



上海交通大学医学博士学位论文

协同催化体系的开发及其在
催化烯丙基取代反应中的应用研究

学 校：上海交通大学

院 系：药学院

班 级：A1217091

学 号：0121709010

姓 名：霍小红

导 师：刘燕刚 教授

张万斌 教授

上海交通大学药学院

2017 年 3 月



**A Dissertation Submitted to Shanghai Jiao Tong University for the
Degree of Philosophy Doctor**

**THE DEVELOPMENT AND APPLICATION OF
SYNERGISTIC CATALYSIS STRATEGY IN ALLYLIC
SUBSTITUTIONS**

Author: Xiaohong Huo

Specialty: Pharmacy

Advisor: Prof. Yangang Liu

Prof. Wanbin Zhang

School of Pharmacy
Shanghai Jiao Tong University
Shanghai, P. R. China
Mar. 2017

协同催化体系的开发及其在 催化烯丙基取代反应中的应用研究

摘要

为了解决烯丙基取代反应中反应活性低、亲核试剂种类少和前手性亲核试剂的立体控制等问题，本博士学位论文设计并开发了两个协同催化体系：第一，含有金属钌催化剂、小分子催化剂和具有氢键作用的醇溶剂的催化体系，我们成功将其用于含有难离去基团的烯丙基醚和烯丙醇的烷基化反应中，并通过实验和 DFT 理论计算初步探讨了其反应机理；第二，含有两种手性金属络合物的双金属催化体系，将其用于一系列光学纯非天然的 α -单烷基取代的 α -氨基酸和 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成。具体工作如下：

第一部分：以金属钌催化剂、小分子催化剂和醇溶剂的协同作用将烯丙基醚用于简单酮的烯丙基化反应。(1) 在不需要添加剂和极其温和的反应条件下实现烯丙基烷基醚的 C-O 键断裂；(2) 烯丙基醚经常作为保护基，并且该反应条件对官能团的兼容性非常广泛，在全合成和药物合成中可以很方便实现步骤经济性，有效提高合成效率；(3) 该方法可以顺利用于不对称合成，将催化产物经过简单的衍生，可以以高产率和良好的对映选择性实现具有生物活性的药物或者药物中间体的合成。

第二部分：以金属钌催化剂、小分子催化剂和醇溶剂的协同催化将烯丙基醇用于简单酮的烯丙基化反应，并对其反应机理进行了初步研究。(1) 不需要路易斯酸活化，反应在室温和催化量吡咯烷条件下就可以顺利；(2) 在相对较广的底物范围内（21 例）大都可以获得 >90% 的产率；(3) 计算研究表明醇溶剂对形成烯丙基钌中

中间体起着重要的作用，主要是通过降低 C-O 键断裂的活化能和稳定生成的羟基负离子。

第三部分： $\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 双金属催化体系的开发，并将其用于非天然 α -烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成中。

(1) 相对于单活化模式，双金属协同催化体系在反应活性和立体选择性等方面表现明显优越；(2) 可以用于含有连续手性中心骨架的构建，填补了相转移催化方法的不足。(3) 在该催化体系下，大部分底物都可以几乎定量转化和获得 >98% 的对映选择性。

第四部分：将 $\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 双金属催化体系用于非天然 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成中。(1) 在零度条件下和四氢呋喃作为溶剂，反应 12 h，大部分醛亚胺希夫碱和烯丙基底物都可以以高产率及优秀的对映选择性得到目标产物。(2) 在该催化体系下，在希夫碱底物上立体选择性的引入两个不同的烯丙基，直接用于合成结构多样化的 α,α -偕烷基- α -氨基酸，“一锅法”操作简单，反应高效。(3) 这种高效构建季碳手性中心的方法可以用于细胞粘附分子 BIRT-377 类似物的合成。该类分子是一种用于分子间黏附分子 (ICAM-1) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 的潜在的抑制剂。

综上，通过本论文所开发的协同催化体系，拓宽了烯丙基取代反应中烯丙基亲电试剂和亲核试剂的底物范围，也有效解决了前亲核试剂的立体选择性问题。这些工作将充分体现双催化策略在新的不对称反应开发上的促进作用，也将体现该策略在原子经济性和步骤经济性上的优越性，有效降低化学过程对环境的影响。同时为相关高附加值手性产品的不对称催化合成提供技术路线。

关键词：协同催化，钯，烯丙基取代，不对称催化，氨基酸，DFT 理论计算，双金属

The Development and Application of Synergistic Catalysis Strategy in Allylic Substitutions

ABSTRACT

In order to solve the problems in allylic substitutions, such as low catalytic activity, narrow substrate scope, and the stereocontrol of prochiral nucleophiles, this thesis describes the development and application of synergistic catalysis strategy in allylic substitutions. A concerted process using a Pd-catalyst, a pyrrolidine co-catalyst and a hydrogen-bonding solvent was firstly developed and used for the allylic alkylation of simple ketones with allylic alkyl ethers and allylic alcohols. An inter-bimetallic catalyst strategy was also developed and utilized for the asymmetric synthesis of non-proteinogenic α -alkyl- α -amino acid and α,α -dialkyl- α -amino acid.

Part I: C-O bond cleavage of allylic alkyl ether was realized in a Pd-catalyzed hydrogen-bond-activated allylic alkylation, using only alcohol solvents. This operationally trivial protocol does not require any additives and proceeds with high regioselectivity. The applicability of this transformation to a variety of functionalised allylic ether substrates was also investigated. Furthermore, this methodology can be easily extended to the asymmetric synthesis of enantiopure products (up to 99% ee), which can be used for the synthesis of chiral γ -oxo-carboxylic acid and phenylacetic acid derivatives.

Part II: Allylic alcohols were directly used in Pd-catalyzed allylic alkylations of simple ketones under mild reaction conditions. The reaction proceeds smoothly at 20 °C through a concerted process using a Pd-catalyst, a pyrrolidine co-catalyst and a hydrogen-bonding solvent, not requiring any additional reagents. A preliminary attempt on the Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation of acetone was carried out with high yield and excellent enantioselectivity. A computational study suggested that methanol plays a

crucial role in the formation of the π -allylpalladium complex, by lowering the activation energy and stabilizing the resulting hydroxide. Finally, a catalytic cycle for the reaction under investigation has been proposed using DFT calculations.

Part III: The asymmetric allylation of amino acid derivatives has been accomplished through the synergistic combination of $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ and $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ catalysis. This inter-bimetallic catalyst strategy, in which both metal complexes are chiral and work in concert to control the configuration of the corresponding stereocenter, is most likely responsible for its high reactivity, as well as excellent enantioselectivities (94-99.3% ee). By exploiting the present catalyst system, symmetrical 1,3-disubstituted allylic acetates were also successfully applied in asymmetric allylic alkylations with prochiral glycine-derived nucleophiles, to give allylated products in high yields and with excellent enantioselectivities.

Part IV: The highly enantioselective allylic alkylation of aldimine Schiff base was completed with the above-mentioned cooperative bimetallic catalysis system, offering a reliable catalytic process for the asymmetric synthesis of α,α -disubstituted α -amino-acid derivatives. Direct stereoselective introduction of two different side chains to the glycine Schiff base with this catalyst system also provide an attractive and powerful strategy for the enantiopure creation of the newly quaternary carbon center. This quaternization method is also highlighted by the short asymmetric synthesis of cell adhesion molecule BIRT-377, which is a potent inhibitor of the interaction between intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1).

In summary, this thesis highlights these benefits such as improved catalytic activity, wide substrate scope, increased selectivity, and cost efficiency, using the successful examples of synergistic catalysis in allylic substitutions.

KEY WORDS: synergistic catalysis, palladium, allylic substitution, α,α -dialkyl- α -amino-acid, asymmetric catalysis, DFT computational analyses

目 录

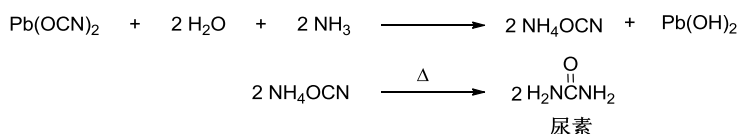
摘 要.....	I
ABSTRACT	III
第一章 前 言.....	1
1.1 有机化学产生和发展.....	1
1.2 新世纪合成化学的发展.....	2
1.3 烯丙基取代反应及其意义.....	3
1.3.1 Pd 催化的烯丙基取代反应研究进展.....	5
1.3.2 铱催化的烯丙基取代反应进展.....	9
1.3.3 协同催化策略在烯丙基取代中的应用.....	14
1.4 立题思路.....	17
参考文献.....	19
第二章 以烯丙醚为原料的钯催化简单酮的烯丙基化反应.....	23
2.1 背景介绍.....	23
2.2 基于烯丙基醚 C-O 键断裂的钯催化的烯丙基烷基化反应研究.....	26
2.2.1 烯丙基醚底物的合成.....	26
2.2.2 烯丙基取代反应的条件优化.....	27
2.2.3 底物扩展.....	31
2.2.4 不对称催化及其应用研究.....	34
2.3 本章小结.....	36
参考文献.....	37
第三章 烯丙醇的烷基化取代反应研究.....	41
3.1 背景介绍.....	41
3.2 烯丙醇的烷基化反应研究.....	43
3.2.1 烯丙醇类底物的合成.....	43
3.2.2 肉桂醇的烷基化反应条件优化.....	44
3.2.3 底物扩展.....	45
3.2.4 反应机理的探索与不对称研究.....	49
3.3 本章小结.....	51
参考文献.....	53
第四章 钯/铜协同催化 α -烷基取代的 α 氨基酸不对称合成.....	55
4.1 引言.....	55
4.2 分子间双金属钯/铜协同催化的烯丙基取代反应研究.....	60

