铜催化的立体选择性 Doyle-Kirmse 反应

盛哲^{a,b} 马明^b 彭玲玲^b 张志坤^b
褚长虎^{*a} 张艳^b 王剑波^{*b}

(^a 华东理工大学药学院 上海市新药设计重点实验室 上海 200237)

(^b 北京大学化学与分子工程学院 教育部生物有机与分子工程重点实验室 北京 100871)

摘要 以重氮化合物和烯丙基硫醚/炔丙基硫醚为反应底物, 通过手性辅基和大位阻配体的不对称双诱导策略, 高对映选择性地实现了经由铜卡宾产生硫叶立德的不对称[2,3]- σ 重排反应(Doyle-Kirmse 反应). 脱除手性辅基后反应最高可以得到 96% *ee* 对映选择性. 机理探究实验表明, 反应很可能经历了自由的叶立德重排过程. 该反应被进一步应用到含手性中心烯丙基硫醚的动力学拆分中.

关键词 重氮化合物; 卡宾; σ 迁移重排; 硫叶立德; 不对称催化; 手性拆分

Cu(I)-Catalyzed Stereoselective Doyle-Kirmse Reaction

Sheng, Zhe^{a,b} Ma, Ming^b Peng, Lingling^b Zhang, Zhikun^b
Chu, Changhu^{*a} Zhang, Yan^b Wang, Jianbo^{*b}

(^a Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract A highly stereoselective [2,3]- σ rearrangement of sulfur ylide derived from Cu(I) carbene and allyl/propargyl sulfides (Doyle-Kirmse reaction) is reported. High stereocontrol is achieved by a dual asymmetric induction approach which involves a chiral auxiliary on diazo substrate, and steric bulky ligand of the Cu(I) catalyst. From mechanistic study, we suggest the [2,3]- σ rearrangement process occurs through free sulfur ylide intermediate. The reaction was further applied in kinetic resolution of allyl sulfide with a chiral center.

Keywords diazo compounds; carbene; sigmatropic rearrangement; sulfur ylide; asymmetric synthesis; chiral resolution

硫叶立德[2,3]- σ 重排是一种有机化学中独特的化学键重组反应^[1], 为 C—C 键、C—S 键的构建提供了一种重要的策略^[2,3]. 特别是不对称硫叶立德[2,3]- σ 重排反应, 会产生一个含 C—S 键的手性中心, 在有机合成中具有重要的价值. 1973 年 Trost 等^[4]报道了第一例不对称硫叶立德[2,3]- σ 重排反应, 随后有若干相关的工作报道^[5-7]. 早期有关该类型反应的研究主要是通过制备一个合适的手性硫盐, 用碱去质子得到手性硫叶立德, 再发生[2,3]- σ 重排反应实现手性中心从底物硫原子到产物碳原子的转移. 直到 1995 年, Uemura 小组^[8]才首次报道了经由金属卡宾生成硫叶立德的不对称[2,3]- σ 重排

反应的例子(Eq. 1): 催化量的 Cu(I)络合物 **3** 或 Rh(II)络合物 **4** 分解重氮化合物得到金属卡宾, 再与硫醚 **1** 反应得到相应的硫叶立德, 进一步发生不对称[2,3]- σ 重排反应生成产物 **2**. 虽然该反应的 *ee* 值不高, 但该反应展示了经由金属卡宾产生硫叶立德的不对称催化[2,3]- σ 重排反应(Doyle-Kirmse 反应)的可能性, 具有十分重要的意义. 随后 McMillen^[9]、Hashimoto^[10]、Wang^[11]、Wee^[12] 等在该类重排反应的不对称催化方面开展了研究, 但是由于手性金属卡宾对硫原子上的两对孤对电子的区分比较困难, 导致重排产物的对映选择性普遍较低, 最高只有 70% *ee* 左右的中等水平. 另外该反应的机理过程

* Corresponding author(s). E-mail: chuch@ecust.edu.cn; wangjb@pku.edu.cn

Received April 5, 2017; revised April 23, 2017; published online May 4, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21332002).

国家自然科学基金(No. 21332002)资助项目.

还有很多不清楚的地方, 对于发生重排时手性金属络合物是否键合在叶立德上还没有直接的实验证据. 因此, 提高该反应的对映选择性和对该重排过程中机理的深入探究是关于经由金属卡宾生成硫叶立德的不对称[2,3]- σ 重排反应研究的重要研究内容. 本课题组之前的工作中关于重排产物的绝对构型, 是通过含有(1*S*)-(−)-2,10-樟脑磺内酰胺手性辅基的重氮化合物历经重排反应得到优势非对映异构体的单晶衍射图确定的^[11a], 我们发现在该过程中同时用手性金属催化剂时, 也可以获得一定的非对映选择性. 受此启发, 我们利用含有手性辅基的重氮底物和手性铜络合物, 通过双诱导的路线实现了硫叶立德[2,3]- σ 重排反应的高对映体选择性, 同时也对该反应的机理做了一些有意义的探讨^[13]. 此外, 我们还初步将该反应应用到含手性中心的硫醚类化合物的动力学拆分.

1 结果与讨论

1.1 含 2,10-樟脑磺内酰胺手性辅基的重氮化合物的制备

我们首先合成了以下的一系列含 2,10-樟脑磺内酰胺手性辅基的重氮化合物 **5a**~**5g**.

N-苯基重氮乙酰樟脑磺内酰胺(**5a**)的合成参考 Moody 的报道的方法(Eq. 2)^[14], (1*S*)-(−)-2,10-樟脑磺内酰胺(**6**)经 NaH 处理后, 进一步和脲酰氯 **7** 反应可以以 51% 的收率得到重氮化合物 **5a**. 但是芳环上其它取代的重氮底物, 用此法收率非常低, 不是很有效的合成方法.

重氮底物 **5b**, **5c** 和 **5d** 的制备参考 Badet 报道过的类似的亲核取代反应, 采用含有邻苯二甲酰亚胺的芳基或者甲基重氮化合物 **7** 作为重氮乙酰化试剂(Scheme 1)^[15].

重氮化合物 **5e** 和 **5f** 则用以下的方法制备. 先按照文献的方法制得 *N*-重氮乙酰樟脑磺内酰胺 **9**^[16], 在 −78 °C 下用二异丙基氨基锂(LDA)去质子, 进一步与

图式 1 重氮化合物 **5b**~**5d** 的制备

Scheme 1 Preparation of diazo compounds **5b**~**5d**

醛反应得到 β -羟基重氮化合物 **10a** 和 **10b**. 按照我们报道过的方法将 **10** 在碱性条件下脱水得到重氮化合物 **5e** 和 **5f** (Scheme 2)^[17].

