

铜催化环酮亚胺与 β,γ -不饱和 N -酰基吡唑不对称 Mannich-Type 反应刘 洋^{a,b} 黄 翔^{b,c} 王 敏^{*,a,b} 廖 建^{*,a,b,c}(^a 中国科学院成都生物研究所 成都 610041)(^b 中国科学院大学 北京 100049)(^c 中国科学院成都有机化学研究所 成都 610041)

摘要 手性苯并环状磺酰胺是一类重要的生物活性化合物和功能性有机分子,发展其高效的不对称催化合成方法一直备受关注.铜催化环状 N -磺酰亚胺与 β,γ -不饱和 N -酰基吡唑的不对称 Mannich-type 反应是一类新合成策略.在温和反应条件下,该方法以良好的产率,优异的选择性(区域选择性($\gamma/\alpha > 20/1$))、非对映选择性($dr > 20/1$)、对映选择性(up to 93% *ee*)得到 γ -加成产物手性苯并五元环状磺酰胺,且底物范围较广,官能团兼容性较好,为结构多样的手性苯并环状磺酰胺及其衍生物合成提供新的合成途径.

关键词 铜催化;手性苯并环状磺酰胺;不对称 Mannich 反应; γ -加成产物

Enantioselective Copper-Catalyzed Mannich-Type Reaction of Cyclic Ketimines and β,γ -Unsaturated N -AcylpyrazolesLiu, Yang^{a,b} Huang, Xiang^{b,c} Wang, Min^{*,a,b} Liao, Jian^{*,a,b,c}(^a Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)(^b University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)(^c Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

Abstract Chiral benzosultams are an important category of bioactive compounds and functional organic molecules. Therefore, great efforts have been devoted for developing efficient methods for their preparation. A copper-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reaction of cyclic N -sulfonyl α -iminoesters with β,γ -unsaturated N -acylpyrazoles was developed. Under mild conditions, γ -adducts were delivered in good yields with excellent regio- ($\gamma/\alpha > 20/1$), diastereoselectivities ($dr > 20/1$) and high enantioselectivities (up to 93% *ee*). This method, with wide substrate-scopes and good functional group compatibility, provides potentiality for the synthesis of structurally diverse chiral benzosultam derivatives.

Keywords copper catalysis; chiral cyclic benzosulfonamide; asymmetric Mannich reaction; γ -adducts

苯并磺酰胺含多杂原子、杂环骨架,是一类重要的生物活性化合物和功能性有机分子,广泛存在于各类药物和天然产物中^[1].其中,手性苯并五元环状磺酰胺因其常作为药物、生物活性分子的基本骨架而备受关注,如醛糖还原酶抑制剂、HIV-1 抑制剂和 γ -分泌酶抑制剂等^[2].此外,手性苯并五元环状磺酰胺还可作为手性辅基参与手性合成、作为保护基团和导向基团^[3]参与有机合成反应(图 1).因此,对该类化合物的合成研究在过去引起了化学家们的广泛关注,也取得了长足发展.

环状 N -磺酰亚胺不对称官能化是合成手性苯并五

元环状磺酰胺的一种常见高效策略,主要包括过渡金属催化的不对称亲核加成^[4a-4h]、氢化^[4i]和有机小分子催化的不对称环化^[5]和 Mannich 反应^[6-8].其中,有机小分子催化对映选择性 Mannich 反应研究较为成熟,可用于结构多样的手性苯并五元环状磺酰胺合成.但是,参与反应的底物类型仍局限于对称的酮、芳基酮和烯醇硅醚及金属烯醇化合物等,以避免在反应过程中产生多种烯醇中间体,导致区域选择性难以控制.

近年来, β,γ -不饱和烯丙基酮作为一类新型烯醇替代物,因其具有单一的潜在烯醇结构,常被用作亲核试

* Corresponding authors. E-mail: jliao@cib.ac.cn; wangmin@cib.ac.cn

Received September 28, 2022; revised November 14, 2022; published online December 7, 2022.

Project supported by the Youth Innovation Promotion Association of Chinese Academy of Sciences (No. 2022375), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871251, 22171258) and the Biological Resources Program, Chinese Academy of Sciences (No. KFJ-BRP-008).

中国科学院青年创新促进会(No. 2022375)、国家自然科学基金(Nos. 21871251, 22171258)和中国科学院生物资源(No. KFJ-BRP-008)资助项目.

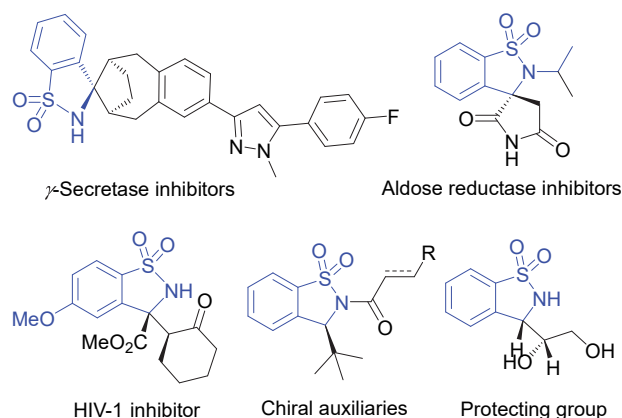


图1 代表性手性苯并磺酰胺分子

Figure 1 Selected examples of important chiral benzosultams

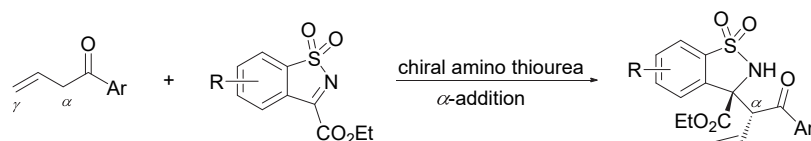
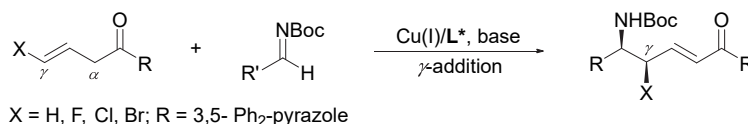
剂参与各类重要催化反应. 2015 年, Ma 课题组^[8]报道了手性氨基硫脲催化 β,γ -不饱和烯丙基芳基酮与环状 N -磺酰亚胺的对映选择性 Mannich 反应, 得到 α -加成产物 (Scheme 1, a). 随后, Yin 小组^[9]利用铜催化分别实现 β,γ -不饱和酮与链状醛亚胺的不对称 Mannich 反应、与醛的不对称 Aldol 反应, 得到 γ -加成产物 (Scheme 1, b). 到目前为止, β,γ -不饱和烯丙基酮与环状磺酰亚胺的 γ -加成尚未实现. 我们设想, 在不对称铜催化体系中, β,γ -不饱和和 N -酰基吡唑在碱性条件下生成单一构型的手性铜(I)-二烯醇中间体, 随后与环状 N -磺酰亚胺发生亲核加成, 极有可能实现 γ -选择性加成. 在此基础上, 利用手性双膦配体[(*R*)-DTBM-SEGPHOS]/铜络合物为催化剂, 以 β,γ -不饱和 N -酰基吡唑为亲核试剂, 对环状 N -磺酰亚胺的不对称 Mannich 反应进行了研究, 高效地合成了系列手性苯并环状磺酰胺类化合物, 获得较高的收率、优秀的区域选择性、非对映选择性和对映选择性. 产物具有

两个连续手性中心及 α -氨基酯和烯丙基结构单元, 并且在温和条件下可以实现高效转化, 为各类结构丰富的手性苯并磺酰胺化合物提供了一条较为高效的合成路径 (Scheme 1, c).

