

银催化的 β,γ -不饱和酰胺的不对称 γ -胺化反应

丁俊 史啸坤 郝宇 白贺元* 张书宇

(上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 非天然的 γ -氨基酸结构广泛存在于天然产物与药物分子中, 因此通过直接的不对称胺化反应合成非天然氨基酸衍生物具有重要的研究意义和应用价值. 以偶氮二甲酸酯为氮源, 一价银为催化剂, 联苯类轴手性双膦化合物为配体, 高效地实现了偶氮二甲酸酯与 β,γ -不饱和酰胺的不对称反应. 该反应具有良好的底物适用性, 以中等的收率获得了一系列的手性 γ -氨基酸衍生物, 产物对映选择性可以达到 90%.

关键词 不对称 γ -胺化反应; 银催化反应; 偶氮二甲酸酯

Silver-Catalyzed Enantioselective Intermolecular γ -Amination of β,γ -Unsaturated Amide

Ding, Jun Shi, Xiaokun Hao, Yu Bai, Heyuan* Zhang, Shuyu

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Unnatural γ -amino acid structures are widely present in natural products and drug molecules. Therefore, the synthesis of unnatural amino acids through direct asymmetric amination reaction has important research and application values. An efficient γ -amination reaction using azodicarboxylate as nitrogen source is reported. The asymmetric reaction of azodicarboxylate with β,γ -unsaturated amides was realized by using monovalent silver as Lewis acid catalyst and biphenyl axial chiral bisphosphine compound as ligand. The reaction has good substrate applicability, and a series of chiral γ -amino acid derivatives were obtained in moderate yields with an enantioselectivity of 90% *ee*.

Keywords enantioselective γ -amination; silver-catalyzed reaction; azodicarboxylates

含氮化合物广泛存在于生物碱、多肽以及药物分子中^[1]. 近年来, 随着越来越多氨基酸和多肽类药物被开发, 除了常见的 α -氨基酸结构外, γ -氨基酸结构的药物分子也逐渐为大家所关注^[2]. 例如菲尼布特是常见的镇静剂^[3], 被广泛应用于治疗焦虑与失眠; 普瑞巴林则是一种镇痛药物, 常用于治疗外周神经痛^[4]. 除此之外, γ -氨基酸片段也广泛存在于多肽类药物中(图 1). 然而, 绝大部分的 γ -氨基酸为非天然结构, 其远端手性氨基的引入与合成非常具有挑战性. 因此, 简洁高效地合成手性 γ -氨基酸结构具有很高的研究意义和应用价值.

偶氮二甲酸酯作为一种常用的亲电试剂, 可以在布朗斯特碱或者路易斯酸等催化条件下与羰基化合物高效地发生胺化反应^[5]. 2006 年, Jørgensen 课题组^[5a]报道了脯胺醇硅醚催化的以偶氮二甲酸酯为氮源的不对称 γ -胺化反应. 在酸性条件下, 该反应中的催化剂首先和

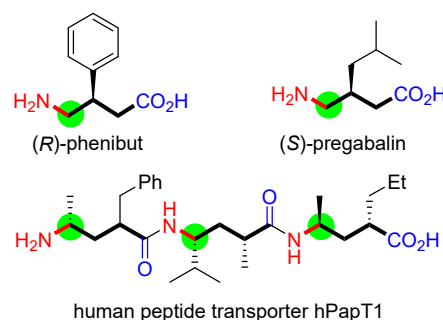


图 1 含有 γ -氨基酸片段的药物分子

Figure 1 Drug molecules containing γ -amino acid fragments

α,β -不饱和醛生成 1,4-手性烯胺中间体, 随后与偶氮二甲酸酯反应, 可以中等的收率, 88%~90% *ee* 得到胺化产物. 2012 年, 陈俊丰(Choon-Hong Tan)课题组^[5b]报道了使用手性胍催化剂催化的 β,γ -不饱和硫酯与偶氮二甲

* Corresponding author. E-mail: baiheyuan90@sjtu.edu.cn

Received November 16, 2022; revised March 5, 2023; published online April 7, 2023.

