

有机催化远程立体控制 6-亚甲基-6*H*-吲哚与异噁唑-5(4*H*)-酮的氮杂 1,8-共轭加成反应

王 兴^{†,a} 宋倩倩^{†,a} 陈续玲^b 李鹏飞^{*,b} 齐昀坤^{*,a} 李文军^{*,a}

(^a 青岛大学药学院 山东青岛 266073)

(^b 南方科技大学理学院 格拉布斯研究院化学系 广东省催化化学重点实验室 广东深圳 518055)

摘要 报道了在手性磷酸作用下 6-吲哚甲醇原位生成 6-亚甲基-6*H*-吲哚, 继而与异噁唑-5(4*H*)-酮发生不对称 1,8-共轭加成反应. 该反应实现了异噁唑-5(4*H*)-酮的对映选择性 *N*-烷基化, 以 70%~83%的产率和 61%~96%的对映选择性得到共轭加成产物.

关键词 不对称有机催化; 共轭加成; 异噁唑-5(4*H*)-酮; 6-亚甲基-6*H*-吲哚

Organocatalytic Regio- and Enantioselective aza-1,8-Conjugate Additions of Isoxazol-5(4*H*)-ones to 6-Methylene-6*H*-indoles

Wang, Xing^{†,a} Song, Qianqian^{†,a} Chen, Xuling^b Li, Pengfei^{*,b}

Qi, Yunkun^{*,a} Li, Wenjun^{*,a}

(^a School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266073)

(^b Shenzhen Grubbs Institute and Department of Chemistry, Guangdong Provincial Key Laboratory of Catalysis, College of Science, South University of Science and Technology of China, Shenzhen, Guangzhou 518055)

Abstract A chiral phosphoric acid catalyzed aza-1,8-conjugate addition of isoxazol-5(4*H*)-ones to 6-methylene-6*H*-indoles formed *in situ* from 6-indolylmethanols has been developed for the first time. Notably, the remote stereocontrolled 1,8-addition of isoxazol-5(4*H*)-ones was featured by *N*-selectivity, affording aza-adducts in 70%~83% yields with 61%~96% *ee*.

Keywords asymmetric organocatalysis; conjugate addition; isoxazol-5(4*H*)-ones; 6-methylene-6*H*-indole

异噁唑-5(4*H*)-酮类化合物由于其独特且普遍存在的结构, 已被鉴定为有机合成中的多功能合成子^[1]. 例如, 异噁唑-5(4*H*)-酮可成功转化为 1,3-噁嗪-6-酮^[2]、炔烃^[3]、咪唑^[4]、吡嗪-2-酮^[5]、叠氮杂环^[6]、氮杂二烯^[7]、吡啶^[8]、哌啶^[9]、嘧啶二酮^[10]和其他含氮杂环^[11]. 然而, 有关异噁唑-5(4*H*)-酮的催化立体选择性反应最近才被探索^[12]. 特别是这些异噁唑-5(4*H*)-酮的不对称转化仅限于其 *C*-功能化; 有关催化异噁唑-5(4*H*)-酮的 *N*-功能化的反应仍然很少(Scheme 1A). 迄今为止, 仅有两例报

道. 2020年, Pedro 和 Blay 等^[13]公开了一种手性硫脲催化的异噁唑-5(4*H*)-酮与对亚甲基醌的对映选择性氮杂-1,6-共轭加成反应(Scheme 1B). 虽然产率和对映选择性(*ee*)对底物的依赖性较大, 但其拉开了不对称有机催化异噁唑-5(4*H*)-酮的 *N*-功能化的序幕. Wang 和 Xu 等^[14]通过方酰胺催化也实现了相同的反应, 结果与其相似(Scheme 1C). 显而易见, 有关异噁唑-5(4*H*)-酮的催化不对称 *N*-官能化的研究仍处于起步阶段, 亟需进一步探索.

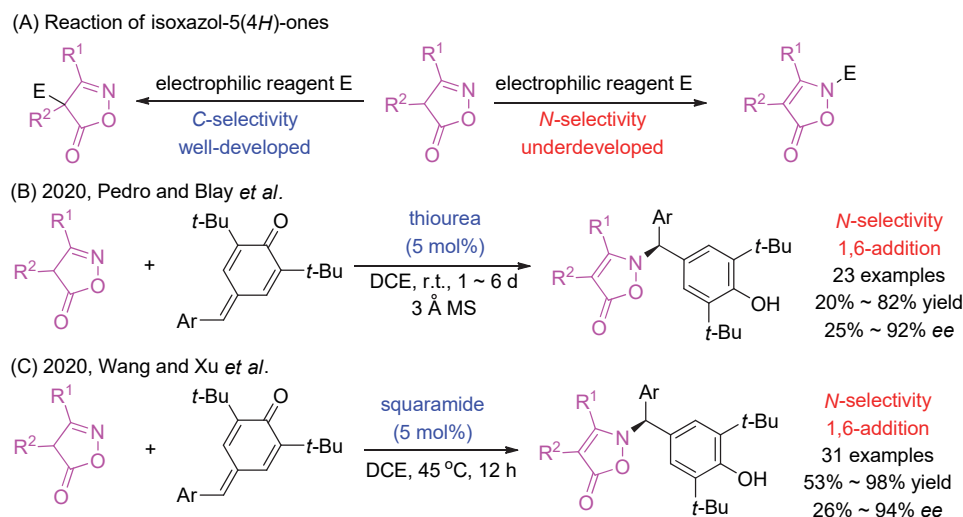
* Corresponding authors. E-mail: lipf@sustc.edu.cn; qiyunkun@163.com; liwj@qdu.edu.cn

Received December 18, 2021; revised February 28, 2022; published online March 8, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2021MB026), the Special Funds of the Taishan Scholar Program of Shandong Province (No. tsqn201812047), the Shenzhen Innovation of Science and Technology Commission (No. 20200925151614002), and the Guangdong Provincial Key Laboratory of Catalysis (No. 2020B121201002).

山东省自然科学基金(No. ZR2021MB026)、山东省泰山学者(No. tsqn201812047)、深圳市科委创新(No. 20200925151614002)、广东省催化化学重点实验室(No. 2020B121201002)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

图式 1 有机催化异噁唑-5(4*H*)-酮的不对称反应Scheme 1 Organocatalytic enantioselective reactions of isoxazol-5(4*H*)-ones