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 考察了烯丙基苯基酮和 β,γ -不饱和 N -酰基吡唑与环状磺酰亚胺的反应, 发现烯丙基芳基酮只能得到较差的反应活性和区域选择性. 这是由于 N -酰基吡唑基团可以参与配位形成稳定的手性铜(I)-二烯醇中间体, 从而实现反应的立体控制, 获得单一的 γ -加成产物, 实现高非对映选择性($>20:1$). 因此, 选用 β,γ -不饱和 N -酰基吡唑 **1a** 和环状 N -磺酰基 α -亚氨基酯 **2a** 作为模板底物, 考察催化剂、溶剂、碱和添加剂等因素对生成目标化合物 **3a** 的影响, 结果如表 1 所示, 更多细节见辅助材料. 首先以 $\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$ 为铜源, 乙二醇二甲醚 (DME) 为溶剂, Cs_2CO_3 为碱, 考察手性配体对反应活性和对映选择性的影响 (表 1, Entries 1~8). 我们小组发展^[10]的亚砷膦配体 (SOP, **L1** 和 **L2**) 可以得到目标产物, 产物为消旋体 (表 1, Entries 1, 2), 随后详细考察了系列代表性商业可得的手性膦配体. 如二茂铁骨架配体 (**L3**, **L4**), 表现出良好的反应活性, 但立体控制仍然较差 (表 1, Entries 3, 4); 联芳基骨架配体在铜催化 β,γ -不饱和羰基化合物的 Mannich-type 反应中通常可以实现优秀的立体控制^[9,11-12], 在此, 发现具有较大位阻的(*R*)-DTBM-SEGPHOS (**L8**) 可以得到中等收率和 30% 的对映选择性 (表 1, 产率 60%, 30% ee, Entry 8 vs. Entries 5~7). 为了进一步提高对映选择性, 尝试在反应中加入添加剂. 发

(a) Organocatalytic asymmetric Mannich reaction of β,γ -unsaturated ketones with cyclic ketimines(b) Cu-catalyzed asymmetric vinylogous Mannich reaction of β,γ -unsaturated N -acylpyrazoles

(c) Cu-catalyzed asymmetric vinylogous Mannich reaction of cyclic ketimines (this work)

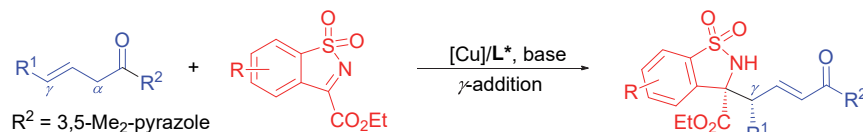
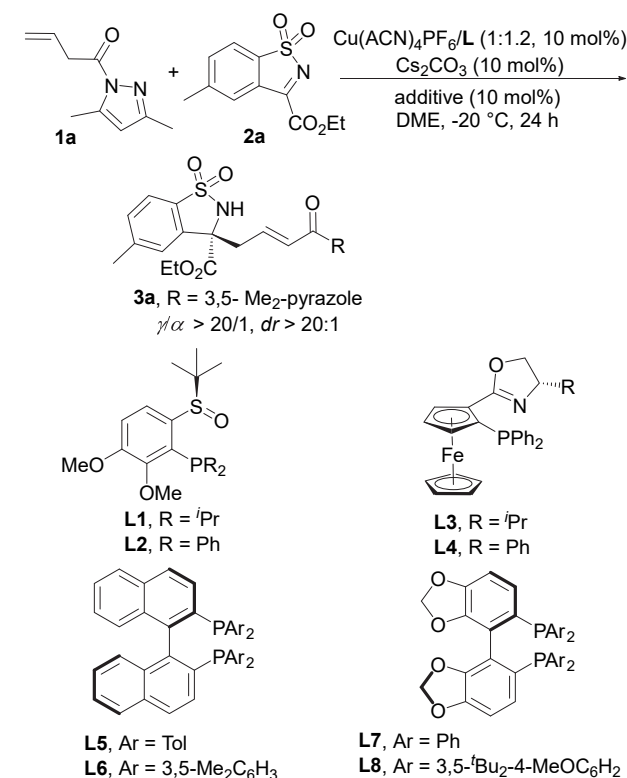
图式1 亚胺和 β,γ -不饱和羰基化合物的不对称 Mannich 反应Scheme 1 Asymmetric Mannich reactions of imines and β,γ -unsaturated carbonyl compounds

表 1 手性苯并环状磺酰胺合成反应条件优化^a

Table 1 Optimizations of the reaction conditions for synthesis of chiral benzosultams



Entry	Ligand	Additive	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	L1		60	4
2	L2		42	0
3	L3		59	0
4	L4		87	−12
5	L5		71	18
6	L6		56	8
7	L7		70	16
8	L8		60	30
9	L8	HCOOH	93	79
10	L8	AcOH	49	54
11	L8	TFA	41	34
12	L8	MeOH	36	30
13 ^d	L8	HCOOH	99 (94 ^e)	83
14 ^f	L8	HCOOCs	93	83

^a Unless otherwise noted, reaction of **1a** (0.15 mmol) and **2a** (0.1 mmol) was carried out in the presence of 10 mol% $\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$, 12 mol% ligand, 10 mol% Cs_2CO_3 , additive (0 or 10 mol%) in DME (1.0 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. ^b Yield was determined by ^1H NMR using dimethyl terephthalate as an internal standard. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d 20 mol% HCOOH was used. ^e Isolated yield. ^f 20 mol% HCOOCs was used instead of Cs_2CO_3 .

现加入催化量的甲酸, 反应收率显著提高至 93%, 且对映选择性也达到理想水平(表 1, Entry 9, 79% ee). 当乙酸、三氟乙酸(TFA)和甲醇(MeOH)作为添加剂时, 反应结果没有明显改善, 这表明添加剂的酸性以及分子大小对反应结果起着至关重要的作用(表 1, Entries 10~12 vs. Entry 8). 进一步优化发现 20 mol%的甲酸用量是最

优的(表 1, Entry 13). 此外, HCOOCs(替代 Cs_2CO_3 和 HCOOH 原位生成的 HCOOCs)作为碱同样可以促进反应顺利进行, 得到相同的对映选择性, 但收率略有下降(表 1, Entry 14). 综合考虑上述实验结果, 确定了反应的最优条件为: $\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%)、**L8** (12 mol%)、甲酸(20 mol%)为添加剂、 Cs_2CO_3 (10 mol%)为碱、乙二醇二甲醚为溶剂, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 24 h. 此外, 通过对产物 **3h** 的单晶进行 X 射线单晶衍射分析, 确立产物的绝对构型为(S,S).

