手性硫脲-酰胺催化 1,3-二酮对硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应

白冰^a 王龙^a 杨静^a 蔡莉莉^b 刘前进^b
 席高磊^b 赵志伟^b 毛多斌^{*,a} 陈芝飞^{*,b}
 (^a 郑州轻工业学院 食品与生物工程学院 郑州 450000)
 (^b 河南中烟工业有限责任公司技术中心 郑州 450000)

摘要 合成了一系列新型硫脲-酰胺有机小分子催化剂, 将该类催化剂应用于 2,4-戊二酮对各种取代硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应中, 在 1 mol% 催化剂用量情况下, 以较高的产率和优异的对映选择性(最高 94% *ee*)得到了加成产物. 该催化体系具有广泛的适应性, 能够适合含有吸电子和供电子基团的各种硝基烯烃的不对称加成. 初步的构效关系研究表明, 吡咯烷 *N*-酰基结构单元在催化反应中起到重要作用.

关键词 硫脲-酰胺; 有机小分子催化剂; Michael 加成; 不对称

Asymmetric Conjugate Addition of 1,3-Diketone to Nitroalkenes Catalyzed by Bifunctional Thiourea-Amide Organocatalysts

Bai, Bing^a Wang, Long^a Yang, Jing^a Cai, Lili^b Liu, Qianjin^b Xi, Gaolei^b
 Zhao, Zhiwei^b Mao, Duobin^{*,a} Chen, Zhifei^{*,b}
 (^a School of Food & Biological Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450000)
 (^b Technology Center, China Tobacco Henan Industrial Co., Ltd., Zhengzhou 450000)

Abstract New bifunctional chiral thiourea-amide organocatalysts were developed. Their applications in asymmetric conjugate addition of 2,4-pentandione to various nitroalkenes were investigated. The corresponding adducts were obtained in excellent yields with high enantioselectivities up to 94% *ee* in present of 1 mol% catalyst. The catalytic system could also suit for various nitroalkenes bearing electron-donating or electron-withdrawing groups. The preliminary structure-activity relationship study reveals that the acyl group in pyrrolidine *N* position plays an important role in catalyzing the reaction.

Keywords thiourea-amide; organocatalyst; Michael addition; asymmetric

不对称 Michael 加成反应是形成碳碳键的重要方式之一^[1], 通过 1,3-二羰基化合物对硝基烯烃的不对称加成反应构建手性中心一直是研究的热点^[2]. 在过去的十几年中, 手性双功能有机小分子催化剂因其能够对亲电和亲核位点同时活化, 已成功应用于催化 1,3-二羰基化合物对硝基烯烃的加成反应, 这类催化剂包括二胺类^[3]、硫脲类^[4]、金鸡纳碱类^[5]、方酰胺类^[6], 其中硫脲基团因其对硝基独特的活化作用而备受关注. 在硫脲类催化剂的设计中, 往往需要同时具备仲胺或叔胺单元来实现双功能基团的协同, 考虑到脯氨酸及其衍生物^[7]在

不对称催化中的重要作用, Tang 课题组^[8]设计了吡咯烷-硫脲类催化剂(图 1), 并将其成功应用于环己酮对硝基烯烃的加成反应中. 随后, 新的吡咯烷-硫脲类催化剂不断被合成出来, 用于催化环己酮^[9]、1,3-二酮^[10]对硝基烯烃的加成. 尽管此类催化剂在催化产率及选择性上均较为理想, 然而其催化作用比较依赖于催化剂的用量, 通常需要 5~20 mol% 才能达到较好的效果, 因此, 开发选择性好、用量少的催化剂仍然具有重要意义. 在此基础上, 本文报道了一类基于吡咯烷的硫脲-酰胺类手性催化剂, 并将其应用于 2,4-戊二酮对硝基烯烃的不

* Corresponding authors. E-mail: maoduobin@sohu.com; chenzhifei@126.com

Received September 10, 2018; revised November 14, 2018; published online December 28, 2018.

Project supported by the Department of Science and Technology of Henan Province (No. 172102210068) and the Zhengzhou University of Light Industry (No. 2013BSJJ009).

河南省科技厅(No. 172102210068)、郑州轻工业学院(No. 2013BSJJ009)资助项目.

对称 Michael 加成反应中(图 2), 在 1 mol% 催化剂用量下, 加成产物最高 *ee* 值达到了 94%。

图 1 报道的吡咯烷-硫脲催化剂

Figure 1 Previous works of pyrrolidine-thiourea organocatalysts

图 2 硫脲-酰胺催化剂

Figure 2 Structure of thiourea-amide organocatalysts

1 结果与讨论

硫脲-酰胺类催化剂合成方法如 Scheme 1 所示. 首先以 3,5-双(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯和(1*R*,2*R*)-环己二胺为原料合成了化合物 **2**. 对 *N*-取代脯氨酸进行氧化得到相应的醛 **3a~3d**. 化合物 **2** 与 **3** 通过亚胺还原得到催化剂 **1a~1d**. 催化剂 **1d** 在三氟乙酸存在下进行水解得到催化剂 **1e**. 对于催化剂 **1f**, 由于 *N*-甲基-脯氨酸制备非常困难^[11], 设计了新的反应路线, 通过溴化物 **4** 与 **2** 反应成功合成 **1f**. 作为对比, 同时合成了与文献报道类似的催化剂 **1g~1h**^[12].

首先考察了催化剂 **1a~1h** 在 2,4-戊二酮 **6a** 对硝基苯乙烯 **5a** 的加成反应中的催化效果, 其结果如表 1 所示. 尽管催化剂 **1a~1h** 结构比较类似, 但其催化产率及选择性均差异较大. **1f** 是最初设计的催化剂, 预期其吡咯烷部分的叔胺基团能够对 1,3-二羰基进行活化, 出人意料的是 **1f** 在加成反应中没有任何催化效果(Entry 6); 而吡咯烷 *N*-酰基催化剂 **1a~1d** 在 10 mol% 催化剂用量情况下, 能够迅速催化戊二酮对硝基苯乙烯的加成反应, 其中 *N*-丙酰基催化剂 **1b** 在以二氯甲烷为反应溶剂时, 其 *ee* 值能够达到 85% (Entry 2); 当吡咯烷 *N* 没有取代基时, 如催化剂 **1e**, 其催化活性急剧下降, 72 h 内产物产率仅有 40%, 且没有对映选择性(Entry 5). 意外的是, 催化剂 **1g~1h** 尽管具有吡咯烷 *N*-酰基结构, 但仍然没有任何活性(Entries 7~8).

图式 1 催化剂 **1a~1f** 合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of **1a~1f**

表 1 催化剂筛选^a

Table 1 Screening of catalysts

Entry	Catalyst	Time/h	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%	Config. ^d
1	1a	3	92	84	<i>R</i>
2	1b	3	90	85	<i>R</i>
3	1c	3	93	82	<i>R</i>
4	1d	3	92	80	<i>R</i>
5	1e	72	40	0	—
6	1f	96	Trace	—	—
7	1g	96	Trace	—	—
8	1h	96	Trace	—	—

^a Reaction condition: **5a** (0.2 mmol), **6** (0.4 mmol), catalyst (10 mol%), solvent (0.6 mL). ^b Isolated yield. ^c *ee* was determined by chiral HPLC. ^d The configuration was determined by comparing optical rotation data and HPLC retention times with literatures.