4.2.1 初步尝试.....	60
4.2.2 通过组合化学的方式进行条件优化.....	60
4.2.3 底物拓展.....	62
4.3 本章小结.....	65
参考文献.....	66
第五章 钯/铜催化剂用于 α,α-双取代 α-氨基酸的不对称合成.....	67
5.1 引言.....	67
5.2 α,α -双取代 α -氨基酸的不对称合成研究.....	69
5.2.1 底物拓展.....	69
5.2.2 不对称双烯丙基化反应.....	72
5.2.3 产物的不对称转化.....	72
5.3 本章小结.....	73
参考文献.....	74
第六章 全文总结.....	76
第七章 实验部分.....	80
7.1 实验仪器和试剂.....	80
7.2 以烯丙醚为原料的钯催化简单酮的烯丙基化反应.....	80
7.2.1 烯丙醚类底物的合成.....	80
7.2.2 烯丙醚的取代反应.....	87
7.3 烯丙醇的取代反应研究.....	98
7.3.1 烯丙醇类底物的合成.....	98
7.3.2 烯丙基醇参与的烯丙基取代反应.....	100
7.4 分子间 Pd/Cu 催化剂用于甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应.....	112
7.4.1 烯丙基醋酸酯底物的合成.....	112
7.4.2 甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应.....	112
7.4.3 产物的衍生合成.....	122
7.5 分子间 Pd/Cu 催化剂用于 α,α -双烷基取代 α -氨基酸的不对称合成.....	123
7.5.1 烯丙基醋酸酯底物的合成.....	123
7.5.2 希夫碱的合成.....	124
7.5.3 α,α -双取代氨基酸的不对称合成.....	131
参考文献.....	147
附录 新化合物一览表.....	148
致 谢.....	151
攻读学位期间发表的学术论文及专利.....	153

第一章 前言

1.1 有机化学产生和发展

早在古代，人类就已经利用一些有机物，以供生产和生活的需要。我国春秋战国时期已会染色，制酒和制醋；周王时代用胶；汉朝时代造纸；《神农本草经》记载几百种重要药物。古印度、巴比伦、埃及、希腊和罗马也作出了不少贡献。虽然对有机物的认识已有很久的历史，但这些物质都是不纯的，对纯物质的认识和取得也就是近代的事儿。1769-1785年，人类相继从葡萄汁中分离出酒石酸，从柠檬汁中分离出柠檬酸，从尿中分离出尿酸，从酸奶中分离出乳酸，由尿内分离出尿素，从鸦片中取得生物碱-吗啡。到目前为止，有机物只能从生物体内分离出来，尚未能从实验室人工合成。直到 Wöhler (魏勒) 发现无机物氰酸铅很容易转变为尿素，随后更多的有机物开始被合成 (Scheme 1-1-1)。1845年，Kolbe (柯尔柏) 合成醋酸；1854年，Berthelot (柏塞罗) 合成油脂等等，从此有机化学进入合成时代。



方案 1-1-1 Wöhler 的尿素合成

Scheme 1-1-1 Synthesis of Urea

合成，或者称为制造分子，是有机化学极其重要的一部分，是人类创造物质的重要手段。人类已经从简单的原料（有机的和无机的）合成了数以千万计的有机化合物。这些物质既有天然的，如抗生素和青霉素，也有全新的化合物。其中一些化合物，比如立方烷，已经为化学家提供研究基础理论的机会；一些化合物如人造糖精，特种材料和药物等已经成为人们日常生活的一部分，满足人类的物质需求和精神需求。在有机化学的萌芽时期和经典有机化学时期，有机合成主要是从动植物体分离出有机物进行简单的衍生或者从简单的原料制备一些简单的化合物。在现代有

的发展高效、原子经济性和环境友好的物质转化新反应、新技术、新方法的目标一致。2001年诺贝尔奖得主野依良治教授指出：“未来的合成化学必须是经济的、安全的、环境友好的以及节省资源和能源的化学，化学家需要为实现‘完美的反应化学’而努力，即以100%的选择性和100%的收率只生成需要的产物而没有废物产生”。我国《中长期科技发展纲要》把“新物质的创造和转化”和“绿色化学”作为基础科学研究领域的重要内容，其将为化学工业可持续发展提供源头创新，为大宗化工产品下游产业绿色化提供技术支撑，为低碳经济建设提供重要保障。其中，

1) 发展新型的、高效的催化剂，与反应的化学、区域、立体选择性息息相关，是实现原子经济性转化的重要途径。目前，由合成化学工业提供的化学产品超过80%是通过催化过程产生的，而其中的核心问题就是新型催化剂。有机合成化学家在新世纪将面临新的挑战与机遇^[1]。

2) 发明和发展新反应是解决合成工艺中反应经济性，包括原子经济性、步骤经济性（即用尽可能少的步骤）和氧化还原经济性的根本途径^[2]。

1.3 烯丙基取代反应及其意义

反应是有机化学的“词汇”，而机理则是有机化学的“语法”。为了能够将一个分子转变为另外一个分子，化学家们需要了解各种各样的基元有机反应。发现新的反应、用新的试剂或者技术改善、提高已有的反应效率和选择性是发展有机合成的主要途径。高选择性试剂和反应是有机合成化学中最主要的研究课题之一，其中包括化学、区域选择性和不对称合成等。不对称合成是近年来发展较快的领域，其中不对称催化方法只需要极少量的手性催化剂就能获得大量的光学纯产物，实现手性倍增的目的，因而具有较好的环境友好性和经济性。

齐格勒-纳塔催化剂—金属有机催化剂—的发现是有机化学史上的里程碑，齐格勒和纳塔发现的金属有机催化体系和它完成的定向聚合，使得以石油为基础原料的三大合成工业纤维、塑料和橡胶迅速发展。同时使高分子合成的研究、高分子合成材料的生产上了一个新台阶，而且也为金属有机催化开辟了广阔的研究领域。金属

有机化学作为现代有机合成的主要手段之一，尤其是过渡金属催化的偶联反应占据着至关重要的地位。其中，金属催化的烯丙基取代反应作为一类重要的形成 C-C 键和 C-X 键（如 C-O、C-N 和 C-S 键等）的反应，现已被广泛应用于天然产物和具有重要生物活性药物的合成中 (Figure 1-3-1)^[3,4]。由于在 C-C 键和 C-X 键的形成过程中往往会涉及到新的手性碳原子的产生，因此发展金属催化的不对称烯丙基取代反应具有重要的学术价值和应用空间。进入 21 世纪，不对称烯丙基取代反应也面临着许多机遇和挑战。

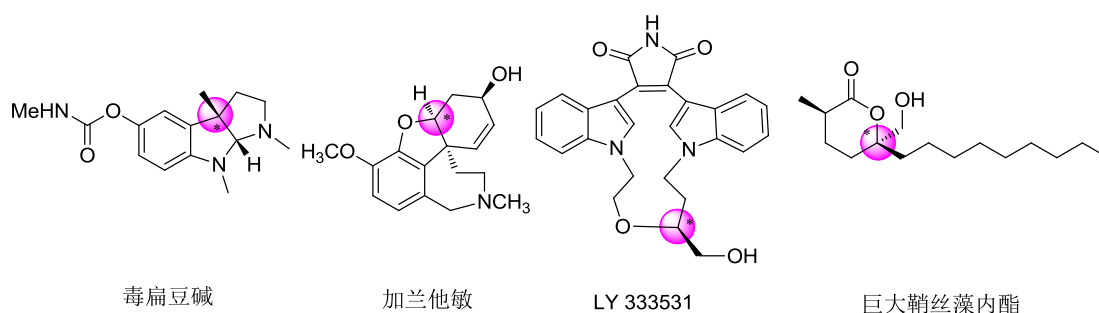


图 1-3-1 不对称烯丙基取代反应合成应用举例

Figure 1-3-1 Synthesis Application of Asymmetric Allylic Substitutions

反应机理往往如下，烯丙基亲电试剂跟低价的金属发生氧化加成形成烯丙基金属中间体，生成的烯丙基金属中间体受到亲核试剂的进攻形成取代产物和低价的金属。典型的烯丙基亲电试剂往往含有易离去基团，比如烯丙基卤代物、烯丙基醋酸酯、烯丙基碳酸酯以及烯丙基磷酸酯等。典型的亲核试剂是所谓的“软”亲核试剂，比如 β -二羰基化合物的阴离子、杂原子亲核试剂等。亲核试剂往往从烯丙基的背面进攻 (Figure 1-3-2)^[4]。

烯丙基取代的研究工作主要集中在开发各种金属催化剂来控制反应的区域选择性和立体选择性。其中早期的大部分工作主要是围绕 Pd 催化剂的开发。最近二十年，Mo、W、Ir、Rh、Ru、Fe、Cu 等金属相继用于烯丙基取代反应的研究中，并表现出各自不同的特点和反应性质^[5]。

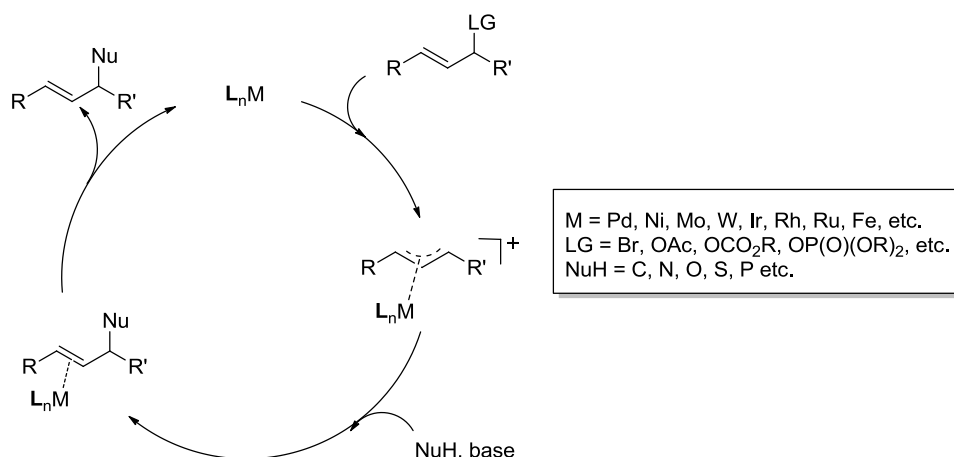


图 1-3-2 烯丙位取代反应的催化循环机理

Figure 1-3-2 The Catalytic Cycle of Metal-Catalyzed Allylic Substitution

1.3.1 Pd 催化的烯丙基取代反应研究进展

手性配体的发展：1965 年，J. Tsuji 发现可以通过计量的烯丙基钯配合物和丙二酸酯类的“软”亲核试剂的反应合成烯丙基化产物^[6]。1977 年，Trost 小组报道了 Pd 催化的烯丙基取代反应并成功实现了其不对称合成^[7]。目前为止，Pd 催化的不对称烯丙基取代反应已取得了巨大研究进展，大量的手性配体被化学家设计合成出来并用于该反应中，并表现出很好的化学活性和立体选择性 (Figure 1-3-3)^[4,5]。