1.2 反应底物拓展

在确定了最优条件后, 对 β,γ -不饱和 *N*-酰基吡唑 **1** 和环状 *N*-磺酰胺 α -亚氨酯 **2** 的不对称 Mannich 反应进行了底物普适性考察. 在标准条件下, 所有反应均可以实现高区域选择性地合成单一 γ -加成产物(表 2). 首先, 对 β,γ -不饱和 *N*-酰基-3,5-二甲基吡唑 **1**, 考察了不同的烷基链长和官能团取代(**3a**~**3i**). 链长对反应结果影响较小(**3b** vs. **3c** vs. **3d**); 底物被烷基(Me、Et、^{*n*}Pr 等)或烯基(**3f**)取代时可以得到相似的反应结果(**3b**~**3f**); 当底物为苄基(**3g**)、酯基(**3h**)或酰亚胺基(**3h**)取代时, 反应以良好的收率(75%~80%)和较优的对映选择性(90%~92% ee)得到目标产物.

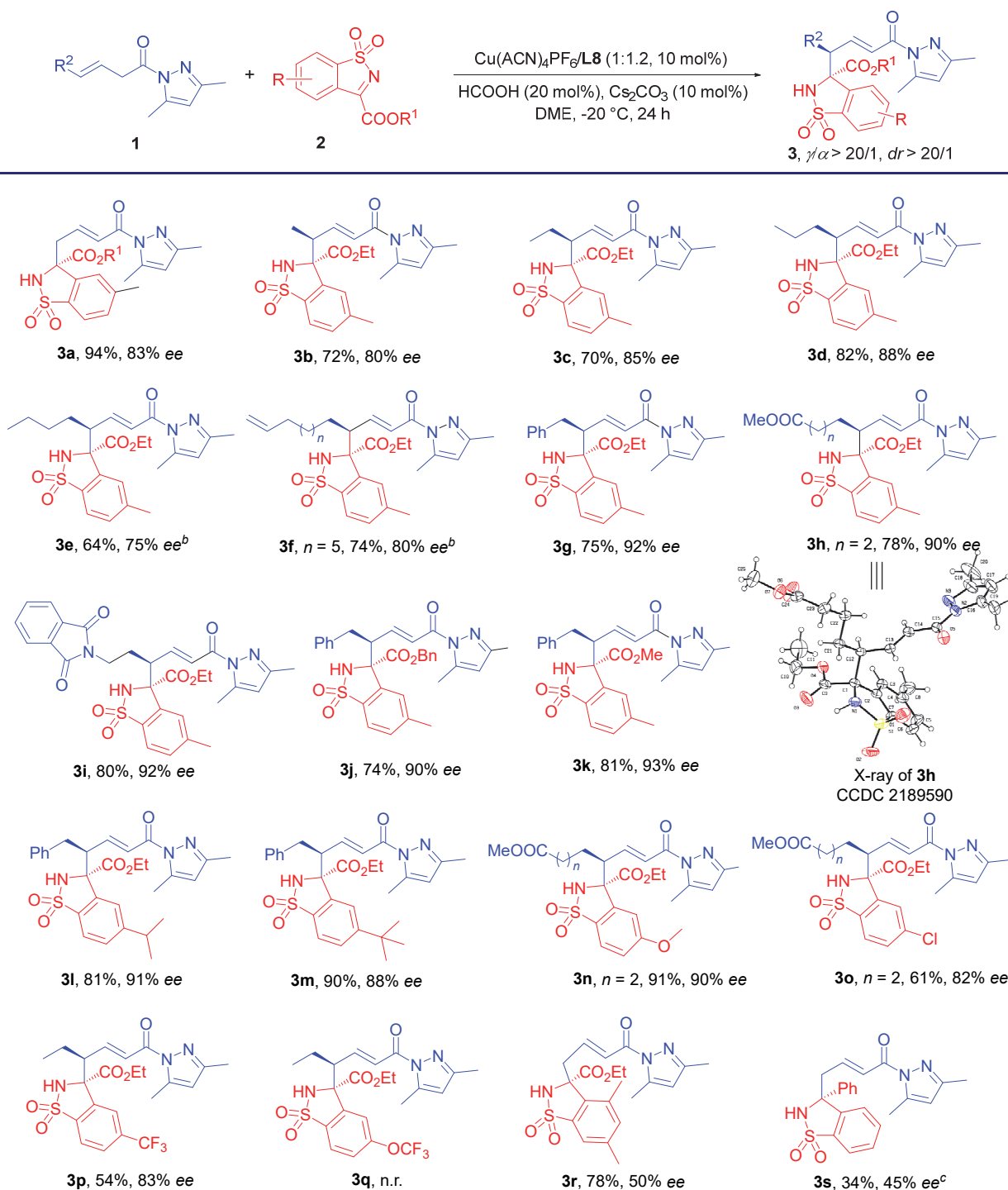
随后对环状磺酰胺底物也进行了考察. 酯基(Bn, Me)对反应没有明显的影响(**3j**, **3k**); 考察苯环上取代基, 在 C(5)位引入供电子基团(Me、^{*t*}Bu、OMe)时, 反应以 81%~91%的收率以及 88%~91% ee 得到目标产物; 引入吸电子基团(Cl、CF₃)时, 反应的收率和对映选择性均有明显下降(**3n** vs. **3o**, **3c** vs. **3p**, **3q**); 当取代基为强吸电子基团时(OCF₃), 反应不能进行. 此外, 在芳环 C(4)位和 C6 位同时引入取代基, 仅得到中等的收率和对映选择性(**3r**)^[13], 芳环上没有取代基时, 反应的收率和对映选择性均明显下降(**3a** vs. **3s**). 这表明芳环上取代基的电性(电子效应)和位置(位阻效应)对反应的活性和立体控制均有明显影响.

1.3 产物转化

为了进一步证实反应的潜在实用性, 对产物 **3k** 进行了衍生转化(Scheme 2). 首先, 通过 Pd/C 氢化, 以中等收率得到还原产物 **4**^[14](产率 68%), 化合物 **4** 进一步在 THF(四氢呋喃)/BnNH₂ 体系中发生氨解, 以较好的收率得到含有磺酰基、酯基和酰胺基的多官能化手性苯并磺酰胺类化合物 **5**^[15], 对映选择性略有下降(87% ee). 随后利用氢化铝锂还原 **3k**, 反应可以一步实现吡唑脱保护还原成醇、酯基还原成醇, 实现中等收率和对映选择性保持, 得到手性含二醇结构的苯并磺酰胺类化合物 **6**(产率 46%, 91% ee)^[16].