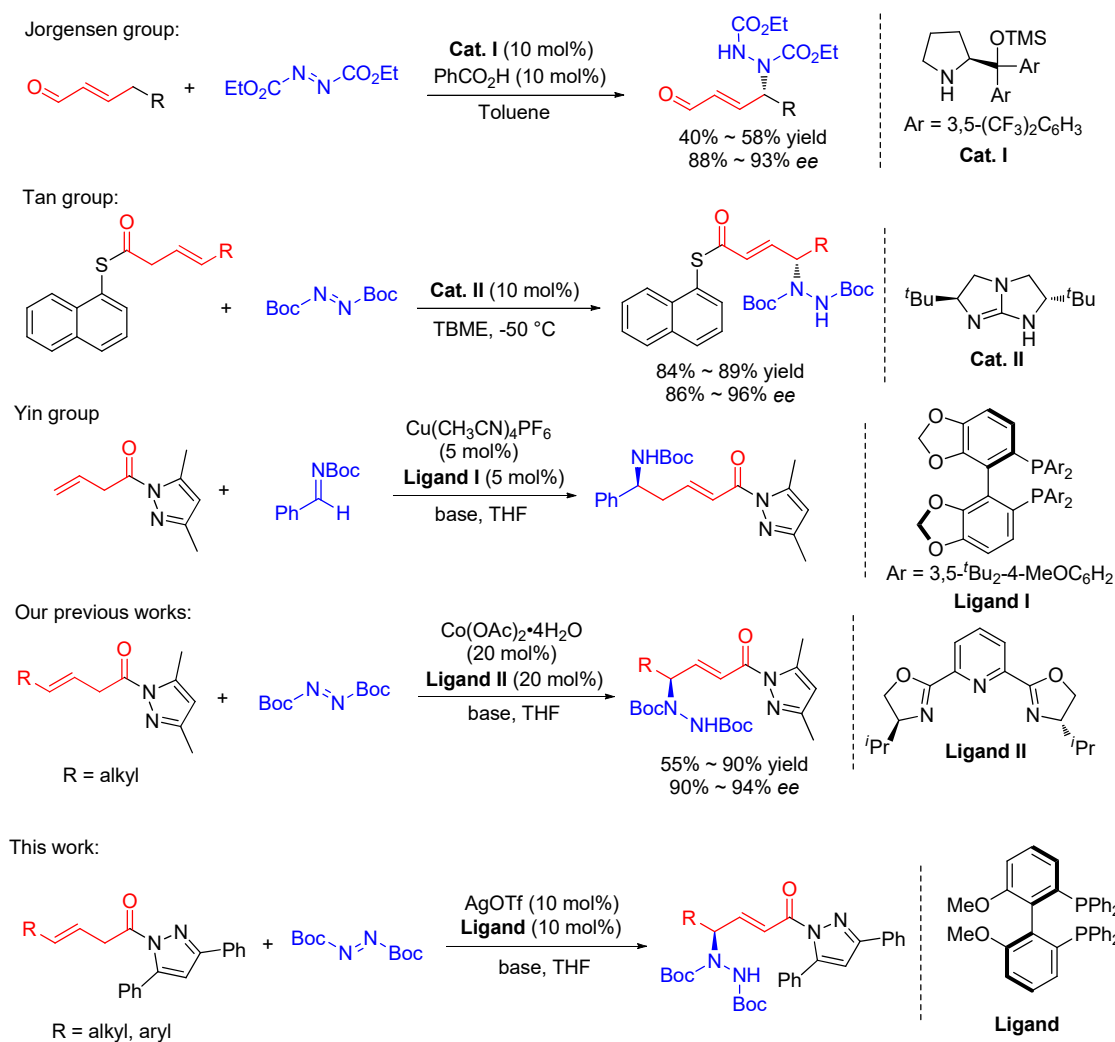
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071147).

国家自然科学基金(No. 22071147)资助项目.

酸酯的不对称胺化反应, 该反应也经历了类似的 1,4-手性烯醚中间体过程. 基于我们课题组^[6]前期关于使用偶氮二甲酸酯作氮源进行碳氢官能团化的研究基础, 我们也选用偶氮二甲酸酯作为直接 γ -胺化反应的氮源. 共轭烯烃中间体的形成和其手性控制方式启发了后续的远端碳氢胺化反应. 殷亮课题组^[7]随后报道了铜催化的曼尼希反应, 该反应通过一价铜催化剂与 SEGPHOS 配体提供手性环境, 可以以较高的收率得到大于 90% *ee* 的远端胺化产物. 我们课题组^[6c]于 2021 年也报道了使用廉价金属钴催化的不对称 γ -胺化反应, 在使用了吡啶双噁啉类手性配体后可以高效合成多种光学纯的手性氨基酸衍生物. 但在该反应中仍然存在着底物适用范围窄等问题, 难以高效合成含芳环的胺化产物. 因此我们希望通过开发新的催化模式弥补这些问题, 所以设计使用新的一价银作为路易斯酸催化剂和手性双膦配体协同催化完成该不对称 γ -胺化反应(Scheme 1).