接下来以催化剂 **1a** 和 **1b** 为对象, 考察了溶剂对其催化效果的影响, 结果见表 2. 开始对比了 2,4-二酮对硝基烯烃加成反应常用的二氯甲烷和甲苯, 在以甲苯为溶剂时, **1a** 和 **1b** 催化加成产物(*R*)-**7a** 均具有较高产率, 其相应 *ee* 值分别为 92% 和 90% (Entries 1~4). 而当以

CH₃CN (Entry 5)、THF (Entry 6)、EtOAc (Entry 7)为溶剂以及无溶剂反应(Entry 9)时, 催化剂的选择性均不理想. 同时考察催化剂用量对催化结果的影响, 当 **1a** 用量低至 1 mol%, 反应时间有所延长, 但其加成产物 *ee* 值仍达到 92 % (Entry 11), 说明催化剂用量能够影响反应速率, 但对反应选择性影响不大. 同时对温度进行考察可以发现, 温度对加成产物 *ee* 值的影响不大(Entries 12~13).

表 2 反应条件优化^a

Table 2 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Loading/ mol%	T/°C	Solvent	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	1a	10	25	CH ₂ Cl ₂	92	84
2	1a	10	25	Toluene	94	92
3	1b	10	25	CH ₂ Cl ₂	90	85
4	1b	10	25	Toluene	93	90
5	1a	10	25	CH ₃ CN	96	53
6	1a	10	25	THF	21	70
7	1a	10	25	EtOAc	90	78
8	1a	10	25	CHCl ₃	89	79
9	1a	10	25	Neat	82	68
10	1a	5	25	Toluene	92	91
11	1a	1	25	Toluene	92	92
12	1a	1	0	Toluene	86	90
13	1a	1	-20	Toluene	85	91

^a Reaction condition: **5a** (0.2 mmol), **6a** (0.4 mmol), catalysts (1~10 mol%), solvent (0.6 mL). ^b Isolated yield. ^c *ee* was determined by chiral HPLC.

基于对催化反应溶剂、温度、催化剂用量的考察, 我们确定了优化的反应条件: 1 mol%催化剂用量, 以甲苯为溶剂在室温下反应. 根据优化后的反应条件, 进一步考察了催化剂 **1a** 对不同取代硝基烯烃参与的加成反应的催化效果. 如表 3 所示, 在对含有不同电子效应基团的各种硝基苯乙烯的加成反应中, 催化剂 **1a** 均能以较高产率及较好的对映选择性得到加成产物(Entries 1~12). 其中在对 2-氯硝基苯乙烯的加成反应中, 产物 *ee* 值达到了 94% (Entry 2); 催化剂 **1a** 对杂环及稠环硝基烯烃参与的加成反应也具有中等的对映选择性, 其加成产物 *ee* 值分别为 85% (Entry 13)、89% (Entry 14). 同时我们也考察了催化剂对脂肪族硝基烯烃加成反应的选择性, 其加成产物 *ee* 值为 91% (Entry 15), 说明催化剂 **1a** 对亲电底物具有较强的适用性.

接下来, 我们对亲核底物的适用性进行了拓展. 如表 4 所示, 当亲核底物两个羰基均为酯基时(Entry 1), 催化反应进行较慢, 反应完全需要 48 h, 其对映选择性

表 3 **1a** 催化 2,4-戊二酮对取代硝基烯烃的加成反应^aTable 3 Addition of 2,4-pentandione to nitroalkenes catalyzed by **1a**

Entry	R	Product	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%	Config. ^d
1	Ph	7a	94	92	<i>R</i>
2	2-FC ₆ H ₄	7b	91	94	<i>R</i>
3	4-FC ₆ H ₄	7c	89	80	<i>R</i>
4	2-BrC ₆ H ₄	7d	95	90	<i>R</i>
5	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	7e	86	88	<i>R</i>
6	4-ClC ₆ H ₄	7f	93	91	<i>R</i>
7	4-MeOC ₆ H ₄	7g	92	89	<i>R</i>
8	3-MeOC ₆ H ₄	7h	90	93	<i>R</i>
9	2-MeOC ₆ H ₄	7i	95	92	<i>R</i>
10	4-MeC ₆ H ₄	7j	92	84	<i>R</i>
11	2-O ₂ NC ₆ H ₄	7k	92	91	<i>R</i>
12	4-BnOC ₆ H ₄	7l	89	91	<i>R</i>
13	2-Furyl	7m	95	85	<i>S</i>
14	1-Naphthyl	7n	94	90	<i>R</i>
15	<i>i</i> -Bu	7o	96	90	<i>S</i>

^a Reaction condition: **5** (0.2 mmol), **6a** (0.4 mmol), **1a** (1 mol%), toluene (0.6 mL). ^b Isolated yield. ^c *ee* was determined by chiral HPLC. ^d The configuration was determined by comparing optical rotation data and HPLC retention times with literatures.

相比二酮有所下降, *ee* 值为 80%; 当亲核底物为不对称二羰基时(Entries 2~3), 催化反应均进行的非常迅速, 4 h 即反应完全, 其中亲核底物为乙酰乙酸甲酯时, 反应立体选择性较差(Entry 2), 两个非对映异构体比例相当; 而当亲核底物为环戊酮乙酸甲酯时, 反应具有较好的立体选择性和对映选择性(Entry 3, *dr* 4.7 : 1, 88% *ee*); 当亲核底物为芳基二酮时, 其对映选择性略低于戊二酮, *ee* 值为 89% (Entry 4), 说明催化剂 **1a** 对二羰基底物具有较强的适用性.

Michael 加成产物可以进一步转化为有价值的活性化合物或中间体^[6b,13], 因此我们对 **1a** 催化的加成产物 **7a** 和 **7b** 进行了转化. 如 Scheme 2 所示, 加成产物与水合肼反应得到相应的吡啶类转化产物 **8a** 和 **8b**, 与盐酸羟胺反应得到相应的异噁唑类转化产物 **9a** 和 **9b**, 产率在 93%~97%之间.

双功能硫脲催化剂在催化 1,3-二羰基化合物对硝基烯烃加成反应时, 往往需要硫脲与叔胺基团协同作用, 即硫脲部分通过氢键与硝基结合, 叔胺部分通过去质子化作用对 1,3-二羰基化合物烯醇式进行活化^[14]. 然而本文所设计的催化剂 **1f** 虽然也具有叔胺基团, 但却没有起到任何催化作用, 相反, 有效的催化剂 **1a**~**1d** 在吡咯烷部分均具有酰胺基团, 由此可以初步推断, 催化剂

表 4 1a 催化 1,3-二羰基化合物对硝基苯乙烯的加成反应^a

Table 4 Addition of various 1,3-dicarbonyl compounds to nitrostyrene catalyzed by 1a

Entry	Nucleophile	Product	Time/h	Yield ^b /%	dr ^c	ee ^d /%
1		7p	48	92	—	81
2		7q	4	95	1:1	79, 80
3		7r	4	96	4.7:1	88, 84
4		7s	16	96	—	89
5		7t	12	97	1.5:1	86, 84

^a Reaction condition: 5a (0.2 mmol), 6a (0.4 mmol), catalysts (1~10 mol%), solvent (0.6 mL). ^b Isolated yield. ^c ee was determined by chiral HPLC.