表 2 铜催化不对称 Mannich-Type 反应构建手性苯并五元环状磺酰胺^a

Table 2 Enantioselective copper-catalyzed Mannich-type reaction for synthesis of chiral benzosultams

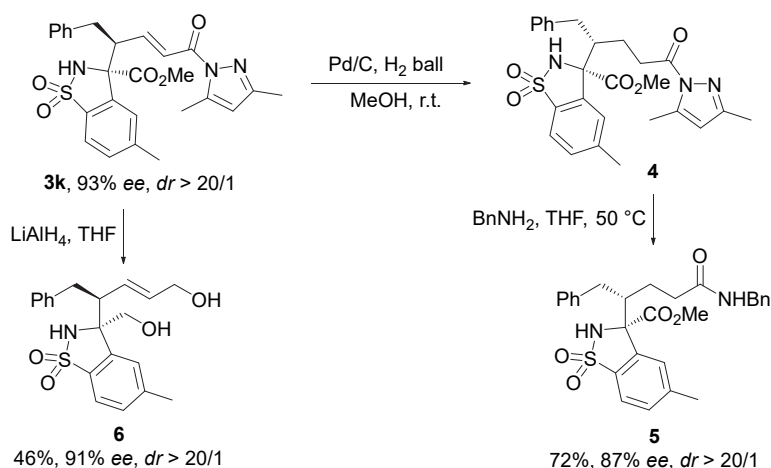


^a Reaction conditions: **1** (0.15 mmol) and **2** (0.1 mmol), Cu(ACN)₄PF₆/L8 (1 : 1.2, 10 mol%), Cs₂CO₃ (10 mol%), HCOOH (20 mol%) in DME (1.0 mL) at -20 °C for 24 h. Isolate yields. The ee values were determined by chiral HPLC analysis. The *dr* values were determined by ¹H NMR analysis of the crude products. ^b 10 mol% HCOOH. ^c Without HCOOH. n.r. = no reaction.

1.4 可能的反应机理

根据 X 射线单晶衍射结果, 结合相关铜催化 β,γ -不饱和酮不对称 Mannich 反应文献工作^[9,17], 提出了合理的过渡态模型以说明当前的立体控制, 如图 2 所示. 在

碱(甲酸铯)的作用下, 手性配体、 β,γ -不饱和 *N*-酰基吡咯与铜(I)盐配位形成手性铜(I)-二烯醇物种, 其中吡唑基团参与配位以稳定手性二烯醇铜物种. 由于磺酰亚胺芳基与配体芳基之间的位阻因素, 亚胺的 *Si* 面被遮蔽, 因



图式 2 产物 3k 的转化
Scheme 2 Transformations of the product 3k

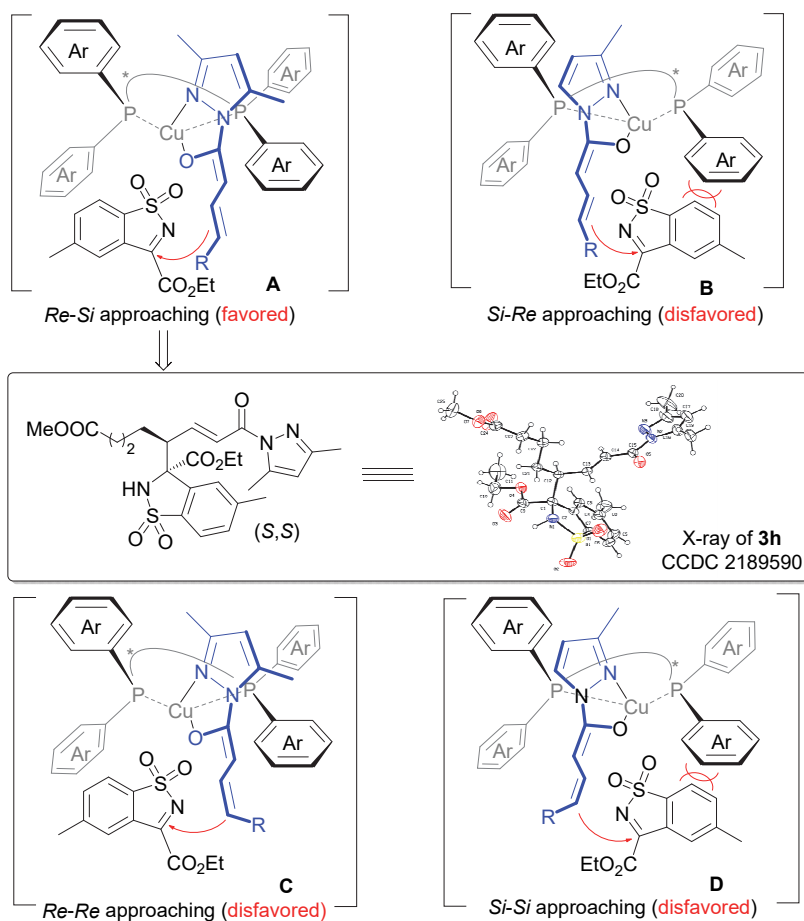


图 2 可能的催化过渡态模型
Figure 2 Proposed catalytic transition state model

此, 手性烯醇金属物种从环状亚胺的 *Re* 面进行加成(A, C vs. B, D). 另一方面, 产物的非对映选择性由手性铜(I)-二烯醇物种结构决定, 铜(I)-(1*Z*,3*E*)-二烯醇比铜(I)-(1*Z*,3*Z*)-二烯醇具有更好的热力学稳定性(A vs. C). 综上, 最终得到目标产物(*S,S*)-3^[18-19]. 甲酸作为添加剂

对反应活性和立体控制均起着至关重要的作用, 可能原因是六氟磷酸根(来自铜盐)位阻较大, 形成的手性铜(I)-二烯醇物种不利于对环酮亚胺的亲核进攻和手性识别(降低对环酮亚胺 *Re* 和 *Si* 面的区分), 甲酸根通过阴离子交换可以提供合适的位阻和酸碱性和, 以促进反应

的顺利进行, 实现良好的立体控制。

2 结论

使用铜/(*R*)-DTBM-SEGPBOS 络合物为催化剂, 实现了环状 *N*-磺酰基亚胺与 β,γ -不饱和 *N*-酰基吡唑的不对称烯基化 Mannich-type 反应, 并以优异的收率(up to 产率 94%)、区域选择性($\gamma/\alpha > 20/1$)、非对映选择性($dr > 20/1$)和对映选择性(up to 93% *ee*)合成了系列手性苯并五元环状磺胺类化合物。产物具有两个连续手性中心(包括一个季碳手性中心)和一个烯丙基结构单元。产物通过简单转化可以高效合成手性二醇和烷基酰胺类化合物, 为结构多样的手性苯并磺酰胺化合物制备提供更多可能性。此外, 甲酸作为添加剂在该反应中对反应活性和立体控制都发挥着重要的作用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker-400 型核磁共振仪, SSI-1500 型高效液相色谱仪、Agilent Technologies-1260 Infinity, ZF-I型三用紫外分析仪, Waters IMS Q-ToF 高分辨质谱仪, Perkin-Elmer-341 型自动旋光仪, 手性色谱柱 AD-H、OD-H、AS-H。催化反应所用的溶剂均经相应干燥后存于手套箱使用, 金属铜盐和配体、试剂等均为商业购买, 使用前未经处理。反应底物均根据已知文献报道的方法合成。