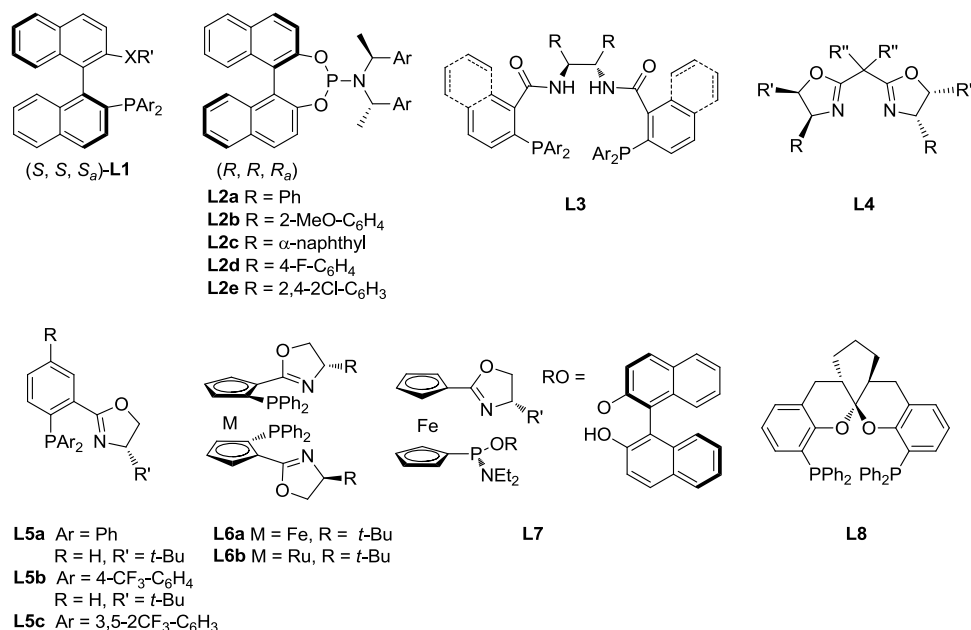


图 1-3-3 钯催化烯丙基取代反应中使用的代表性配体

Figure 1-3-3 Representative Ligands Used in Pd-Catalyzed Allylic Substitution Reactions

亲核试剂的发展：钯催化的烯丙基取代反应通常用到的亲核试剂为“软”的稳定的碳亲核试剂、胺、酰亚胺、酰胺、酚或者醇。化学家也开发了一系列金属烯醇用于该反应中，比如烯醇锂、烯醇硼、烯醇硅和烷基锌试剂等。作为烯醇的等价物—烯胺—也成功用于烯丙基烷基化反应中 (Figure 1-3-4)。

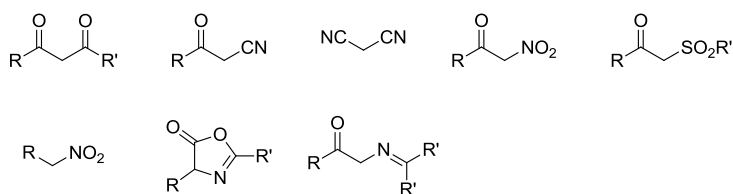
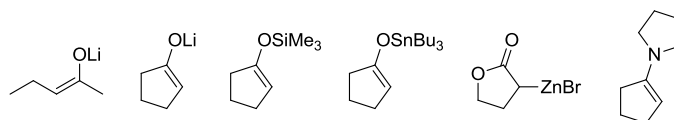
Soft nucleophiles**Hard nucleophiles**

图 1-3-4 通用的碳亲核试剂用于烯丙基取代反应中

Figure 1-3-4 Common Nucleophiles for Catalytic Allylic Substitution Reactions

2006年, B. M. Stoltz 小组报道了一篇通过烯丙基烯醇碳酸酯的脱羧实现了不稳定烯醇的立体选择性的烷基化反应^[8a]。尽管氧取代烯丙基 β -酮酸酯的脱羧活性较低且较难合成, 该底物也成功被用于简单酮的不对称烷基化反应中。随后, 非环酮烯醇, 杂环酮, 四元环烷基酮的不对称脱羧烯丙基烷基化反应相继被报道, 其中很多产物用于天然产物和药物的全合成中 (Figure 1-3-5)^[8]。该小组通过实验和理论计算的方法对反应机理进行了较为认真严谨的研究, 发现: 烯丙基底物在金属钯作用下, 发生脱羧形成烯醇中间体。该中间体的氧连接在金属钯上, 随后重排生成烯丙基取代产物。而非从外部进攻烯丙基中间体。

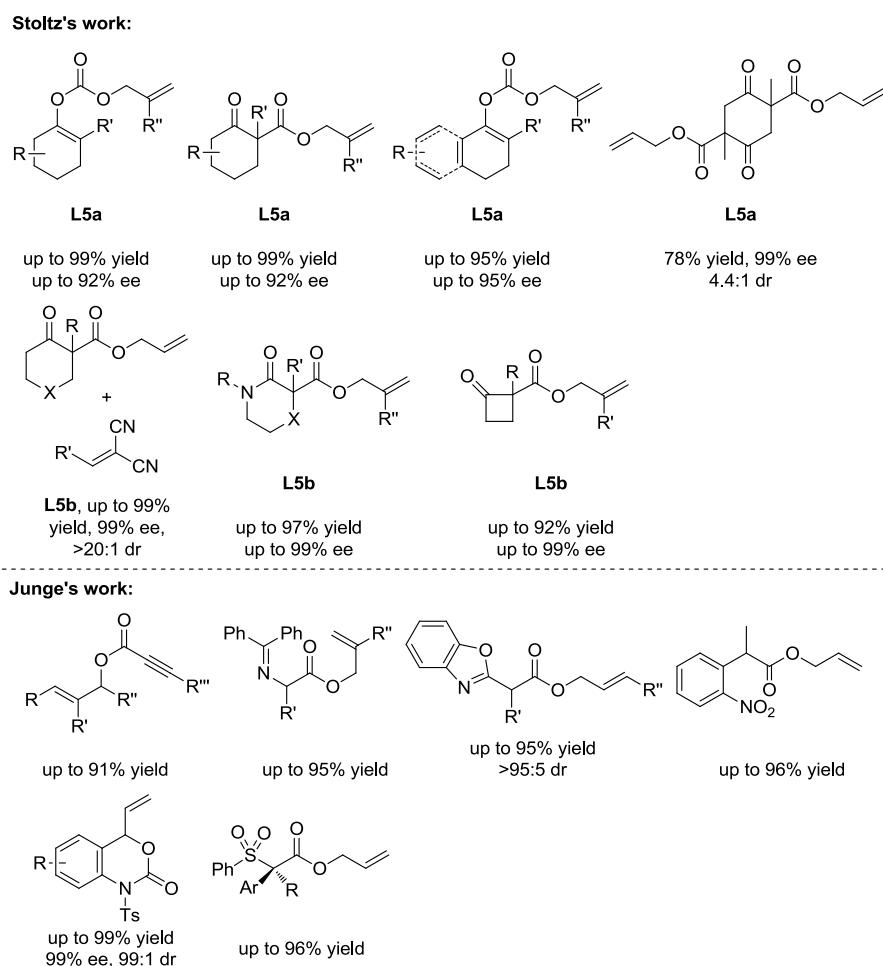


图 1-3-5 钯催化的脱羧烯丙基烷基化反应

Figure 1-3-5 Palladium-Catalyzed Enantioselective Decarboxylative Allylic Alkylation

Junge 小组在烯丙基脱羧烷基化反应中也做了很多工作^[9]。相继报道了氨基酸的

脱羧烯丙基化、炔基的烯丙基化、苄基的烯丙基化等 (Figure 1-3-5)。这些产物通过传统的烯丙基取代反应难以实现或者效果不好。

区域选择性的问题：烯丙基取代反应的区域选择性过程主要取决于金属和配体的性质。为了避免区域选择性问题，通常使用能够产生对称性的烯丙基中间体的底物用于考察钯手性络合物的化学活性和立体选择性。然而，很多合成应用需要具有区域选择性的烯丙基产物。烯丙基取代的区域选择性主要是亲核试剂进攻烯丙基中间体的位置决定的 (Figure 1-3-6)^[10]。

通过特殊的配体来导向亲核试剂的进攻或者配体的反位效应调节烯丙基两端的电性，实现多取代的烯丙位的取代反应。侯雪龙小组设计的 1,1'-二茂铁膦噁唑啉配体通过配位原子的反位效应和位阻效应实现钯催化的烯丙基胺基化反应，可以很好的控制区域选择性和立体选择性问题。最近，该小组相继将稳定的碳亲核试剂和不稳定简单酮用于钯催化的不对称烯丙基化反应中，得到了光学纯的支链取代产物^[11]。

杂原子参与的烯丙基取代反应在区域选择性问题跟碳进攻的烯丙基取代反应有所不同。一般杂原子的烯丙基化主要生产支链的产物。例如，苯酚与单取代的烯丙基碳酸酯在 Trost-Pd 络合物的作用下主要生成支链的取代产物。Yudin 小组也报道了生成支链烯丙基胺基化的反应^[10e,h]。该小组研究发现：该反应首先生成动力学稳定的支链胺基化产物，然后逐渐异构化为热力学稳定的直链产物。这个异构化的过程主要是由于支链的胺基化产物在质子的作用下生成铵盐。在金属钯的作用下生成烯丙基钯中间体，胺亲核试剂进攻，生成热力学稳定的直链产物。该小组通过加入强、非亲核性的碱阻止异构化的进行，可以顺利分离出支链胺基化产物。

最近，丁奎岭小组报道了一篇 MBH 加成物的烯丙基胺基化产物^[12]。使用他们自己开发的手性螺环双膦配体 SKP，高区域选择性、高立体选择性的得到支链的取代产物。接着研究了一下该反应的动力学。研究发现 SKP 的钯络合物具有极高的化学活性 (TON 高达 4750)。机理研究表明 SKP 配体中双 P 距离较远，使得两个 P 原子在催化体系中表现出两种角色。即，一个 P 作为路易斯碱跟烯丙基底物结合，另一个 P 作为配体跟金属钯配位。该催化剂中的有机催化和金属催化协同作用使得