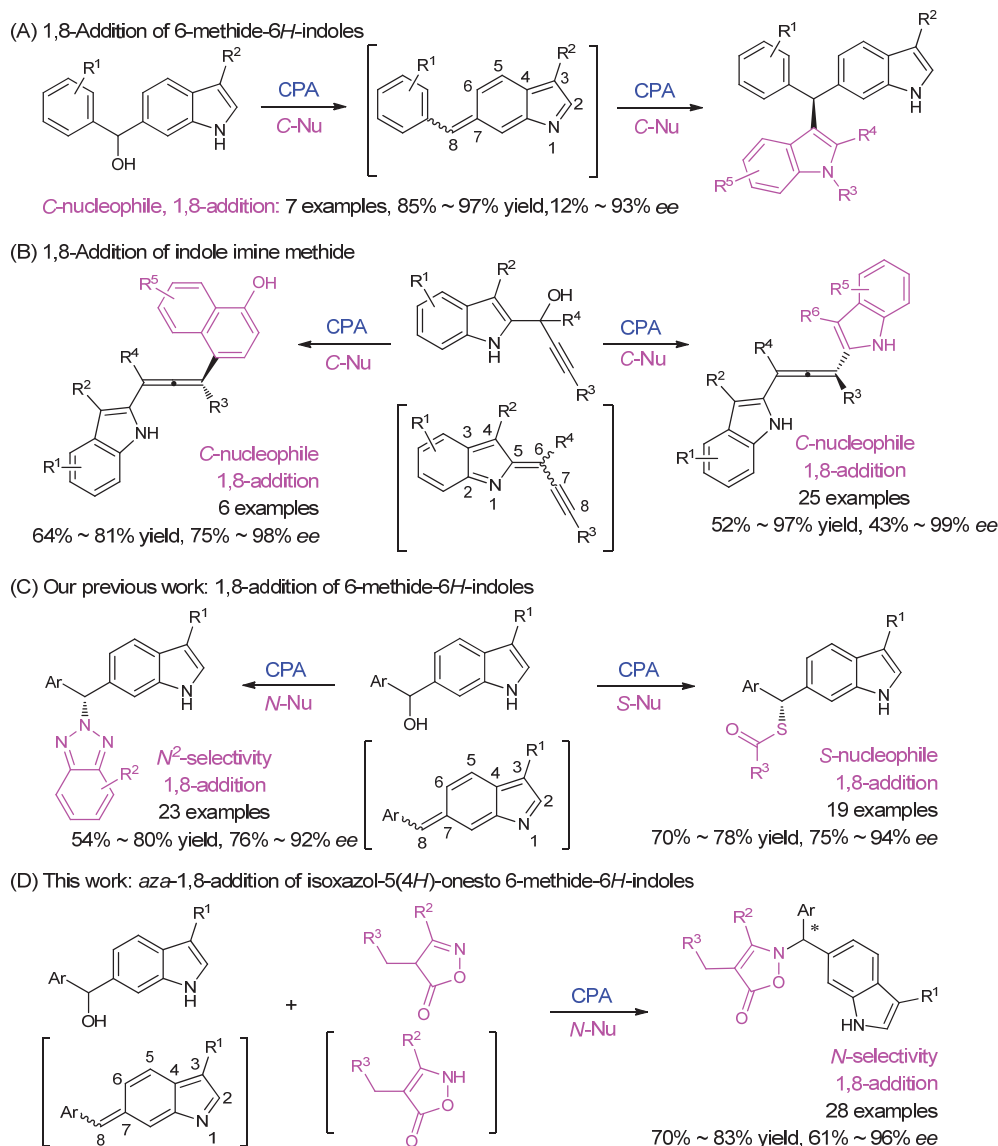
虽然催化远程立体控制的策略充满了挑战,但是令人着迷^[15]. 2012年, Ooi 课题组^[16]报道了有机催化三烯基 *N*-酰基吡咯的对映选择性 1,8-共轭加成反应,自此该研究领域备受关注. 利用炔丙醇在酸性条件下原位生成炔丙基对亚甲基醌的策略, 孙建伟课题组^[17]、王锐课题组^[18]和我们团队^[19]分别实现了有机催化炔丙基对亚甲基醌的立体选择性 1,8-共轭加成反应. 借助于 6-吡啶甲醇在酸性条件下原位生成 6-亚甲基吡啶的策略, Antilla 等^[21]于 2018 年实现了手性磷酸(CPA)催化的 6-吡啶甲醇的 1,8-共轭加成反应(Scheme 2A)^[20]. 类似地, Sun 等报道了 CPA 催化的炔丙基 2-吡啶甲醇的不对称反应(Scheme 2B). 需要指出的是,这两个案例中使用的亲核试剂均是碳亲核试剂. 基于前期的相关工作^[19-22],我们最近实现了 CPA 催化的杂原子亲核试剂与 6-吡啶甲醇的不对称反应(Scheme 2C)^[22d]. 值得注意的是,苯并三氮唑类化合物的反应具有 *N*²-选择性,这表明在特定条件下可以获得理想的区域选择性和立体选择性. 作为有机催化不对称构建含氮立体中心工作的延续^[23],在此报道 CPA 催化的异噁唑-5(4*H*)-酮与 6-吡啶甲醇原位生成的 6-亚甲基-6*H*-吡啶的氮杂 1,8-共轭加成反应(Scheme 2D). 重要的是,该有机催化远程立体控制反应不仅实现了异噁唑-5(4*H*)-酮的 *N*-官能化,而且丰富了有关 6-亚甲基-6*H*-吡啶的化学范畴^[24].

1 结果与讨论

以(4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲醇(**1a**)和 4-(对甲基苯基)-3-苯基异噁唑-5(4*H*)-酮(**2a**)为模型底物来优化反应条件(表 1),采用手性磷酸^[25]而不是硫脲^[13]和方酰胺^[14]作为有机催化剂. 令人高兴的是,采用 CPA-1 作催化剂顺利实现了异噁唑-5(4*H*)-酮 **2a** 的 *N*-官

能化,目标产物 **3aa** 的产率为 75%, *ee* 为 28%(表 1, Entry 1). 在仔细筛选手性催化剂后,该反应的对映选择性得到了根本改善(表 1, Entries 2~6). 特别是 CPA-5 被确定为最合适的有机催化剂,它能以 77%的产率和 88%的 *ee* 得到产物 **3aa**(表 1, Entry 5). 为了进一步提高立体选择性,随后研究了反应媒介对该反应的影响(表 1, Entries 7~11). 发现当反应在二甲苯中进行时,目标产物 **3aa** 的收率为 70%,对映选择性为 96%(表 1, Entry 12). 令人鼓舞的是,当反应时间从 24 h 延长到 36 h,产物 **3aa** 的产率可以增加到 81%,而且不会影响其对映选择性(表 1, Entry 13). 此外,还探究了反应温度对该反应的影响. 当温度降低到 -10 °C 时,目标产物 **3aa** 的产率为 74% 和对映选择性为 92%(表 1, Entry 14). 如果将反应时间延长到 48 h,产物 **3aa** 的产率可以增加到 83%,但对映选择性略有下降(表 1, Entry 15). 需要指出的是,即使延长至 48 h,反应物 **2a** 仍有部分未完全转化,并且未发现 C-烷基化产物.

在确定了最佳反应条件后,考察了 CPA-5 催化的 6-吡啶甲醇 **1** 和异噁唑-5(4*H*)-酮 **2** 之间的区域选择性和对映选择性反应的适用范围. 如表 2 所示,首先考察了 6-吡啶甲醇底物的适用性. 在标准条件下,各种取代的 6-吡啶甲醇均可以顺利地与异噁唑-5(4*H*)-酮 **2a** 发生反应,以良好的产率得到目标产物,并具有良好至较高的对映选择性. 具体地说,可以将带有给电子(MeO, Me)或吸电子(F, Cl)基团的各种芳香取代基 Ar 引入 6-吡啶甲醇,以 70%~81%的产率和 80%~96%的 *ee* 得到相应的 1,8-加成产物 **3aa**~**3ea**(表 2, Entries 1~5). 特别地,当 Ar 基团的 2-位上有取代基时,反应的立体选择性受影响较大,降为 67% *ee*(表 2, Entry 6). 而苯基(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲醇 **1g** 的反应以 75%的产率以及 77%的

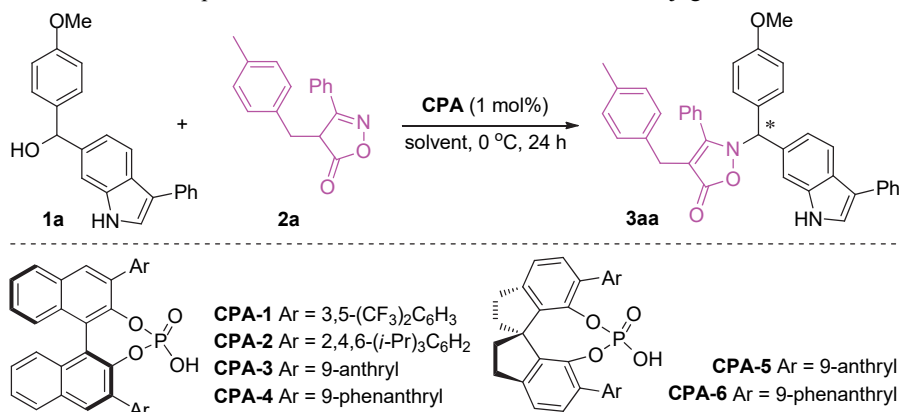


图式 2 有机催化吲哚醇衍生的缺电子烯烃的不对称 1,8-共轭加成反应

Scheme 2 Organocatalytic enantioselective 1,8-addition of electron-deficient olefins derived from indolylmethanols

表 1 氮杂 1,8-共轭加成反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions of aza-1,8-conjugate additions



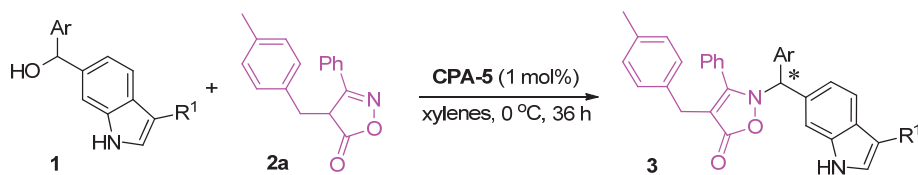
Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	CPA-1	CH ₂ Cl ₂	3aa, 75	≈28

续表

Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b /%	ee ^c /%
2	CPA-2	CH ₂ Cl ₂	3aa , 74	≈53
3	CPA-3	CH ₂ Cl ₂	3aa , 62	≈66
4	CPA-4	CH ₂ Cl ₂	3aa , 57	≈68
5	CPA-5	CH ₂ Cl ₂	3aa , 77	88
6	CPA-6	CH ₂ Cl ₂	3aa , 49	48
7	CPA-5	CHCl ₃	3aa , 80	68
8	CPA-5	THF	3aa , 68	43
9	CPA-5	Et ₂ O	3aa , 65	49
10	CPA-5	Toluene	3aa , 77	76
11	CPA-5	PhCF ₃	3aa , 69	90
12	CPA-5	Xylenes	3aa , 70	96
13 ^d	CPA-5	Xylenes	3aa , 81	96
14 ^e	CPA-5	Xylenes	3aa , 74	92
15 ^f	CPA-5	Xylenes	3aa , 83	94

^a Unless noted, **1a** (0.06 mmol), **2a** (0.05 mmol) and CPA (1 mol%) in the solvent (0.3 mL) was stirred at 0 °C for 24 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral-HPLC analysis. ^d 36 h. ^e -10 °C, 36 h. ^f 48 h.

