Ni-DBFOX/Ph 催化 *N*- α,β -不饱和酰基吡唑与 *C,N*-二芳基硝酮的不对称 1,3-偶极环加成反应

刘迅绅 李美美 由 君* 刘 波*

(哈尔滨理工大学化学与环境工程学院 绿色化工技术黑龙江省高校重点实验室 哈尔滨 150040)

摘要 报道了(*R,R*)-4,6-二苯并呋喃二基-2,2'-双-4-苯基噁唑啉镍(Ni-DBFOX)型手性催化剂催化 *N*- α,β -不饱和酰基吡唑与 *C,N*-二芳基硝酮的不对称 1,3-偶极环加成反应. 研究表明, 在 10% 催化剂存在下, 反应的区域选择性为 95 : 5, *endo/exo* 选择性为 99 : 1, *ee* 值达到 90% 以上. 对烯烃、硝酮结构、金属盐种类以及催化剂用量对反应的立体选择性影响进行了讨论.

关键词 不对称催化; 1,3-偶极环加成反应; DBFOX/Ph; *C,N*-二芳基硝酮; *N*- α,β -不饱和酰基吡唑; 对映体选择性

Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of *C,N*-Diarylnitrone with *N*- α,β -Unsaturated Acylpyrazoles Catalyzed by Ni-DBFOX/Ph

Liu, Xunshen Li, Meimei You, Jun* Liu, Bo*

(Key Laboratory of Green Chemical Engineering and Technology of College of Heilongjiang Province, College of Chemical and Environmental Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040)

Abstract Using (*R,R*)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline)-Ni (Ni-DBFOX) as the catalyst, asymmetric catalytic 3-dipolar cycloaddition reactions between *N*- α,β -unsaturated acylpyrazoles and *C,N*-diarylnitrone have been developed with 95% regioselectivity and an *endo/exo* ratio of 99 : 1 with >90% *ee* of the *endo*-diastereomer. Influence of olefins, nitrone structure, metal type and amount of catalyst on the reaction stereoselectivity was also carefully discussed.

Keywords asymmetric catalysis; 1,3-dipolar cycloaddition; DBFOX/Ph; *C,N*-diarylnitrone; *N*- α,β -unsaturated acylpyrazoles; enantioselectivity

1,3-偶极环加成反应是合成含五元杂环化合物的常用方法, 目前被广泛用于天然产物的合成和药物研发^[1-5]. 1,3-偶极环加成反应涉及区域选择性、非对映体及对映体选择性^[6], 如何高选择性地得到单一的目标产物是此反应的研究热点. 目前, 已经有大量的用于催化各类 1,3-偶极环加成反应的路易斯酸^[7,8]和手性金属络合物^[9-11]被研究.

在文献报道的众多手性配体中, 1998 年 Kanemasa 等^[12]发现的二苯并呋喃-2,2'-双噁唑啉(DBFOX/Ph)型配体(**1**, 图 1)是目前催化不对称 1,3-偶极环加成反应效果最好的催化剂之一. 从各种手性金属络合物催化反应的实例分析, 烯烃分子中含有噁唑烷酮这类与催化剂具有

良好配位能力的杂环取代基是获得高 *ee* 值的关键^[13-15].

1997 年, Kashima 等^[16]报道了含吡唑类杂环取代基的烯烃^[17-23]在 MgBr₂、ZnBr₂ 以及 LiBr 等金属盐存在下与硝酮的环加成反应, 得到了较好的区域选择性和非对映体选择性, 但没有得到对映体过量值(*ee*). 在本文中, 我们研究了手性 DBFOX/Ph 配体 **1** 的金属络合物催化上述反应的情况, 以考察含 1- α,β -不饱和酰基-3,5-二甲基吡唑在手性催化剂存在下环加成反应的立体选择性. 研究结果表明, 在手性 DBFOX/Ph 金属络合物存在下, 该反应有非常好的立体选择性, 可以得到 *ee* 值高达 90% 以上的环加成反应产物.