1.2 底物和配体双不对称诱导反应条件的优化

延续本课题组之前的工作^[11a], 我们设计了如下的双诱导路线: 在 Cu(CH₃CN)₄PF₆ 和手性配体(*S,S*)-**13** 络合物的催化下, 含手性辅基的重氮化合物 **5a** 和芳基烯丙基硫醚发生硫叶立德[2,3]- σ 重排反应生成重排产物, 接着用四氢化铝锂去除产物的手性辅基还原酰胺为醇, 最后通过高效液相色谱(HPLC)对重排产物的对映选择性进行测定(表 1). 首先对硫醚结构的影响进行考察, 不同取代的芳基硫醚中 **11d** 获得最高 90% *ee*(表 1, Entry 4). 考察溶剂效应发现二氯甲烷是最佳的溶剂选择; 温度对于该反应体系没有显著的影响(表 1, Entries 6~8). 为兼顾于反应效率和重排产物的对映选择性, 最终将温度条件定为零度下滴加重氮化合物后自然升温至室温. 进一步我们对手性金属络合物进行筛选. 有意思的是, 不使用配体时也能得到一定的立体选择性 30% *ee*(表 1, Entry 9). 使用非手性配体 **14** 可以得到最高为 92% *ee*(表 1, Entry 10). 使用配体(*R,R*)-**13** 时得到 80% *ee*, 且产物的绝对构型和使用配体(*S,S*)-**13** 时是相同的. 这里我们认为该反应的不对称诱导来源于手性辅基部分.

图式 2 重氮化合物 5e 和 5f 的制备

Scheme 2 Preparation of diazo compounds 5e and 5f

1.3 反应底物的考察

我们进一步考察反应的普适性. 应用烯丙基硫醚 **11d**, 手性配体 (*S,S*)-**13** 或者非手性配体 **14** 与 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 形成的络合物为催化剂, 在优化的条件下不同取代的含有手性辅基的重氮化合物 **5a**~**5f**^[14-16] 与邻氯苯基烯丙基硫醚(**11d**)反应生成 **12d**, **12e**~**12i** (Eq. 3). 图中给出了两种配体各自催化下相对应的实验结果, 总的来说, 普遍获得了较好的收率和高的对映选择性. 手性配体(*S,S*)-**13** 或者非手性配体 **14** 给出基本相当的收率和立体选择性. 此外, 将带有手性辅基的重排产物分离出来, 经过重结晶纯化, 再去除手性辅基, 可以获得几乎光学纯的产物.

通过对由 **5b** 和 **5d** 历经第一步反应生成带有辅基的中间产物 **15** 和 **16** 单晶衍射图的分析, 可以确定重排反应新产生的手性中心的绝对构型分别为 *R* 和 *S* (图 1).

接着我们考察了烯丙基硫醚 **17** 的相应反应, 该类类似的硫叶立德[2,3]- σ 重排反应生成联烯衍生物(Eq. 4). 重氮化合物 **5a**~**5e** 与烯丙基硫醚 **17** 反应大多也能取得比较好的收率和立体选择性.

通过对由 **5e** 历经第一步反应生成连有辅基的中间产物 **19** 单晶衍射图的分析, 可以确定手性中心的绝对构型为 *S* 构型(图 2).

1.4 反应机理的探究

我们进一步对反应机理进行了探究, 在硫醚对照试验中, $\text{Cu}(\text{I})$ 络合物催化下, 含有烯丙基的硫醚 **11b** 和重

表 1 通过底物和配体双不对称诱导的反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions through the dual asymmetric induction of substrate and ligand

Entry	Ligand ^a	Sulfide	<i>T</i> /°C	<i>t</i> ^b /h	12	Yield ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1	(<i>S,S</i>)- 13	11a	0	10	12a	61	83
2	(<i>S,S</i>)- 13	11b	0	10	12b	64	72
3	(<i>S,S</i>)- 13	11c	0	10	12c	71	88
4	(<i>S,S</i>)- 13	11d	0	10	12d	70	90
5	(<i>S,S</i>)- 13	11d	0	23	12d	51	72
6	(<i>S,S</i>)- 13	11d	-15	16	12d	63	88
7	(<i>S,S</i>)- 13	11d	-35	20	12d	72	87
8	(<i>S,S</i>)- 13	11d	40	1	12d	73	80
9	None	11d	0	24	12d	55	30
10	14	11d	0	10	12d	72	92
11	(<i>R,R</i>)- 13	11d	0	10	12d	70	80

^a Chiral or achiral ligand (22 mol%) was mixed with $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (20 mol%). ^b Reaction time refers to the first step only. ^c Isolated yields for two steps unless otherwise noted. ^d *ee* values determined by chiral HPLC.

图 1 化合物 15 和 16 的单晶结构

Figure 1 X-ray structures of 15 and 16

The reaction with (S,S)-13: **12d**, R = Ph, 70% yield; 90% ee
12e, R = *p*-BrC₆H₄, 82% yield; 90% ee
12f, R = *m,p*-Cl₂C₆H₃, 53% yield; 86% ee
12g, R = CH₃, 81% yield; 86% ee
12h, R = *trans*-CH₃CH=CH, 74% yield; 82% ee
12i, R = *trans*-PhCH=CH, 82% yield; 95% ee

The reaction with 14: **12d**, R = Ph, 72% yield; 92% ee
12e, R = *p*-BrC₆H₄, 82% yield; 94% ee
12f, R = *m,p*-Cl₂C₆H₃, 58% yield; 90% ee
12g, R = CH₃, 67% yield; 82% ee
12h, R = *trans*-CH₃CH=CH, 76% yield; 78% ee
12i, R = *trans*-PhCH=CH, 78% yield; 85% ee

The reaction with (S,S)-13: **18a**, R = Ph, 87% yield; 94% ee
18b, R = *p*-BrC₆H₄, 92% yield; 91% ee
18c, R = *m,p*-Cl₂C₆H₃, 86% yield; 84% ee
18d, R = CH₃, 95% yield; 93% ee
18e, R = *trans*-CH₃CH=CH, 70% yield; 91% ee