表2 6-吲哚醇 **1** 的适用范围
Table 2 Scope of 6-indolylmethanols **1**



Entry ^a	Ar	R ¹	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	4-MeOC ₄ H ₆	Ph	3aa , 81	96
2 ^d	4-MeC ₄ H ₆	Ph	3ba , 76	96
3	4-FC ₄ H ₆	Ph	3ca , 77	96
4	3-MeOC ₄ H ₆	Ph	3da , 70	80
5	3-ClC ₄ H ₆	Ph	3ea , 70	84
6	2-MeC ₄ H ₆	Ph	3fa , 79	67
7 ^d	Ph	Ph	3ga , 75	77
8	4-MeOC ₄ H ₆	4-MeOC ₄ H ₆	3ha , 81	94
9	4-MeOC ₄ H ₆	2-MeOC ₄ H ₆	3ia , 81	92
10	4-MeOC ₄ H ₆	2-Naphthyl	3ja , 74	95
11	4-MeOC ₄ H ₆	H	3ka , 70	75
12	4-MeOC ₄ H ₆	Me	3la , 79	65

^a Unless noted, **1** (0.06 mmol), **2a** (0.05 mmol) and CPA-5 (1 mol%) in xylenes (0.3 mL) was stirred at 0 °C for 36 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral-HPLC analysis. ^d 72 h.

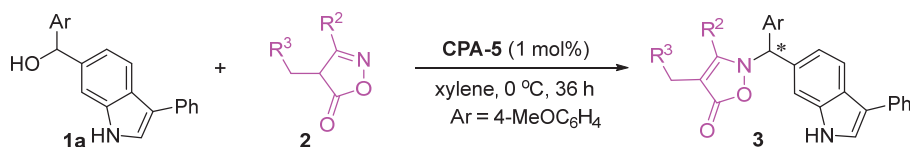
ee 得到了 1,8-共轭加成产物 **3ga** (表 2, Entry 7). 此外, 还研究了取代基 R¹ 对产率和对映选择性的影响. 值得注意的是, 带有芳香取代基 R¹ 的 6-吲哚甲醇 **1h**~**1j** 在标准条件下顺利地得到了相应的 1,8-共轭加成产物 **3ha**~**3ja**, 产率高 (74%~81%), 对映选择性高 (92%~95% ee, 表 2, Entries 8~10). (1*H*-吲哚-6-基)(4-甲氧基苯基)甲醇 (**1k**) (R¹=H) 的反应以 70% 产率和 75% 的 ee 形成目标产

物 **3ka** (表 2, Entry 11). 在标准条件下, 脂肪族取代的 6-吲哚甲醇 **1l** (R¹=Me) 以 79% 的产率和 65% 的 ee 获得 1,8-加成产物 **3la** (表 2, Entry 12).

为了进一步验证该合成策略的通用性, 随后在标准条件下用 (4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吲哚-6-基) 甲醇 (**1a**) 与各种取代的异噻唑-5(4*H*)-酮 **2** 反应来考察了异噻唑-5(4*H*)-酮的适用范围 (表 3). 同样, 该反应适用于含有各

种 R^3 取代基的异噁唑-5(4*H*)-酮, 以良好的产率(70%~83%)得到了相应的 1,8-加成产物 **3ab**~**3al**(表 3, Entries 1~11), 并具有较高的对映选择性(86%~96% *ee*). 值得注意的是, 各种给电子基(MeO, Me)和吸电子基(Cl, Br, NO₂)均具有耐受性. 同时, 没有观察到电子性质和位置对芳香族部分明显的影响. 杂芳基异噁唑-5(4*H*)-酮 **2m** 与 6-吡啶醇 **1a** 顺利反应, 以 80%的产率和 66%的 *ee* 得到 1,8-共轭加成产物 **3am**(表 3, Entry 12). 异噁唑-5(4*H*)-酮 **2n** 的反应也得到了类似的结果(表 3, Entry 13). 另外还考察了异噁唑-5(4*H*)-酮上不同 R^2 基团的反应. 在标准条件下, 4-苄基-3-甲基异噁唑-5(4*H*)-酮(R^2 =Me) **2o** 与 6-吡啶醇 **1a** 顺利反应, 以 81%的产率和 61%的 *ee* 得到 1,8-共轭加成产物 **3ao**(表 3, Entry 14). 用乙基取代甲基后的 4-苄基-3-乙基异噁唑-5(4*H*)-酮(R^2 =Et) **2p** 与 6-吡啶醇 **1a** 在 -20 °C 下反应 72 h 后, 以 72%的产率和 70%的 *ee* 形成 1,8-共轭加成产物 **3ap**(表 3, Entry 15). 特别是, 异噁唑-5(4*H*)-酮与芳香取代基(R^2 =Ph) **3q** 的反应顺利进行, 以 82%的产率和 84%的 *ee* 得到 1,8-共轭加成产物 **3aq**(表 3, Entry 16). 虽然未能确定 1,8-共轭加成产物的绝对构型, 但通过 X 射线晶体学证实了外消旋产物 **3ag** 的结构(CCDC 2116727). 总之, 这些结果表明 CPA-5 催化的反应不仅实现了异噁唑-5(4*H*)-酮的对映选择性 *N*-官能化, 而且还实现了 6-吡啶醇原位生成的 6-亚甲基-6*H*-吡啶的立体选择性 1,8-共轭加成反应.

表 3 异噁唑-5(4*H*)-酮 **2** 的适用范围
Table 3 Scope of isoxazol-5(4*H*)-ones **2**



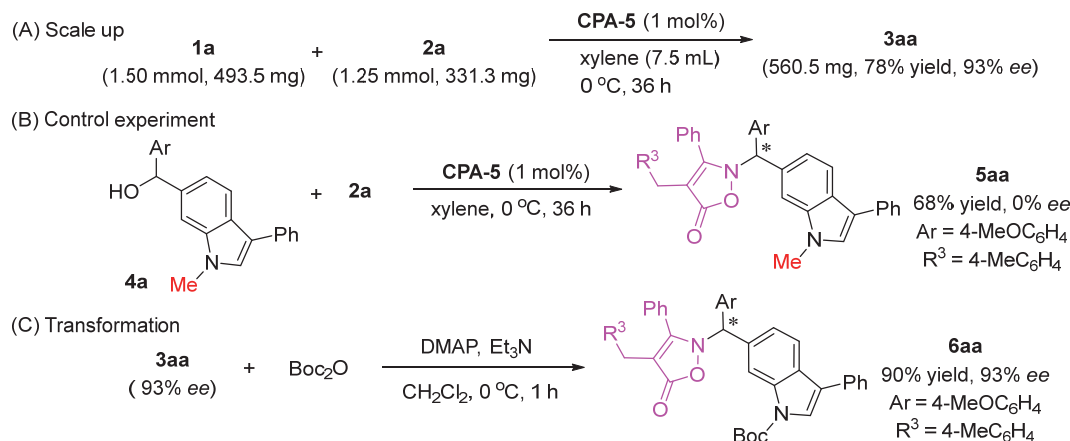
Entry ^a	R^2	R^3	3 , Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	Ph	4-MeOC ₄ H ₆	3ab , 82	92
2	Ph	4-ClC ₄ H ₆	3ac , 70	89
3	Ph	4-BrC ₄ H ₆	3ad , 79	94
4	Ph	4-NO ₂ C ₄ H ₆	3ae , 74	90
5	Ph	3-MeC ₄ H ₆	3af , 79	96
6	Ph	3-ClC ₄ H ₆	3ag , 79	92
7	Ph	3-BrC ₄ H ₆	3ah , 79	96
8	Ph	2-MeC ₄ H ₆	3ai , 77	94
9	Ph	2-BrC ₄ H ₆	3aj , 77	86
10	Ph	2-Naphthyl	3ak , 83	90
11	Ph	1-Naphthyl	3al , 79	96
12	Ph	2-Furyl	3am , 80	66
13 ^d	Ph	H	3an , 75	63
14	Me	Ph	3ao , 81	61
15 ^e	Et	Ph	3ap , 72	70
16	Ph	Ph	3aq , 82	84

^a Unless noted, **1a** (0.06 mmol), **2** (0.05 mmol) and CPA-5 (1 mol%) in xylene (0.3 mL) was stirred at 0 °C for 36 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral-HPLC analysis. ^d 72 h. ^e ~20 °C, 72 h.