图式 2 加成产物 7 的转化

Scheme 2 Transformations of adduct 7 to heterocycles

1a~1d 可能是通过酰胺键上的氧原子对 1,3-二羰基化合物烯醇式进行活化而产生催化作用(图3)。另外,化合物 1g~1h 并没有表现出催化活性,这可能是环己二胺部分酰胺键优先与 1,3-二羰基化合物进行结合,难以形成有效的反应过渡态,从而影响催化剂的活性。

图 3 双活化催化反应模式

Figure 3 Proposed catalytic reaction mode through double activation

2 结论

设计合成了一类新的硫脲-酰胺手性催化剂,并将该催化剂应用于 1,3-二羰基化合物对硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应中,在催化剂用量为 1 mol% 情况下,获得了较高的产率及中等到优异的对映选择性。初步的构效关系研究表明,吡咯烷 N-酰基在催化反应中起着重要作用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪(1525 泵、2489 紫外-可见检测器);上海申光 SGWzz-1 旋光仪;Bruker AVANCE III 600 核磁共振波谱仪;Thermo LTQ XL 质谱仪;AB Sciex TripleTOF 6600 高分辨质谱仪。

3,5-双(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯、(1R,2R)-环己二胺、取代硝基烯烃、1,3-二羰基化合物、取代脯氨酸及取代脯氨酸均购自百灵威(北京)科技有限公司;其它试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。

3.2 实验方法

3.2.1 1-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-(3,5-二取代)苯基)硫脲(2)的合成

(1R,2R)-环己二胺(0.74 g, 6.5 mmol)溶于无水 CH₂Cl₂ (30 mL)中,冷至 0 °C,加入 3,5-双(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯(1.35 g, 5 mmol),0 °C 继续搅拌 4 h,蒸除溶剂,残留物进行硅胶柱层析, V(CH₂Cl₂)/V(MeOH) = 30/1~10/1 洗脱,得到淡黄色固体 1.45 g,产率 75%. m.p. 72~74 °C (Lit.^[15] 71~73 °C); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.27 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.22 (br s, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 180.5, 142.5, 130.2 (q, *J* = 32.7), 123.4 (q, *J* = 272.8), 122.5, 121.9, 115.9, 58.6, 53.7, 33.2, 30.7, 24.4, 24.2; MS-ESI *m/z*: 386 [M+H]⁺.

3.2.2 化合物 3a~3b 的合成

N-乙酰基脯氨酸(Prolinol) (214 mg, 1.5 mmol)溶于 CH₂Cl₂ 中,冷至 0 °C,加入 Dess-Martin 试剂(0.95 g, 2.2 mmol),该温度下搅拌 20 min 后加入 5 mL 饱和 NaHCO₃ 溶液及 2 mL 饱和 Na₂S₂O₃ 溶液,水相用 CH₂Cl₂ 萃取三次,合并有机相,无水 Na₂SO₄ 干燥蒸除溶剂,残留物进行硅胶柱层析, EtOAc 洗脱,得到无色油状物 3a 160 mg,产率 76%。

N-乙酰基脯氨酸(3a)^[16]: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) rotamers (5 : 1), major rotamer δ: 9.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.64~3.60 (m, 1H), 3.56~

3.52 (m, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.09~1.89 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) major rotamer δ : 199.4, 169.9, 64.7, 47.9, 26.2, 25.0, 22.2; MS-ESI m/z : 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-丙酰基脯氨酸(3b): 无色油状物, 产率 73%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) rotamers (5 : 1) δ : 9.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, minor), 9.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, major), 4.46~3.4.44 (m, 1H, major), 4.30~4.28 (m, 1H, minor), 2.42~2.34 (m, 2H, major and minor), 2.06~1.96 (m, 4H, major and minor), 1.18 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, major), 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, minor); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) major rotamer δ : 199.3, 173.0, 64.5, 46.8, 27.4, 25.8, 24.7, 8.5; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 156.1019, found 156.1018.

3.2.3 化合物 3c~3d 的合成

N-苯甲酰脯氨酸(410 mg, 2 mmol)溶于 CH_2Cl_2 中, 依次加入 TEMPO (31 mg, 0.2 mmol)、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (708 mg, 2.2 mmol), 室温反应 10 h, 然后加入 1 mL 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液, 水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, $V(\text{石油醚})/V(\text{EtOAc})=2/1$ 洗脱, 得到无色油状物 3c^[17] 360 mg, 产率 88%.

N-苯甲酰脯氨酸(3c)^[17]: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) rotamers (6 : 1), major rotamer δ : 9.69 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.50~7.39 (m, 3H), 4.67 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.60~3.56 (m, 1H), 2.43~1.73 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) major rotamer δ : 199.4, 170.2, 135.7, 130.5, 128.4, 127.4, 65.1, 50.2, 26.3, 25.5; MS-ESI m/z : 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-叔丁基羰基脯氨酸(3d)^[16]: 无色油状物 300 mg, 产率 75%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) rotamers (1.8 : 1), major rotamer δ : 9.46 (d, $J=3.0$, 1 H), 4.08~4.02 (m, 1H), 3.43~3.52 (m, 2H), 1.86~2.16 (m, 6H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) major rotamer δ : 200.6, 154.0, 80.7, 65.0, 46.7, 28.3, 28.0, 24.0; MS-ESI m/z : 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.4 (S)-2-(溴甲基)-1-甲基吡咯烷(4)的合成

N-甲基-脯氨酸(500 mg, 4.3 mmol)溶于 CH_2Cl_2 中, 加入三苯基膦(1.8 g, 6.5 mmol)、四溴化碳(1.7 g, 5.2 mmol), 室温反应 4 h, 蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, $V(\text{石油醚})/V(\text{EtOAc})=4/1$ 洗脱, 得到无色油状物 650 mg, 产率 86%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.16 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20~2.14 (m, 2H), 1.83~1.81 (m, 1H), 1.73~1.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 63.9, 55.0, 47.7, 46.0, 34.8, 25.5; MS-ESI m/z : 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.5 化合物 1a~1d 的合成

化合物 3 (1 mmol)及化合物 2 (322 g, 0.9 mmol)溶于 10 mL 无水 CH_2Cl_2 中, 完全溶解后蒸除溶剂, N_2 保护下 r.t.放置 12 h. 残留物以甲醇溶解, 加入 NaBH_4 (40 mg, 1 mmol)搅拌 10 min, 蒸除甲醇, 加入水溶解, EtOAc 萃取 3 次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/V(\text{CH}_3\text{OH})=100/1\sim 40/1$ 洗脱.