The reaction with 14: **18a**, R = Ph, 85% yield; 82% ee
18b, R = *p*-BrC₆H₄, 90% yield; 88% ee
18c, R = *m,p*-Cl₂C₆H₃, 83% yield; 50% ee
18d, R = CH₃, 88% yield; 92% ee
18e, R = *trans*-CH₃CH=CH, 65% yield; 90% ee

图2 化合物 19 的单晶结构
 Figure 2 X-ray structure of 19

氮化合物 **20** 发生硫叶立德[2,3]- σ 重排反应, 而不含烯丙基的硫醚 **22** 和重氮化合物 **20** 不反应, 大部分重氮化合物剩余(Scheme 3). 这表明在硫醚 **22** 的反应中 Cu(I)

络合物不能进入催化循环而有效地分解重氮化合物, 即在反应过程中产生的是以金属络合物键合为主要形式的叶立德 **23**. 因此我们认为, 金属卡宾与硫醚作用更倾向产生以金属络合物键合为主要形式的叶立德, 即在自由叶立德 **24** 和金属键合叶立德 **23** 之间存在一个平衡, 并且平衡是趋向键合形式的叶立德. 在光照条件下, 烯丙基硫醚 **11b** 和重氮化合物 **20** 也能发生硫叶立德[2,3]- σ 重排反应, 而该过程形成的叶立德一定是自由叶立德.

图式3 硫醚对照实验
 Scheme 3 Control experiment with sulfides

对硫叶立德的红外数据进行分析, 我们制备了自由叶立德 **25** 并测得其羰基吸收峰为 1587 cm⁻¹, 然后将 **25** 与 Cu(I)络合物作用, 得到金属键合形式的叶立德 **26**, 测其羰基吸收为 1736 cm⁻¹. 而铜催化下重氮化合物 **27** 和甲硫醚 **28** 反应得到的产物也测得 1736 cm⁻¹ 的羰基吸收峰(Scheme 4). 该实验进一步佐证金属络合物催化重氮分解得到金属卡宾, 进一步与硫醚发生作用, 产生的中间体主要是金属键合的硫叶立德.

图式4 红外数据分析实验
 Scheme 4 Analysis of IR data

综合上述实验结果我们认为, 金属卡宾与硫醚作用

产生金属键合为主要形式的硫叶立德;在金属键合形式的叶立德与自由叶立德之间存在一个平衡,如果没有后续重排反应的发生,那么平衡将趋向于金属键合叶立德一边。但由于自由叶立德是很容易发生[2,3]- σ 重排反应,因此我们认为这里存在一个平衡的移动,后续的重排反应通过构型保持的自由叶立德形式进行(Scheme 5).

图式 5 可能的反应机理

Scheme 5 A possible reaction mechanism

1.5 动力学拆分的初步尝试

在实现了高对映选择性的经由金属卡宾生成硫叶立德的[2,3]- σ 重排反应后,我们进一步地把这个反应应用到含有手性中心的烯丙基硫醚的动力学拆分研究上^[18,19]。通过实验筛选,我们选择了配体 **32** 或(*R,R*)-**13** 与 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 形成的络合物作为催化剂,选择含有环己基的硫醚 **31** 和重氮化合物 **30a~30f** 作为底物,通过不对称硫叶立德[2,3]- σ 重排反应对外消旋硫醚 **31** 进行动力学拆分(Eq. 5)。实验主要考察重氮化合物 **30a~30f** 中的基团 R 和 R' 对拆分效果的影响。初步实验表明在一定程度上增大酯基部分基团体积时,拆分得到的 ee 值明显降低。比如重氮底物 **30a**, **30b** 和 **30d**, 随着酯基部分体积的增大,拆分得到硫醚的 ee 值由 55%降低至 21%。含有酰胺键的重氮底物 **30f** 可以获得较好的拆分结果,得到 72% 的对映选择性。

2 结论

本研究通过不对称双诱导策略,实现了经由铜卡宾生成的硫叶立德[2,3]- σ 重排反应的高立体选择性控制,对机理的探究表明该反应中存在金属键合形式的叶立德与自由叶立德的平衡,后续的重排反应通过构型保持的自由叶立德形式进行。此外,我们首次将不对称的硫叶立德[2,3]- σ 重排反应应用到含有手性中心烯丙基硫醚动力学拆分上,取得了初步的结果。

3 实验部分

3.1 实验仪器

Varian 或 Bruker 核磁共振仪(300M、400M, TMS 为

内标, CDCl_3 为溶剂); Nicolet 5MX-S 光谱仪测定; VG-ZAB-HS 质谱仪测定; Elementar Vario 型有机元素分析仪测定; HP 1100 高压液相色谱仪; Rigaku R-AXIS RAPID 四圆单晶 X 射线衍射仪。

3.2 实验方法

3.2.1 重氮化合物 **5b~5d** 的制备

氮气保护下,在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 将(1*S*)-(−)-2,10-樟脑磺内酰胺 (1.61 g, 7.5 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液逐滴滴加到 NaH (60%, 0.3 g, 7.5 mmol) 的 THF (10 mL) 悬浊液中。室温下反应 30 min 后,将 **7** (1.93 g, 5 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液滴加入体系,继续室温搅拌 2 h。TLC 监测 **7** 消失,饱和碳酸氢钠淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥。以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=20:1$ 后 $10:1$ 为洗提液进行硅胶柱层析分离获得纯品 **5b** (1.33 g, 61%)。

(1*S*)-(−)-*N*-(4-溴苯基)重氮乙酰基-2,10-樟脑磺内

酰胺(**5b**): 收率 61%; TLC $R_f=0.52$ [V (石油醚): V (丙酮) = 5 : 1]; $[\alpha]_D^{20} -263.5$ (c 1.20, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.35~1.58 (m, 2H), 1.88~2.02 (m, 5H), 3.41 (s, 2H), 4.12 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.84, 20.33, 26.74, 32.34, 36.78, 44.51, 48.01, 48.47, 52.22, 64.23, 120.13, 124.23, 125.81, 131.99, 162.77; IR (neat) ν : 2927, 2117, 1665, 1492, 1320, 1232, 1168, 1130 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 409 $[(M-28)^+$, 6], 347 (11), 236 (17), 183 (100), 109 (22), 93 (13), 41 (19). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: N 9.59, C 49.32, H 4.60; found N 9.48, C 49.15, H 4.67.