该反应速率极快，同时具有很好的区域选择性和立体选择性。

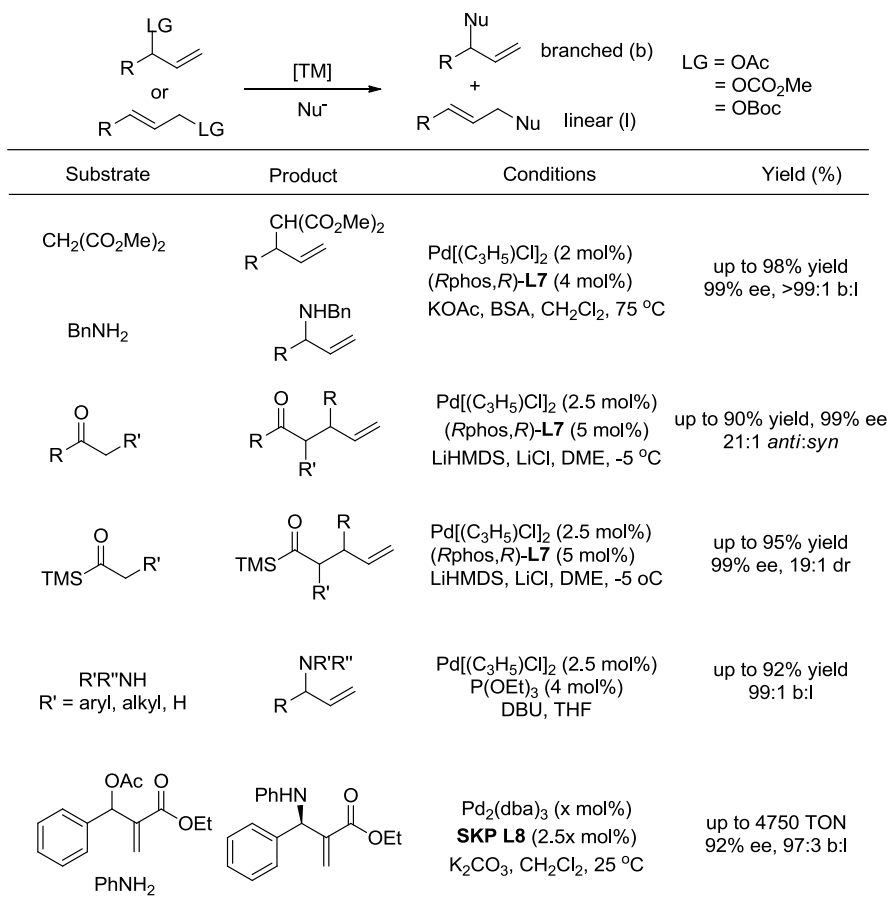
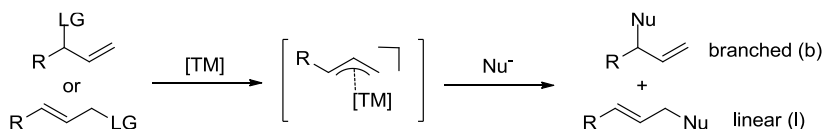


图 1-3-6 区域选择性的控制

Figure 1-3-6 The Control of Regioselectivity

1.3.2 铱催化的烯丙基取代反应进展

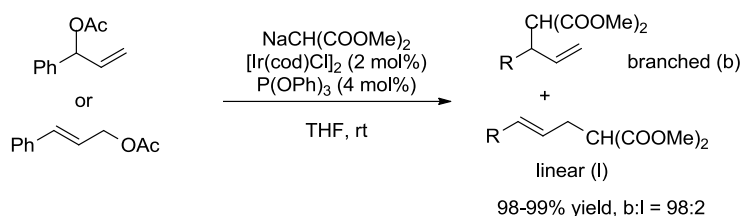
对于不对称的烯丙基底物来说，钯催化更倾向于生成无手性的直链产物，而铱催化剂更容易生成手性的支链产物。考虑到不对称烯丙基底物更加易得，而且生成的手性支链产物更容易衍生，因此开发生成支链的手性铱催化剂显得尤为重要 (Scheme 1-3-1)。



方案 1-3-1 过渡金属催化的烯丙基取代反应

Scheme 1-3-1 Transition Metal-Catalyzed Allylic Substitution Reaction

Takeuchi 小组首先报道了一篇铱催化的烯丙基烷基化反应 (Scheme 1-3-2)^[13]。这个催化体系包括以下几个基本特征：1) $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 是最好的 Ir 催化剂前体；2) 吸电性的 π 配体 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 效果较好；3) 两个单齿配体与一个 Ir 原子配位效果较好。几乎同时，Helmchen 小组通过使用手性的 P,噁唑啉配体第一次实现了铱催化不对称的烯丙基烷基化反应。随后许多研究小组加入到铱催化不对称烯丙基取代反应的研究中，大大拓展了该反应的应用范围。这主要归功于两方面的贡献：1) 有效配体的开发；2) 反应机理的研究。



方案 1-3-2 第一例 Ir 催化的烯丙基烷基化反应

Scheme 1-3-2 The First Ir-Catalyzed Allylic Alkylation

手性配体的发展：在过去二十年间发展了一系列的手性配体 (Figure 1-3-7)，其中比较重要的配体包括：1) Helmchen 小组首次将 P,噁唑啉配体用于铱催化的不对称烯丙基烷基化反应中并取得了不错的反应效果^[14]；2) Helmchen 小组在 1999 年首次将亚磷酰胺配体用于该反应取得较好的区域选择性和一般的立体选择性^[15]，随后 Helmchen 小组，Hartwig 小组，Alexakis 小组和游书力小组通过改进配体和研究反应机理，大大拓展了该反应的使用范围^[16]；3) Carreira 小组首次将手性双烯配体用于烯丙基碳酸酯的动力学拆分，获得了很好的反应效果，最近 Nguyen 小组使用双烯配体实现不对称的烯丙基氟化反应，取得了很好的产率和立体选择性^[17]；4) Carreira 小组将自己开发的 P,烯配体用于该反应同样获得了很好的反应活性和立体选择性，后来利用该配体开发了一系列以支链烯丙醇为底物的胺基化，醚化和烷基化反应^[18]。

机理研究：2002 年，Helmchen 小组研究了 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 作为配体的反应机理^[19]。研究发现 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 和 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 首先形成配位不饱和的 $d^8\text{-Ir}^I$ 络合物 **K1**。然后在亲核

试剂的碱性条件下发生 $C(sp^2)\text{-H}$ 活化，接着还原消除生成 $\text{Ir}^I(16\text{-VE})$ 络合物。随后加入 $\text{P}(\text{O}Ph)_3$ 形成配位饱和的络合物 **K2**。在反应体系中只有解离出 $\text{P}(\text{O}Ph)_3$ ，生成的 $\text{Ir}^I(16\text{-VE})$ 络合物才具有反应活性。

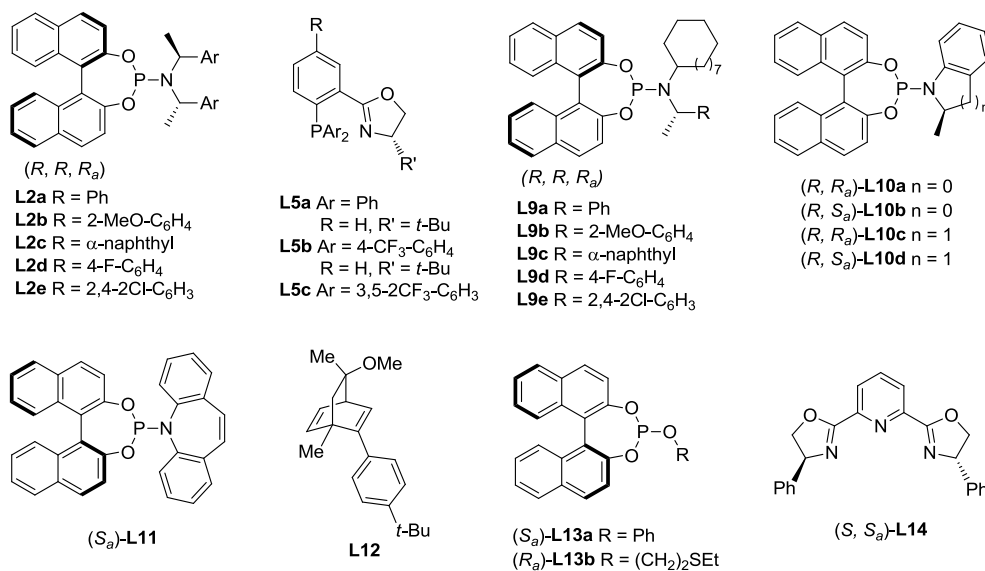


图 1-3-7 铱催化烯丙基取代反应中使用的代表性配体

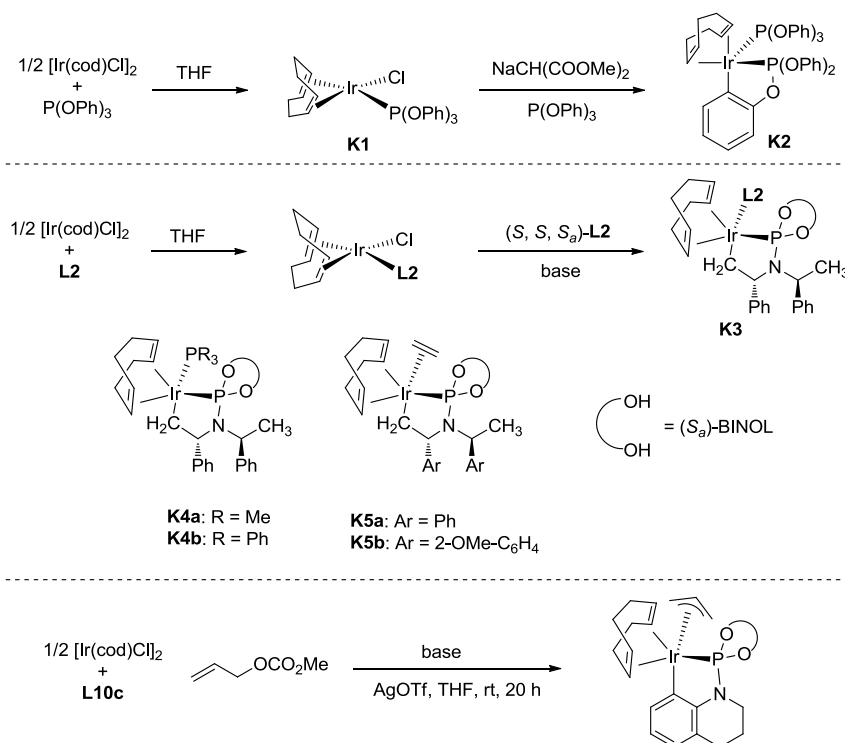
Figure 1-3-7 Representative Ligands Used in Ir-Catalyzed Allylic Substitution Reactions