为了探索当前有机催化体系在制备合成中的潜力, 在最佳反应条件下进行了该反应的扩大化(Scheme 3A). 1.50 mmol 的 6-吡啶醇 **1a** 和 1.25 mmol 的异噁唑-5(4*H*)-酮 **2a** 之间的反应顺利进行, 以 78%的产率和 93%的 *ee* 生成 1,8-共轭加成产物 **3aa**. 为了深入了解该反应机理, 进行了进一步的研究. 当使用(4-甲氧基苯基)(1-甲基-3-苯基-1*H*-吡啶~6-基)甲醇(**4a**)在标准条件下与 4-(对甲基苯基甲基)-3-苯基异噁唑-5(4*H*)-酮(**2a**)反应时, 以 68%的产率获得外消旋的 1,8-共轭加成产物 **5aa** (Scheme 3B). 这可能是由于吡啶环氮端甲基的存在阻碍了 6-亚甲基-6*H*-吡啶的形成, 将氢键催化转变为离子对催化, 导致外消旋产物的形成. 此外, 将 1,8-共轭加成产物 **3aa** 与 Boc₂O 反应, 在不损害其对映选择性的情况下实现了吡啶环氮的修饰, 以 90%的产率得到目标产物 **6aa** (Scheme 3C).

2 结论

综上所述, 我们开发了一种手性磷酸催化 6-吡啶醇原位生成的 6-亚甲基-6*H*-吡啶与异噁唑-5(4*H*)-酮的氮杂 1,8-共轭加成反应. 值得注意的是, 该催化策略不仅实现了异噁唑-5(4*H*)-酮的对映选择性 *N*-官能化, 而且还实现了有机催化 6-亚甲基-6*H*-吡啶的立体选择性 1,8-共轭加成.



图式3 氮杂 1,8-共轭加成反应的进一步研究

Scheme 3 Further investigations of aza-1,8-conjugate additions

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 用 Bruker ACF300 进行分析, 以四甲基硅烷(TMS)为内标, DMSO 作溶剂; 高分辨质谱使用 Finnigan/MAT 95XL-T 仪器测定, CH₃OH 作溶剂; 对映选择性使用安捷伦 HPLC1260 和大赛璐手性色谱柱测定。所用的药品和试剂均为市售的分析纯或化学纯, 除特别说明外, 未经进一步处理。

3.2 实验方法

向加有磁子的 Schlenk 反应管(10 mL)中依次加入 6-吲哚醇 **1** (0.06 mmol)、异噁唑-5(4*H*)-酮 **2** (0.05 mmol)、CPA-5 (1 mol%)、二甲苯(0.3 mL)。该反应体系在 0 °C 反应 36 h。反应结束后, 通过旋转蒸发仪除去有机溶剂, 残留物经过柱层析(使用石油醚和乙酸乙酯混合液为洗脱剂)方法分离出目标产物 **3**。

2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吲哚-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3aa**): 白色固体, 23.2 mg, 产率 81%, ee 96%. m.p. 115.2~117.6 °C; $[\alpha]_D^{22} + 77.00$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.41 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78~7.77 (m, 1H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.65~7.60 (m, 3H), 7.46~7.39 (m, 4H), 7.26~7.20 (m, 4H), 6.98~6.96 (m, 2H), 6.84~6.81 (m, 1H), 6.75~6.73 (m, 2H), 6.39~6.37 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 171.6, 165.8, 159.5, 137.2, 136.2, 135.6, 135.4, 131.9, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 127.5, 127.0, 125.9, 125.3, 124.8, 121.0, 119.3, 116.3, 114.1, 112.9, 106.5, 71.0, 55.6, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for C₃₉H₃₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 599.2305, found 599.2299. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (ID 色

谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*: *V*=70:30, 1.0 mL/min): 19.4 min(次峰), 26.0 min(主峰)。

4-(4-甲基苄基)-3-苯基-2-((3-苯基-1*H*-吲哚-6-基)(对甲苯基)甲基)异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ba**): 白色固体, 21.2 mg, 产率 76%, ee 96%. m.p. 154.1~156.2 °C; $[\alpha]_D^{22} + 30.7$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.42 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78~7.77 (m, 1H), 7.73~7.72 (m, 2H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.61~7.57 (m, 2H), 7.46~7.44 (m, 1H), 7.42~7.39 (m, 3H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.22~7.21 (m, 5H), 6.80~6.78 (m, 1H), 6.74~6.72 (m, 2H), 6.38~6.36 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 171.6, 165.8, 137.7, 137.2, 136.1, 135.6, 135.4, 134.6, 131.9, 130.1, 129.3, 129.3, 129.3, 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 127.5, 127.0, 125.9, 125.4, 124.9, 121.2, 119.2, 116.3, 113.0, 106.4, 71.2, 27.2, 21.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for C₃₉H₃₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 583.2361, found 583.2352. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*: *V*=70:30, 1.0 mL/min): 11.8 min(次峰), 17.3 min(主峰)。

2-((4-氟苄基)(3-苯基-1*H*-吲哚-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ca**): 白色固体, 21.7 mg, 产率 77%, ee 96%. m.p. 169.6~171.2 °C; $[\alpha]_D^{22} + 50.4$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.44 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80~7.79 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.65~7.61 (m, 2H), 7.59~7.58 (m, 1H), 7.47~7.45 (m, 2H), 7.43~7.41 (m, 2H), 7.40~7.38 (m, 2H), 7.27~7.23 (m, 3H), 7.20~7.19 (m, 1H), 6.78~6.75 (m, 1H), 6.72~6.70 (m, 2H), 6.36~6.34 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 171.5, 165.8, 162.2 (d, *J*=243.0

Hz), 137.2, 136.1, 135.5 (d, $J=13.0$ Hz), 134.0 (d, $J=2.0$ Hz), 132.0, 130.9 (d, $J=8.0$ Hz), 130.1, 129.3, 129.3, 128.5, 128.4, 128.1, 127.4, 127.0, 125.9, 125.5, 125.0, 121.2, 119.3, 116.3, 115.6 (d, $J=22.0$ Hz), 113.1, 106.8, 70.7, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $C_{38}H_{29}FN_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 587.2111, found 587.2100. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 6.3 min(次峰), 7.4 min(主峰).

2-((3-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噻唑-5(2*H*)-酮(**3da**): 白色固体, 20.2 mg, 产率 70%, *ee* 80%. m.p. 119.9~122.1 °C; $[\alpha]_D^{22} +18.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.43 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79~7.78 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.65~7.58 (m, 3H), 7.47~7.40 (m, 4H), 7.35~7.31 (m, 1H), 7.27~7.20 (m, 2H), 7.00~6.98 (m, 1H), 6.90~6.89 (m, 2H), 6.81~6.79 (m, 1H), 6.74~6.72 (m, 2H), 6.37~6.35 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 159.6, 139.2, 137.1, 136.1, 135.6, 135.4, 132.0, 130.1, 129.9, 129.3, 128.6, 128.4, 128.1, 128.1, 127.5, 127.0, 125.9, 125.4, 124.9, 121.2, 121.1, 119.3, 116.3, 114.7, 113.5, 113.2, 106.6, 71.2, 55.5, 27.3, 20.9. HRMS (EI) calcd for $C_{39}H_{32}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 599.2305, found 599.2299. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 80% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 7.1 min(次峰), 9.7 min(主峰).