(1S)-(-)-*N*-(3,4-二氯苯基)重氮乙酰基-2,10-樟脑磺内酰胺(**5c**): 收率 30%; TLC $R_f=0.50$ [V (石油醚): V (丙酮) = 5 : 1]; $[\alpha]_D^{20} -259.3$ (c 0.630, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.26~1.45 (m, 1H), 1.55~1.61 (m, 1H), 1.92~2.05 (m, 5H), 3.42 (s, 2H), 4.12 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.85, 20.36, 26.76, 32.39, 36.84, 44.55, 48.04, 48.52, 52.30, 64.32, 123.20, 125.57, 125.89, 130.22, 130.70, 133.25, 162.57; IR (neat) ν : 2960, 2099, 1660, 1476, 1336, 1168 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 399 $[(M-28)^+$, 20], 335 (35), 292 (24), 226 (59), 173 (53), 109 (100), 79 (43), 67 (76), 41 (89). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: N 9.81, C 50.47, H 4.71; found N 9.51, C 50.68, H 4.68.

(1S)-(-)-*N*-(2-重氮丙酰基)-2,10-樟脑磺内酰胺(**5d**): 收率 53%; TLC $R_f=0.40$ [V (石油醚): V (丙酮) = 5 : 1]; $[\alpha]_D^{20} -210.0$ (c 1.02, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.99 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36~1.38 (m, 1H), 1.49~1.55 (m, 1H), 1.85~1.97 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.06 (t, $J=4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.80, 20.39, 26.66, 32.33, 36.78, 44.52, 47.86, 48.41, 52.05, 60.03, 64.45, 165.20; IR (neat) ν : 2958, 2931, 2097, 1649, 1371, 1338, 1315 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 297 (M^+ , 3), 226 (2), 135 (38), 121 (49), 107 (36), 93 (86), 79 (34), 67 (23), 55 (32), 43 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: N 14.13, C 52.51, H 6.44; found N 14.01, C 52.21, H 6.50.

3.2.2 重氮化合物 **5e** 和 **5f** 的制备

氮气保护, 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 将(1S)-(-)-2,10-樟脑磺内酰胺(2.58 g, 12 mmol)的 THF (10 mL)溶液逐滴滴加到 NaH (60%, 0.48 g 12 mmol)的 THF (10 mL)悬浊液中. 室温下反应 30 min 后, 将 **8** (1.83 g, 10 mmol)的 THF (10 mL)

溶液滴加入体系继续室温搅拌 2 h. TLC 监测原料消失, 饱和碳酸氢钠萃灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥. 以 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=8 : 1为洗提液进行硅胶柱层析分离获得纯品 *N*-重氮乙酰樟脑磺内酰胺(**9**) (1.75 g, 62%)^[16]. $[\alpha]_D^{20} -106.3$ (c 1.245, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.96 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.33~1.50 (m, 2H), 1.85~1.96 (m, 3H), 2.05~2.22 (m, 2H), 3.41 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=4.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H); IR (CHCl_3) ν : 3121, 2955, 2876, 2115, 1636, 1325 cm^{-1} .

氮气保护下, 三口圆底烧瓶中加入 THF (5 mL), 再用注射器加入二异丙胺(0.385 mL, 2.76 mmol), -78 $^{\circ}\text{C}$ (干冰-丙酮浴)下将正丁基锂的正己烷溶液(1.41 mL, 1.8 mol/L, 2.54 mmol)注入, 反应 0.5 h 制备二异丙基胺锂溶液. 然后逐滴滴入 **9** (600 mg, 2.12 mmol) 的四氢呋喃溶液(10 mL), -78 $^{\circ}\text{C}$ 下继续反应 1 h, 再逐滴滴入丙醛(185 mg, 3.18 mmol)的 THF 溶液(10 mL), 反应 3 h 后, 用饱和 NH_4Cl 淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干后以 V (石油醚): V (丙酮)=10 : 1 为洗提液进行硅胶柱层析分离获得纯品 *N*-(2-重氮-3-羟基)戊酰基樟脑磺内酰胺(**10a**) (482 mg, 67%). $[\alpha]_D^{20} -159.1$ (c 0.530, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.96 (s, 3H), 1.00 (dt, $J=1.2, 7.5$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.33~1.43 (m, 1H), 1.46~1.65 (m, 1H), 1.69~1.83 (m, 2H), 1.86~1.97 (m, 5H), 3.18 (bs, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.03~4.06 (m, 1H), 4.58~4.69 (m, 1H); IR (CHCl_3) ν : 3479, 2963, 2882, 2099, 1647, 1333 cm^{-1} .

N-(2-重氮-3-羟基-4-苯基)丁酰基樟脑磺内酰胺(**10b**): 收率 75%; $[\alpha]_D^{20} -110.5$ (c 0.750, CHCl_3). IR (CHCl_3) 3461, 2960, 2101, 1644, 1332 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.94 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.24~1.40 (m, 1H), 1.43~1.51 (m, 1H), 1.77~1.87 (m, 5H), 2.89~3.05 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.93~4.03 (m, 1H), 4.88~4.96 (m, 1H), 7.21~7.33 (m, 5H).

将 **10a** (341 mg, 1 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (15 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 用注射器先后注入 Et_3N (252.5 mg, 2.5 mmol)和 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (420 mg, 2 mmol), 自然升至室温, 反应过夜. 直接旋干, 以 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20 : 1 后 15 : 1 为洗提液进行硅胶柱层析分离获得纯品 *N*-(2-重氮-3-烯-戊酰基)樟脑磺内酰胺(**5e**) (216 mg, 67%). TLC $R_f=0.54$ [V (石油醚): V (丙酮)=5 : 1]; $[\alpha]_D^{20} -270.3$ (c 1.075, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.96 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.37~1.49 (m, 1H), 1.52~1.55 (m, 1H), 1.85 (dd, $J=1.5, 6.6$ Hz, 3H), 1.89~1.97 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 4.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.32~5.40 (m, 1H),

5.84~5.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18.02, 19.82, 20.41, 26.67, 32.37, 36.85, 44.53, 47.91, 48.45, 52.22, 64.51, 112.71, 121.31, 162.89; IR (neat) ν : 2958, 2095, 1656, 1372, 1342, 1167 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 323 (M^+ , 6), 259 (4), 216 (4), 151 (15), 136 (31), 109 (100), 93 (38), 83 (22), 69 (62), 54 (25), 41 (54). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: N 12.99, C 55.71, H 6.54; found N 12.48, C 55.56, H 6.68.