2003 年, Hartwig 小组发现通过亚磷酰胺配体中甲基的 $C(sp^3)\text{-H}$ 活化可以形成五元环金属 Ir 物种 **K3**。**K3** 的空间结构可以通过 **K4a** 的单晶结构来进一步了解^[20]。**K4a** 可以很方便的通过 **K3** 跟 PMe_3 配体交换制得。考虑到真正的活性催化剂是通过配体解离得到 $\text{Ir}^I(16\text{-VE})$ 络合物, 因此该小组制备了弱配位的烯炔络合物 **K5a** 和 **K5b**。该催化剂可以大大提高烯丙基取代过程的效率^[21]。

2009 年, Hartwig 小组将制备的 **K5a** 与烯丙基卤代物反应生成烯丙基铱中间体, 再加入银盐进行阴离子交换生成手性配体修饰的烯丙基铱络合物。这两种络合物结构已通过 X-射线衍射解析。将上述两种络合物和亲核试剂进行剂量的化学反应, 结果显示生成的取代产物与铱催化的烯丙基取代产物在区域选择性和立体选择性方面几乎一样^[22]。另外, Helmchen 小组报道了“一锅法”制备烯丙基铱络合物的方法。通过监测 ^{31}P 谱, 发现环金属化过程是可逆的^[23]。游书力小组研究含有四氢喹啉骨架的配体与 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 结合形成的活性物种发现: 与 Feringa 配体和 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 结合

发生甲基上的 C(sp³)-H 键活化不同, 配体和 [Ir(cod)Cl]₂ 在碱的作用下发生了 2-甲基-四氢喹啉苯环上的 C(sp²)-H 键的活化, 形成五元环铱络合物。这类新配体的新型活化方式的发现对烯丙基取代反应中新配体的设计、机理的理解都具有很重要的意义 [24]。

通过一系列核磁分析和中间体的 X-射线衍射分析, 发现了真正的活性催化剂, 影响催化剂活性的因素, 区域选择性和立体选择性的来源。这些反应机理的研究可以指导配体的设计和反应条件的选择。不仅显著提高了反应活性, 区域选择性和立体选择性, 也大大拓展了烯丙基底物和亲核试剂的底物范围。可预测的区域选择性和立体选择性使得铱催化的烯丙基取代反应在有机合成中广泛使用。



方案 1-3-3 金属铱与 P(OPh)₃, L2 和 L10 形成的环金属铱络合物

Scheme 1-3-3 The Cyclometalated Species of Ir-Complexed with P(OPh)₃, L2 and L10

铱催化烯丙基取代的过程如图 1-3-8。首先, 亚磷酰胺配体与金属铱配位形成络合物 **K1'**, 接着在碱的作用下发生 C(sp³)-H 活化生成环金属铱物种 **K3**。配位饱和的 **K3** 解离出一个配体形成配位不饱和的铱络合物 **K3'**。真正的活性催化剂 **K3'** 跟烯丙基底物进行配位, 氧化加成, 亲核进攻, 底物解离, 完成催化循环。

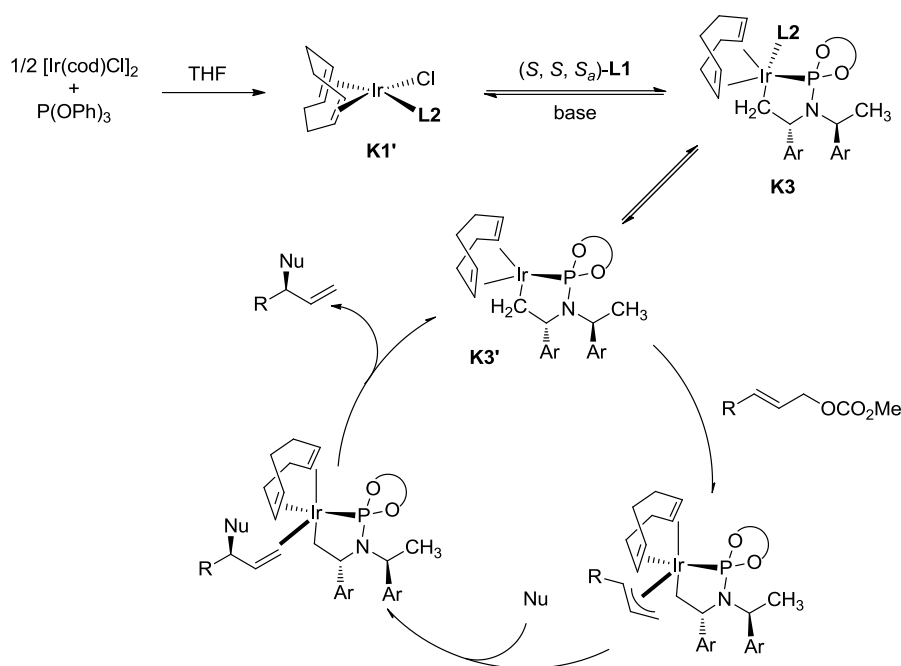


图 1-3-8 Ir 催化烯丙基取代反应的催化循环

Figure 1-3-8 Catalytic Cycle of Ir-Catalyzed Allylic Substitution Reaction

自从发现第一例铱催化烯丙基取代，化学家就对该反应产生了浓烈的兴趣。大量的配体和亲核试剂应用于该产物，并取得了很好的反应活性和立体选择性。这主要得益于理论方面的机理研究和实验化学家的大量的尝试。各种光学纯的手性结构被构建，比如 C-C, C-O, C-N, C-S 等。这些结构很顺利应用于天然产物和药物的合成中。

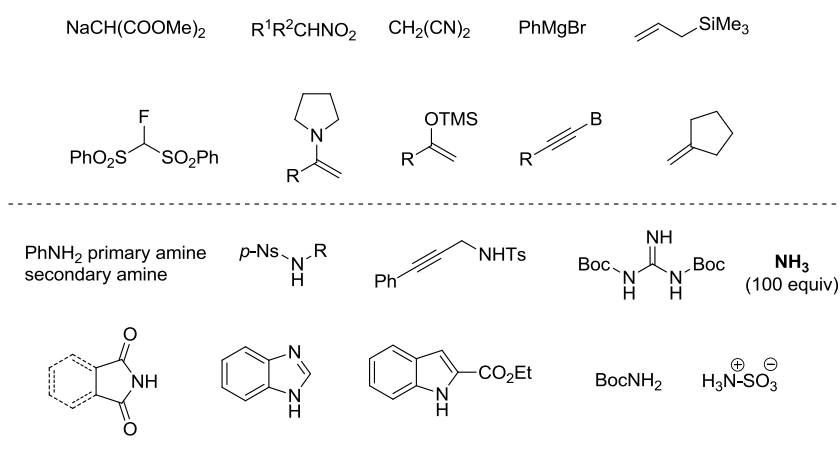


图 1-3-9 亲核试剂

Figure 1-3-9 Nucleophiles

1.3.3 协同催化策略在烯丙基取代中的应用

协同催化的方式广泛存在于自然界中。例如许多生物酶通过两种或多种催化剂或者同一个催化剂上面的多个活化点来完成化学反应。例如，四氢叶酸作为一种重要 C 转移的辅酶，是通过对亚胺结构的氢加成制得。二氢叶酸还原酶通过质子活化二氢叶酸，增加其亲电性。还原型辅酶 NADP⁺活化 H 制得 NADPH，提高 H 的亲核性。这些因素协同作用制备四氢叶酸和实现还原型辅酶 NADP⁺的再生 (Figure 1-3-10)^[25]。在现代化学工业和合成化学中，已有 90% 以上使用了催化方法。传统的

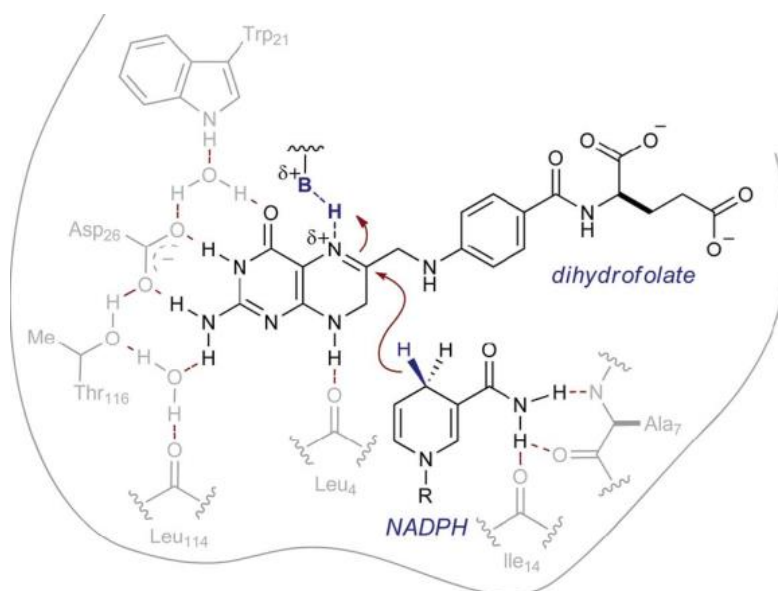


图 1-3-10 二氢叶酸还原酶中的协同催化

Figure 1-3-10 Synergistic Catalysis in Dihydrofolate Reductase

催化途径通常通过催化剂跟一个底物结合降低反应的活化能，然后跟第二个非活化的底物反应。通过这种单活化策略已经成功的发展了大量的新反应。最近，多活化策略的概念由于其可以实现单活化方式实现不了的化学转变而得到大家的广泛关注并迅猛发展^[26]。尤其是协同催化，通过两种催化剂分别活化亲核试剂和亲电试剂用于新建的形成。这样同时产生两种活化的物种：一个是 HOMO 即最高占有轨道；一个是 LUMO 即最低未占有轨道 (Figure 1-3-11)。这样的活化模式能够使得那些通过单催化方式很难或者不能实现的反应顺利进行。