1 结果与讨论

使用 β,γ -不饱和酰胺 **1a** 作为模板底物, 偶氮二甲酸二叔丁酯(DBAD)作为氮源, 对反应条件进行筛选. 以 AgOAc 为催化剂、常见的双膦配体(*R*)-BINAP 为配体、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)为碱、四氢呋喃为溶剂在室温下反应 24 h, 能以 50% 的收率和 51% *ee* 得到 **2a** (Table 1, Entry 1). 随后对多种不同的银催化剂进行了考察, 发现使用三氟甲烷磺酸银可以以 65% *ee* 得到目标产物 (Table 1, Entries 1~4). 在得到最优的银催化剂后, 对提供手性环境的配体进行筛选, 常用的富电子双膦配体对该反应均有一定手性控制能力, 其中轴手性的双膦配体效果比中心手性和面手性配体的控制能力更好 (Table 1, Entries 4~13), (*R*)-MeO-BIPHEP 配体有着最好的反应结果 (Table 1, Entry 13, 73% yield, 87% *ee*). 而配体中膦端的位阻增加, 反应的 *ee* 值会降低, 可能因为过大的位

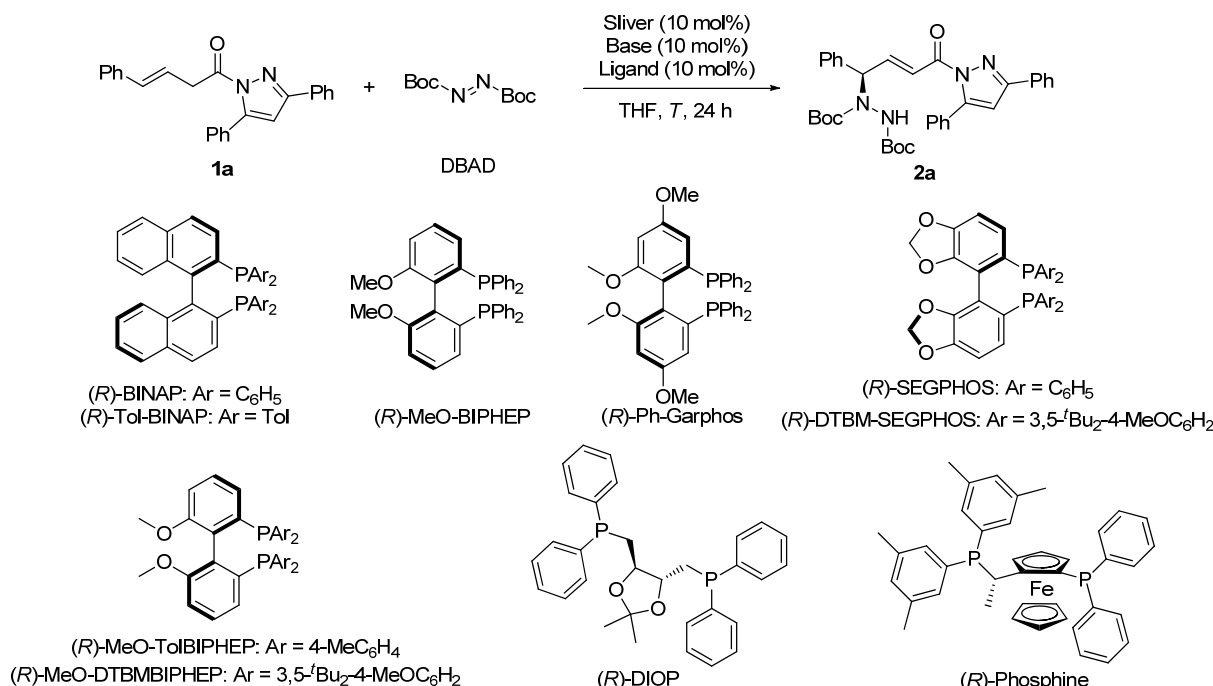


图式 1 布朗斯特碱催化与路易斯酸催化的远端胺化反应

Scheme 1 Brønsted base catalyzed and Lewis acid catalyzed distal amination reaction

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Ag	Ligand	Base	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%	Ee ^c /%
1	AgOAc	(<i>R</i>)-BINAP	DIPEA	THF	r.t.	50	51
2	AgBF ₄	(<i>R</i>)-BINAP	DIPEA	THF	r.t.	42	62
3	AgPF ₆	(<i>R</i>)-BINAP	DIPEA	THF	r.t.	39	53
4	AgOTf	(<i>R</i>)-BINAP	DIPEA	THF	r.t.	57	65
5	AgOTf	(<i>R</i>)-Tol-BINAP	DIPEA	THF	r.t.	56	59
6	AgOTf	(<i>R</i>)-DIOP	DIPEA	THF	r.t.	38	−21
7	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-TolBIPHEP	DIPEA	THF	r.t.	60	85
8	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-DTEMBIPHEP	DIPEA	THF	r.t.	51	63
9	AgOTf	(<i>R</i>)-SEGPHOS	DIPEA	THF	r.t.	36	68
10	AgOTf	(<i>R</i>)-DTEM-SEGPHOS	DIPEA	THF	r.t.	23	51
11	AgOTf	(<i>R</i>)-Ph-Garphos	DIPEA	THF	r.t.	64	81
12	AgOTf	(<i>R</i>)-Phosphine	DIPEA	THF	r.t.	42	−5
13	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	DIPEA	THF	r.t.	73	87
14	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	Et ₃ N	THF	r.t.	37	86
15	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	DABCO	THF	r.t.	23	83
16	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	DIPEA	THF	0	67	89
17	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	DIPEA	THF	−10	51	87
18	AgOTf	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	DIPEA	THF	−20	32	85