N-(2-重氮-4-苯基-3-烯-丁酰基)樟脑磺内酰胺(**5f**): 收率 61%; TLC $R_f=0.49$ [$V(\text{石油醚}) : V(\text{丙酮})=5 : 1$]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -212.9$ (c 0.635, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.96 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.30~1.55 (m, 2H), 1.90~1.98 (m, 5H), 3.42 (s, 2H), 4.10~4.14 (m, 1H), 6.19 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 7.18~7.45 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.82, 20.48, 26.57, 32.42, 36.97, 44.60, 47.93, 48.51, 52.38, 64.76, 111.39, 123.69, 125.78, 126.03, 127.24, 128.61, 162.88; IR (CHCl_3) ν : 2958, 2092, 1790, 1655, 1598 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 385 (M^+ , 48), 171 (100), 114 (44), 91 (14), 77 (22), 41 (23); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 385.1460, found 385.1461.

3.2.3 Cu(I)催化 **5a~5f** 与烯丙基硫醚 **11d** 反应的一般操作

氮气保护下, 于 25 mL 反应瓶中加入 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{-PF}_6$ (6.2 mg, 0.017 mmol), 手性配体(*S,S*)-**13** (8.6 mg, 0.02 mmol)或非手性配体 **14** (7.5 mg, 0.02 mmol), 加入无水 CH_2Cl_2 (2 mL)室温下搅拌 0.5 h, 溶液呈现浅蓝色, 然后加入 2-氯苯基烯丙基硫醚(**11d**) (17 mg, 0.09 mmol), 0 $^\circ\text{C}$ 下滴入重氮化合物 **5a~5f** (0.085 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (2 mL)溶液. 室温下反应 5 h 后, 溶液由黄色变为绿色, 加入四氢呋喃(2 mL)和 LiAlH_4 (19 mg, 0.5 mmol), 0 $^\circ\text{C}$ 下反应 20 min, 直接旋干, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=20 : 1$ 洗脱得到相应的产物 **12**.

(2*R*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-苯基-4-烯-1-戊醇(**12d**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 18.1 mg 无色液体, 收率 70%, 90% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +141.0$ (c 0.985, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 18.6 mg 无色液体, 收率 72%, 92% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +144.4$ (c 1.04, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.66 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.80~2.96 (m, 2H), 3.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.98~5.12 (m, 2H), 5.45~5.59 (m, 1H), 6.81~6.95 (m, 2H), 7.16~7.43 (m, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 40.73, 62.24, 63.03, 118.93, 126.55, 127.26, 127.59, 128.22, 129.75, 129.91, 130.17, 132.48, 138.31, 139.82, 140.29; IR (CHCl_3) ν : 3498, 1449, 1035 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 304 (M^+ , 24), 161 (34), 144 (35), 105 (19), 91 (100), 77 (14), 41

(13). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClOS}$: C 66.98, H 5.62; found C 66.84, H 5.68. HPLC condition (254 nm): Chiracel OD; $V(\text{hexane}) : V(\text{iso-propanol})=90 : 10$, $t_{\text{R}}(\text{S})=7.90$ min, $t_{\text{R}}(\text{R})=8.90$ min.

(2*R*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-(*p*-溴苯基)-4-烯-1-戊醇(**12e**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 26.6 mg 无色液体, 收率 82%, 90% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +135.7$ (c 0.98, CHCl_3); >99% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +150.6$ (c 0.94, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 26.6 mg 无色液体, 收率 82%, 94% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +140.9$ (c 0.875, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.71 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.75~2.90 (m, 2H), 3.77~3.89 (m, 2H), 4.50~5.10 (m, 2H), 5.43~5.57 (m, 1H), 6.89~7.01 (m, 3H), 7.18~7.36 (m, 3H), 7.42 (d, $J=6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 40.67, 61.61, 62.97, 119.22, 121.15, 126.70, 129.38, 129.48, 129.86, 130.40, 131.21, 132.05, 138.38, 139.46, 139.90; IR (CHCl_3) ν : 3487, 1490, 1036, 1008 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 384 (M^+ , 5), 239 (34), 183 (18), 169 (100), 144 (35), 128 (30), 108 (26), 91 (22), 77 (13), 41 (24). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClOS}$: C 55.21, H 4.20; found C 53.32, H 4.32. HPLC condition (254 nm): Chiracel OD; $V(\text{hexane}) : V(\text{iso-propanol})=90 : 10$, $t_{\text{R}}(\text{S})=20.71$ min, $t_{\text{R}}(\text{R})=22.77$ min.

(2*R*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-(*m,p*-二氯苯基)-4-烯-1-戊醇(**12f**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 16.8 mg 无色液体, 收率 53%, 86% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +119.8$ (c 0.80, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 18.3 mg 无色液体, 收率 58%, 90% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +126.0$ (c 0.82, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.67~2.89 (m, 3H), 3.75~3.90 (m, 2H), 5.02~5.12 (m, 2H), 5.45~5.57 (m, 1H), 6.97~7.07 (m, 2H), 7.22~7.36 (m, 2H), 7.37~7.45 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 40.72, 61.15, 63.04, 119.56, 126.85, 127.13, 129.15, 129.78, 129.97, 130.05, 130.74, 131.16, 131.80, 132.29, 138.62, 140.14, 140.87; IR (CHCl_3) ν : 3471, 1472, 1450, 1030 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 372 (M^+ , 27), 228 (25), 199 (14), 173 (30), 159 (100), 144 (52), 128 (45), 108 (58), 69 (22), 41 (82). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{OS}$: C 54.63, H 4.05; found C 54.53, H 4.20. HPLC condition (254 nm): chiracel OD-H; $V(\text{hexane}) : V(\text{iso-propanol})=99 : 1$, $t_{\text{R}}(\text{S})=18.82$ min, $t_{\text{R}}(\text{R})=20.60$ min

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-甲基-4-烯-1-戊醇(**12g**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 16.7 mg 无色液体, 收率 81%, 86% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.7$ (c 0.88, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 13.8 mg 无色液体, 收率 67%, 82% *ee*, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.3$ (c 0.91, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.16 (s, 3H), 2.34~2.44 (m, 2H), 2.61 (bs, 1H), 3.33 (d, $J=4.8$ Hz,

2H), 5.11~5.19 (m, 2H), 5.89~6.00 (m, 1H), 7.22~7.37 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=1.8$, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 22.04, 41.76, 56.87, 67.21, 118.73, 126.92, 129.80, 130.18, 130.74, 133.19, 140.27, 140.95; IR (CHCl_3) ν : 3406, 2971, 2926, 1441, 1035 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 242 (M^+ , 9), 211 (6), 183 (7), 144 (100), 108 (38), 98 (16), 57 (18), 41 (59), 29 (19). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClOS}$: C 59.37, H 6.23; found C 59.13, H 6.13.