* Corresponding author. E-mail: youjunjun@126.com

Received August 23, 2016; revised September 13, 2016; published online September 19, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21506043) and the Innovative Research Team Foundation of Green Chemical Technology in the University of Heilongjiang Province (No. 2014TD007).

国家自然科学基金(No. 21506043)和黑龙江省绿色化工技术创新团队(No. 2014TD007)资助项目.

图1 二苯并呋喃-2,2'-双噁唑啉(DBFOX/Ph)型配体
Figure 1 Chiral ligand DBFOX/Ph

1 结果与讨论

1- α,β -不饱和酰基-3,5-二甲基吡唑(2)与二芳基硝酮(3)的环加成反应如 Eq. 1 所示, 它包括区域选择性、*exo/endo* 及对映异构体选择性, 在没有催化剂存在的情况下, 共有 8 种产物生成。

在过渡金属盐催化剂存在下, 上述 1,3-偶极环加成反应的速度和选择性有明显改善。1-丙烯酰基-3,5-二甲

基吡唑(2a)与二苯基硝酮(3a)的环加成反应在不加入催化剂时, 室温反应 24 h 转化率仅为 50%, 且不具有任何的选择性(表 1, Entry 1)。加入 10 mol% 的高氯酸镍为催化剂, 室温下反应 10 min 转化率达到 100%, 得到外消旋的 4-位甲酰基吡唑取代的异噁唑产物, 且 *exo* 选择性达到 90%(表 1, Entry 2)。继续延长反应时间至 12 h(表 1, Entry 3), 产物与反应体系中的异丙醇发生亲核取代反应, 生成副产物异丙酯 *exo-6a*^[24], 在此后的实验中也得到了类似化合物 *exo-6b*(表 2, Entry 3)。

手性配体与过渡金属盐同时使用可以使反应的对映异构体选择性得到极大改善。表 1 给出了手性配体 1 不同添加量时 2a 与 3a 反应的结果。手性配体 1 和高氯酸镍加入 1 mol% 时(表 1, Entry 4), 产物的 *ee* 值达到 80%, 但区域选择性与单用高氯酸镍时相比有所降低, 4-位取代异构体为 80%, *exo* 选择性为 92%。由于金属

表1 催化反应的条件筛选^a
Table 1 Screening of catalytic reaction

Entry	Metal	Amount ^b /mol%	<i>t</i> /°C	Time/h	4 : 5 ^c	<i>exo-4</i> : <i>endo-4</i> ^c	<i>ee</i> ^e / % of <i>exo-4</i>
1	—	—	20	24	50 : 50	50 : 50	0
2	Ni(ClO ₄) ₂	10 ^d	20	0.167	100 : 0	90 : 10	0
3 ^e	Ni(ClO ₄) ₂	10 ^d	20	12	—	—	—
4	Ni(ClO ₄) ₂	1	20	10	80 : 20	92 : 8	80
5	Ni(ClO ₄) ₂	2	20	10	90 : 10	97 : 3	87
6	Ni(ClO ₄) ₂	5	20	6	90 : 10	98 : 2	89
7	Ni(ClO ₄) ₂	10	20	4	95 : 5	98 : 2	90
8	Ni(ClO ₄) ₂	20	20	4	95 : 5	99 : 1	90
9	Zn(CF ₃ SO ₃) ₂	10	20	8	85 : 15	97 : 3	85
10	Mg(ClO ₄) ₂	10	20	8	90 : 10	98 : 2	55
11	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	10	20	8	100 : 0	85 : 15	0
12	Pd(CH ₃ COO) ₂	10	20	8	15 : 85	37 : 63	0
13	Ni(ClO ₄) ₂	10	0	16	95 : 5	99 : 1	91
14	Zn(CF ₃ SO ₃) ₂	10	0	24	90 : 10	98 : 2	87

^a Reaction conditions: 2a (0.4 mol) and 3a (0.4 mol) in solvent (CH₂Cl₂ 3.3 mL, *i*-PrOH 0.3 mL). Conversion rate for Entries 2~14 are greater than 99% and only Entry 1 is 50%; ^b Add the same amount of 1 and metal salt; ^c The 4 : 5 and *endo-4* : *exo-4* ratios were determined by preparative thin layer chromatography and HPLC; ^d Only adding metal salt Ni(ClO₄)₂·6H₂O; ^e The product is compound 6.