3.2 实验方法

3.2.1 环状 *N*-磺酰基亚胺的不对称 Mannich-Type 反应

在手套箱中, 向一只装有磁力搅拌子的干燥反应管(20 mL 规格)中依次加入 $\text{Cu}(\text{ACN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, 0.01 mmol)、(*R*)-DTBM-SEGPBOS (14.2 mg, 0.012 mmol)和 1 mL 无水乙二醇二甲醚, 室温搅拌 30 min。然后向反应管中加入环状 *N*-磺酰基亚胺 **2** (0.1 mmol, 1.0 equiv.)和 Cs_2CO_3 (3.3 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.), 将反应管密封后移出手套箱, 置于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 低温槽搅拌 5 min 后, 依次加入 *N*-酰基吡唑 **1** (0.15 mmol, 1.5 equiv.)和 HCOOH (10~20 mmol%), $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 24 h。反应完毕后, 加入饱和食盐水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 干燥, 浓缩后柱层析分离提纯得到目标产物 **3**。

3.2.2 化合物 **5** 的合成

步骤 A: 向一只 Schlenk 管中加入 **3k** (49.0 mg, 0.1 mmol)、Pd/C (10% on carbon, 21.0 mg, 20 mol%)和无水甲醇溶液(1.0 mL)。然后用 H_2 气球置换气体 3 次, 排出

管中空气, 加氢气球室温反应 3 h。反应完后, 用硅藻土过滤, 浓缩, 柱层析分离, 得到目标产物 **4**, 白色固体, 33.6 mg, 产率 68%。

步骤 B: 氩气状态下, 将上述所得的 **4** (33.6 mg, 1.0 equiv.)溶于干燥的四氢呋喃(1.0 mL)中, 用微量注射器加入苄胺(14.5 mg, 0.136 mmol, 2.0 equiv.), $50\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 6 h。反应完成后, 将温度降至室温, 浓缩除去溶剂, 柱层析分离得到化合物 **5**, 白色固体, 24.8 mg, 产率 72%, 87% *ee*。

3.2.3 化合物 **6** 的合成

$0\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 将 **3k** (49.0 mg, 0.1 mmol)溶于无水四氢呋喃(1.0 mL)中, 然后向溶液中缓慢滴加氯化铝锂溶液(2.5 mol/L in THF, 0.4 mmol)。滴加完成后, 将反应温度升至 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 4 h。反应完成后, 将温度冷却至室温, 加水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂后, 柱层析分离得到目标产物, 白色固体, 17 mg, 产率 46%, 91% *ee*。

3.2.3 产物结构表征

(*3S*)-3-[(*2E*)-4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-4-氧亚基丁-2-烯基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3a**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 39.1 mg, 产率 94%, 83% *ee* [Daicel Chiralpak OD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=92/8$, 1.0 mL/min, $\lambda=254\text{ nm}$, 保留时间: 25.09 min (major)和 35.65 min (minor)]. m.p. $159\sim 160\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -42.7$ (*c* 1.233, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.67 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, $J=15.6\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (dt, $J=15.3, 7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.53~4.11 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=14.2, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=14.2, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=22.8\text{ Hz}$, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.01, 164.08, 152.07, 144.86, 144.43, 141.81, 137.81, 132.93, 131.73, 126.36, 124.90, 121.39, 111.56, 68.07, 63.98, 43.14, 21.96, 14.56, 14.14, 13.80. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 440.1256, found 440.1254。

(*S*)-3-[(*S,E*)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基戊-3-烯-2-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3b**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 31.0 mg, 产率 72%, 80% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda=254\text{ nm}$, 保留时间: 9.52 min (major)和 26.45 min (minor)]. m.p. $140\sim 143\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -50.0$ (*c* 1.100, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.60 (d, 1H), 7.55 (s,

1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=15.7, 8.3$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.38 (qt, $J=10.7, 5.4$ Hz, 2H), 3.50 (dq, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J=3.1$ Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.64, 163.82, 151.67, 146.89, 144.80, 144.49, 136.05, 132.67, 131.81, 125.35, 124.05, 121.48, 111.29, 71.70, 63.87, 45.27, 22.00, 15.77, 14.56, 14.13, 13.80. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 454.1413, found 454.1417.

(3S)-3-[(3S,4E)-6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-6-氧亚基己-4-烯-3-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3c**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 31.2 mg, 产率 70%, 85% ee [Daicel Chiralpak OD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=92/8$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 24.44 min (major)和 33.48 min (minor)]. m.p. 148~150 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25.0$ (c 1.533, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37~7.25 (m, 1H), 7.11 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=15.6, 10.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.46~4.27 (m, 2H), 3.21 (td, $J=10.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.73~1.58 (m, 1H), 1.50 (ddt, $J=13.6, 6.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.82, 163.44, 151.52, 145.45, 144.71, 144.50, 136.19, 132.45, 131.64, 125.86, 125.44, 121.39, 111.24, 71.80, 63.81, 52.91, 23.25, 21.97, 14.58, 14.12, 13.79, 12.08. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446.1750, found 446.1755.

(3S)-3-[(2E,4S)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-氧亚基庚-2-烯-4-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3d**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 37.6 mg, 产率 82%, 88% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 7.12 min (major)和 21.54 min (minor)]. m.p. 149~150 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30.1$ (c 1.233, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=15.7, 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.37 (qq, $J=10.8, 7.1$ Hz, 2H), 3.31 (td, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=4.4$ Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.82~1.57 (m, 1H), 1.48~1.16 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.81, 163.47, 151.51, 145.73, 144.73, 144.46, 136.18, 132.45, 131.63, 125.64, 125.43, 121.36, 111.23, 71.90, 63.81, 50.80, 32.15,

21.95, 20.37, 14.54, 14.12, 13.83, 13.78. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 482.1726, found 482.1720.

(3S)-3-[(2E,4S)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-氧亚基辛-2-烯-4-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3e**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 30.0 mg, 产率 64%, 75% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 6.69 min (major)和 14.25 min (minor)]. m.p. 141~143 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -26.3$ (c 1.067, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.68~7.40 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=15.6, 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.53~4.16 (m, 2H), 3.44~3.16 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.78~1.51 (m, 1H), 1.50~1.06 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.82, 163.48, 151.48, 145.77, 144.72, 144.48, 136.19, 132.45, 131.63, 125.68, 125.42, 121.38, 111.22, 71.93, 63.81, 51.04, 29.71, 29.29, 22.38, 21.96, 14.57, 14.14, 13.82, 13.79. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 474.2063, found 474.2063.