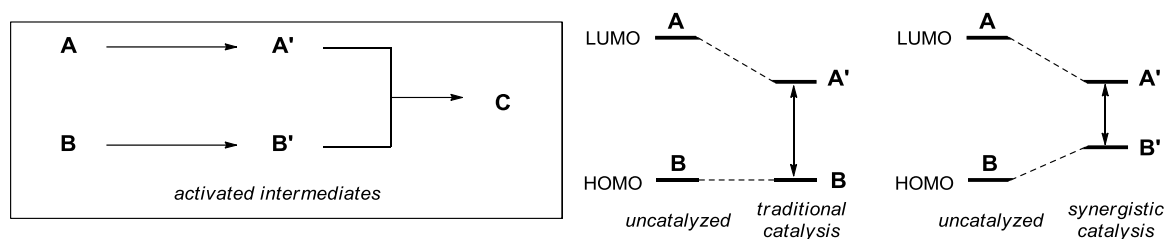
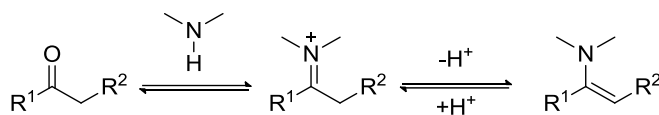


图 1-3-11 Ir 协同催化的概念

Figure 1-3-11 The Concept of Synergistic Catalysis

最近以有机小分子为催化剂的有机催化理论获得了飞速的发展，这一成果极大地丰富了不对称催化体系；在有机小分子催化中，烯胺催化是研究最多且最深入的一个领域，大量的通过烯胺催化的新反应被人们发现。同时，建立已久的过渡金属催化方式始终是有机合成中强有力的工具。烯胺催化和过渡金属催化结合起来完成催化反应，旨在完成两者单独皆无法催化的反应。

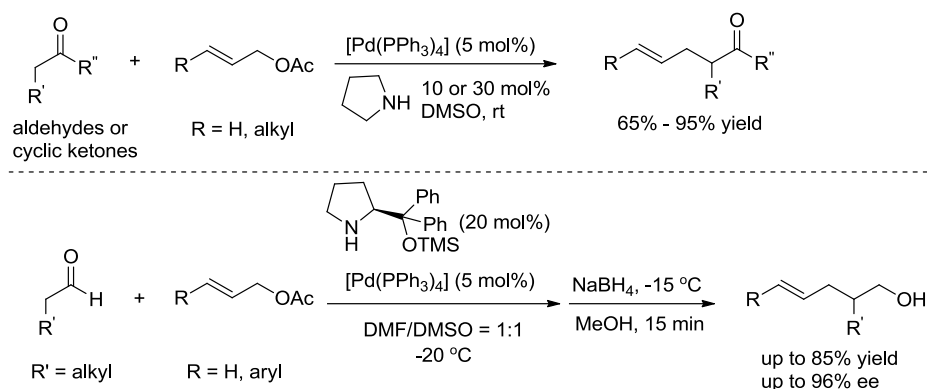


方案 1-3-4 烯胺的形成

Scheme 1-3-4 The Formation of Enamine

不稳定的醛和酮直接发生烷基化反应是很困难的，因为它们更倾向于发生一些副反应，例如：羟醛缩合，Cannizzaro 和 Tishchenko 反应，以及 N- 或 O- 的烷基化反应^[27,28]。直到 2006 年，Córdova 课题组才通过烯胺和 Pd(0) 共同催化首次完成了醛和酮的分子间反应，直接进行羰基化合物的 α 烷基化 (Scheme 1-3-5)^[29]。这一反应的成功揭示了烯胺催化和过渡金属催化共同作用催化反应的巨大潜力。

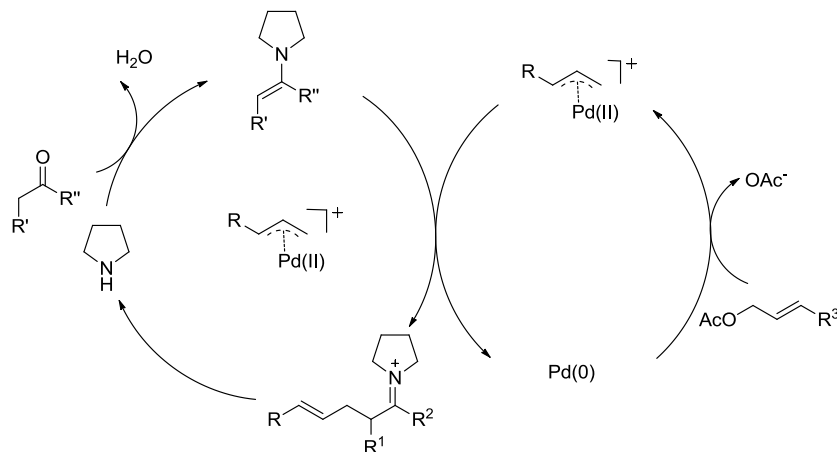
通过手性吡咯烷衍生物作为催化剂可以完成不对称催化反应，获得很高的对映选择性 (88% ee)，但是产率一般 (25%)。2012 年，Córdova 课题组通过更加细致的条件筛选发现 Jørgensen-Hayashi 手性二级胺和 [Pd(PPh₃)₄] 作为催化剂可以使这类反应得到很高的对映选择性和区域选择性^[30]。在 20 °C，DMSO-DMF (1:1) 作溶剂的条件下，烯丙基醋酸酯和醛完成的 α -烯丙基化反应有很高的对映体选择性 (96% ee) 和很高的产率 (达到 85%) (Scheme 1-3-5)。



方案 1-3-5 Pd 和小分子共催化的烯丙基烷基化反应

Scheme 1-3-5 Córdoba's Direct α -Allylation of Aldehydes and Cyclic Ketones with Allyl Acetates Catalyzed by A Combined Palladium and Amine Catalyst.

Córdoba 课题组提出了将两个催化循环合并在同一转换过程中，使亲电试剂和亲核试剂都能够被活化 (Scheme 1-3-6)：(1) 醛或者酮可以与吡咯烷原位形成烯胺；(2) 在另一个催化循环里形成 Tsuji-Trost 钯烯丙基亲电试剂；(3) 亲核性的烯胺中间体进攻烯丙基钯亲电试剂，接着发生还原消除生成亚胺中间体和 Pd(0)；(4) 随后，亚胺中间体水解得到烯丙基化的醛或者酮，同时重新生成二级胺催化剂。



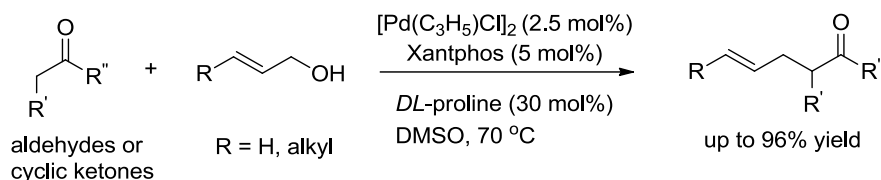
方案 1-3-6 Pd 和烯胺协同催化的机理

Scheme 1-3-6 The Proposed Mechanism of Merging Pd Catalysis and Enamine Catalysis

2007 年, Saicic 小组应用类似的方法实现了五元环和六元环醛的分子内烯丙基化反应^[31]。随后, 该小组也完成了不对称合成。以 (*R*)-Ph-MeOBIPHEP 为 Pd(0) 的手性配体, 甲基环己胺作为胺催化剂, 离去基团为磷酸酯。分子内烯丙基化反应取

得了很高的对映选择性 (98% ee), 很好的产率 (76%)和令人满意的非对映选择性 (*trans:cis* = 7.4:1)。

2009 年, Breit 和他的团队报道了通过 Pd 和脯氨酸共同催化可以使得烯丙基醇和醛/酮完成烯丙基化的反应 (Scheme 1-3-7)^[32]。在最佳条件下, 直接进行分子内的烯丙基化反应可以得到 96% 产率。他们推测是双二苯基膦配体(Xantphos)足够大的夹角使催化剂有了很高的活性。作者还认为二级胺上存在的羧基会与羟基发生质子化作用并形成氢键, 这是促进形成紧密的离子对中间体必不可少的条件。不过, 在烯丙基醇的不对称烯丙基化的延伸研究中, 使用光学纯的胺催化剂无法催化得到预期产物或者只能得到外消旋体。



方案 1-3-7 钯和脯氨酸共催化的烯丙基烷基化反应

Scheme 1-3-7 Pd/Proline Catalyzed Allylation reaction with Allylic Alcohols

1.4 立题思路

本章对有机化学的产生和发展进行了简短综述, 提出了新世纪合成化学面临的机遇和挑战—反应经济性。这种理念具体到我们课题组的主要研究方向——烯丙基取代反应, 其具体要求如下: 1) 烯丙基亲电试剂往往局限于含有易离去基团, 如烯丙基醋酸酯和烯丙基碳酸酯; 2) 亲核试剂的种类较少, 主要集中于“软”亲核试剂; 3) 前手性亲核试剂的立体选择性较难。

我们模仿自然界中生物酶催化的历程, 想开发一系列协同催化体系, 并将其用于上述问题的解决。首先, 金属与小分子催化剂, 同时借用溶剂与底物氢键作用, 将其用于简单易得的烯丙醇和烯丙醚的烷基化反应中。小分子催化剂的使用使得“硬”亲核试剂可以在较为温和的条件下进行。此外, 双金属催化体系, 尤其是手性双金属催化体系, 很少有人报道。其催化潜力有待开发利用。

因此，本论文的研究主要集中在以下几方面：1) 深入挖掘金属与小分子协同催化体系的潜力，以满足新世纪社会对合成化学的要求；2) 创新性的开发分子间协同双金属催化体系，开发其在不对称合成的应用潜力。