离子是以配合物的形式存在的, 所以反应速度大大降低, 室温反应 10 h 转化率才达到与单用高氯酸镍催化剂时的水平. 随手性配体 **1** 投入量的增加, 反应的对映异构体选择性随之增加, 产物的 *ee* 值由添加量为 1 mol% 时的 80% 增加到添加量为 10 mol% 的 90% (表 1, Entries 4~7). 继续增加手性配体 **1** 的添加量至 20 mol%, 产物的 *ee* 值没有明显变化.

手性金属配合物催化剂的加入量对反应时间、区域选择性、*exo/endo* 选择性均有正面影响. 反应时间从添加 1 mol% 时的 10 h 减小至 4 h, 4-位取代产物选择性由 80% 增加到 95%, 而 *exo* 选择性提高至 99%. 比较表 1 中 Entries 7 和 8 可知, 在手性配体 **1** 的加入量达到 10 mol% 以后, 继续增大加入量对反应几乎没有影响.

除 Ni 之外, 本文还考察了 Zn、Mg、Cu 以及 Pd 等四种金属离子与手性配体 **1** 的配合物催化上述反应的性能 (表 1, Entries 9~12). 结果表明, Zn 配合物具有与 Ni 配合物相近的催化性能, 4-位取代产物的选择性和 *exo* 选择性分别为 85% 和 97%, *ee* 值为 85% (表 1, Entry 9). Mg 和 Cu 配合物的区域选择性和 *endo/exo* 选择性与 Ni 配合物基本相当或略有提高, 但 *ee* 值却有较大幅度的降低. Mg 配合物催化反应时, 产物的 *ee* 值仅有 55% (表 1, Entry 10), 而 Cu 配合物催化反应时, 尽管区域选择性达到专一的程度, 却只能得到外消旋的产物 (表 1, Entry 11). 比较特殊的是 Pd 配合物, 它表现出了与前述各种金属离子配合物完全不同的区域选择性和 *endo/exo* 选择性, 产物以 5-位取代异构体为主, 而 *endo/exo* 选择性上也表现出了完全相反的结果 (表 1, Entry 12).

反应温度对反应的立体选择性的影响较小 (表 1, Entries 13~14), 与 20 °C 条件下的反应结果相比, Ni 配合物在 0 °C 条件下催化反应的区域选择性、*exo* 选择性以及 *ee* 值分别为 95%、99% 和 91% (表 1, Entry 13), 而 Zn 配合物为催化剂时分别为 90%、98% 和 87% (表 1, Entry 14). Ni 配合物仅使反应的对映异构体选择性提高 1%, 而 Zn 配合物的各种立体选择性也仅有小幅度的提高, 但是反应时间却大幅增加, 两种配合物的反应时间均增加了 3 倍.

值得注意的是, 反应过程中投料顺序对 *ee* 值有较大的影响, 此反应是原位反应, 需先将配体与金属络合后再加入烯烃, 然后室温下搅拌约 30 min, 使烯烃与催化剂配位, 再缓慢滴加事先溶于 CH₂Cl₂ 的硝酮溶液, 如果同时投入烯烃和硝酮, 则主要产物 *exo-4a* 的 *ee* 值下降至 80%.