^a All reactions were carried out with **1** (0.10 mmol), DBAD (0.13 mmol), silver salt (0.01 mmol), base (0.01 mmol), ligand (0.01 mmol) in THF (1.0 mL) at the specified temperature for 24 h. ^b Isolated yields. ^c ee value was determined by chiral HPLC analysis.

阻反而影响了配体与银的配位, 导致产物的 ee 值降低 (Table 1, Entries 7~8). 后续对于反应中的有机碱的考察中, 位阻较大配位能力最弱的 DIPEA 有最好的效果, 而有一定配位能力的 DABCO 则会影响银与双膦配体的配位, 进而影响产物的 ee 值 (Table 1, Entry 15). 最后, 降低温度至 0 °C 后可以得到最好的反应结果 (67% yield, 89% ee); 再进一步降低反应的温度, 反应的收率明显降低且 ee 值也会略微降低 (Table 1, Entry 16~18). 最后

得到了最优的反应条件是使用三氟甲烷磺酸银为催化剂, (*R*)-MeO-BIPHEP 为配体, DIPEA 为碱, 四氢呋喃为溶剂在 0 °C 下反应 24 h.

得到了最优条件后, 对该反应的 β,γ-不饱和酰胺底物进行了一系列的拓展. 首先对不同的偶氮二甲酸酯进行了考察, 发现当位阻较小时, 反应活性太高, 体系非常复杂, 无法得到明显的产物 (Table 2, **2a**, **3a**). 然后, 对 β,γ-不饱和酰胺一侧 R¹ 是苯环时进行了考察, 如给电

子基团如甲基、甲氧基, 吸电子基团如氯、溴等, 都能以中等的收率和较好的对映选择性得到目标产物(Table 2, **2a~2e**); 当苯环上取代基在邻位时, 由于较大的位阻导致反应不能很好地进行(Table 2, **2f**). 当 R^1 是苄基、烷基时也能较好地得到目标产物(Table 2, **2g~2i**). 最后对导向基一侧上的取代基 R^2 进行了进一步考察, 导向基上的取代基为烷基时, 反应速率较慢, 需要室温下进行反应. 随着取代基的位阻增大, 反应收率和 *ee* 值都有明显的降低(Table 2, **2j~2l**), 原因是导向基处大的位阻影响了底物与银和配体的配位, 从而影响反应的收率和对映选择性. 其中, γ -氨基化产物 **2j** 为已知化合物, 产物的绝对构型通过与已知文献[6c]对比旋光确定.

根据之前的报道以及我们对于 γ -胺化反应的研究, 对该银催化的 γ -胺化反应提出如 Scheme 2 所示机理^[6c]: 首先手性配体 *R*-MeO-BIPHEP 与银催化剂形成一价银络合物 **A**, 随后该络合物与底物 **1a** 的羰基以及导向基的氮配位形成五元环配合物, 且 **1a** 的羰基从酮式异构成烯醇式, 形成了 1,4-手性烯醇中间体 **B**; 中间体 **B** 为 1,4-二烯醇结构, 发生共轭烯醇互变, 可以变成 α,β -不饱和结构, 并在 γ 位形成负电性的碳(中间体 **C**); 中间体 **C** 进攻偶氮二甲酸二叔丁酯, 从而构筑 γ -碳-氮键, 手性

双膦配体在该过程中提供了手性环境, 实现了该反应的手性控制. 最后催化剂与配体离去继续催化循环, 得到目标的胺化产物 **2a**.

对该反应进行了克级放大实验(Scheme 3), 成功地得到目标氨基化产物, 反应收率和 *ee* 值都没有明显地降低.