1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-1-乙酰吡咯烷)-2-甲基)氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(1a): 白色粉末, 产率 73%. m.p. 79~81 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{COOD}$) rotamers (2 : 1) δ : 8.40 (s, 2H, major and minor), 7.69 (s, 1H, minor), 7.68 (s, 1H, major), 4.49~4.48 (m, 1H, major), 4.41 (br s, 1H, minor), 4.15~4.14 (m, 1H, major), 4.09~4.05 (m, 1H, minor), 3.45~2.94 (m, 5H, major and minor), 2.09~1.69 (m, 11H, major and minor), 1.42~1.26 (m, 4H, major and minor); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{COOD}$) major rotamer δ : 181.1, 171.9, 142.9, 130.2 (q, $J=32.6$ Hz), 123.6 (q, $J=272.6$ Hz), 122.3, 115.9, 60.0, 55.2, 54.3, 49.5, 48.3, 31.2, 29.3, 27.2, 24.2, 23.8, 23.7, 22.5. IR (KBr) ν : 3313, 2937, 1612, 1388, 1270, 1181, 1138, 969, 885, 681 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.1961, found 511.1965.

1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-1-丙酰基吡咯烷)-2-甲基)氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(1b): 白色粉末, 产率 80%. m.p. 99~100 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.4$ (c 0.8, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{COOD}$) rotamers (9 : 1) δ : 8.41 (s, 2H, major), 8.35 (s, 2H, minor), 7.68 (s, 1H, major and minor), 4.50 (br s, 1H, minor), 4.43 (br s, 1H, major), 4.17 (br s, 1H, minor), 4.08 (br s, 1H, major), 3.44~2.95 (m, 5H, major and minor), 2.23~1.70 (m, 10H, major and minor), 1.42~1.26 (m, 4H, major and minor), 0.95 (s, 3H, minor), 0.81 (s, 3H, major); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{COOD}$) major rotamer δ : 181.1, 175.0, 142.9, 130.3 (q, $J=32.6$ Hz), 123.8 (q, $J=272.5$ Hz), 122.2, 116.1, 60.3, 55.5, 54.5, 50.0, 47.5, 31.3, 29.4, 27.5, 27.2, 24.3, 23.9, 23.84, 8.6; IR (KBr) ν : 3278, 2938, 1615, 1386, 1270, 1178, 1133, 969, 885, 681 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.2117, found 525.2118.

1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-1-苯甲酰基吡咯烷)-2-甲基)氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(1c): 白色粉末, 产率 83%. m.p. 103~105 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.8$ (c 1.08, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{COOD}$) δ : 8.26 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45~7.26 (m, 5H), 4.51 (br s,

1H), 4.28 (br s, 1H), 3.45~3.36 (m, 3H), 3.18~3.16 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.87~1.27 (m, 10H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6 -CD $_3$ COOD) δ : 181.2, 171.6, 142.6, 136.3, 130.4, 130.3 (q, $J=32.7$ Hz), 128.3, 127.4, 123.7 (q, $J=272.6$ Hz), 122.4, 116.1, 60.5, 56.1, 54.5, 50.7, 49.8, 31.9, 29.9, 27.2, 24.6, 24.3, 23.8; IR (KBr) ν : 3304, 2935, 1602, 1386, 1270, 1177, 1133, 967, 883, 698 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for C $_{27}$ H $_{31}$ F $_6$ N $_4$ OS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 573.2117, found 573.2124.

1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-1-叔丁氧羰基吡咯烷)-2-甲基氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(**1d**): 白色粉末, 产率 75%. m.p. 82~83 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 27.9$ (c 1.02, CH $_2$ Cl $_2$); ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 +CD $_3$ COOD) rotamers (2 : 1) δ : 8.43 (s, 2H, major), 8.35 (s, 2H, minor), 7.68 (s, 1H, minor), 7.65 (s, 1H, major), 4.42 (br s, 1H, major), 4.32 (br s, 1H, minor), 3.89 (br s, 1H, major), 3.83 (br s, 1H, minor), 3.27~2.95 (m, 5H, major and minor), 2.13~1.70 (m, 8H, major and minor), 1.38~1.26 (m, 13H, major and minor); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6 -CD $_3$ COOD) major rotamer δ : 180.6, 155.8, 142.7, 130.2 (q, $J=32.7$ Hz), 123.6 (q, $J=272.6$ Hz), 121.5, 115.6, 79.8, 59.7, 55.1, 54.5, 49.0, 47.1, 31.1, 29.5, 28.0, 27.2, 24.2, 23.7, 23.4; IR (KBr) ν : 3295, 2936, 1671, 1389, 1270, 1176, 1133, 967, 885, 681 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for C $_{25}$ H $_{35}$ F $_6$ N $_4$ O $_2$ S $[\text{M} + \text{H}]^+$ 569.2379, found 569.2384.

3.2.6 1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-吡咯烷-2-甲基氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(**1e**)的合成

1d (570 mg, 1 mmol)溶于无水 CH $_2$ Cl $_2$ (5 mL)中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入三氟乙酸(1.5 mL), 继续反应 3 h, 加入饱和 NaHCO $_3$ (5 mL)继续搅拌 20 min, 水相用 CH $_2$ Cl $_2$ 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次, 无水 Na $_2$ SO $_4$ 干燥, 蒸除溶剂, 残留物上硅胶柱层析, $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/V(\text{CH}_3\text{OH})=30/1$ 洗脱, 得到白色粉末 390 mg, 产率 83%. m.p. 82~84 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4.2$ (c 1.16, CH $_2$ Cl $_2$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 8.28 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.35~3.31 (m, 1H), 3.17~3.11 (m, 2H), 2.60~2.59 (m, 1H), 2.47 (br s, 2H), 2.07~2.05 (m, 1H), 1.98~1.93 (m, 2H), 1.89~1.83 (m, 1H), 1.76~1.70 (m, 2H), 1.59~1.56 (m, 1H), 1.36~1.29 (m, 1H), 1.24~1.21 (m, 1H), 1.10~1.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl $_3$) δ : 180.2, 141.5, 131.4 (q, $J=33.3$ Hz), 123.2 (q, $J=272.7$ Hz), 122.0, 116.8, 61.1, 60.3, 58.2, 47.9, 44.8, 31.9, 28.0, 24.8, 24.3, 23.5; IR (KBr) ν : 3303, 2938, 1545, 1392, 1277, 1124, 969, 883, 589 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for C $_{20}$ H $_{27}$ F $_6$ N $_4$ S $[\text{M} + \text{H}]^+$ 469.1855, found

469.1862.