为考察不同分子结构的硝酮对 1,3-偶极环加成反应立体选择性的影响, 选取了 10 种硝酮在手性金属配合物存在下与 **2a** 或 **2a'** 反应, 结果如表 2 所示. 1-(2-萘

基)-2-苯基硝酮(**3b**)与 **2a** 在没有催化剂存在下反应结果与二苯基硝酮(**3a**)与 **2a** 的反应结果类似, 仅有一定程度的区域选择性 (表 2, Entry 1). 加入 Ni(ClO₄)₂ 为催化剂后, 反应有良好的区域选择性和 *endo/exo* 选择性, 且反应时间大大缩短 (表 2, Entry 2).

表 2 不同取代基的硝酮和烯烃对反应立体选择性的影响^a

Table 2 Effect of different structures of nitrones and olefins on reaction stereoselectivity

Entry	3	Amount/ mol%	Time/ h	4 : 5	<i>exo-4</i> : <i>endo-4</i> ^b	<i>ee</i> ^b / % of <i>exo-4</i>
1	3b	—	24	70 : 30	50 : 50	0
2	3b	10 ^c	0.167	100 : 0	90 : 10	0
3 ^d	3b	10 ^c	12	—	—	—
4	3b	2	10	95 : 5	>99	91
5	3b	10	4	97 : 3	>99	94
6	3c	10	4	80 : 20	>99	20
7	3d	10	4	90 : 10	>99	94
8	3e	10	4	>99	>99	93
9	3f	10	4	95 : 5	>99	>99
10	3g	10	4	95 : 5	98 : 2	85
11	3h	10	4	95 : 5	>99	90
12	3i	10	4	90 : 10	97 : 3	82
13	3j	10	4	95 : 5	>99	94
14	3k	10	4	95 : 5	>99	93
15 ^e	3a	10	12	95 : 5	97 : 3	67

^aReaction conditions: **1** (0.04 mol), Ni(ClO₄)₂·6H₂O (0.04 mol), 4 Å MS (200 mg), **2a** (0.4 mol) and **3** (0.4 mol) in dry solvent (CH₂Cl₂ 3.3 mL, *i*-PrOH 0.3 mL). All of the conversion rate are better than 99%; ^bThe 4 : 5 and *endo-4* : *exo-4* ratios were determined by Preparative thin layer chromatography and HPLC, *ee* was determined by column chromatography and HPLC; ^cOnly adding metal salt Ni(ClO₄)₂·6H₂O; ^dThe product is compound **6**; ^eOlefin is **2a'**.

加入 2 mol% 的 Ni 配合物时, 反应的立体选择性有极大地提高, *exo* 异构体选择性 99% 以上, *ee* 值达到 91% (表 2, Entry 4), Ni 配合物的加入量增加到 10 mol% 时 *ee* 值随之提升至 94% (表 2, Entry 5), 反应时间也缩短至 4 h.

值得注意的是 1-(1-萘基)-2-苯基硝酮(**3c**)和 **3b** 均是萘环取代硝酮, 但是由于其取代位置不同造成区域选择性和 *ee* 值均有很大的差别, 在相同的反应条件下, **2a** 与 **3c** 的反应产物 4-位取代异构体选择性仅为 80%, *ee* 值为 20% (表 2, Entry 6), 而 **2a** 与 **3b** 的反应产物分别为 97% 和 94%. 合理的解释应该是 **3c** 中的萘基具有更大的空间位阻, 降低了硝酮与催化剂间的相互作用, 因而导致较差的立体选择性.

硝酮的苯环上有取代基时, 取代基的电子效应和空间效应对反应的立体选择性有一定影响. 1-(4-氯苯基)-2-苯基硝酮(**3d**)与 **2a** 反应, 其立体选择性与 **3a** 的反应相近 (表 2, Entry 7), 显然因为 4-位取代的氯原子的电子效应及空间效应均较弱. 当取代基换成电子效应较强的甲氧基或硝基时, 取代基效应就比较明显了. 1-(3-甲

氧基苯基)-2-苯基硝酮(**3f**)与 **2a** 反应, 产物的 *ee* 值可以达 99%以上(表 2, Entry 9); 而对位甲氧基取代的 **3g** 与 **2a** 反应时, *ee* 值却降至 85%(表 2, Entry 10). 当对位的取代基换成吸电子的硝基(**3j**)时, 产物的 *ee* 值达 94%(表 2, Entry 13), 而 1-(3-硝基苯基)-2-苯基硝酮(**3i**)与 **2a** 反应时, *ee* 值又降至 82%(表 2, Entry 12).