2 结论

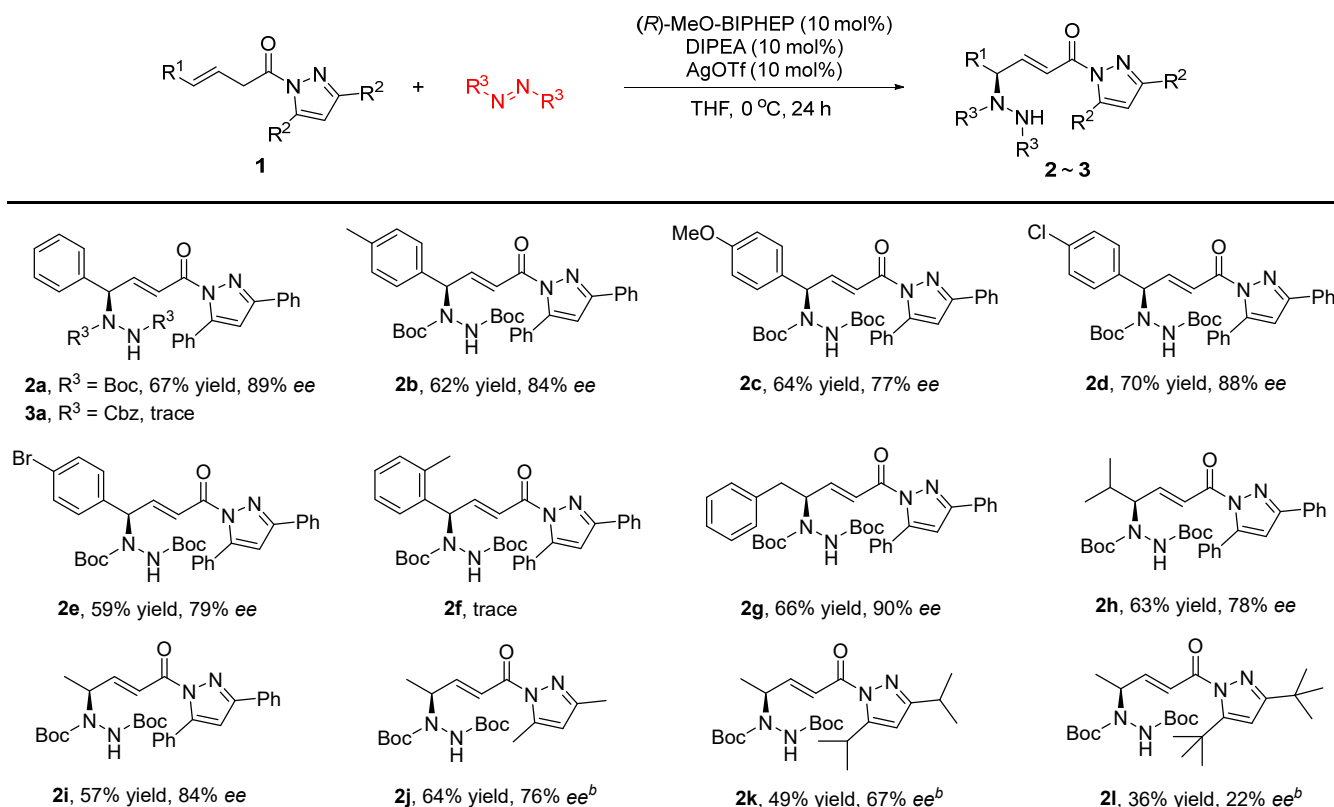
综上所述, 成功设计并实现了以偶氮二甲酸二叔丁酯为氮源的银催化的 β,γ -不饱和酰胺 γ 位不对称胺化反应. 通过三氟甲磺酸银和手性双膦配体相配位, 可以以中等的收率得到胺化产物, *ee* 值最高达 90%. 该工作是我们早期工作的延续^[6c], 使用新的银和双膦配体催化体系, 解决了芳基类底物的适应性问题, 可以用于合成更多非天然的 γ -氨基酸.

3 实验部分

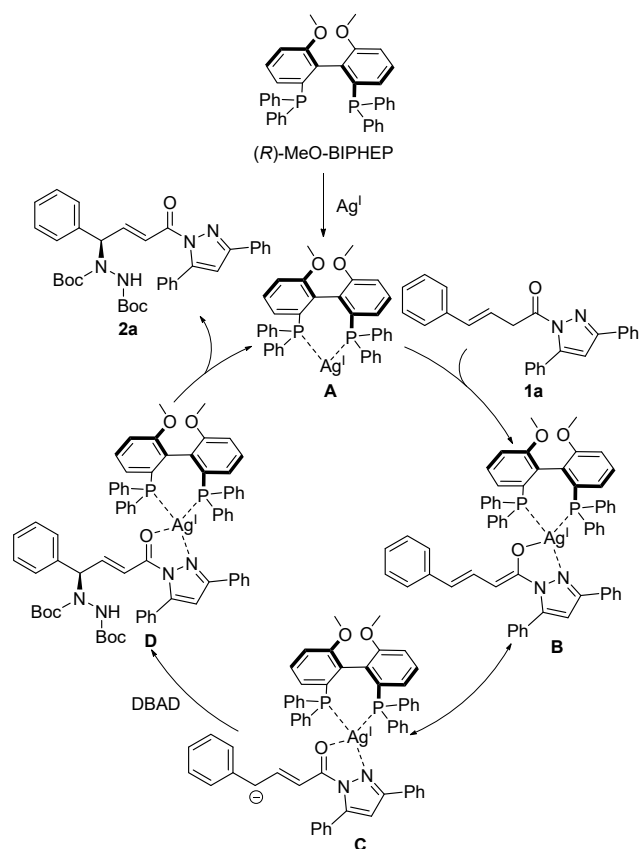
3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker AVANCE III (400 MHz 和 500 MHz) 型核磁共振仪测定(CDCl_3 , TMS 作内标). HRMS(ESI)由 Buker impact II 型质谱仪测定, 产物