由于 **12g** 的消旋体在手性柱上不能分开, 于是我们将 **12g** 乙酰化得到相应的酯 **33** 来测得其 ee 值。氮气保护下, 将 **12g** (24 mg, 0.1 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中, 先后加入 Et_3N (51 mg, 0.5 mmol) 和 $(\text{AcO})_2\text{O}$ (31 mg, 0.3 mmol), 并加入少许 DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 促进反应, 反应在室温下进行 0.5 h 就能反应完全, 直接旋干, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=30:1$ 洗脱获得无色液体 (2*S*)-(*o*-氯苯基硫烷基)-2-甲基-4-烯-1-戊乙酸酯(**33**) 27.0 mg, 收率 95%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.42~2.45 (m, 2H), 4.02 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.10~5.19 (m, 2H), 5.90~6.04 (m, 1H), 7.21~7.35 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=1.5$, 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.79, 22.79, 42.24, 52.23, 69.64, 118.84, 126.77, 130.05, 130.22, 130.65, 132.97, 140.19, 141.43, 170.65; IR (CHCl_3) ν : 2973, 2927, 1741, 1449, 1245, 1372, 1230, 1036 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 284 (M^+ , 8), 243 (8), 201 (7), 141 (33), 108 (17), 81 (78), 43 (100), 32 (3). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{S}$: C 59.04, H 6.02; found C 59.25, H 6.20. HPLC condition (230 nm): Chiracel OJ; $V(\text{hexane}):V(\text{iso-propanol})=96:4$.

(2*R*)-(*o*-氯苯基硫烷基)-2-烯基-3-烯-1-戊醇 (**12h**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 16.9mg 无色液体, 收率 74%, 82% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-3.6$ (c 0.93, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 17.3 mg 无色液体, 收率 76%, 78% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-3.5$ (c 0.56, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.60 (dd, $J=1.5$, 6.9 Hz, 3H), 2.44 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.51~2.54 (m, 2H), 3.51 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.05~5.19 (m, 3H), 5.53 (dd, $J=1.5$, 3.3 Hz, 1H), 5.81~5.94 (m, 1H), 7.18~7.33 (m, 2H), 7.45~7.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18.19, 40.23, 60.84, 63, 28, 118.57, 126.40, 126.54, 129.83, 130.11, 130.51, 131.36, 133.17, 140.41, 140.83; IR (CHCl_3) ν : 3467, 1636, 1450, 1216, 1037 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 268 (M^+ , 10), 237 (5), 144 (60), 124 (76), 108 (26), 83 (74), 69 (83), 55 (100), 41 (96), 29 (19). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClOS}$: C 62.56, H 6.37; found C 62.23, H 6.41.

HPLC condition (245 nm): Chiracel OD-H; $V(\text{hexane}):V(\text{iso-propanol})=99.3:0.7$, $t_{\text{R}}(\text{S})=12.99$ min, $t_{\text{R}}(\text{R})=13.81$ min.

(2*R*)-(*o*-氯苯基硫烷基)-2-苯乙基-4-烯-1-戊醇 (**12i**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 23.0 mg 无色液体, 收率 82%, 95% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+146.9$ (c 0.83, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 22.0 mg 无色液体, 收率 78%, 85% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+131.8$ (c 0.69, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.52 (bs, 1H), 2.62~2.72 (m, 2H), 3.58~3.73 (m, 2H), 5.14~5.24 (m, 2H), 5.85~5.99 (m, 2H), 6.26 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.09~7.52 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 40.29, 60.97, 63.86, 118.99, 126.19, 126.62, 127.68, 128.49, 129.76, 129.97, 130.04, 130.18, 130.67, 132.92, 136.53, 140.41; IR (CHCl_3) ν : 3467, 1640, 1472, 1378, 1035 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 330 (M^+ , 7), 309 (5), 187 (52), 169 (47), 141 (20), 117 (56), 91 (100), 69 (17), 41 (43). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClOS}$: C 68.97, H 5.79; found C 68.89, H 5.87. HPLC condition (254 nm): Chiracel OD-H; $V(\text{hexane}):V(\text{iso-propanol})=97:3$, $t_{\text{R}}(\text{S})=13.55$ min, $t_{\text{R}}(\text{R})=14.51$ min.

3.2.4 Cu(I)催化 **5a~5e** 与炔丙基硫醚 **17** 反应的一般操作

氮气保护下, 于 25 mL 反应瓶中加入 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{-PF}_6$ (6.2 mg, 0.017 mmol) 和配体(*S,S*)-**13** (8.6 mg, 0.02 mmol) 或 **14** (7.5 mg, 0.04 mmol), 加入无水 CH_2Cl_2 (2 mL) 室温下搅拌 0.5 h, 溶液呈现浅蓝色, 然后加入 2-氯苯基炔丙基硫醚(**17**) (17 mg, 0.09 mmol), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下滴入重氮化合物 **5a~5e** (0.085 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液。室温下反应 5 h 后, 溶液由黄色变为浅黄色, 加入四氢呋喃(2mL)和 LiAlH_4 (19 mg, 0.5 mmol), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 20 min, 直接旋干, 以石油醚/乙酸乙酯($V:V=15:1$) 为洗提液进行硅胶柱层析分离获得产物 **18a~18e**。

(2*S*)-(*o*-氯苯基硫烷基)-2-苯基-3,4-二烯-1-戊醇 (**18a**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 22.3 mg 无色液体, 收率 87%, 94% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+111.5$ (c 0.68, CHCl_3); 配体 **14**, 得到 21.9 mg 无色液体, 收率 85%, 82% ee , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+97.0$ (c 0.85, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.37 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.53 (dd, $J=6.9$, 11.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=6.9$, 11.1 Hz, 1H), 5.71 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.31~7.44 (m, 5H), 7.51 (dd, $J=1.5$, 7.8 Hz, 1H), 7.64~7.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 62.07, 66.22, 78.36, 92.77, 126.49, 127.73, 127.85, 128.32, 129.78, 130.45, 130.49, 139.84, 140.14, 140.83, 207.53; IR (neat) ν : 3433, 1951, 1448, 1380, 1069 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 302 (M^+ , 11), 191

(13), 159 (50), 141 (100), 128 (55), 115 (42), 91 (54), 77 (32). Anal. calcd for $C_{17}H_{15}ClOS$: C 67.43, H 4.99; found C 67.27, H 5.06. HPLC condition (254 nm): Chiracel OD; $V(\text{hexane}) : V(\text{iso-propanol}) = 90 : 10$, $t_R(S) = 11.38$ min, $t_R(R) = 12.47$ min.