当甲氧基或者硝基处于邻位时, 取代基效应较小, 反应产物的立体选择性与没有取代基时相近. **3e** 与 **2a** 反应, 产物的 *ee* 值为 93%(表 2, Entry 8); **3h** 与 **2a** 反应, 产物的 *ee* 值为 90%(表 2, Entry 11). 区域选择性和 *exo/endo* 选择性也与 **3a** 与 **2a** 反应相近.

将 1-丙烯酰基-3,5-二甲基吡啶(**2a**)换成 1-丁烯酰基-3,5-二甲基吡啶 **2a'**与 **3a** 反应, 产物的区域选择性、*endo/exo* 选择性与(**2a**)相近, 但是 *ee* 值为 67%(表 2, Entry 15), 远低于 **2a** 与 **3a** 反应产物的 *ee* 值. 显然, 端位有取代基的烯烃由于空间位阻增大, 不利于反应的立体选择性.

2 结论

二苯并呋喃-2,2'-双噁唑啉(DBFOX/Ph, **1**)是一种对缺电子烯烃 **2** 与硝酮 **3** 的 1,3-偶极环加成反应具有良好催化作用的手性配体. 10 mol% Ni-DBFOX/Ph 配合物为催化剂时, **2a** 与多种二芳基硝酮在室温下反应可以得到高立体选择性的产物, 大多数反应产物的 *ee* 值可达 90%以上, 有些产物的 *ee* 值可达 99%.

研究表明, 硝酮芳环上的取代基电子效应及取代基位置对反应的立体选择性有较大影响. 间位供电子基和对位吸电子基有利于立体选择性, 间位吸电子基和对位供电子基不利于反应的立体选择性, 邻位取代影响较小. 另外, 更换配合物金属离子以及烯烃双键上增加取代基均不利于反应的立体选择性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Bruker AVANCE-300 MHz 核磁共振谱仪测定, 溶剂为 CDCl_3 ; 高效液相色谱(日本日立公司 L-7000), 配有 AD-H (4.6 mm $\times$ 250 mm)、OD-H (4.6 mm $\times$ 250 mm)、ID-H (4.6 mm $\times$ 250 mm)手性柱; 高分辨质谱用 Thermo Q ExactiveOrbitrap 检测; 红外光谱用 Avatar 370 FT-IR 型红外光谱仪(KBr 涂膜法)测得. 所用的药品和试剂均为市售的分析纯.

3.2 实验方法

取 **1** (19.5 mg, 0.04 mmol), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (14.2 mg, 0.04 mmol)在氮气保护下加入 10 mL 圆底烧瓶中, 分别量取干燥 CH_2Cl_2 (1.5 mL)和 *i*-PrOH (0.3 mL)注入体

系, 加入 4 Å MS (200 mg), 抽换氮气三次, 室温下搅拌 30 min. 取 **2** (60 mg, 0.4 mmol)用 CH_2Cl_2 (0.9 mL)溶解后注入体系, 室温下搅拌 1 h. 取 **3a**~**3k** (0.4 mmol)用 CH_2Cl_2 (0.9 mL)溶解后逐滴加入体系约 20 min, 室温下搅拌 4 h. 加入甲醇, 猝灭反应, 用 2 mm 硅胶柱滤去 4 Å MS 后, 取部分液体进行制备薄层分离, 得 4 位产物和 5 位产物的混合物. 剩余部分进行柱层析分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1]得化合物 *exo*-**4**.