3.2.7 1-((1*R*,2*R*)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯烷)-2-甲基氨基)环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(**1f**)的合成

2 (300 mg, 0.78 mmol)溶于无水 DMF(4 mL)中, 依次加入 NaHCO $_3$ (131 mg, 1.56 mmol)、**4** (65 mg, 0.94 mmol), 加毕 r.t.搅拌 12 h. 反应液倾入冰水中(60 mL), EtOAc 萃取 5 次, 合并有机相, 无水 Na $_2$ SO $_4$ 干燥. 蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/V(\text{CH}_3\text{OH})=80/1$ 洗脱, 得到白色粉末 210 mg, 产率 56%. m.p. 87~88 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.6$ (c 0.84, CH $_2$ Cl $_2$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 8.33 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.07~3.95 (m, 2H), 3.39 (dd, $J=13.0$, 3.4 Hz, 1H), 3.33~3.22 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (ddd, $J=11.1$, 9.1, 6.5 Hz, 1H), 2.75 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.62 (td, $J=11.0$, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.26~2.08 (m, 4H), 1.85~1.71 (m, 2H), 1.41~1.15 (m, 5H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl $_3$) δ : 180.3, 141.7, 131.3 (q, $J=33.2$ Hz), 123.3 (q, $J=272.7$ Hz), 121.5, 116.5, 70.3, 61.6, 57.9, 57.5, 49.6, 44.3, 32.8, 32.2, 28.9, 25.0, 24.5, 23.9; IR (KBr) ν : 3255, 3067, 2935, 1547, 1392, 1277, 1176, 1135, 967, 863, 678 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for C $_{21}$ H $_{28}$ F $_6$ N $_4$ S $[\text{M} + \text{H}]^+$ 483.2012, found 483.2012.

3.2.8 化合物 **1g**~**1h** 的合成

N-取代-*L*-脯氨酸(0.31 mmol)、二异丙基乙胺(52 mg, 0.4 mmol)、HATU (152 mg, 0.4 mmol)溶于无水 CH $_2$ Cl $_2$ 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h, 然后加入化合物 **5** (100 mg, 0.26 mmol). 该温度下搅拌 0.5 h 后, 反应液以饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na $_2$ SO $_4$ 干燥, 蒸除溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/V(\text{CH}_3\text{OH})=100/1$ 洗脱得到 **1g**~**1h**.

(*S*)-1-乙酰基-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲)环己基)吡咯烷-2-甲酰胺(**1g**): 白色粉末, 产率 91%. m.p. 116~118 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 112.2$ (c 0.66, CH $_2$ Cl $_2$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 7.83 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.12~1.67 (m, 12H), 1.39 (br s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl $_3$) δ : 183.1, 171.7, 170.9, 141.1, 131.1 (q, $J=33.4$ Hz), 124.7, 123.1 (q, $J=272.7$ Hz), 117.9, 60.8, 57.0, 55.6, 48.6, 32.6, 31.0, 30.0, 24.9, 24.8, 24.5, 22.3; IR (KBr) ν : 3285, 2927, 1636, 1394, 1291, 1116, 969, 874, 681 cm^{-1} ; HR-MS-ESI calcd for C $_{22}$ H $_{27}$ F $_6$ N $_4$ O $_2$ S $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525.1753, found 525.1760.

(*S*)-1-叔丁基羰基-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲)环己基)吡咯烷-2-甲酰胺(**1h**): 白色粉末, 产率 95%. m.p. 77~78 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22.7$ (c 0.82,

CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆+CD₃COOD) rotamers δ : 8.23 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 2.08~1.39 (m, 8H), 1.39~1.27 (m, 13H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆-CD₃COOD) major rotamer δ : 180.5, 172.9, 165.1, 153.7, 142.1, 130.6 (q, *J*=33.7 Hz), 123.7 (q, *J*=272.7 Hz), 122.3, 116.5, 79.0, 60.7, 57.1, 52.9, 47.0, 32.1, 32.0, 31.5, 30.4, 24.7, 24.1, 23.3; IR (KBr) ν : 3307, 2939, 1652, 1543, 1386, 1276, 1176, 1133, 967, 885, 681 cm⁻¹; HR-MS-ESI calcd for C₂₅H₃₃F₆N₄O₃S [M+H]⁺ 583.2172, found 583.2179.

3.2.9 化合物 7a~7t 的合成

硝基烯烃 5 (0.2 mmol)、催化剂 1a (0.002 mmol, 1 mol%)、1,3-二羧基化合物 6 (0.4 mmol)溶于甲苯(0.6 mL)中, r.t 反应, 反应完毕进行硅胶柱层析石油醚/EtOAc 洗脱, 得到化合物 7a~7t.

(*R*)-3-(2-硝基-1-苯乙基)-2,4-戊二酮(7a): 产率 94%, 92% *ee* [HPLC: chiralcel AS-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=85/15, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=18.0 min (*S*), *t*_{major}=29.3 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -169.2 (*c* 0.26, CH₂Cl₂) (Lit.^[18] [α]_D²⁰ -159.7 (*c* 1.0, CHCl₃, 92% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.36~7.27 (m, 3H), 7.21~7.15 (m, 2H), 4.65 (dd, *J*=12.4, 8.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J*=12.4, 4.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.28~4.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 201.8, 201.0, 136.0, 129.4, 128.6, 127.9, 78.2, 70.7, 42.8, 30.4, 29.5.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(2-氟苯乙基))-2,4-戊二酮(7b): 产率 91%, 94% *ee* [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=95/5, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=14.0 min (*S*); *t*_{major}=16.5 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -177.8 (*c* 0.22, CH₂Cl₂) (Lit.^[19] [α]_D²⁰ +196 (*c* 0.44, CH₂Cl₂, 99% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.33~7.27 (m, 1H), 7.17 (td, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.13~7.05 (m, 1H), 4.77~4.70 (m, 1H), 4.66~4.60 (m, 1H), 4.52~4.46 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.02 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 201.4, 200.7, 161.6, 159.9, 130.5 (dd, *J*=8.9, 6.4 Hz), 125.0 (d, *J*=3.5 Hz), 122.8 (d, *J*=13.3 Hz), 116.3 (d, *J*=22.0 Hz), 76.6, 69.1, 37.9, 30.5, 29.2.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(4-氟苯乙基))-2,4-戊二酮(7c): 产率 89%, 80% *ee* [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=90/10, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=14.4 min (*S*); *t*_{major}=27.5 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -115.2 (*c* 0.25, CH₂Cl₂) (Lit.^[20] [α]_D²⁰ +12.9 (*c* 1.0, CHCl₃, 81% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.9~7.06 (m, 2H), 7.04~