参考文献

- [1]. (a) 丁奎岭. *化工管理*, **2015**, 63. (b) 杜海峰. *中国科学报*, **2015**, 8.
- [2]. (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471. (b) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, 446, 404. (c) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193.
- [3]. (a) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11262. (2) Trost, B. M.; Tang, W. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4013. (c) Trost, B. M.; Tang, W.; Schulte, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3409. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6135.
- [4]. (a) Godleski, S. A. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon Press, New York, **1991**, 585. (b) Tsuji, J.; *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **2000**. (c) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336. (d) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 747. (e) Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1476. (f) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 258. (g) Diéguez, M.; Pàmies, O. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 312. (h) Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1846. (i) Milhau, L.; Guiry, P. J. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, 38, 95.
- [5]. For a comprehensive collection of reviews on this subject, see: Topics in Organometallic Chemistry: *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis*; Kazmaier, U., Ed.; Springer: Heidelberg, Germany, **2012**; Vol. 38.
- [6]. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
- [7]. Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.
- [8]. (a) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044. (b) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6924; (c) Mohr, J. T.; Nishimata, T.; Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11348. (d) Enquist Jr., J. A.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, 453, 1228. (e) Streuff, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nature Chem.* **2010**, 2, 192. (f) Behenna, D. C.; Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, J.; White, D. E.;

- Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 130. (g) Reeves, C. M.; Eidamshaus, C.; Kim, J.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6718.
- [9]. (a) Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13510. (b) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10002. (c) Waetzig, S. R.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4138. (e) Waetzig, S. R.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14860. (f) Wang, C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8118. (g) Weaver, J. D.; Ka, B. J.; Morris, D. K.; Thompson, W.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12179.
- [10]. For examples of branched regioselectivity control, see: (a) Hayashi, T.; Kishi, K.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1743. (b) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 561. (c) Pretó $\ddot{\text{r}}$, R.; Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035. (d) You, S.-L.; Zhu, X.-Z.; Luo, Y.-M.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471. (e) Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17516. (f) Faller, J. W.; Wilt, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 633. (g) Johns, A. M.; Liu, Z.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7259. (h) Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172.
- [11]. (a) Zheng, W.-H.; Zheng, B.-H.; Zhang, Y.; Hou, X.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7718. (b) Chen, J.-P.; Ding, C.-H.; Liu, W.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15493.
- [12]. (a) Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276. (b) Wang, X.; Guo, P.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 405.
- [13]. (a) Takeuchi, R.; Kashio, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263. (b) Takeuchi, R.; Kashio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647. (c) Takeuchi, R. *Synlett* **2002**, 1954. (d) Takeuchi, R.; Kezuka, S. *Synthesis* **2006**, 3349.
- [14]. Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.
- [15]. Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.
- [16]. (a) Lipowsky, G.; Miller, N.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4595. (b) Alexakis, A.; Polet, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3529. (c) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.;

- Corminboeuf, C.; Ditrach, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3596. (d) Polet, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1621. (e) Liu W.-B.; Zheng, S.-C.; He, H.; Zhao, X.-M.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2009**, 6604.
- [17]. (a) Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628. (b) Topczewski, J. J.; Tewson, T. J.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19318. (c) Zhang, Q.; Stockdale, D. P.; Mixdorf, J. C.; Topczewski, J. J.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11912.
- [18]. (a) Shu, C.; Leitner, A.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4797. (b) Chen, W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15249. (c) Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8652. (d) Schafroth, M. A.; Sarlah, D.; Krautwald, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20276. (e) Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 994. (f) Chen, W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2068. (g) Liu, W.-B.; Reeves, C. M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10626. (h) Liu, W.-B.; Reeves, C. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17298. (i) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065. (j) Qu, J.; Roßberg, L.; Helmchen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1272. (k) Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3006. (l) Krautwald, S.; Schafroth, M. A.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3020. (m) Zhang, X.; Yang, Z.-P.; Huang, L.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1873. (n) Breitler, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5296. (o) Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7644.
- [19]. (a) Bartels, B.; García-Yebra, C.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569. (b) García-Yebra, C.; Janssen, J. P.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 5459.
- [20]. Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272.
- [21]. Markovic, D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11680.
- [22]. Madrahimov, S. T.; Markovic, D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7228.
- [23]. Spiess, S.; Raskatov, J. A.; Gnamm, C.; Brödnner, K.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*,

- 11087.
- [24]. Liu, W.-B.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4812.
- [25]. (a) Strater, N.; Lipscomb, W. N.; Klabunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* 2024. (b) Brown, K. A.; Kraut, J. *Faraday Discuss.* **1992**, *93*, 217. (c) Polshakov, V. I. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 1733.
- [26]. (a) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633. (b) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337. (c) Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7929.
- [27]. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
- [28]. House, H. O.; Liang, W. C.; Weeks, P. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3102.
- [29]. Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1952.
- [30]. Afewerki, S.; Ibrahim, I.; Rydfjord, J.; Breistein, P.; Córdova, A. *Chem.–Eur. J.*, **2012**, *18*, 2972.
- [31]. (a) Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5063. (b) Vulovic, B.; Bihelovic, F.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10485.
- [32]. Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.

第二章 以烯丙醚为原料的钌催化简单酮的烯丙基化反应

2.1 背景介绍

有机化学发展的初期，有机化学工业的主要原料是动、植物体，即有机化学主要研究的是从动、植物体中分离有机化合物。19世纪中到20世纪初，有机化学工业逐渐变为以煤焦油为主要原料。合成染料的发现，使染料、制药工业蓬勃发展，推动了对芳香族化合物和杂环化合物的研究。30年代以后，有机化学工业的原料逐渐转变为以石油和天然气为主。随着石油和煤炭这类不可再生资源的日趋枯竭，生物质能将成为重要的研究对象。人们普遍认为石油和煤炭是古代的生物遗体在地下经历复杂的生物化学和物理化学变化逐渐转变而成。而生物质能就是太阳能以化学能形式贮存在生物质中的能量形式，即以生物质为载体的能量。它直接或者间接地来源于绿色植物的光合作用，取之不尽、用之不竭，是一种可再生资源，同时也是唯一一种可再生的碳源。为了应对日益严峻的能源和环境问题，利用可再生资源替代不可再生的煤炭和石油越来越受到世界各国的关注。生物质资源是唯一既能够作为能源又能作为有机碳源的可再生资源，因而生物质转化为高附加值化学品已经成为

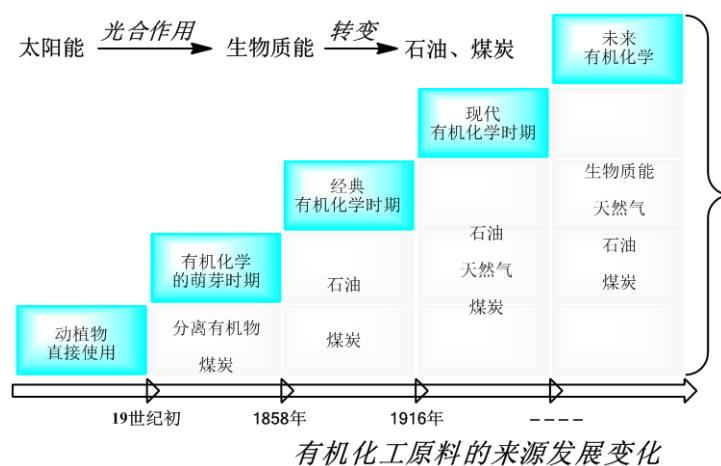


图 2-1-1 有机化工原料的来源发展变化

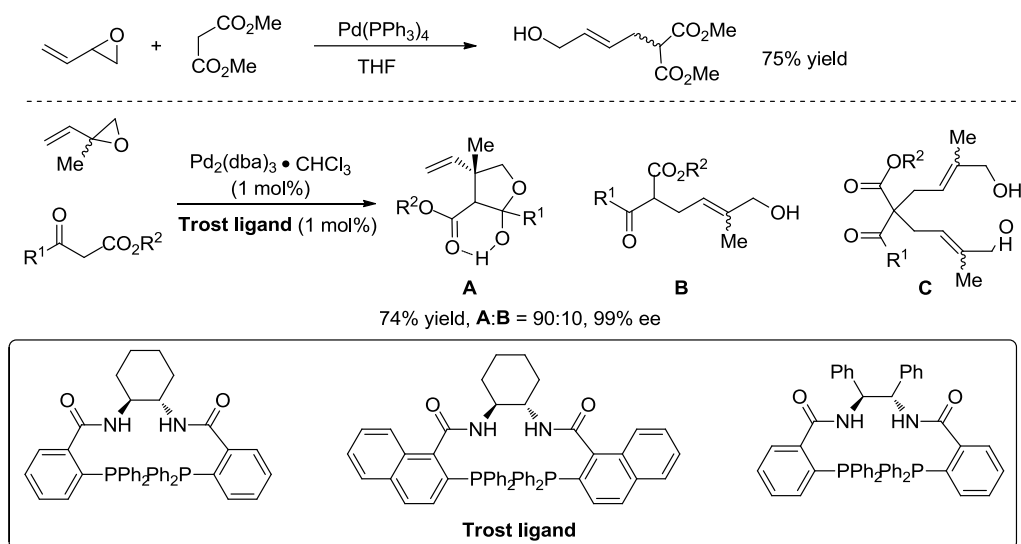
Figure 2-1-1 The Development of Organic Chemical Raw Materials

当前有机合成化学研究的热点和挑战。考虑到烯丙基醚类结构广泛存在于生物体内，在此我们想开发一种方法将烯丙基醚直接用于钯催化烯丙基取代反应中。

钯催化的烯丙基烷基化反应是一个广泛用于构建多种化学键的可靠方法，并大量应用于全合成中^[1-3]。大量的亲核试剂和钯络合物催化剂被开发出来。尽管烯丙基取代反应已经得到了长足的发展，但烯丙基底物往往局限于含有活化的烯丙基酯（比如，醋酸酯和碳酸酯）。烯丙基烷基醚由于 C-O 键的稳定性很难用于金属催化的烯丙基化反应中。

烯丙基醚，尤其是烯丙基烷基醚，很难用于烯丙基取代反应中。通常将烯丙基醚转变为具有环张力的烯丙基环氧或者烯丙基苯基醚来活化 C-O 键^[4]。由于 C-O 键很稳定，金属催化的烯丙基取代反应中往往需要当量的活化试剂或者较强的格氏试剂。

1981 年，Trost 小组报道了乙烯基环氧的烷基取代反应。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的条件下，区域选择性的发生 1,4-加成产物。随后该小组开发了一种 β -酮酸酯与乙烯基环氧的区域选择性和立体选择性生成 1,2-加成产物的方法。该方法使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为 Pd 源，**Trost-ligand** 为手性配体（如方案 2-1-1）^[5]。