(3S)-3-[(2E,4S)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-氧亚基十三-2,12-二烯-4-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3f**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 40.0 mg, 产率 74%, 80% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=85/15$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 9.31 min (major)和 17.40 min (minor)]. m.p. 153~155 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -21.7$ (c 1.333, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.64~7.48 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=15.7, 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.88~5.67 (m, 2H), 4.96 (dd, $J=24.5, 14.1$ Hz, 2H), 4.50~4.24 (m, 2H), 3.29 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.67 (q, $J=10.0, 9.2$ Hz, 1H), 1.50~0.99 (m, 16H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.81, 163.47, 151.48, 145.73, 144.72, 144.47, 139.10, 136.18, 132.46, 131.63, 125.69, 125.42, 121.37, 114.20, 111.22, 71.92, 63.80, 51.06, 33.75, 30.03, 29.27, 29.20, 29.01, 28.85, 27.16, 21.96, 14.56, 14.14, 13.78. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 542.2689, found 542.2688.

(3S)-3-[(2S,3E)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3g**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=3/1$, 白色固体, 37.7 mg, 产率 75%, 92% ee [Daicel

Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇}) = 85/15$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 保留时间: 15.58 min (major)和 38.79 min (minor). m.p. 115~117 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8.2$ (c 1.420, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41~7.24 (m, 3H), 7.22~7.13 (m, 3H), 6.95~6.75 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.37~4.12 (m, 2H), 3.66 (dt, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.90 (qd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.67, 163.30, 151.35, 144.88, 144.64, 144.33, 137.68, 136.24, 132.46, 131.75, 129.36, 128.47, 126.71, 125.95, 125.37, 121.46, 111.17, 71.51, 63.96, 52.71, 37.24, 21.93, 14.49, 14.14, 13.72. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 508.1906, found 508.1911.

(3S)-3-[(2E,4S)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-8-甲氧基-1,8-二氧亚基辛-2-烯-4-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(3h): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 3/1$, 白色固体, 40.0 mg, 产率 78%, 90% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇}) = 75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 保留时间: 13.69 min (major)和 36.76 min (minor)]. m.p. 155~156 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 45.9$ (c 1.265, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.64~7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.7, 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.57~4.20 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.31 (td, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H), 2.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (qd, $J = 11.3, 10.6, 4.9$ Hz, 2H), 1.63~1.51 (m, 1H), 1.53~1.43 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.02, 173.40, 169.68, 163.32, 151.56, 145.02, 144.81, 144.47, 136.01, 132.48, 131.72, 126.07, 125.35, 121.42, 111.28, 71.75, 63.99, 51.62, 50.91, 33.48, 29.46, 22.58, 21.96, 14.54, 14.10, 13.77. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 518.1961, found 518.1959.

(3S)-3-[(3S,4E)-6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1-(1,3-二氧亚基-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-6-氧亚基己-4-烯-3-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(3i): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 3/1$, 白色固体, 47.3 mg, 产率 80%, 92% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇}) = 60/40$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 保留时间: 9.11 min (major)和 12.09 min (minor)]. m.p. 110~111 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 111.2$ (c 1.267, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.93~7.78 (m, 2H), 7.80~7.65 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36~7.25 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J =$

15.6, 9.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (hept, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (dtd, $J = 23.1, 11.7, 10.0, 6.2$ Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.47, 168.14, 163.20, 151.54, 144.90, 144.34, 143.82, 135.63, 134.03, 132.58, 131.93, 131.81, 126.59, 125.26, 123.31, 121.42, 111.27, 71.76, 64.14, 48.88, 35.96, 29.15, 21.94, 14.47, 13.94, 13.82. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 613.1733, found 613.1718.

(3S)-3-[(2S,3E)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(3j): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 3/1$, 白色固体, 42.0 mg, 产率 74%, 90% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇}) = 75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 保留时间: 10.69 min (major)和 19.74 min (minor)]. m.p. 120~122 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 39.0$ (c 1.400, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49~7.35 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (dq, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 3H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 15.6, 9.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 23.8$ Hz, 2H), 5.19 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.60 (td, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.6, 9.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 6H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.59, 163.25, 151.33, 144.79, 144.50, 144.33, 137.58, 135.96, 134.07, 132.47, 131.75, 129.37, 129.30, 129.07, 128.97, 128.40, 126.63, 125.98, 125.52, 121.46, 111.16, 71.53, 69.52, 52.62, 37.14, 21.82, 14.48, 13.70. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 570.2063, found 570.2069.

(3S)-3-[(2S,3E)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-5-甲基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸甲酯(3k): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 3/1$, 白色固体, 40.2 mg, 产率 81%, 93% ee [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇}) = 75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 保留时间: 9.83 min (major)和 20.26 min (minor)]. m.p. 109~112 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 6.8$ (c 1.267, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 15.6, 8.1$ Hz, 3H), 7.23~7.11 (m, 3H), 6.95~6.64 (m, 2H), 5.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (dq, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.91 (qd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.16, 163.34, 151.38, 144.98, 144.61, 144.32, 137.54, 136.08,

132.38, 131.79, 129.42, 128.48, 126.73, 125.96, 125.44, 121.45, 111.17, 71.48, 54.32, 52.64, 37.33, 21.92, 14.48, 13.72. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{28}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 494.1750, found 494.1753.

(3*S*)-3-[(2*S*,3*E*)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-1,1-二氧亚基-5-异丙基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3l**): 洗脱剂: V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=3/1, 白色固体, 43.6 mg, 产率 81%, 91% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, V (正己烷)/ V (异丙醇)=75/25, 1.0 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 6.47 min (major)和 13.18 min (minor)]. m.p. 110~113 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -7.9 (*c* 1.433, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ : 7.71~7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J =9.1 Hz, 1H), 7.32~7.22 (m, 2H), 7.24~7.08 (m, 3H), 6.96~6.71 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.41~3.98 (m, 2H), 3.68 (td, J =9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.02 (dt, J =12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.97~2.91 (m, 1H), 2.87 (dd, J =13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.37 (t, J =7.1 Hz, 3H), 1.27 (dd, J =9.7, 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.71, 163.18, 155.82, 151.30, 144.91, 144.27, 137.69, 136.22, 132.62, 129.48, 129.37, 128.48, 126.71, 125.89, 122.88, 121.63, 111.16, 71.67, 63.89, 52.84, 37.24, 34.57, 23.77, 14.48, 14.16, 13.60. HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{34}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 536.2219, found 536.2214.

