8, 47.5, 68.0, 79.7, 109.7, 110.1, 118.4, 120.0, 121.8, 128.0, 128.1, 128.4, 128.6, 129.1, 130.1, 133.2, 135.2, 136.6, 139.9, 170.1, 171.3; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=1\%$, 1 mL/min, $\lambda=250$ nm, 25 °C] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=14.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=27.1$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=11.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=16.8$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 521.3163, found 521.3155.

3-(α -甲基- β -吡啶)-2-(二苯基碳亚胺)丁酸叔丁酯(**5m**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 134~136 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+103.0$ (c 0.10, CHCl_3); $dr=4/1$; $ee(\text{syn})=86\%$, $ee(\text{anti})=44\%$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.83~3.87 (m, 1H), 4.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.82~6.86 (m, 1H), 6.99~7.04 (m, 4H), 7.09~7.10 (m, 1H), 7.35~7.46 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.77~7.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.3, 17.1, 27.5, 35.3, 71.0, 80.0, 110.0, 113.0, 118.6, 119.4, 120.3, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 129.0, 130.1,

131.2, 135.2, 136.8, 139.6, 170.2, 171.0; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=2\%$, 0.5 mL/min, $\lambda=230$ nm, 25 °C] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=25.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=28.0$ min; for *anti* isomer, $t_{\text{R}}(\text{minor})=20.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{major})=31.0$ min; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 453.2537, found 453.2522.

5n: 白色固体, 产率 72%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+92.2$ (c 0.09, CHCl_3); $dr=2:1$; $ee(\text{syn})=87\%$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.65 (dd, $J=4.6$, 9.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.77~6.79 (m, 1H), 6.95~7.04 (m, 2H), 7.18 (br, 3H), 7.36~7.49 (m, 6H), 7.78~7.79 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.4, 19.8, 22.0, 27.1, 29.5, 47.9, 68.6, 79.6, 109.7, 118.4, 120.0, 121.7, 128.0, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 129.0, 130.1, 133.3, 135.3, 136.6, 139.8, 170.0, 171.3; HPLC [Chiralcel AD-H, $V(\text{hexane})/V(i\text{-propanol})=1\%$, 1 mL/min, $\lambda=250$ nm, 25 °C] for *syn* isomer, $t_{\text{R}}(\text{major})=15.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=18.7$ min.

References

- [1] For reviews on phase-transfer catalysis, see
(a) Dehmlo, E. V.; Dehmlo, S. S. In *Phase Transfer Catalysis*, 3rd ed., VCH, Weinheim, **1993**.
(b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. In *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**.
(c) Sasson, Y.; Neumann, R. *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*, Blackie Academic & Professional, London, **1997**.
(d) Halpern, M. E. *Phase-Transfer Catalysis; ACS Symposium Series 659*, American Chemical Society, Washington DC, **1997**.
For recent reviews on asymmetric phase-transfer catalysis, see
(e) O'Donnell, M. J. *Aldrichim. Acta* **2001**, 34, 3.
(f) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3013.
(g) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506.
(h) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 518.
(i) Vachon, J.; Lacour, J. *Chimia* **2006**, 60, 266.
(j) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4222.
(k) Ooi, T.; Maruoka, K. *Aldrichim. Acta* **2007**, 40, 77.
(l) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656.
(m) Maruoka, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 679.
(n) Jew, S.-S.; Park, H.-G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090.
- [2] Selected recent reviews about asymmetric conjugate additions:
(a) Christoffers, J.; Korpelly, 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.
- [3] For selected examples, see:
(a) Bandar, J. S.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5552.
(b) Ma, T.; Fu, X.; Kee, C. W.; Zong, L.; Pan, W.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2828.

- (c) Hu, M.-Q.; Wang, L.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Zhang, X.-L.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2011**, 1631.
- [4] (a) Thirupathi, P.; Neupane, L. N.; Lee, K. H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7301.
(b) Thirupathi, P.; Kim, S. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7755.
- [5] Jing, L.; Wei, J.; Zhou, L.; Huang, Z.; Li, Z.; Wu, D.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10955.
- [6] Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707.
- [7] (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.
- [8] Palmieri, A.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1863.
- [9] (a) Hamaker, L. K.; Cook, J. M. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 9, Ed.: Pelletiers, S. W., Elsevier Science, New York, **1995**, p. 23.
(b) Lounasmaa, M.; Hanhinen, P.; Westersund, M. In *Alkaloids*, Vol. 52, Ed.: Cordell, G. A., Academic, San Diego, CA, **1999**, p 103.
- [10] (a) Huang, Z.; He, Y. B.; Raynor, K.; Tallent, M.; Reisine, T.; Goodman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9390.
(b) Haskell-Luevano, C.; Boteju, L. W.; Miwa, H.; Dickinson, C.; Gantz, I.; Yamada, T.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4720.
(c) Haskell-Luevano, C.; Toth, K.; Boteju, L.; Job, C.; Castrucci, A. M. de L.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2740.
(d) Bonner, G. G.; Davis, P.; Stropova, D.; Edsall, S.; Yamamura, H. I.; Porreca, F.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 569.
- [11] Zheng, B.-H.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1688.
- [12] Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173.
- [13] (a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Güler, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6703.
(b) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362.
(c) Huang, Z. -Z.; Kang, Y. - B.; Zhou, J.; Ye, M. -C.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677.
(d) Flanagan, S. P.; Guiry, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2125.

(Li, L.; Fan, Y.)