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-(*p*-溴苯基)-3,4-二烯-1-戊醇(**18b**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 29.7 mg 无色液体, 收率 92%, 91% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 60.1$ (*c* 1.28, $CHCl_3$); 配体 **14**, 得到 29.1 mg 无色液体, 收率 90%, 88% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 58.0$ (*c* 1.75, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.51 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.27~7.39 (m, 3H), 7.42~7.51 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 61.67, 66.09, 78.65, 93.49, 121.85, 126.65, 129.76, 129.91, 130.07, 130.75, 131.35, 139.36, 139.89, 140.88, 207.54; IR (neat) ν : 3413, 1951, 1487, 1449, 1394, 1036, 1008 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 380 (M^+ , 16), 364 (10), 351 (14), 237 (28), 221 (100), 158 (53), 128 (87), 108 (43). Anal. calcd for $C_{17}H_{14}BrClOS$: C 53.49, H 3.70; found C 53.65, H 3.93. HPLC condition (254 nm): Chiracel OD; $V(\text{hexane})/V(\text{iso-propanol}) = 99.3 : 0.7$, $t_R(S) = 43.38$ min, $t_R(R) = 48.85$ min.

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-(*m,p*-二氯基)-3,4-二烯-1-戊醇(**18c**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 27.0 mg 无色液体, 收率 86%, 84% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 46.1$ (*c* 1.08, $CHCl_3$); 配体 **14**, 得到 26.1 mg 无色液体, 收率 83%, 50% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 27.1$ (*c* 0.96, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.40 (bs, 1H), 3.81 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.53 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.19 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.38~7.45 (m, 3H), 7.50 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 61.19, 66.04, 78.86, 93.20, 126.72, 127.46, 129.71, 129.99, 130.04, 130.15, 130.96, 131.79, 132.32, 139.99, 140.67, 140.95, 207.56; IR ($CHCl_3$) ν : 3452, 1951, 1469, 1376, 1030 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 370 (M^+ , 4), 341 (35), 206 (26), 209 (100), 183 (30), 159 (26), 143 (27), 128 (25), 108 (45). Anal. calcd for $C_{17}H_{13}Cl_3OS$: C 54.93, H 3.53; found C 54.46, H 3.56.

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-甲基-3,4-二烯-1-戊醇(**18d**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 27.5 mg 无色液体, 收率 95%, 93% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 12.6$ (*c* 1.24, $CHCl_3$); 配体 **14**, 得到 18.0 mg 无色液体, 收率 88%, 92% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 12.4$ (*c* 1.36, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 3H), 2.52

(t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 6.6, 11.1$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 6.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 23.16, 55.87, 67.46, 77.83, 94.35, 126.62, 129.84, 130.1, 130.64, 140.37, 140.87, 207.38; IR (neat) ν : 3394, 2924, 1952, 1449, 1036, cm^{-1} ; EI-MS m/z : 240 (M^+ , 4), 174 (22), 144 (67), 129 (48), 108 (41), 96 (68), 43 (100), 27 (19). Anal. calcd for $C_{12}H_{13}ClOS$: C 59.87, H 5.44; found C 59.74, H 5.57.

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-丙烯基-3,4-二烯-1-戊醇(**18e**): 配体(*S,S*)-**13**, 得到 15.5 mg 无色液体, 收率 70%, 91% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 87.2$ (*c* 0.95, $CHCl_3$); 配体 **14**, 得到 14.4 mg 无色液体, 收率 65%, 90% *ee*, $[\alpha]_D^{20} + 88.6$ (*c* 1.10, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.73 (dd, $J = 2.1, 2.7$ Hz, 3H), 2.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.59 (dd, $J = 6.6, 11.1$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 6.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.66~5.70 (m, 2H), 7.23 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 18.19, 59.93, 65.64, 78.17, 92.78, 126.48, 128.34, 129.81, 130.30, 130.36, 130.56, 140.30, 140.76, 207.53; IR ($CHCl_3$) ν : 3425, 1951, 1449, 1377, 1036 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 266 (M^+ , 4), 235 (6), 143 (10), 123 (18), 105 (100), 91 (20). Anal. calcd for $C_{14}H_{15}ClOS$: C 63.03, H 5.67; found C 62.64, H 5.70.

由于 **18c**~**18e** 的消旋体在手性柱上不能分开, 于是我们将 **18c**~**18e** 乙酰化得到酯 **34**, **35** 和 **36** 来测得其 *ee* 值. 氮气保护下, 将 **18c**~**18e** (0.1 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中, 先后加入 Et_3N (51 mg, 0.5 mmol) 和 $(AcO)_2O$ (31 mg, 0.3 mmol), 并加入少许 DMAP (2 mg, 0.02 mmol) 促进反应, 反应在室温下进行 0.5 h 就能反应完全, 直接旋干, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 30 : 1$ 洗脱获得纯品 **34**~**36**.

(2*S*)-(2-氯苯基硫烷基)-2-(3,4-二氯苯基)-3,4-二烯-戊醇乙酸酯(**34**): 得到无色液体 23.7 mg, 收率 94%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.95 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.38~7.42 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.73, 57.77, 67.52, 79.14, 92.62, 126.71, 127.19, 129.83, 130.03, 130.18, 131.02, 131.91, 132.30, 139.73,

140.30, 141.35, 170.25, 207.71); IR (neat) ν : 1954, 1743, 1227, 1030 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 412 (M^+ , 4), 269 (9), 227 (16), 209 (100), 139 (14), 108 (20), 43 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{O}_2\text{S}$: C 55.16, H 3.65; found C 55.02, H 3.79. HPLC condition (254 nm): Chiracel OJ-H; $V(\text{hexane})/V(\text{iso-propanol})=94:6$, $t_R(S)=10.54$ min, $t_R(R)=12.23$ min.