表 2 底物范围^a
Table 2 Substrate scope

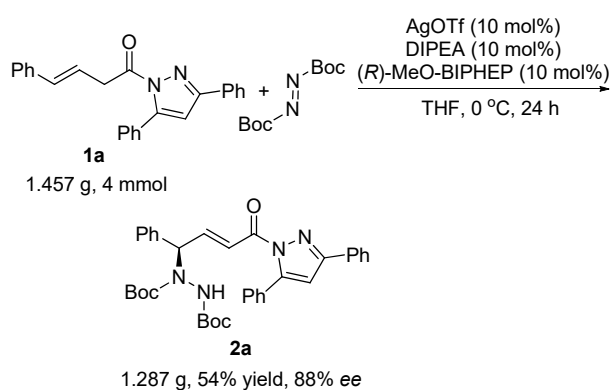


^a All reactions were carried out with **1** (0.10 mmol), azodicarboxylate (0.13 mmol), AgOTf (0.01 mmol), DIPEA (0.01 mmol), (*R*)-MeO-BIPHEP (0.01 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C for 24 h. Isolated yields. *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. ^b Room temperature.



图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism



图式 3 克级规模合成 2a

Scheme 3 Gram-scale synthesis of 2a

的 *ee* 值采用 Agilent 公司高效液相色谱仪(Agilent1260, AD-H/AD/IC/IA 手性柱)测定, 流动相溶剂为正己烷和异丙醇。化合物的比旋光度由 AUPOTOL VI 型自动旋光仪测定。实验所用的试剂均为市售分析纯, 使用前未经干燥处理。

3.2 实验方法

向干燥的反应管中加入三氟甲烷磺酸银(2.6 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.)和配体 *R*-MeO-BIPHEP (5.8 mg,

0.01 mmol, 0.1 equiv.), 再加入 1 mL 四氢呋喃, 于室温下搅拌 10 min 后, 降温至 0 °C; 再依次加入 β,γ -不饱和酰胺 **1** (0.1 mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯(30 mg, 0.13 mmol, 1.3 equiv.)和 DIPEA (1.7 μ L, 0.01 mmol, 0.1 equiv.). 于 0 °C 下反应 24 h, 将反应液减压蒸去溶剂, 残留物直接通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到目标化合物 **2**。

二叔丁基(*R,E*)-1-(4-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-4-氧代-1-苯基丁-2-烯-1-基)胍-1,2-二羧酸盐(**2a**): 无色油状物, 产率 67%, *ee* 89%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.4$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=95 : 5], 1.0 mL/min, *t_R*(major)=22.5 min, *t_R*(minor)=27.3 min). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.92~7.90 (m, 2H), 7.64~7.50 (m, 1H), 7.49~7.31 (m, 14H), 6.76 (s, 1H), 6.15~5.81 (m, 2H), 1.47 (s, 11H), 1.38 (s, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.8, 155.0, 153.4, 147.6, 131.6, 131.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 126.3, 110.1, 82.1, 81.2, 63.1, 28.2, 28.1; HRMS calcd for C₃₅H₃₈N₄NaO₅ [*M*+Na⁺] 617.2740, found 617.2748.

二叔丁基(*R,E*)-1-(4-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-4-氧代-1-(对甲苯基)丁-2-烯-1-基)胍-1,2-二羧酸盐(**2b**): 无色油状物, 产率 62%, *ee* 84%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.7$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, *t_R*(major)=13.2 min, *t_R*(minor)=16.6 min. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.93~7.91 (m, 2H), 7.64~7.50 (m, 1H), 7.50~7.39 (m, 9H), 7.27~7.25 (m, 2H), 7.17~7.15 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.14~5.81 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 11H), 1.39 (s, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.9, 154.7, 153.4, 147.6, 137.8, 131.7, 131.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.4, 127.9, 126.3, 122.8, 110.1, 82.0, 81.1, 62.0, 28.2, 28.1, 21.1; HRMS calcd for C₃₆H₄₀N₄NaO₅ [*M*+Na⁺] 631.2896, found 631.2889.