7.02 (m, 2H), 4.60~4.62 (m, 2H), 4.33 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.27~4.21 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 201.5, 200.7, 163.3, 161.7, 131.8 (d, *J*=3.4 Hz), 129.7 (d, *J*=8.2 Hz), 116.4 (d, *J*=21.6 Hz), 78.2, 70.7, 42.1, 30.4, 29.6.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(2-溴苯乙基))-2,4-戊二酮(7d): 产率 95%, 90% *ee* [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=95/5, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=14.9 min (*S*); *t*_{major}=15.8 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -162.0 (*c* 0.30, CH₂Cl₂) (Lit.^[19] [α]_D²⁰ +182 (*c* 0.29, CH₂Cl₂, 99% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J*=12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.77~4.70 (m, 1H), 4.67 (dd, *J*=12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 202.0, 200.9, 135.0, 134.1, 130.0, 128.3, 76.3, 69.2, 41.07, 31.0, 28.3.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(2,4-二氯苯乙基))-2,4-戊二酮(7e): 产率 86%, 88% *ee* [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=90/10, 0.8 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=12.9 min (*S*); *t*_{major}=16.3 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -131.6 (*c* 0.31, CH₂Cl₂) (Lit.^[19] [α]_D²⁰ +153 (*c* 0.03, CH₂Cl₂, 99% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J*=12.6, 6.8 Hz, 1H), 4.73~4.66 (m, 1H), 4.64 (dd, *J*=12.6, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 201.6, 200.5, 135.1, 134.5, 132.1, 130.5, 128.0, 76.0, 68.9, 38.4, 30.9, 28.6.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(4-氯苯乙基))-2,4-戊二酮(7f): 产率 93%, 91% *ee*. [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=80/20, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=9.5 min (*S*); *t*_{major}=23.0 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -127.3 (*c* 0.26, CH₂Cl₂) (Lit.^[19] [α]_D²⁰ +144 (*c* 0.22, CH₂Cl₂, 99% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.31 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.62~4.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.24~4.22 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.98 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 201.4, 200.6, 134.0, 134.5, 129.6, 129.3, 77.9, 70.5, 42.1, 30.5, 29.7.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(4-甲氧基苯乙基))-2,4-戊二酮(7g): 产率 92%, 89% *ee* [HPLC: AD-H column, *V*(hexane)/*V*(2-propanol)=90/10, 1 mL/min, 210 nm, *t*_{minor}=16.0 min (*S*); *t*_{major}=24.5 min (*R*)]. [α]_D²⁰ -158.5 (*c* 0.29, CH₂Cl₂) (Lit.^[19] [α]_D²⁰ +149 (*c* 0.26, CH₂Cl₂, 99% *ee*); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.85

(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.61~4.56 (m, 1H), 4.33 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.25~4.16 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.9, 201.2, 159.5, 129.1, 127.6, 114.7, 78.5, 71.0, 55.3, 42.1, 30.4, 29.5.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(3-甲氧基苯乙基))-2,4-戊二酮(**7h**): 产率 90%, 93% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=10.1$ min (*S*); $t_{\text{major}}=13.1$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -162.7$ (c 0.28, CH_2Cl_2) (Lit.^[19] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +196$ (c 0.28, CH_2Cl_2 , 98% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.72~4.55 (m, 2H), 4.37 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.26~4.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 200.8, 200.0, 159.2, 136.6, 129.5, 119.0, 113.2, 112.7, 77.2, 69.7, 54.3, 41.8, 29.6, 28.7.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(2-甲氧基苯乙基))-2,4-戊二酮(**7i**): 产率 95%, 92% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=97/3$, 0.5 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=34.8$ min (*S*); $t_{\text{major}}=37.3$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -156.5$ (c 0.25, CH_2Cl_2) (Lit.^[19] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +185$ (c 0.23, CH_2Cl_2 , 99% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=7.7$, 1.5 Hz, 1H), 6.91~6.86 (m, 2H), 4.78 (dd, $J=12.2$, 8.0 Hz, 1H), 4.62~4.56 (m, 2H), 4.52~4.45 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 202.3, 201.6, 157.0, 130.2, 129.8, 123.5, 121.2, 111.2, 76.6, 69.0, 55.4, 38.9, 30.5, 28.7.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(4-甲基苯乙基))-2,4-戊二酮(**7j**): 产率 92%, 84% *ee* [HPLC: AS-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=12.5$ min (*S*); $t_{\text{major}}=20.6$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -160.2$ (c 0.21, CH_2Cl_2) (Lit.^[6e] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -194.1$ (c 1.0, CHCl_3 , 97% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.66~4.54 (m, 2H), 4.35 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.25~4.16 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.4, 200.6, 137.9, 132.3, 129.5, 127.3, 77.9, 70.4, 42.0, 29.9, 28.9, 20.6.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(2-硝基苯乙基))-2,4-戊二酮(**7k**): 产率 92%, 91% *ee* [HPLC: OD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=26.3$ min (*S*); $t_{\text{major}}=31.3$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -111.3$ (c 0.29, CH_2Cl_2) (Lit.^[6e] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -123.1$ (c 1.0, CHCl_3 , 97% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (td, $J=7.7$, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (td, $J=8.2$, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz,

1H), 4.98 (dd, $J=13.3$, 7.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=13.3$, 3.7 Hz, 1H), 4.77~4.71 (m, 1H), 4.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.6, 200.6, 149.8, 133.5, 131.2, 129.4, 129.3, 125.6, 76.6, 69.1, 37.2, 31.3, 29.3..

(*R*)-3-(2-硝基-1-(4-苄氧基苯乙基))-2,4-戊二酮(**7l**): 产率 89%, 91% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=70/30$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=10.3$ min (*S*); $t_{\text{major}}=13.6$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -124.3$ (c 0.35, CH_2Cl_2) (Lit.^[19] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +129$ (c 0.29, CH_2Cl_2 , 92% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.32 (m, 5H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.63~4.57 (m, 2H), 4.33 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.23~4.11 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 201.87, 201.2, 158.8, 136.6, 129.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.6, 115.6, 78.4, 70.9, 70.1, 42.1, 30.4, 29.5.

(*S*)-3-(2-硝基-1-呋喃乙基)-2,4-戊二酮(**7m**): 产率 95%, 85% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=9.5$ min (*R*); $t_{\text{major}}=11.1$ min (*S*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -149.7$ (c 0.26, CH_2Cl_2) (Lit.^[6e] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -162.1$ (c 1.0, CHCl_3 , 97% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J=3.2$, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.42~4.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.5, 200.8, 149.4, 142.9, 110.8, 108.9, 75.8, 67.9, 36.6, 30.6, 29.3.

(*R*)-3-(2-硝基-1-(1-萘乙基))-2,4-戊二酮(**7n**): 产率 94%, 90% *ee* [HPLC: AS-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=80/20$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{major}}=14.1$ min (*S*); $t_{\text{minor}}=19.2$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -162.1$ (c 0.37, CH_2Cl_2) (Lit.^[6e] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -182.0$ (c 1.1, CHCl_3 , 95% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67~7.62 (m, 1H), 7.55 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46~7.39 (m, 1H), 7.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=12.2$, 6.6 Hz, 1H), 4.76~4.68 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 202.4, 200.8, 134.3, 131.9, 130.8, 129.5, 129.2, 127.4, 126.4, 125.3, 124.8, 121.9, 77.8, 70.5, 36.3, 31.1, 28.6.