(3*S*)-3-[(2*S*,3*E*)-5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-氧亚基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-5-叔丁基-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3m**): 洗脱剂: V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=3/1, 白色固体, 49.3 mg, 产率 90%, 88% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, V (正己烷)/ V (异丙醇)=75/25, 1.0 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 6.36 min (major)和 11.66 min (minor)]. m.p. 115~117 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -9.8 (*c* 1.567, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ : 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.33~7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J =8.1 Hz, 3H), 6.86 (d, J =9.6 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.23 (ddq, J =58.0, 10.9, 7.1 Hz, 2H), 3.69 (td, J =8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J =13.7, 9.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J =13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.75, 163.15, 158.08, 151.28, 144.93, 144.24, 137.69, 135.90, 132.23, 129.39, 128.48, 128.22, 126.71, 125.96, 122.05, 121.28, 111.16, 71.73, 63.85, 52.89, 37.23, 35.53, 31.10, 14.47, 14.16, 13.63. HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 550.2376, found 550.2378.

(3*S*)-3-[(2*E*,4*S*)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-8-甲氧基-1,8-二氧亚基辛-2-烯-4-基]-5-甲氧基-1,1-二氧亚基-2,3-

二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3n**): 洗脱剂: V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=3/1, 白色固体, 48.5 mg, 产率 91%, 90% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, V (正己烷)/ V (异丙醇)=75/25, 1.0 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 14.33 min (major)和 38.58 min (minor)]. m.p. 126~129 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -51.4 (*c* 1.300, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ : 7.58 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.22~7.08 (m, 2H), 7.01 (dd, J =8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J =15.6, 10.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.37 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38~3.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (t, J =7.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.76~1.51 (m, 3H), 1.51~1.42 (m, 1H), 1.39 (t, J =7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.38, 169.55, 163.95, 163.34, 151.59, 144.81, 144.44, 138.23, 127.21, 126.17, 123.03, 117.59, 111.28, 109.29, 71.54, 64.03, 56.02, 51.60, 51.00, 33.48, 29.42, 22.57, 14.50, 14.11, 13.72. HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{32}N_3O_8S$ $[M+H]^+$ 534.1910, found 534.1917.

(3*S*)-5-氯-3-[(2*E*,4*S*)-1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-8-甲氧基-1,8-二氧亚基辛-2-烯-4-基]-1,1-二氧亚基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3o**): 洗脱剂: V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=3/1, 白色固体, 32.7 mg, 产率 61%, 82% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, V (正己烷)/ V (异丙醇)=75/25, 1.0 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 10.41 min (major)和 18.83 min (minor)]. m.p. 90~92 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -47.4 (*c* 1.000, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ : 7.83~7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.57~7.39 (m, 1H), 7.12 (d, J =15.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J =15.7, 10.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.46~4.34 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.27 (dt, J =10.4, 5.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (t, J =7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (td, J =15.6, 12.6, 7.3 Hz, 2H), 1.63~1.51 (m, 1H), 1.51~1.31 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.32, 169.05, 163.28, 151.76, 144.39, 144.16, 140.19, 137.81, 133.73, 131.29, 126.65, 125.41, 122.93, 111.38, 71.54, 64.40, 51.62, 51.00, 33.39, 29.42, 22.51, 14.48, 14.08, 13.74. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{29}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$ 538.1415, found 538.1412.

(3*S*)-3-[(3*S*,4*E*)-6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-6-氧亚基己-4-烯-3-基]-1,1-二氧亚基-5-三氟甲基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3p**): 洗脱剂: V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=5/1, 白色固体, 27.0 mg, 产率 54%, 83% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, V (正己烷)/ V (异丙醇)=90/10, 1.0 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 9.11 min (major)和 12.09 min (minor)]. m.p. 105~107 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -13.3 (*c* 0.900, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$) δ : 8.06 (s, 1H), 7.82 (q, J =8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J =15.7 Hz, 1H),

6.79 (dd, $J=15.6, 10.1$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.40~3.08 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77~1.65 (m, 1H), 1.57~1.48 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.03, 163.28, 151.76, 144.31, 144.27, 138.38, 137.06, 135.66 (d, $J=33.3$ Hz), 127.89 (d, $J=3.4$ Hz), 126.75, 122.97 (d, $J=274.7$ Hz), 122.85 (d, $J=3.9$ Hz), 122.67, 111.35, 71.93, 64.33, 52.99, 23.31, 14.45, 14.03, 13.56, 12.00; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.79. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500.1467, found 500.1467.

(3*S*)-3-[(2*E*)-4-(3,5-二甲基吡啶-1-基)-4-氧亚基丁-2-烯基]-4,6-二甲基-1,1-二氧化亚基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-3-甲酸乙酯(**3r**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 33.7 mg, 产率 78%, 50% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=80/20$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 20.08 min (minor)和 23.69 min (major)]. m.p. 137~139 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 34.0$ (c 1.000, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.47 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J=15.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.29 (qd, $J=10.8, 5.4$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J=14.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=15.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.32, 164.14, 152.12, 144.47, 142.12, 141.36, 137.50, 136.08, 135.09, 131.82, 126.21, 119.72, 111.55, 68.37, 63.38, 39.05, 20.99, 19.57, 14.54, 13.91, 13.79. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 432.1593, found 432.1595.

(*R,E*)-1-(3,5-二甲基吡啶-1-基)-4-(1,1-二氧化亚基-3-苯基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-3-基)丁-2-烯-1-酮(**3s**): 洗脱剂: $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=5/1$, 白色固体, 14.0 mg, 产率 34%, 45% *ee* [Daicel Chiralpak AD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=80/20$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 29.13 min (major)和 45.15 min (minor)]. m.p. 98~100 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 36.6$ (c 0.650, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63~7.53 (m, 4H), 7.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.36 (dq, $J=17.6, 7.6$ Hz, 4H), 6.97 (dt, $J=14.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.53 (dd, $J=15.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J=14.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.07, 152.28, 144.50, 142.62, 142.56, 140.82, 134.68, 133.49, 129.71, 129.26, 128.56, 126.59, 126.18, 124.53, 121.61, 111.63, 67.59, 43.57, 14.51, 13.80. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.1382, found

408.1388.

(3*S*)-3-[(2*R*)-5-(苄基氨基)-5-氧亚基-1-苯基戊-2-基]-5-甲基-1,1-二氧化亚基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-3-甲酸甲酯(**5**): 洗脱剂: 白色固体, 87% *ee* [Daicel Chiralpak OD-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 11.17 min (major)和 16.06 min (minor)]. m.p. 122~124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 57.3$ (c 1.230, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J=14.5, 7.7, 4.4$ Hz, 6H), 7.26~7.15 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.28 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.06~3.00 (m, 1H), 2.83~2.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.01 (ddd, $J=13.8, 11.3, 7.7$ Hz, 1H), 1.90~1.72 (m, 1H), 1.55 (tt, $J=12.0, 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.10, 170.93, 145.12, 139.07, 138.30, 136.78, 132.41, 131.91, 129.33, 128.60, 128.53, 127.66, 127.38, 126.62, 125.88, 121.21, 73.09, 53.92, 46.03, 43.35, 37.14, 33.49, 25.67, 21.97. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{-SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 529.1773, found 529.1774.