2-((3-氯苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噻唑-5(2*H*)-酮(**3ea**): 白色固体, 20.4 mg, 产率 70%, *ee* 84%. m.p. 108.9~109.7 °C; $[\alpha]_D^{22} +79.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.46 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81~7.81 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 2H), 7.66~7.64 (m, 1H), 7.62~7.61 (m, 2H), 7.48~7.48 (m, 2H), 7.46~7.44 (m, 3H), 7.42~7.40 (m, 2H), 7.36~7.34 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74~6.72 (m, 1H), 6.70~6.68 (m, 2H), 6.33~6.31 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.4, 165.8, 140.6, 137.1, 136.0, 135.5, 135.4, 133.5, 132.0, 130.7, 130.1, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.4, 127.4, 127.0, 125.9, 125.6, 125.1, 121.3, 119.4, 116.4, 113.4, 106.9, 70.8, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $C_{38}H_{29}ClN_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 603.1810, found 603.1817. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 84% (IC

色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 5.3 min(次峰), 6.7 min(主峰).

4-(4-甲基苄基)-3-苯基-2-((3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)(邻甲苄基)甲基)异噻唑-5(2*H*)-酮(**3fa**): 白色固体, 22.1 mg, 产率 79%, 67% *ee*. m.p. 152.1~154.3 °C; $[\alpha]_D^{22} +40.7$ (c 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.42 (s, 1H), 7.84 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.78~7.76 (m, 2H), 7.73~7.72 (m, 2H), 7.66~7.64 (m, 1H), 7.62~7.59 (m, 2H), 7.47~7.44 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 3H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.27~7.24 (m, 1H), 7.20~7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88~6.85 (m, 3H), 6.64 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz) δ : 171.3, 165.2, 137.1, 136.3, 136.1, 135.8, 135.8, 135.5, 132.0, 131.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.5, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 127.0, 126.7, 125.9, 125.3, 125.0, 120.9, 119.4, 116.3, 112.8, 105.4, 68.0, 27.4, 21.0, 19.5. HRMS (EI) calcd for $C_{39}H_{32}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 583.2361, found 583.2352. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 67% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 12.7 min(次峰), 21.0 min(主峰).

4-(4-甲基苄基)-3-苯基-2-(苯基(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)异噻唑-5(2*H*)-酮(**3ga**): 白色固体, 20.5 mg, 产率 75%, *ee* 77%. m.p. 87.1~89.3 °C; $[\alpha]_D^{22} +51.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.44 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80~7.79 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 2H), 7.67~7.64 (m, 1H), 7.62~7.59 (m, 2H), 7.48~7.46 (m, 2H), 7.44~7.43 (m, 1H), 7.42~7.40 (m, 3H), 7.39~7.36 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.78~6.76 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 137.8, 137.2, 136.1, 135.5, 135.4, 132.0, 130.1, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.0, 125.9, 125.5, 124.9, 121.3, 119.3, 116.3, 113.2, 106.5, 71.3, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $C_{38}H_{30}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 569.2199, found 569.2207. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 77% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=80:20$, 1.0 mL/min): 7.1 min(次峰), 9.0 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噻唑-5(2*H*)-酮(**3ha**): 白色固体, 24.4 mg, 产率 81%, *ee* 94%. m.p. 116.0~118.3 °C; $[\alpha]_D^{22} -4.5$ (c 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.32 (s, 1H), 7.77 (d, $J=12.0$ Hz, 1H),

7.67~7.67 (m, 1H), 7.65~7.63 (m, 2H), 7.62~7.58 (m, 3H), 7.41~7.39 (m, 2H), 7.21~7.19 (m, 3H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.82~6.79 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 159.4, 157.8, 137.0, 135.6, 135.4, 131.9, 130.2, 130.1, 129.3, 129.2, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 125.4, 124.0, 120.8, 119.2, 116.1, 114.8, 114.1, 112.7, 106.5, 71.0, 55.6, 55.6, 27.2, 21.0. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 629.2411, found 629.2405. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 94% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=80:20$, 1.0 mL/min): 19.2 min(次峰), 24.0 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-(2-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ia**): 白色固体, 24.5 mg, 产率 81%, ee 92%. m.p. 112.4~115.0 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 21.7$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.35 (s, 1H), 7.66~7.62 (m, 3H), 7.60~7.57 (m, 3H), 7.41~7.39 (m, 2H), 7.30~7.26 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06~7.03 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.79~6.74 (m, 3H), 6.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 159.4, 156.6, 136.3, 135.6, 135.4, 131.9, 130.2, 130.1, 130.1, 129.3, 129.2, 128.9, 128.4, 128.2, 127.5, 127.4, 126.6, 126.4, 124.4, 121.0, 120.5, 119.9, 114.1, 112.5, 112.2, 111.9, 106.4, 71.0, 55.7, 55.6, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 629.2411, found 629.2404. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 92% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=80:20$, 1.0 mL/min): 17.8 min(次峰), 22.3 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-(萘-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ja**): 白色固体, 产率 74%, ee 95%. m.p. 128.6~130.1 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 21.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04~8.02 (m, 1H), 7.99~7.94 (m, 4H), 7.92~7.89 (m, 1H), 7.65~7.58 (m, 3H), 7.52~7.48 (m, 1H), 7.46~7.41 (m, 3H), 7.28~7.22 (m, 3H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.90~6.88 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 159.5, 137.4, 135.6, 135.4, 134.2, 133.7, 131.9, 131.8, 130.2, 130.1, 129.5, 129.3,

129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 126.7, 126.4, 125.6, 125.4, 124.0, 121.2, 119.6, 116.1, 114.1, 113.0, 106.5, 71.0, 55.6, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 649.2462, found 649.2458. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 95% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=50:50$, 1.0 mL/min): 18.2 min(次峰), 26.0 min(主峰).

2-((1*H*-吡啶-6-基)(4-甲氧基苄基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ka**): 白色固体, 17.5 mg, 产率 70%, ee 75%. m.p. 114.9~116.0 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 24.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.11 (s, 1H), 7.64~7.56 (m, 3H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39~7.38 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.14~7.12 (m, 2H), 6.94~6.93 (m, 2H), 6.79~6.75 (m, 3H), 6.46~6.42 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 172.4, 165.4, 159.3, 135.7, 135.5, 135.4, 131.1, 130.1, 129.9, 129.4, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.4, 125.3, 120.8, 120.3, 113.6, 111.6, 106.9, 102.3, 71.0, 55.3, 27.4, 21.0. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523.1992, found 523.2001. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 75% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 12.6 min(主峰), 14.3 min(次峰).

2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3la**): 白色固体, 20.3 mg, 产率 79%, 65% ee . m.p. 169.2~170.3 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 26.4$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.78 (s, 1H), 7.64~7.57 (m, 3H), 7.45~7.39 (m, 3H), 7.18~7.15 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.96~6.94 (m, 2H), 6.79~6.77 (m, 2H), 6.74~6.72 (m, 1H), 6.44~6.42 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.7, 159.4, 136.5, 135.7, 135.4, 131.9, 130.2, 130.1, 129.3, 129.3, 128.9, 128.4, 128.2, 127.6, 124.1, 119.5, 118.4, 114.1, 112.1, 109.8, 106.2, 71.0, 55.6, 27.3, 21.0, 10.0. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 537.2149, found 537.2159. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 65% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 8.1 min(次峰), 10.4 min(主峰).

4-(4-甲氧基苄基)-2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ab**): 白色固体, 24.2 mg, 产率 82%, ee 92%. m.p. 168.1~170.0 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 41.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.45 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82~

7.81 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 2H), 7.66~7.63 (m, 2H), 7.61~7.59 (m, 1H), 7.45~7.43 (m, 1H), 7.41~7.39 (m, 3H), 7.25~7.23 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.99~6.97 (m, 2H), 6.85~6.82 (m, 1H), 6.46~6.44 (m, 2H), 6.36~6.34 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.38 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.6, 165.9, 159.4, 157.9, 137.2, 136.1, 132.0, 130.7, 130.4, 130.2, 129.3, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 126.8, 125.8, 125.2, 125.0, 121.1, 119.3, 116.1, 114.1, 113.9, 113.0, 106.8, 71.0, 55.6, 55.1, 26.7. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 615.2254, found 615.2251. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 92% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=80:20$, 1.0 mL/min): 18.0 min(次峰), 22.1 min(主峰).