1-(2-萘基)-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo*-**4b**): 得 127 mg, 无色油状液体, 产率 80%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.18 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.27~4.35 (m, 1H), 4.76~4.86 (m, 2H), 5.49~5.51 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.98 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.09~7.12 (m, 2H), 7.23~7.28 (m, 2H), 7.49~7.52 (m, 2H), 7.76 (dd, *J*=8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.85~7.92 (m, 3H), 8.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.4, 59.7, 70.2, 71.1, 111.6, 115.4, 122.2, 124.9, 125.9, 126.0, 126.3, 127.7, 128.0, 128.9, 133.0, 133.4, 138.9, 144.5, 150.7, 152.7, 170.6; IR (KBr) ν : 3100, 3060, 2926, 2865, 1723, 1596, 1583, 1486, 1388, 1367, 1337, 1322, 1253, 1010, 964, 849, 817 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 398.18685, found 398.18515. HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH (*V*:*V*=99:1), flow rate=0.8 mL/min]: t_{minor} =34.13 min, t_{major} =38.47 min.

1-(1-萘基)-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo*-**4c**): 得 111 mg, 无色油状液体, 产率 70%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.14 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.37 (dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.71~4.77 (m, 1H), 4.88 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.53~7.61 (m, 3H), 7.87 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.4, 55.3, 59.7, 70.2, 71.2, 105.8, 111.6, 115.5, 119.1, 122.2, 125.5, 125.8, 127.7, 128.9, 128.9, 129.5, 134.2, 136.57, 144.5, 150.8, 152.7, 157.9, 170.7; IR (KBr) ν : 3058, 2965, 2927, 2874, 1936, 1720, 1597, 1489, 1379, 1360, 1319, 1256, 1065, 1028, 963, 910, 801, 777 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 398.18685, found 368.18655; HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH (*V*:*V*=99:1), flow rate=0.8 mL/min]: t_{minor} =11.71 min, t_{major} =14.01 min.

1-(4-氯)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo*-**4d**): 得 122 mg, 无色油状液体, 产率 80%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.22 (s, 3H), 2.52 (s, 3H),

4.28 (dd, $J=7.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.64~4.78 (m, 2H), 5.34 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.97~7.70 (m, 3H), 7.27 (dd, $J=8.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.7, 13.2, 58.6, 69.0, 69.1, 110.5, 114.3, 121.2, 127.4, 127.8, 127.9, 132.3, 139.0, 143.5, 149.3, 151.7, 169.3; IR (KBr) ν : 3062, 3034, 2962, 2928, 2875, 1723, 1597, 1586, 1489, 1452, 1410, 1382, 1359, 1337, 1257, 1090, 1027, 1014, 963, 913, 812, 759 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 382.13223, found 382.13214; HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{minor}}=21.20$ min, $t_{\text{major}}=22.93$ min.

1-(2-甲氧基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo-4e*): 得 130 mg, 无色油状液体, 产率 86%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.18 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.13 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.72~4.79 (m, 1H), 5.67 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.93~7.04 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.32 (m, 3H), 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.5, 55.0, 58.2, 67.0, 70.8, 110.0, 111.4, 114.4, 120.8, 121.4, 126.9, 128.4, 128.9, 130.1, 144.2, 150.8, 152.1, 156.2, 171.6; IR (KBr) ν : 3039, 2925, 2872, 2831, 1729, 1601, 1585, 1490, 1377, 1338, 1238, 1030, 963, 752 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 378.18177, found 378.18143; HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.9 mL/min]: $t_{\text{minor}}=13.63$ min, $t_{\text{major}}=19.17$ min.

1-(3-甲氧基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo-4f*): 得 128 mg, 无色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.23 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22~4.33 (m, 1H), 4.70~4.81 (m, 2H), 5.37 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.86~6.89 (m, 1H), 6.98 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.20~7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.3, 55.3, 59.7, 70.2, 70.6, 111.6, 112.2, 113.3, 115.2, 119.2, 122.1, 128.8, 129.9, 143.3, 144.5, 150.7, 152.7, 160.1, 170.6; IR (KBr) ν : 3060, 2958, 2929, 2880, 1936, 1842, 1724, 1597, 1586, 1488, 1382, 1337, 1259, 1155, 1041, 967, 906, 759 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 378.18177, found 378.18158; HPLC analysis [OD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{major}}=14.22$ min.