(*S*)-3-[(*S,E*)-5-羟基-1-苯基戊-3-烯-2-基]-5-甲基-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑-1,1-二氧化物(**6**): 白色固体, 91% *ee* [Daicel Chiralpak AS-H, $V(\text{正己烷})/V(\text{异丙醇})=75/25$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 保留时间: 9.71 min (major)和 15.15 min (minor)]. m.p. 130~131 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 47.3$ (c 0.520, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ : 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.56 (dd, $J=15.3, 9.4$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J=15.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.89~3.75 (m, 3H), 3.69 (brs, 1H), 3.26~3.02 (m, 1H), 3.01~2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42~2.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 144.43, 140.12, 139.43, 134.39, 133.43, 130.87, 129.20, 128.21, 126.14, 124.31, 121.36, 70.67, 66.42, 62.79, 50.69, 35.49, 21.98, 12.13. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 396.1245, found 396.1243.

References

- [1] For reviews, see:
(a) Elgazwy, A. *Tetrahedron* **2003**, *34*, 7445.
(b) Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749.
(c) Zhao, Q.Q.; Hu, X. Q. *Molecules* **2020**, *25*, 4367.
- [2] (a) Wrobel, J.; Dietrich, A.; Woolson, S. A.; Millen, J.; McCaleb, M.; Harrison, M. C.; Hohman, T. C.; Sredy, J.; Sullivan, D. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4613.
(b) Zhuang, L.; Wai, J. S.; Embrey, M. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453.
(c) Brzozowski, F.; Saczewski, F.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5298.

- [3] (a) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
(b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015.
(c) Ahn, K. H.; Ham, C.; Kim, S.-K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7047.
(d) Ahn, K. H.; Baek, H.-H.; Lee, S. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7690.
(e) Liu, Z.; Takeuchi, Y. *Heterocycles* **2002**, *56*, 693.
- [4] (a) Nishimura, T.; Noishiki, A.; Tsui, G. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056.
(b) Luo, Y.; Carnell, A. J.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6762.
(c) Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.
(d) Yang, G.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540.
(e) Nishimura, T.; Ebe, Y.; Fujimoto, H.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5504.
(f) Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Luo, Y.; Lam, H. W. *Synthesis* **2013**, *45*, 2649.
(g) Jiang, C.; Lu, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9936.
(h) Hepburn, H. B.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11605.
(i) Liu, R. R.; Wang, D.-J.; Xiang, L.; Wu, B.; Zhang, G.-Q.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6524.
(j) Ling, Z.; Singh, S.; Xie, F.; Wu, L.; Zhang, W. B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5364.
- [5] (a) Oppolzer, W.; Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117.
(b) Mao, J. M.; Baker, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841.
(c) Chen, F.; Li, Z.; He, Y.; Fan, Q.-H. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1529.
(d) Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.-Z.; Deng, J.-G.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832.
(e) Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729.
(f) Yu, C.-B.; Gao, K.; Wang, D.-S.; Shi, L.; Zhou, Y.-G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5052.
- [6] (a) Rommel, M.; Fukuzumi, T.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17266.
(b) Chiang, P.-C.; Rommel, M.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8714.
(c) Ma, C.; Gu, J.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6206.
(d) Feng, X.; Zhou, Z.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14173.
(e) Gu, J.; Ma, C.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3986.
(f) Yin, X.; Zheng, Y.; Feng, X.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6245.
(g) An, Q.; Shen, J.; Butt, N.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4496.
(h) Zhang, S.; Li, L.-J.; Xin, L.-L.; Liu, W.-M.; Xu, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2399.
- [7] (a) Nakamura, S.; Sano, M.; Toda, A.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 3929.
(b) Zhang, S.; Li, L.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1050.
(c) Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 298.
- [8] Qiao, B.; Huang, Y.-J.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4608.
- [9] (a) Zhang, H.-J.; Shi, C.-Y.; Zhong, F.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2196.
(b) Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12270.
(c) Zhong, F.; Yue, W.-J.; Zhang, H.-J.; Zhang, C.-Y.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15170.
(d) Yue, W.-J.; Zhang, C.-Y.; Yin, L. *iScience* **2019**, *14*, 88.
- [10] (a) Jia, T.; Cao, P.; Wang, B.; Lou, Y. Z.; Yin, X. M.; Wang, M.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13760.
(b) Lou, Y. Z.; Cao, P.; Jia, T.; Zhang, Y. L.; Wang, M.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12134.
(c) Chen, B.; Cao, P.; Yin, X. M.; Liao, Y.; Jiang, L. Y.; Ye, J. L.; Wang, M.; Liao, J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2425.
(d) Wang, B.; Wang, X. H.; Yin, X. M.; Yu, W. Z.; Liao, Y.; Ye, J. L.; Wang, M.; Liao, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3913.
- [11] (a) Yazaki, R.; Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477.
(b) Otsuka, Y.; Takada, H.; Yasuda, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 354.
- [12] Zhang, G.; Liang, Y. J.; Q, T.; Xiong, T.; Liu, S. Y.; Guan, W.; Zhang, Q. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 1737.
- [13] Wu, L.; Shao, Q.-H.; Yang, G.-Q.; Zhang, W. B. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1241.
- [14] (a) Xie, L.; Ma, H.; Li, J.; Yu, X.; Qin, Z.; Fu, B. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1892.
(b) Fu, J.; Karur, S.; Madera, A. M.; Pecchi, S.; Sweeney, Z. K.; Tjandra, M.; Yifru, A. *WO 2014/060649*, **2014**.
- [15] Qin, J. L.; Zhang, Y.-L.; Liu, C. T.; Zhou, J.; Zhan, R. T.; Chen, W.-W.; Huang, H. C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7337.
- [16] Coleman, P. J.; Cox, C. D.; Hartman, G. D. *WO 2006/101780*, **2006**.
- [17] (a) Lin, J. S.; Dong, X. Y.; Li, T. T.; Jiang, N. C.; Tan, B.; Liu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9357.
(b) Gan, X. C.; Yin, L. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 203.
(c) Dong, X. Y.; Cheng, J. T.; Zhang, Y. F.; Li, Z. L.; Zhan, T. Y.; Chen, J. J.; Wang, F. L.; Yang, N. Y.; Ye, L.; Gu, Q. S.; Liu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9501.
(d) Cheng, X. Y.; Zhang, Y. F.; Wang, J. H.; Gu, Q. S.; Li, Z. L.; Liu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18081.
- [18] (a) Cameron, D. W.; Looney, M. G.; Pattermann, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7555.
(b) Galatsis, P.; Manwell, J. J.; Millan, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5261.
- [19] Zhang, H.-J.; Zhong, F.; Xie, Y.-C.; Yin, L. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 55.

(Lu, Y.)