4-(4-氯苄基)-2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ac**): 白色固体, 20.8 mg, 产率 70%, *ee* 89%. m.p. 119.5~121.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 11.0$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.44 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72~7.71 (m, 2H), 7.66~7.63 (m, 2H), 7.61~7.59 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.39~7.37 (m, 2H), 7.27~7.25 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 3H), 6.99~6.94 (m, 4H), 6.83~6.81 (m, 1H), 6.50~6.47 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.5, 166.1, 159.4, 137.8, 137.1, 136.0, 132.1, 131.2, 130.2, 130.1, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.0, 125.9, 125.3, 124.9, 121.1, 119.3, 116.3, 114.1, 112.8, 105.9, 71.0, 55.6, 27.0. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 619.1764, found 619.1754. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 89% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 7.9 min(次峰), 10.2 min(主峰).

4-(4-溴苄基)-2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ad**): 白色固体, 25.2 mg, 产率 79%, *ee* 94%. m.p. 166.2~168.5 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 12.3$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.45 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79~7.78 (m, 1H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.66~7.59 (m, 3H), 7.46~7.43 (m, 2H), 7.39~7.37 (m, 2H), 7.27~7.21 (m, 4H), 7.09~7.07 (m, 2H), 6.99~6.97 (m, 2H), 6.82~6.80 (m, 1H), 6.42~6.40 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.5, 166.1, 159.4, 138.2, 137.1, 136.0, 132.1, 131.4, 130.2, 130.2, 129.8, 129.3, 129.2, 129.2, 128.4, 128.0, 127.1, 125.9, 125.3, 124.9, 121.1, 119.6, 119.2, 116.3, 114.1, 112.9,

105.9, 71.1, 55.6, 27.1. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 663.1254, found 663.1249. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 94% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 8.3 min(次峰), 10.9 min(主峰).

2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-硝基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ae**): 白色固体, 22.4 mg, 产率 74%, *ee* 90%. m.p. 168.1~170.4 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 41.6$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.46 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81~7.79 (m, 3H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.67~7.65 (m, 1H), 7.63~7.59 (m, 2H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.40~7.38 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 2H), 7.23~7.21 (m, 2H), 7.00~6.97 (m, 2H), 6.86~6.84 (m, 1H), 6.77~6.74 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 171.4, 166.4, 159.5, 147.0, 146.4, 137.1, 136.0, 132.2, 130.2, 130.1, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 127.8, 127.0, 125.9, 125.3, 125.0, 123.7, 121.1, 119.3, 116.3, 114.1, 112.8, 105.2, 71.1, 55.6, 27.7. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 630.1999, found 630.1993. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 90% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 18.0 min(次峰), 25.5 min(主峰).

2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(3-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3af**): 白色固体, 22.8 mg, 产率 79%, *ee* 96%. m.p. 141.2~143.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 26.2$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.44 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.76 (m, 1H), 7.71~7.69 (m, 2H), 7.65~7.62 (m, 2H), 7.60~7.58 (m, 1H), 7.45~7.41 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 7.18~7.16 (m, 2H), 6.97~6.95 (m, 2H), 6.89~6.84 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.29~6.27 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 176.3, 170.5, 164.2, 143.5, 142.7, 141.9, 140.9, 136.7, 135.1, 134.9, 134.6, 134.0, 133.8, 133.3, 133.2, 133.1, 132.9, 132.0, 131.7, 130.6, 129.9, 129.6, 129.4, 125.6, 124.1, 121.0, 118.8, 117.4, 110.5, 75.3, 60.3, 32.4, 26.0. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 599.2311, found 599.2298. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 8.7 min(次峰), 10.7 min(主峰).

4-(3-氯苄基)-2-((4-甲氧基苄基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ag**): 白色固体, 23.6 mg, 产率 79%, *ee* 92%. m.p. 143.8~145.2 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$

—19.8 (*c* 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.43 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76~7.76 (m, 1H), 7.71~7.69 (m, 2H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.62~7.59 (m, 1H), 7.45~7.40 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 7.17~7.15 (m, 3H), 6.98~6.97 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.90~6.88 (m, 2H), 6.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.3, 166.0, 159.5, 141.4, 137.2, 136.1, 133.6, 132.1, 130.4, 130.3, 130.2, 129.8, 129.3, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 126.9, 126.7, 126.2, 125.9, 125.2, 124.8, 120.7, 119.3, 116.3, 114.1, 112.6, 105.0, 70.6, 55.6, 27.4. HRMS (EI) calcd for C₃₈H₂₉ClN₂O₃Na [M + Na]⁺ 619.1759, found 619.1752. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 92% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*:*V*=70:30, 1.0 mL/min): 7.9 min(次峰), 10.0 min(主峰).

4-(3-溴苯基)-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ah**): 白色固体, 25.2 mg, 产率 79%, 96% *ee*. m.p. 170.4~173.8 °C; [α]_D²² -19.8 (*c* 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.43 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76~7.76 (m, 1H), 7.71~7.69 (m, 2H), 7.66~7.60 (m, 3H), 7.45~7.40 (m, 4H), 7.30~7.21 (m, 3H), 7.17~7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97~6.95 (m, 2H), 6.90~6.86 (m, 2H), 6.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.3, 166.0, 159.5, 141.7, 137.1, 136.1, 132.1, 130.8, 130.7, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 129.3, 128.9, 128.5, 127.8, 127.0, 126.5, 125.9, 125.2, 124.8, 122.2, 120.7, 119.3, 116.2, 114.1, 112.6, 104.9, 70.6, 55.6, 27.4. HRMS (EI) calcd for C₃₈H₂₉BrN₂O₃Na [M + Na]⁺ 663.1254, found 663.1249. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*:*V*=70:30, 1.0 mL/min): 8.1 min(次峰), 10.4 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(2-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ai**): 白色固体, 22.1 mg, 产率 77%, *ee* 94%. m.p. 152.6~154 °C; [α]_D²² -35.1 (*c* 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.44 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79~7.78 (m, 1H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.64~7.61 (m, 2H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.37~7.35 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.22~7.19 (m, 2H), 7.08~7.06 (m, 1H), 7.00~6.97 (m, 2H), 6.96~6.94 (m, 1H), 6.90~6.88 (m, 1H), 6.52~6.48 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.6, 166.2, 159.5, 137.2, 136.7, 136.2, 136.1, 132.0, 130.4, 130.2, 130.1, 129.6, 129.3, 129.0, 128.3, 128.2, 126.9, 126.5, 126.5, 126.0, 125.9, 125.2, 124.9, 121.0, 119.3, 116.2, 114.1, 112.8, 106.0, 71.0, 55.7, 25.6, 19.5. HRMS (EI) calcd for C₃₉H₃₂N₂O₃Na [M + Na]⁺ 599.2311, found 599.2300. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 94% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*:*V*=80:20, 1.0 mL/min): 12.2 min(次峰), 18.7 min(主峰).

4-(2-溴苯基)-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3aj**): 白色固体, 24.5 mg, 产率 77%, *ee* 86%. m.p. 152.9~154.2 °C; [α]_D²² -10.5 (*c* 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.46 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79~7.79 (m, 1H), 7.72~7.71 (m, 2H), 7.65~7.63 (m, 1H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.35~7.33 (m, 2H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.22~7.20 (m, 2H), 7.06~7.02 (m, 1H), 7.00~6.98 (m, 2H), 6.89~6.86 (m, 1H), 6.68~6.65 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.3, 166.6, 159.5, 137.4, 137.2, 136.1, 132.9, 132.1, 130.3, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.7, 126.9, 125.9, 125.2, 124.9, 124.2, 121.0, 119.3, 116.2, 114.1, 112.8, 104.9, 71.1, 55.7, 29.0. HRMS (EI) calcd for C₃₈H₂₉BrN₂O₃Na [M + Na]⁺ 663.1254, found 663.1245. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 86% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, *V*:*V*=70:30, 1.0 mL/min): 7.3 min(次峰), 10.5 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(萘-2-基甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ak**): 白色固体, 25.5 mg, 产率 83%, *ee* 90%. m.p. 167.2~169.1 °C; [α]_D²² +33.3 (*c* 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.47 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.83~7.83 (m, 1H), 7.78~7.73 (m, 3H), 7.64~7.57 (m, 4H), 7.48~7.42 (m, 4H), 7.38~7.34 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 4H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.01~6.98 (m, 3H), 6.90~6.87 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.5, 166.1, 159.4, 137.2, 136.6, 136.2, 133.3, 132.0, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.0, 127.0, 126.9, 126.4, 125.9, 125.9, 125.3, 125.0, 124.9, 121.1, 119.4, 116.2, 114.2, 113.0, 105.4, 70.7, 55.6, 28.0. HRMS (EI) calcd for [C₄₂H₃₂N₂O₃Na M + Na]⁺ 635.2311, found 635.2301. 对映体过量百分数通过高效液相色谱