1-(4-甲氧基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo-4g*): 得 125 mg, 无色油状液体, 产率

83%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.22 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.27 (m, $J=7.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.67~4.80 (m, 2H), 5.28 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.92~7.00 (m, 3H), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.23~7.29 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.3, 55.3, 59.6, 70.1, 70.6, 111.5, 114.2, 115.6, 122.2, 128.3, 128.8, 133.3, 144.5, 150.6, 152.6, 159.1, 170.7; IR (KBr) ν : 3096, 2949, 2925, 2896, 2859, 2831, 1722, 1584, 1511, 1486, 1390, 1336, 1246, 1169, 1033, 963, 849, 761 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 378.18177, found 378.18182; HPLC analysis [OD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{minor}}=20.33$ min, $t_{\text{major}}=17.00$ min.

1-(2-硝基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo-4h*): 得 133 mg, 无色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.27 (dd, $J=8.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.78~4.84 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.04 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.96~7.07 (m, 3H), 7.28~7.33 (m, 2H), 7.49 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.7, 14.4, 58.8, 67.6, 70.7, 111.6, 114.4, 122.0, 124.9, 128.5, 129.1, 129.8, 134.2, 137.9, 144.7, 147.3, 149.5, 152.5, 170.6; IR (KBr) ν : 3068, 3039, 2978, 2927, 2873, 1728, 1597, 1525, 1489, 1435, 1382, 1338, 1254, 1174, 1135, 1026, 962, 762 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.15628, found 393.15610; HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{minor}}=34.58$ min, $t_{\text{major}}=27.55$ min.

1-(3-硝基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡啶酰基)异噁唑啉(*exo-4i*): 得 123 mg, 无色油状液体, 产率 79%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.27 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.34~4.38 (m, 1H), 4.63~4.47 (m, 2H), 5.50 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.97~7.06 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.3, 59.4, 69.8, 70.2, 111.8, 115.1, 122.3, 122.5, 122.7, 129.0, 129.8, 133.2, 144.0, 144.7, 148.6, 149.9, 153.1, 169.9; IR (KBr) ν : 3068, 2962, 2925, 2864, 1724, 1585, 1529, 1488, 1382, 1351, 1258, 1025, 959, 906, 804, 759, 738 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.15628, found 393.15506; HPLC analysis [AD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{minor}}=26.10$ min, $t_{\text{major}}=28.57$

min.

1-(4-硝基)苯基-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡唑酰基)异噁唑啉(*exo-4j*): 得 133 mg, 无色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=7.9, 6.7$ Hz, 1H), 4.63~4.78 (m, 2H), 5.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.97~7.05 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.3, 59.7, 70.1, 111.8, 115.1, 122.5, 124.0, 127.9, 129.0, 144.7, 147.4, 149.1, 150.0, 153.1, 169.9; IR (KBr) ν : 3064, 2929, 2864, 1940, 1723, 1597, 1521, 1489, 1382, 1346, 1262, 1025, 959, 841, 763 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.15628, found 393.15604; HPLC analysis [OD-H, hexane/*i*-PrOH ($V:V=99:1$), flow rate=0.8 mL/min]: $t_{\text{minor}}=36.26$ min, $t_{\text{major}}=41.66$ min.