(*S*)-3-(1-硝基-2-异戊基)-2,4-戊二酮(**7o**): 产率 96%, 90% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=99/1$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=13.8$ min (*R*); $t_{\text{major}}=14.3$ min (*S*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -127.6$ (c 0.38, CH_2Cl_2) (Lit.^[22] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -43.0$ (c 1.0, CHCl_3 , 59% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.57~4.48 (m, 2H), 4.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.94~2.87 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H),

1.77~1.64 (m, 1H), 1.37 (ddd, $J=14.8, 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 1.00 (ddd, $J=14.1, 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 0.92 (t, $J=6.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 202.9, 202.3, 75.7, 69.5, 38.3, 34.8, 31.2, 29.8, 24.9, 23.2, 21.2.

(*R*)-2-(2-硝基-1-苯乙基)-丙二酸二甲酯(**7p**): 产率 92%, 81% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{major}}=12.4$ min (*R*); $t_{\text{minor}}=19.3$ min (*S*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+2.9$ (c 0.28, CH_2Cl_2) (Lit.^[23] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+2.7$ (c 0.95, CHCl_3 , 98% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.17 (m, 5H), 4.90 (qd, $J=13.2, 7.0$ Hz, 2H), 4.25 (td, $J=9.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.9, 167.2, 136.1, 129.0, 128.4, 127.9, 77.4, 54.7, 53.0, 52.9, 42.9.

3-(2-硝基-1-苯乙基)-乙酰乙酸甲酯(**7q**): 产率 95%, $dr=1:1$, 79%, 88% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=95/5$, 1 mL/min, 210 nm. First diastereomer: $t_{\text{major}}=15.7$ min; $t_{\text{minor}}=21.9$ min, *ee*=79%. Second diastereomer: $t_{\text{minor}}=22.8$ min; $t_{\text{major}}=28.1$ min]. First diastereomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.19 (m, 5H), 4.79~4.75 (m, 2H), 4.22~4.18 (m, 1H), 4.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.2, 167.4, 136.4, 129.0, 128.3, 127.8, 77.7, 61.8, 52.8, 42.3, 30.3. Second diastereomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.19 (m, 5H), 4.85~4.82 (m, 2H), 4.27~4.22 (m, 1H), 4.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 200.2, 168.0, 136.3, 129.2, 128.4, 127.9, 77.8, 61.5, 53.0, 42.6, 30.4.

1-(2-硝基-1-苯乙基)-2-氧代环戊烷羧酸甲酯(**7r**): 产率 96%, $dr=4.7:1$, 88%, 84% *ee* [HPLC: OD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=90/10$, 1 mL/min, 210 nm. Major diastereomer: $t_{\text{minor}}=14.8$ min; $t_{\text{major}}=23.3$ min, *ee*=88%. Minor diastereomer: $t_{\text{minor}}=12.9$ min; $t_{\text{major}}=18.5$ min]. Major diastereomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.24 (m, 5H), 5.16 (dd, $J=13.7, 3.9$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J=13.7, 10.9$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=10.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.43~2.29 (m, 2H), 2.08~1.74 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 212.2, 169.8, 135.2, 129.3, 128.9, 128.3, 76.4, 62.5, 53.0, 46.2, 37.9, 31.2, 19.3. Minor diastereomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.24 (m, 5H), 5.27 (dd, $J=13.5, 11.1$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=13.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=11.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.43~2.29 (m, 2H), 2.08~1.74 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 215.4, 171.5, 135.4, 129.1, 129.0, 128.5, 76.9, 62.2, 53.1, 47.3, 39.6, 33.5, 19.6.

2-(2-硝基-1-(1-苯乙基))-1,3-二苯基-1,3-丙二酮(**7s**): 产率 96%, 89% *ee* [HPLC: OD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=80/20$, 1 mL/min, 254 nm, $t_{\text{minor}}=14.6$ min (*S*); $t_{\text{major}}=23.9$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-14.2$ (c 0.38, CH_2Cl_2) (Lit.^[19] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+17$ (c 0.36, CH_2Cl_2 , 97% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.27~7.14 (m, 5H), 5.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=14.3, 7.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 194.3, 193.6, 136.8, 136.2, 135.8, 134.1, 133.8, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 77.3, 59.8, 44.1.

(*R*)-1-苯甲酰基-1-(2-硝基-1-苯乙基)-丙酮(**7t**): 产率 97%, $dr=1.5:1$, 86%, 84% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=98/2$, 1 mL/min, 210 nm). Major diastereomer: $t_{\text{minor}}=44.8$ min; $t_{\text{major}}=57.6$ min, *ee*=86%. Minor diastereomer: $t_{\text{minor}}=35.4$ min; $t_{\text{major}}=51.4$ min]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-19.7$ (c 0.29, CH_2Cl_2) (Lit.^[19] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+22$ (c 0.22, CH_2Cl_2 , 97% *ee*); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) for the major diastereomer δ : 8.02 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.36~7.27 (m, 5H), 5.17 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J=12.6, 4.5$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J=12.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.56~4.50 (m, 1H), 1.94 (s, 2H); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) for the minor diastereomer δ : 7.81 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22~7.14 (m, 5H), 5.19 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J=12.8, 8.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.43 (ddd, $J=10.0, 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) for both diastereomer δ : 201.7, 200.8, 194.0, 193.7, 136.5, 136.3, 136.1, 136.0, 134.5, 134.1, 129.3, 129.1, 129.0, 129.0, 129.0, 128.6, 128.2, 128.2, 128.0, 78.2, 78.1, 65.4, 64.8, 43.4, 43.3, 29.8, 28.5.

3.2.10 化合物 **8a**~**8b** 的合成

7 (0.37 mmol)、水合肼(21 mg, 0.41 mmol)溶于 4 mL 甲醇中, 室温反应 12 h, 然后用 10 mL 乙酸乙酯稀释, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂得到 **8a** 和 **8b**.

(*R*)-3,5-二甲基-4-(2-硝基-1-苯乙基)-吡啶(**8a**)^[6b]: 淡黄色油状物, 产率 95%, 91% *ee* [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 254 nm, $t_{\text{minor}}=11.1$ min (*S*); $t_{\text{major}}=12.7$ min (*R*)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-35.3$ (c 0.40, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.28~7.22 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.4$ Hz,

1H), 5.10~5.01 (m, 1H), 4.94~4.83 (m, 1H), 2.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 11.6, 38.7, 78.0, 112.8, 127.1, 127.3, 128.9, 138.5, 142.6; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 246.1237, found 246.1243.

(R)-3,5-二甲基-4-(2-硝基-1-(2-氟苯基))-吡唑 (**8b**): 淡黄色油状物, 产率 97%, 94% ee [HPLC: AD-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=9.1$ min (S); $t_{\text{major}}=12.1$ min (R)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -71.0$ (c 0.41, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.30~7.22 (m, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=10.6$, 8.3 Hz, 1H), 5.17~5.03 (m, 2H), 4.90 (dd, $J=12.3$, 9.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 160.6 (d, $J=246.9$ Hz), 142.8, 129.3 (d, $J=8.5$ Hz), 128.1 (d, $J=3.8$ Hz), 125.3 (d, $J=13.8$ Hz), 124.3 (d, $J=3.5$ Hz), 116.1 (d, $J=22.1$ Hz), 111.3, 76.6, 33.5 (d, $J=2.4$ Hz), 11.6; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 264.1143, found 264.1135.