仪测定为 90% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V: V=70:30$, 1.0 mL/min): 10.5 min(次峰), 14.1 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(蔡-1-基甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3al**): 白色固体, 24.1 mg, 产率 79%, *ee* 96%. m.p. 155.1~157.9 °C; $[\alpha]_D^{22} -58.1$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.48 (s, 1H), 7.98~7.95 (m, 1H), 7.89~7.86 (m, 2H), 7.82~7.81 (m, 1H), 7.76~7.74 (m, 2H), 7.66~7.63 (m, 1H), 7.62~7.60 (m, 1H), 7.57~7.53 (m, 2H), 7.52~7.48 (m, 3H), 7.46~7.44 (m, 1H), 7.39~7.37 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27~7.24 (m, 3H), 7.03~7.01 (m, 2H), 6.92~6.89 (m, 1H), 6.75~6.71 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 176.4, 171.3, 164.3, 142.0, 140.9, 138.9, 138.3, 136.8, 136.4, 135.1, 134.9, 134.2, 134.1, 133.8, 133.1, 132.9, 132.0, 131.7, 131.5, 131.1, 130.7, 130.2, 130.1, 129.8, 129.7, 128.7, 128.4, 125.9, 124.1, 121.0, 118.9, 117.6, 110.6, 75.9, 60.4, 30.1. HRMS (EI) calcd for C₄₂H₃₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 635.2305, found 635.2300. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 96% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V: V=70:30$, 1.0 mL/min): 10.7 min(次峰), 17.8 min(主峰).

4-(呋喃-2-基甲基)-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3am**): 白色固体, 22.0 mg, 产率 80%, *ee* 66%. m.p. 103.1~105.0 °C; $[\alpha]_D^{22} +10.5$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.42 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.75 (m, 1H), 7.71~7.69 (m, 2H), 7.67~7.62 (m, 3H), 7.52~7.50 (m, 2H), 7.46~7.42 (m, 3H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.17~7.15 (m, 2H), 6.97~6.95 (m, 2H), 6.90~6.88 (m, 1H), 6.12~6.11 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.27~5.26 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.0, 165.7, 159.5, 152.2, 142.4, 137.1, 136.1, 132.0, 130.2, 130.2, 129.9, 129.3, 129.0, 128.6, 127.8, 126.9, 125.9, 125.2, 124.8, 120.7, 119.3, 116.2, 114.1, 112.6, 110.7, 106.1, 103.0, 70.4, 55.6, 21.7. HRMS (EI) calcd for C₃₆H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 575.1941, found 575.1952. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 66% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V: V=80:20$, 1.0 mL/min): 8.6 min(次峰), 10.1 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-甲基-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3an**): 白色固体, 18.1 mg, 产率 75%, *ee* 63%. m.p. 142.1~144.2 °C; $[\alpha]_D^{22} -11.1$ (c

1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.40 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74~7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68~7.65 (m, 4H), 7.56~7.54 (m, 2H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.26~7.21 (m, 2H), 7.12~7.10 (m, 2H), 6.94~6.92 (m, 2H), 6.86~6.84 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.8, 164.0, 159.3, 137.1, 136.1, 131.6, 130.4, 130.2, 130.1, 129.3, 129.3, 128.8, 128.3, 126.9, 125.8, 125.0, 124.7, 120.7, 119.2, 116.2, 114.1, 112.5, 102.0, 69.8, 55.6, 7.8. HRMS (EI) calcd for C₃₂H₂₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 509.1836, found 509.1845. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 63% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V: V=80:20$, 1.0 mL/min): 14.4 min(次峰), 18.1 min(主峰).

4-苄基-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-甲基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ao**): 白色固体, 20.3 mg, 产率 81%, *ee* 61%. m.p. 90.1~92.2 °C; $[\alpha]_D^{22} +75.2$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.42 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75~7.75 (m, 1H), 7.71~7.70 (m, 2H), 7.45~7.40 (m, 4H), 7.31~7.29 (m, 2H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.11~7.11 (m, 1H), 7.08~7.07 (m, 1H), 7.07~7.06 (m, 1H), 6.98~6.95 (m, 2H), 6.81~6.78 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.2, 163.9, 159.3, 139.4, 137.3, 136.2, 130.9, 130.2, 129.9, 129.3, 128.6, 128.0, 126.9, 126.4, 125.8, 125.0, 124.7, 120.7, 119.4, 116.2, 114.2, 112.3, 103.7, 67.6, 55.6, 27.2, 12.0. HRMS (EI) calcd for C₃₃H₂₈N₂O₃Na [M+Na]⁺ 523.1992, found 523.2201. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 61% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V: V=80:20$, 1.0 mL/min): 17.4 min(次峰), 21.5 min(主峰).

4-苄基-3-乙基-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)异噁唑-5(2*H*)-酮(**3ap**): 白色固体, 19.4 mg, 产率 72%, *ee* 70%. m.p. 91.1~93.0 °C; $[\alpha]_D^{22} +26.4$ (c 1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.41 (s, 1H), 7.88 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.76~7.75 (m, 1H), 7.72~7.70 (m, 2H), 7.46~7.41 (m, 3H), 7.31~7.29 (m, 2H), 7.26~7.24 (m, 1H), 7.12~7.09 (m, 4H), 6.98~6.96 (m, 2H), 6.89~6.87 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.75 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.13~1.09 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.3, 168.1, 159.3, 139.6, 137.3, 136.1, 131.2, 130.2, 130.1, 129.3, 128.7, 128.1, 126.9, 126.4, 125.8, 125.0, 124.7, 120.7, 119.4, 116.2, 114.2, 112.3, 102.3, 67.3, 55.6, 27.3, 19.1,

13.4. HRMS (EI) calcd for $C_{34}H_{30}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 537.2149, found 537.2160. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 70% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=50:50$, 1.0 mL/min): 10.4 min(次峰), 14.5 min(主峰).

4-苄基-2-((4-甲氧基苯基)(3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**3aq**): 白色固体, 23.0 mg, 产率 82%, *ee* 84%. m.p. 107.1~109.3 °C; $[\alpha]_D^{22} -6.2$ (*c* 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.43 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.78~7.77 (m, 1H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.67~7.60 (m, 3H), 7.46~7.41 (m, 4H), 7.29~7.25 (m, 2H), 7.20~7.18 (m, 2H), 7.08~7.05 (m, 1H), 7.00~6.98 (m, 4H), 6.90~6.87 (m, 1H), 6.57~6.55 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.6, 165.9, 159.5, 138.8, 137.2, 136.1, 132.0, 130.3, 130.1, 129.6, 129.3, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7, 126.9, 126.6, 125.9, 125.2, 124.8, 120.9, 119.3, 116.3, 114.1, 112.7, 106.1, 70.9, 55.7, 27.7. HRMS (EI) calcd for $C_{38}H_{30}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 585.2149, found 585.2144. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 84% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷/异丙醇, $V:V=70:30$, 1.0 mL/min): 7.7 min(次峰), 9.3 min(主峰).

2-((4-甲氧基苯基)(1-甲基-3-苯基-1*H*-吡啶-6-基)甲基)-4-(4-甲基苄基)-3-苯基异噁唑-5(2*H*)-酮(**5aa**): 白色固体, 20.0 mg, 产率 68%, *ee* 0%. m.p. 107.8~110.8 °C; 1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.86 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71~7.70 (m, 2H), 7.66~7.61 (m, 3H), 7.47~7.41 (m, 4H), 7.27~7.22 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.98~6.96 (m, 2H), 6.89~6.86 (m, 1H), 6.74~6.73 (m, 2H), 6.37~6.35 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.6, 165.8, 159.5, 137.4, 135.7, 135.7, 135.4, 132.0, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 128.2, 127.5, 126.9, 126.0, 125.7, 121.1, 119.6, 115.4, 114.1, 110.9, 106.7, 71.1, 55.6, 33.0, 27.2, 20.9. HRMS (EI) calcd for $C_{40}H_{34}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 613.2462, found 613.2459. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 0% (IC 色谱柱, 254 nm, 正己烷:乙醇=90:10, 1.0 mL/min): 25.7 min(主峰), 27.6 min(次峰).