二叔丁基(*R,E*)-1-(4-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)胍-1,2-二羧酸盐(**2c**): 无色油状物, 产率 64%, *ee* 77%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, *t_R*(major)=22.4 min, *t_R*(minor)=33.8 min. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.92~7.89 (m, 2H), 7.53~7.39 (m, 10H), 7.30~7.29 (m, 2H), 6.89~6.87 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.23~6.12 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.52~1.34 (m, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.9, 159.5, 154.7, 153.4, 147.6, 131.7, 131.2, 129.8, 129.2, 129.0, 128.8, 127.9, 126.3, 113.9, 110.1, 82.0, 81.1, 55.3, 50.9, 28.2, 28.1; HRMS calcd for

$C_{36}H_{40}N_4NaO_6$ $[M+Na^+]$ 647.2846, found 647.2840.

二叔丁基(*R,E*)-1-(1-(4-氯苯基)-4-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-4-氧代丁基-2-烯-1-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2d**): 无色油状物, 产率 70%, *ee* 88%, $[\alpha]_D^{20} - 9.6$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, t_R (major)=12.1 min, t_R (minor)=13.9 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.92~7.89 (m, 2H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.50~7.39 (m, 9H), 7.37~7.34 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.20~5.84 (m, 2H), 1.52~1.37 (m, 18H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 163.7, 154.6, 153.5, 147.7, 145.9, 134.0, 131.6, 131.1, 129.8, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.9, 126.3, 123.5, 110.2, 82.3, 81.4, 60.4, 28.2, 28.0; HRMS calcd for $C_{35}H_{37}ClN_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 651.2350, found 651.2353.

二叔丁基(*R,E*)-1-(1-(4-溴苯基)-4-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-4-氧代丁基-2-烯-1-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2e**): 无色油状物, 产率 59%, *ee* 79%, $[\alpha]_D^{20} - 10.8$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, t_R (major)=12.8 min, t_R (minor)=15.3 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.95~7.89 (m, 2H), 7.65~7.61 (m, 1H), 7.52~7.34 (m, 12H), 7.29~7.27 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.19~6.05 (m, 2H), 1.51~1.37 (m, 18H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 163.6, 154.9, 153.6, 147.7, 145.9, 131.6, 131.1, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 127.9, 126.3, 123.4, 122.2, 110.2, 82.4, 81.4, 28.2, 28.0; HRMS calcd for $C_{35}H_{37}BrN_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 695.1845, found 695.1838.

二叔丁基(*S,E*)-1-(5-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-5-氧代-1-苯基戊-3-烯-2-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2g**): 无色油状物, 产率 66%, *ee* 90%, $[\alpha]_D^{20} - 2.0$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, t_R (major)=12.9 min, t_R (minor)=15.7 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.93~7.91 (m, 2H), 7.49~7.41 (m, 9H), 7.33~7.22 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 6.14~5.81 (m, 1H), 5.42~5.04 (m, 1H), 3.24~2.96 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 163.8, 154.5, 153.4, 147.6, 137.4, 131.7, 131.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 127.9, 126.7, 126.4, 122.3, 110.1, 81.7, 59.7, 38.0, 28.2, 28.0; HRMS calcd for $C_{36}H_{40}N_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 631.2896, found 631.2897.

二叔丁基(*S,E*)-1-(6-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-2-甲基-6-氧代己基-4-烯-3-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2h**): 无色油状物, 产率 63%, *ee* 78%, $[\alpha]_D^{20} + 1.0$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=95 : 5], 1.0 mL/min, t_R (major)=12.0 min, t_R (minor)=

10.9 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.95~7.93 (m, 2H), 7.63~7.59 (m, 1H), 7.49~7.40 (m, 8H), 7.14~7.07 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.57~4.29 (m, 1H), 2.02~1.70 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.09~0.92 (m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 163.9, 154.9, 153.4, 147.7, 146.8, 131.7, 131.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 127.9, 126.3, 123.4, 110.1, 81.5, 64.2, 29.9, 28.3, 28.2, 20.1, 19.6; HRMS calcd for $C_{32}H_{40}N_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 583.2896, found 583.2890.

二叔丁基(*S,E*)-1-(5-(3,5-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2i**): 无色油状物, 产率 57%, *ee* 84%, $[\alpha]_D^{20} - 8.4$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IA [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=80 : 20], 1.0 mL/min, t_R (major)=25.1 min, t_R (minor)=11.3 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.94~7.92 (m, 2H), 7.50~7.45 (m, 5H), 7.43~7.40 (m, 4H), 7.14~7.11 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.26~6.06 (m, 1H), 5.14~4.91 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 164.1, 155.6, 154.5, 153.5, 149.9, 147.7, 131.7, 131.2, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 127.9, 126.3, 121.3, 110.1, 81.7, 81.2, 53.5, 28.3, 28.2, 16.7; HRMS calcd for $C_{30}H_{36}N_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 555.2583, found 555.2576.