3.2.11 化合物 **9a**~**9b** 的合成

7 (0.37 mmol)、盐酸羟胺(38 mg, 0.56 mmol)溶于 4 mL 乙醇中, 60 °C 反应 20 h, 然后用 10 mL 乙酸乙酯稀释, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂得到 **9a** 和 **9b**.

(R)-3,5-二甲基-4-(2-硝基-1-苯基)-异噁唑 (**9a**)^[6b,13e]: 褐色油状物, 产率 93%, 92% ee [HPLC: AS-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm), $t_{\text{minor}}=24.6$ min (S); $t_{\text{major}}=28.2$ min (R)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -71.2$ (c 0.41, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.03 (dd, $J=12.3$, 6.6 Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=12.3$, 9.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=9.7$, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 10.9, 11.7, 37.9, 77.3, 111.5, 126.9, 128.0, 129.2, 136.8, 158.9, 166.5; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.1077, found 247.1080.

(R)-3,5-二甲基-4-[2-硝基-1-(2-氟苯基)]-异噁唑 (**9b**): 褐色油状物, 产率 94%, 93% ee [HPLC: AS-H column, $V(\text{hexane})/V(2\text{-propanol})=85/15$, 1 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}}=22.8$ min (S); $t_{\text{major}}=24.1$ min (R)]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -68.6$ (c 0.52, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.30 (m, 1H), 7.18~7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=10.5$, 8.4 Hz, 1H), 5.05~4.99 (m, 2H), 4.91 (dd, $J=11.5$, 8.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 161.3, 159.3 (d, $J=120.6$ Hz), 129.9 (d, $J=8.5$ Hz), 127.7 (d, $J=3.5$ Hz), 124.6 (d, $J=$

3.6 Hz), 123.9 (d, $J=13.7$ Hz), 116.4 (d, $J=21.8$ Hz), 110.23, 75.9 (d, $J=2.1$ Hz), 32.67 (d, $J=2.5$ Hz), 11.69 (d, $J=1.3$ Hz), 10.8; HR-MS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 265.0983, found 265.0984.

辅助材料(Supporting Information) 催化剂的 NMR 图谱, 加成产物的 HPLC 谱图、NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载

References

- [1] (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
(b) Bhattarai, B.; Nagorny, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 154.
(c) Hiramata, T.; Umemura, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 223.
(d) Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211.
- [2] (a) Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1451.
(b) Yu, Lu.; Li, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3697.
(c) Siew, W. E.; Ates, C.; Merschaerta, A.; Livingston, A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 663.
(d) Azad, C. S.; Khan, I. A.; Narula, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11454.
- [3] (a) Almaši, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoia, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.
(b) Servin, F. A.; Madrigal, D.; Romero, J. A.; Chávez, D.; Aguirre, G.; de Parrodi, C. A.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2355.
(c) Lu, Y. P.; Zou, G.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4137.
- [4] (a) Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
(b) Andrés, J. M.; González, M.; Maestro, A.; Naharro, D.; Pedrosa, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.
(c) Wang, C. J.; Zhang, Z. H.; Dong, X. Q.; Wu, X. J. *Chem. Commun.* **2008**, *39*, 1431.
- [5] (a) Hirashima, S. I.; Nakashima, K.; Fujino, Y.; Arai, R.; Sakai, T.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4619.
(b) Li, H.; Zhang, X.; Shi, X.; Ji, N.; He, W.; Zhang, S. Y.; Zhang, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2264.
- [6] (a) Andrés, J. M.; Losada, J.; Maestro, A.; Rodríguez-ferrer, P.; Pedrosa, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444.
(b) Tukhvatshin, R. S.; Kucherenko, A. S.; Nelyubina, Y. V.; Zlotin, S. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2981.
(c) Işık, M.; Unver, M. Y.; Tanyeli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 828.
(d) Kasaplar, P.; Riente, P.; Hartmann, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905.
(e) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- [7] Xu, K.; Zhang, S.; Hu, Y. B.; Zha, Z. G.; Wang, Z. Y. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 3573.
- [8] Cao, C. L.; Ye, M. C.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.
- [9] (a) Wang, Z. Y.; Ban, S. R.; Yang, M. C.; Li, Q. S. *Chirality* **2016**, *28*, 721.
(b) Cao, Y. J.; Lai, Y. Y.; Wang, X.; Lia, Y. J.; Xiao, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21.
(c) Shen, Z. X.; Zhang, Y. Q.; Jiao, C. J.; Li, B.; Ding, J.; Zhang, Y. W. *Chirality* **2007**, *19*, 307.
(d) Ban, S. R.; Zhu, X. X.; Zhang, Z. P.; Xie, H. Y.; Li, Q. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2977.
- [10] Vinayagam, P.; Vishwanath, M.; Kesavan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 568.

- [11] Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573.
- [12] (a) Fu, J. Y.; Huang, Q. C.; Wang, Q. W.; Wang, L. X.; Xu, X. Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4870.
(b) Mei, K.; Zhang, S. L.; He, S. T.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G. S.; Zhang, H. Y.; Song, L. R.; Duan, W. H.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681.
(c) Bai, J. F.; Xu, X. Y.; Huang, Q. C.; Peng, L.; Wang, L. X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2803.
- [13] (a) Wang, J.; Li, Hao.; Duan, W. H.; Zu, L. S.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.
(b) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656.
(c) Peddie, V.; Pietsch, M.; Bromfield, K. M.; Pike, R. N.; Duggan, P. J.; Abell, A. D. *Synthesis* **2010**, 1845.
(d) Bae, H. Y.; Song, C. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613.
(e) Liu, B.; Han, X.; Dong, Z.; Lv, H.; Zhou, H. B.; Dong, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1276.
- [14] (a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Rossi, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2258.
(b) Peng, F. Z.; Shao, Z. H.; Fan, B. M.; Song, H.; Li, G. P.; Zhang, H. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5202.
(c) Lai, Q.; Li, Y.; Gong, Z. Y.; Liu, Q. W.; Wei, C. Y.; Song, Z. G. *Chirality* **2015**, *27*, 979.
- [15] Dudziński, K.; Pakulska, A. M.; Kwiatkowski, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222.
- [16] Thai, K.; Wang, L.; Dudding, T.; Bilodeau, F.; Gravel, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5708.
- [17] Minato, D.; Arimoto, H.; Nagasue, Y.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6675.
- [18] Flock, A. M.; Krebs, A.; Bolm, C. *Synlett* **2010**, 1219.
- [19] Ričko, S.; Svete, J.; Štefane, B.; Perdih, A.; Golobič, A.; Meden, A.; Grošelj, U. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3786.
- [20] Vural, U.; Durmaz, M.; Sirit, A. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 730.
- [21] Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563.
- [22] Jiang, X. X.; Zhang, Y. F.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L. H.; Wu, L. P.; Zhang, J. N.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562.
- [23] Ashokkumar, V.; Siva, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10216.

(Li, L.; Fan, Y.)