叔丁基 6-((4-甲氧基苯基)(4-(4-甲基苄基)-5-氧代-3-苯基异噁唑-2(5*H*)-基)甲基)-3-苯基-1*H*-吡啶-1-羧酸酯(**6aa**): 白色固体, 61.0 mg, 产率 90%, *ee* 93%. m.p. 93.0~94.2 °C; $[\alpha]_D^{22} +32.8$ (*c* 1.00, CH_2Cl_2); 1H NMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.00 (d, *J*=24.0 Hz, 2H), 7.84~7.82 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 2H), 7.64~7.57 (m, 3H), 7.53~7.49 (m, 2H), 7.40~7.39 (m, 3H), 7.19~7.17 (m, 2H), 7.12~7.10 (m, 1H), 6.98~6.96 (m, 2H), 6.79~6.77 (m, 2H), 6.42~6.40 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 171.5, 165.7, 159.6, 149.3, 135.7, 135.5, 133.4, 133.1, 132.0, 130.3, 130.1, 129.5, 129.2, 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 127.8, 127.5, 124.3, 121.6, 120.0, 119.9, 116.1, 114.2, 106.9, 84.7, 70.8, 55.6, 28.0, 27.3, 21.0. HRMS (EI) calcd for $C_{44}H_{40}N_2O_5Na$ $[M+Na]^+$ 699.2829, found 99.2830. 对映体过量百分数通过高效液相色谱仪测定为 93% (ID 色谱柱, 254 nm, 正己烷:异丙醇=70:30, 1.0 mL/min): 26.3 min(次峰), 32.4 min(主峰).

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **3aa**~**3aq**, **3ba**~**3la**, **5aa** 和 **6aa** 的 1H NMR, ^{13}C NMR 和 Chiral-HPLC 的分析图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] da Silva, A. F.; Fernandes, A. A. G.; Thurow, S.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D. *Synthesis* **2018**, 50, 2473.
- [2] (a) Beccalli, E. M.; Rosa, C. L.; Marchesini, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4287.
(b) Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5158.
(c) Zhu, Y.-M.; Zhang, W.; Li, H.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 808.
- [3] (a) Boivin, J.; Elkaim, L.; Ferro, P. G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5321.
(b) Boivin, J.; Huppé, S.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8735.
(c) Boutillier P.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 1304.
- [4] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T. *Synthesis* **1991**, 127.
- [5] Beccalli, E. M.; Marchesini, A. *Synthesis* **1991**, 861.
- [6] (a) Okamoto, K.; Oda, T.; Kohigashi, S.; Ohe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11470.
(b) Okamoto, K.; Shimbayashi, T.; Yoshida, M.; Nanya, A.; Ohe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 7199.
(c) Rieckhoff, S.; Titze, M.; Frey, W.; Peters, R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4436.
- [7] Okamoto, K.; Shimbayashi, T.; Tamura, E.; Ohe, K. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1490.
- [8] (a) Rieckhoff, S.; Hellmuth, T.; Peters, R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6822.
(b) Fernandes, A. A. G.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 3360.
- [9] Rieckhoff, S.; Frey, W.; Peters, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1797.
- [10] (a) Liang, H.-W.; Yang, Z.; Jiang, K.; Ye, J.; Wei, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 5720.
(b) Lang, J.; Wei, Y. *Synlett* **2019**, 30, 252.
- [11] (a) Zhao, T.; Zhang, H.; Cui, L.; Wang, C.; Qu, J.; Wang, B. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 3713.
(b) Shimbayashi, T.; Matsushita, G.; Nanya, A.; Eguchi, A.; Okamoto, K.; Ohe, K. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7773.
(c) Christodoulou, M. S.; Giofrè, S.; Beccalli, E. M.; Foschi, F.

- Broggini, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2735.
- (d) Wang, T.; Pi, C.; Wu, Y.; Cui, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6484.
- [12] (a) Meng, W.-T.; Zheng, Y.; Nie, J.; Xiong, H.-Y.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 559.
- (b) Hellmuth, T.; Frey, W.; Peters, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2788.
- (c) Zhang, H.; Wang, B.; Cui, L.; Bao, X.; Qu, J.; Song, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2143.
- (d) Rieckhoff, S.; Meisner, J.; Kästner, J.; Frey, W.; Peters, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1404.
- (e) Xiao, W.; Zhou, Z.; Yang, Q.-Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3526.
- (f) Xiao, W.; Yang, Q.-Q.; Chen, Z.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 236.
- [13] Torán, R.; Vila, C.; Sanz-Marco, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Blay, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 627.
- [14] Qi, S.-S.; Jiang, Z.-H.; Chu, M.-M.; Wang, Y.-F.; Chen, X.-Y.; Ju, W.-Z.; Xu, D.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2398.
- [15] For selected reviews, see:
- (a) Fuson, R. C. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.
- (b) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgenson, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287.
- (c) Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2448.
- [16] Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.
- [17] (a) Qian, D.; Wu, L.; Lin, Z.; Sun, J. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 567.
- (b) Chen, M.; Qian, D.; Sun, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8127.
- [18] Liu, X.; Zhang, J.; Bai, L.; Wang, L.; Yang, D.; Wang, R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 671.
- [19] (a) Zhang, P.; Huang, Q.; Cheng, Y.; Li, R.; Li, P.; Li, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 503.
- (b) Zhang, L.; Han, Y.; Huang, A.; Zhang, P.; Li, P.; Li, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7415.
- [20] Yue, C.; Na, F.; Fang, X.; Cao, Y.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11004.
- [21] Li, X.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17049.
- [22] (a) Li, W.; Xu, X.; Liu, Y.; Gao, H.; Cheng, Y.; Li, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1142.
- (b) Li, W.; Yuan, H.; Liu, Z.; Zhang, Z.; Cheng, Y.; Li, P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2460.
- (c) Li, F.; Chen, X.; Liang, S.; Shi, Z.; Li, P.; Li, W. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3446.
- (d) Song, Q.; Zhang, P.; Liang, S.; Chen, X.; Li, P.; Li, W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7859.
- [23] (a) Li, P.; Fang, F.; Chen, J.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 98.
- (b) Fang, F.; Hua, G.; Shi, F.; Li, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4395.
- (c) Huang, Q.; Zhang, L.; Cheng, Y.; Li, P.; Li, W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3266.
- (d) Huang, Q.; Cheng, Y.; Yuan, H.; Chang, X.; Li, P.; Li, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3226.
- (e) Qian, C.; Zhang, P.; Li, W.; Li, P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 242.
- (f) Zhang, C.; Shang, X.; Cheng, Y.; Li, F.; Zhao, H.; Li, P.; Li, W. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8374.
- (g) Li, F.; Yang, Z.; Yang, Y.; Huang, Q.; Chen, X.; Li, P.; Dong, M.; Li, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2557.
- [24] For selected recent reviews, see:
- (a) Zhang, Y.-C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 425.
- (b) Zeng, L.; Lin, Y.; Cui, S. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 973.
- (c) Pradhan, S.; De, P. B.; Shah, T. A.; Punniyamurthy, T. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 4184.
- (d) Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Tan, W.; Shi, F. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15779.
- (e) Cerveri, A.; Bandini, M. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 287.
- (f) Alonso, J. M.; Muñoz, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7197.
- (g) Milcendeau, P.; Sabat, N.; Ferry, A.; Guinchard, X. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6006.
- (h) Bonandi, E.; Perdicchia, D.; Colombo, E.; Foschi, F.; Marzullo, P.; Passarella, D. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6211.
- (i) Sheng, F.-T.; Wang, J.-Y.; Tan, W.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3967.
- (j) Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Topics Curr. Chem.* **2020**, *378*, 22.
- (k) Neto, J.; Zeni, G. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 155.
- (l) Tu, M.; Chen, K.; Wu, P.; Zhang, Y.; Liu, X.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2643.
- [25] For selected reviews on CPAs, see:
- (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- (b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929.
- (c) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.
- (d) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- (e) Wu, H.; He, Y.-P.; Shi, F. *Synthesis* **2015**, *47*, 1990.
- (f) Merad, J.; Lalli, C.; Bernadat, G.; Maury, J.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3925.

(Lu, Y.)