二叔丁基(*S,E*)-1-(5-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2j**): 无色油状物, 产率 64%, *ee* 76%, $[\alpha]_D^{20} - 3.7$ (*c* 0.7, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak AD [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=90 : 10], 1.0 mL/min, t_R (major)=25.6 min, t_R (minor)=16.3 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.30 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 6.34~6.18 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07~4.85 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 18H), 1.36 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 164.8, 155.7, 154.5, 152.0, 149.0, 144.3, 121.3, 111.5, 81.6, 81.0, 53.5, 28.2, 28.1, 16.6, 14.6, 13.8; HRMS calcd for $C_{20}H_{32}N_4NaO_5$ $[M+Na^+]$ 431.2270, found 431.2261.

二叔丁基(*S,E*)-1-(5-(3,5-二异丙基-1*H*-吡唑-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)肼-1,2-二羧酸盐(**2k**): 无色油状物, 产率 49%, *ee* 67%, $[\alpha]_D^{20} - 12.8$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak AD-H [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH)=80 : 20], 1.0 mL/min, t_R (major)=8.7 min, t_R (minor)=6.7 min. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.35 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.17~7.03 (m, 1H), 6.30~6.11 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.07~4.88 (m, 1H), 3.75~3.69 (m, 1H), 2.94~2.88 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, *J*=7.2 Hz,

3H), 1.24~1.21 (m, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.9, 161.5, 155.7, 154.5, 148.3, 122.1, 105.2, 81.6, 81.0, 53.3, 28.2, 28.1, 28.0, 27.1, 22.4, 22.3, 22.0, 16.7; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{NaO}_5$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] 487.2896, found 487.2894.

二叔丁基(*S,E*)-1-(5-(3,5-二叔丁基-1*H*-吡唑-1-基)-5-氧代戊-3-烯-2-基)胍-1,2-二羧酸盐(**2I**): 无色油状物, 产率 36%, *ee* 22%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.4$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). HPLC condition: Chiralpak IC [*V*(hexane) : *V*(*i*-PrOH) = 95 : 5], 1.0 mL/min, $t_{\text{R}}(\text{major}) = 6.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 5.3$ min. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.17~7.02 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.09~4.87 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.6, 163.0, 157.3, 155.6, 154.5, 147.3, 123.5, 106.7, 81.5, 81.0, 53.3, 33.2, 32.3, 29.7, 29.3, 28.2, 28.1, 16.8; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{NaO}_5$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] 515.3209, found 515.3200.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a**~**2e**, **2g**~**2I** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和高效液相谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
(b) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284.
(c) Bräse, S. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1509.
(d) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
(e) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068.
(f) Chen Y.; Zhu, J.; Zhao, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1923 (in Chinese).
(陈樱, 祝家楠, 赵圣印, 有机化学, **2019**, *39*, 1923.)
- [2] (a) Chebib, M.; Johnston, G. A. R. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1999**, *26*, 937.
(b) Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.
(c) Sigel, E.; Steinmann, M. E. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 40224.
- [3] Lapin, I. *CNS Drug Rev.* **2001**, *7*, 471.
- [4] (a) Chizh, B. A.; Göhring, M.; Tröster, A.; Quarthey, G. K.; Schmelz, M.; Koppert, W. *Br. J. Anaesth.* **2007**, *98*, 246.
(b) Ha, K.-Y.; Carragee, E.; Cheng, I.; Kwon, S.-E.; Kim, Y.-H. *J. Korean Med. Sci.* **2011**, *26*, 404.
- [5] (a) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.
(b) Wang, J.; Chen, J.; Kee, C. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2382.
(c) Takeda, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306.
(d) Yang, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3205.
(e) Chen, X.; Liu, X.; Mohr, J. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 716.
(f) Shang, M.; Wang, X.; Koo, S. M.; Youn, J.; Chan, J. Z.; Yao, W.; Hastings, B. T.; Wasa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95.
- [6] (a) Bai, H.-Y.; Ma, Z.-G.; Yi, M.; Lin, J.-B.; Zhang, S.-Y. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2042.
(b) Fu, X.; Bai, H.-Y.; Zhu, G.-D.; Huang, Y.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3469.
(c) Fu, X.; Hao, Y.; Bai, H.-Y.; Duan, A.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 25.
(d) Qiu, X.-Y.; Li, Z.-H.; Zhou, J.; Lian, P.-F.; Dong, L.-K.; Ding, T.-M.; Bai, H.-Y.; Zhang, S.-Y. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 7511.
- [7] Zhang, H.-J.; Shi, C.-Y.; Zhong, F.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2196.

(Cheng, F.)