1-(6-甲氧基-2-萘基)-5-苯基-4-(3,5-二甲基-2-吡唑酰基)异噁唑啉(*exo-4k*): 得 143 mg, 无色油状液体, 产率 84%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.33~4.40 (m, 1H), 4.81~4.90 (m, 2H), 5.52 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.00 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15~7.32 (m, 6H), 7.76~7.85 (m, 3H), 8.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 14.4, 55.3, 59.7, 70.2, 71.2, 105.8, 111.6, 115.5, 119.1, 122.2, 125.5, 125.8, 127.7, 128.9, 128.9, 129.5, 134.2, 136.6, 144.5, 150.8, 152.7, 157.9, 170.7; IR (KBr) ν : 3061, 2968, 2933, 2861, 1732, 1607, 1585, 1484, 1389, 1331, 1266, 1216, 1165, 1031, 963, 857, 759 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 428.19742, found 428.19727; HPLC analysis [ID-H, hexane/EtOH/Diethylamine ($V:V:V=95:5:0.1$), flow rate=1.0 mL/min]: $t_{\text{minor}}=7.07$ min, $t_{\text{major}}=7.58$ min.

1-苯基-5-(2-萘基)-4-异噁唑啉甲酸异丙酯(*exo-6b*): 得 116 mg, 无色油状液体, 产率 80%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.22 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 3.64 (dd, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 4.37~4.49 (m, 2H), 4.99~5.11 (m, 1H), 5.21 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24~7.29 (m, 2H), 7.50~7.54 (m, 2H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.87~7.94 (m, 3H), 8.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.7, 58.8, 69.0, 69.2, 72.6, 115.2, 122.2, 124.5, 125.6, 126.1, 126.4, 127.7, 128.1, 128.9, 128.9, 133.0, 133.4, 138.7, 150.7,

170.5; IR (KBr) ν : 3057, 2980, 2934, 2875, 1728, 1598, 1488, 1450, 1374, 1237, 1182, 1106, 1031, 895, 819, 756 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 362.17562, found 362.17563.

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 以及 HPLC 等谱图数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Gothelf, K.-V.; Jørgensen, K.-A.; Benito, A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- [2] Padwa, A.; Pearson, W.-H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, **2003**, pp. 818~899.
- [3] Stanley, L.-M.; Sibi, M.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
- [4] Karanjule, N.-S.; Markad, S.-D.; Sharma, T.; Sabharwal, S.-G.; Puranik, V.-G.; Dhavale, D.-D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1356.
- [5] Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistrà, V.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Valveri, V.; Mastino, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696.
- [6] Houk, K.-N.; Sims, J.; Watts, C.-R.; Luskus, L.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7903.
- [7] Gothelf, K.-V.; Hazell, R.-G.; Jørgensen, R.-G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346.
- [8] Kagan, H.-B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
- [9] Seiji, I.; Yosuke, I.; Herman, S.-W.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2121.
- [10] You, J.; Liu, L.-X.; Liu, B.; Yu, Y.-C. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 131.
- [11] Banerjee, B.; Capps, S.-G.; Kang, J.; Robinson, J.-W.; Castle, S.-L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8973.
- [12] (a) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355.
(b) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Sakaguchi, S.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074.
- [13] Sakaguchi, Y.; Kuroono, N.; Yamauchi, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 808.
- [14] Sakakura, A.; Hori, M.; Fushimi, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550.
- [15] Hashimoto, Y.; Itoh, K.; Kakehi, A.; Shiro, M.; Suga, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6182.
- [16] Kashima, C.; Takahashi, K.; Fukuchi, I.; Fukusaka, K. *Heterocycles* **1997**, *44*, 289.
- [17] Sibi, M.; Soeta, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4522.
- [18] Zheng, Y.-Q.; Yao, Y.-Q.; Ye, L. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 973.
- [19] Zhang, J.-L.; Liu, X.-H.; Wang, R. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 4911.
- [20] Shen, X.-D.; Huo, H.-H.; Wang, C.-Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 9720.
- [21] Sibi, M.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064.
- [22] Dong, X.-Q.; Fang, X.; Tao, H.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7238.
- [23] Tyson, E.-L.; Farney, E.-P.; Yoon, T.-P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1110.
- [24] Jensen, K.-B.; Gothelf, K.-V.; Jørgensen, K.-V. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2039.

(Zhao, X.)