(2*S*)-(o-氯苯基)-2-甲基-3,4-二烯戊醇乙酸酯(**35**): 得到无色液体 25.4 mg, 收率 94%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.15 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 4.62 (dd, $J=6.6, 11.1$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=6.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.81, 23.41, 52.05, 69.33, 78.15, 94.43, 126.55, 130.03, 130.28, 130.64, 140.13, 141.29, 170.62, 207.52; IR (neat) ν : 2973, 1953, 1742, 1449, 1383, 1035 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 282 (M^+ , 4), 240 (6), 171 (5), 139 (14), 97 (78), 43 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{S}$: C 59.46, H 5.35; found C 59.69, H 5.41. HPLC condition (220 nm): Chiracel OJ-H; $V(\text{hexane})/V(\text{iso-propanol})=95:5$.

(2*S*)-(o-氯苯基硫烷基)-2-丙烯基-3,4-二烯戊醇乙酸酯(**36**): 得到无色液体 28.3 mg, 收率 92%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.71 (dd, $J=1.8, 3.3$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.19 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=6.9, 11.4$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J=6.9, 11.4$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.59~5.63 (m, 2H), 7.22 (dt, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J=1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18.11, 20.91, 56.33, 67.16, 78.43, 92.70, 126.46, 127.96, 129.83, 129.99, 130.33, 130.55, 139.96, 141.10, 170.70, 207.59; IR (CHCl_3) ν : 2916, 1953, 1741, 1228, 1036 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 308 (M^+ , 4), 248 (8), 143 (12), 105 (100), 91 (16), 79 (29), 43 (98). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{S}$: C 62.23, H, 5.55; found C 62.04, H 5.59. HPLC condition (254 nm): Chiracel OJ-H; $V(\text{hexane})/V(\text{iso-propanol})=99:1$.

3.2.4 动力学拆分实验

外消旋硫醚(±)-**31**的制备. 氮气保护, 将 2-氯苯基硫酚 (400 mg, 2.77 mmol) 的 THF (8 mL) 溶液, 冰浴下, 滴加入 NaH (60%, 132 mg, 3.32 mmol) 的 THF (10 mL) 悬浊液中, 室温下继续搅拌 30 min, 加入环己烯基溴 (532 mg, 3.32 mmol), TLC 监测反应, 当原料硫酚消失后, 反应结束, 加入 3 mol/L 的盐酸溶液淬灭反应, 二氯甲烷(10×3 mL)萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤,

旋干, 石油醚过柱分离得到 2-氯苯基环己烯硫醚(±)-**31** (507 mg, 82%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.61~2.07 (m, 6H), 3.96~3.96 (m, 1H), 5.77~5.83 (m, 1H), 5.86~5.90 (m, 1H), 7.10~7.42 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.29, 24.90, 28.35, 42.31, 125.96, 126.98, 127.05, 129.81, 130.68, 131.09, 134.74, 135.30; EI-MS m/z : 226 (M^+ , 8), 81 (100), 53 (18).

手性金属铜催化下重氮化合物对外消旋硫醚(±)-**31** 进行动力学拆分的一般实验步骤. 氮气保护下, 将 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (9.34 mg, 0.025 mmol) 和配体 **32** (8.86 mg, 0.030 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中, 搅拌 30 min, 加入硫醚(±)-**31** (40 mg, 0.180 mmol), 将体系置入冰浴中, 滴加重氮化合物 **30a** (22 mg, 0.125 mmol) 的二氯甲烷溶液(2 mL). 反应体系呈明亮黄色, TLC 监测, 重氮化合物消失, 体系亮黄色逐渐退去, 石油醚过柱, 回收硫醚 **31** (9.80 mg, 25%, 55% ee). HPLC condition (254 nm): Chiracel AD; 0.8 mL/min, $V(\text{hexane})/V(\text{PrOH})=100:0$; 254 nm, $t_1=12.37$ min, $t_2=13.37$ min.

辅助材料(Supporting Information) 重排产物绝对构型谱图、重排产物核磁共振谱图、重排产物 HPLC 谱图. 这些资料可以从免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Kirmse, W.; Kapps, M. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 994.
(b) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Chinn, M. S.; van Leusen, D. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 1917.
- [2] (a) Baldwin, J. E.; Hackler, R. E.; Kelley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4758.
(b) Blackburn, G. M.; Ollis, W. D.; Smith, C.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 186.
(c) Baldwin, J. E.; Hackler, R. E.; Kelley, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 537, 538.
(d) For a recent paper on trifluoromethylation reaction through ylide chemistry, see: Saidalimu, I.; Suzuki, S.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 485.
- [3] For reviews in the area, see: (a) Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York, **1975**, Chapter 7.
(b) Vedejs, E. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 358.
(c) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
(d) Hodgson, O. M.; Pierard, F. Y. T. M.; Stuppel, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 50.
- [4] Trost, B. M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 962.
- [5] Hiroi, K.; Sato, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4691.
- [6] Kurth, M. J.; Tahir, S. H.; Olmstead, M. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2286.
- [7] Cagle, P. C.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3655.
- [8] Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1245.
- [9] McMillen, D. W.; Varga, N.; Reed, B. A.; King, C. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 2532.
- [10] Kitagaki, S.; Yanamoto, Y.; Okubo, H.; Nakajima, M.; Hashimoto,

- S. Heterocycles* **2001**, *54*, 623.
- [11] (a) Zhang, X.; Qu, Z.; Ma, Z.; Shi, W.; Jin, X.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5621.
(b) Zhang, X.; Ma, M.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 891.
(c) Zhang, X.; Ma, M.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 878.
- [12] Wee, A. G. H.; Shi, Q.; Wang, Z.; Hatton, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 897.
- [13] Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15016.
- [14] Aller, E.; Brown, D. S.; Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4449.
- [15] Ouhia, A.; René, L.; Guihem, J.; Pascard, C.; Badet, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1641.
- [16] Haddad, N.; Galili, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3367.
- [17] Shi, W.; Ma, M.; Wang, J. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 911.
- [18] Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193.
- [19] Philips, M. L.; Berry, D. M.; Panetta, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4047.

(Li, L.; Fan, Y.)