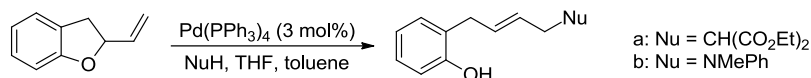


方案 2-1-1 环张力的烯丙基环氧的烷基化反应

Scheme 2-1-1 Pd-Catalyzed Regioselective Alkylation of Vinyl Epoxides

1986 年，Hosokawa 和 Murahashi 报道了一篇通过烯丙基芳基醚用于合成烯丙基

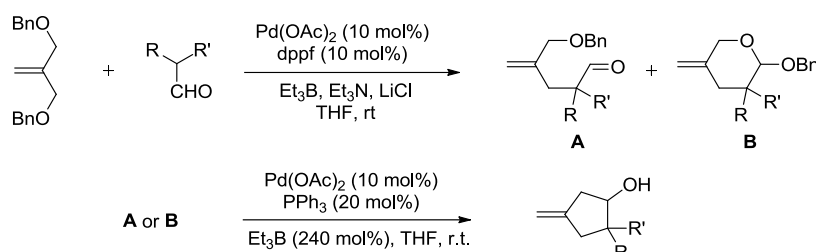
烷基化和胺基化产物（如方案 2-1-2）^[5e]。



方案 2-1-2 烯丙基芳基醚的烷基化反应

Scheme 2-1-2 Synthesis of 2-(2-Butenyl)phenols from 2,3-Dihydro-2-vinylbenzofuran

2004 年, Tamaru 小组报道了一篇双烯丙基苄醚的“两性”活化。首先, 在 $B(Et)_3$ 路易斯酸的活化下, C-O 键发生断裂进而生成烯丙基化的醛和半缩醛。同样在 $B(Et)_3$ 的作用下, 发生极性反转继而发生醛的烯丙基化反应（如方案 2-1-3）^[6b]。



方案 2-1-3 钯催化的双烯丙基醚的烷基化反应

Scheme 2-1-3 Pd-Catalyzed Allylic Alkylation with Bis-allyl Ethers

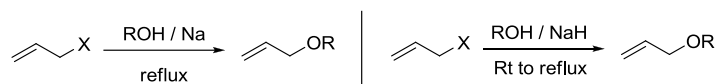
烯丙基醚由于其广泛存在生物体内^[7], 因此金属催化的 C-O 键断裂一直受到广泛的关注^[8,9]。重要的是, 醚的稳定性使得该化合物可以与很多苛刻的反应条件兼容, 比如, 氧化还原条件, 强碱等。也同样因为 C-O 键的稳定性使得烯丙基醚很少用于烯丙基取代反应中, 往往需要使用当量的路易斯酸、具有环张力的烯丙基环氧或者烯丙基苄基醚。苛刻的反应条件和底物范围不可避免的限制了烯丙基醚在烯丙基底物中的应用。之前我们小组在醇溶剂下成功的将烯丙胺用于钯催化的烯丙基烷基化反应中^[10]。在此我们想通过醇与烯丙基醚底物的氢键作用, 将烯丙基烷基醚在温和的条件下直接用于钯催化的简单酮的烯丙基化反应, 无需任何活化剂^[11]。

2.2 基于烯丙基醚 C-O 键断裂的钯催化的烯丙基烷基化反应研究

2.2.1 烯丙基醚底物的合成

烯丙基醚的一般合成方法是用烯丙基卤化物与相应的醇发生反应或者烯丙基醇与相应的卤代烷烃。根据醇的物理状态不同而采用不同的方法。主要包括以下几种方法：

合成方法一：Williamson 醚类合成

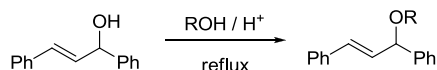


方案 2-2-1 Williamson 醚合成
Scheme 2-2-1 Williamson Ether Synthesis

对于低沸点及 pKa 比较小的醇，用金属钠与醇反应得到相应的醇钠，再与烯丙基卤代物反应，即可制备相应的烯丙基醚底物。对于高沸点及 pKa 比较大的醇，可将其溶于适当的溶剂（如 THF），然后与氢化钠反应成醇钠，再与烯丙基卤化物反应（如方案 2-2-1）。

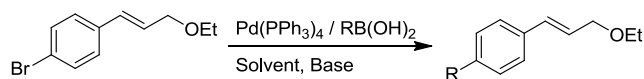
合成方法二：酸催化脱水成醚

将具有大共轭体系的烯丙醇溶于相应的醇溶剂中，然后加入 1 mol/L HCl，TLC 监测反应（如方案 2-2-2）。



方案 2-2-2 布朗斯特酸催化的醚类合成
Scheme 2-2-2 Brønsted Acid-Catalyzed Ether Synthesis

合成方法三：先成醚再引入所需要的取代基



方案 2-2-3 含有特殊取代基醚的合成
Scheme 2-2-3 Synthesis of Ethers Containing Special Substitutions

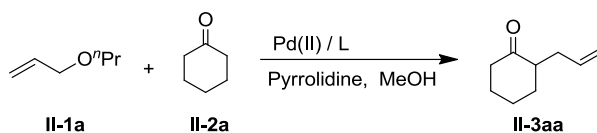
对于含有特殊取代基的烯丙基醚类化合物，可以先通过上述的方法制成醚，然后再引入所需要的取代基（如方案 2-2-3）。

2.2.2 烯丙基取代反应的条件优化

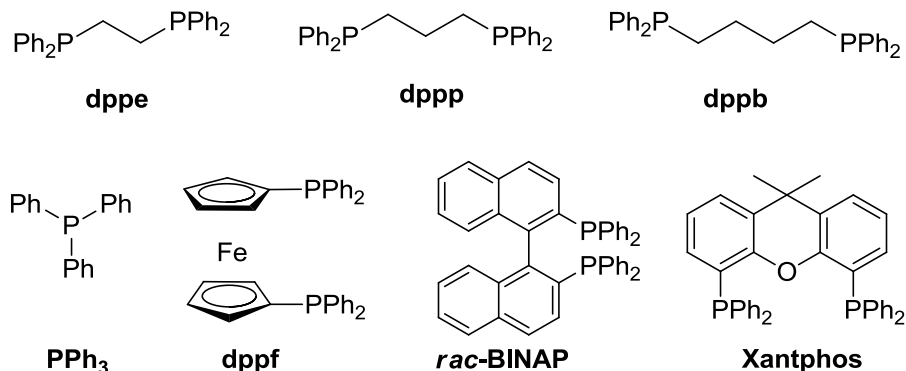
配体筛选：在催化反应中，配体对反应的活性和选择性起着关键的作用，膦配体在钯催化的烯丙基取代反应中表现出了优良的催化活性。所以首先，我们对不同类型的膦配体进行了筛选比较，如表 2-1 所示。

表 2-1 配体筛选

Table 2-1 Ligand Screening^a



Entry	Ligand	T / h	Yield / % ^[b]
1	PPh ₃	24	trace
2	dppe	24	65
3	dppp	24	81
4	dppb	24	84
5	Xantphos	24	80
6	<i>rac</i> -Binap	12	86
7	dppf	12	95



[a] Reactions of **II-1a** (0.50 mmol) with **II-2a** (1.50 mmol) were performed in 1.0 equiv of pyrrolidine using 6.0 mol % **dppe** and 2.5 mol % $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ in MeOH (2 mL) at 20 °C; [b] Isolated yields.

从上表可以看出，双膦配体相对于单膦配体来说，都可以取得相对较好的产率。当不同链长的双膦配体同时当双膦与金属钯配体形成的夹角越来越大时，反应活性越来越好。在室温条件下，1,2-双(二苯基膦)乙烷 (**dppe**) 为配体，甲醇为溶剂，12小时内获得 65% 的收率。

从不同链长的烷基双膦配体在取代产物的结果来看，配体中的双 P 与金属 Pd 形成的夹角对反应活性有很大影响。当 1,2-双(二苯基膦)乙烷逐渐变为丙烷和丁烷时，反应的活性明显提高 (81% 和 84%)。接着我们又尝试了不同骨架的双膦配体 (**Xantphos**, **BINAP** 和 **dppe**)，结果二茂铁结构的双膦配体催化效果最佳。可能由于二茂铁的电性差异，导致其反应活性的差异。

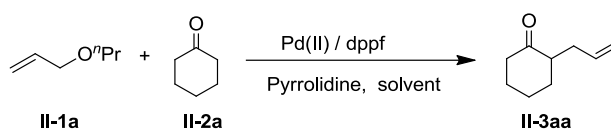
综上，二茂铁双膦配体在基于烯丙基醚 C-O 键断裂的钯催化的烯丙基取代反应中表现出优异的催化性质。最终，我们选择 **dppe** 对该反应进行进一步的条件优化。

进一步条件优化：首先在确定配体之后，我们对反应溶剂进行了筛选。对于非质子性的溶剂中，不管该溶剂的极性是大还是小，反应几乎是不能进行的 (Table 2-2, entries 1-4)。随后我们使用了一些质子性的溶剂 MeOH, EtOH, *n*-PrOH, 和 *i*-PrOH, 在这些溶剂中，取得了非常高的反应活性和反应收率。数据表明溶剂的酸性越弱，反应时间越长 (entries 4-8)。分析其原因可能是酸性较强的醇跟烯丙基醚底物中的 O 原子形成的氢键作用较强，使得该反应的反应活性和产率较高。

接着，又对反应温度和有机胺催化剂的量进行了筛选。当降低反应温度时，反

应活性大大降低，产率也降低到 35% (entry 9)。当吡咯烷的量降低到 20 mol%，反应活性和产率几乎没有变化 (entries 11 and 12)。因此选择 20 mol% 吡咯烷催化剂在室温下反应。因此，反应的最优条件为： $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 为催化剂，甲醇为反应溶剂，20% 吡咯烷为催化剂，20 °C 条件下反应。

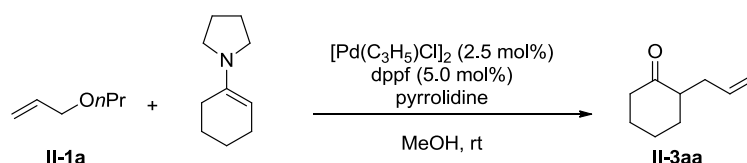
表 2-2 反应条件筛选

Table 2-2 Reaction Conditions Screening^a

Entry	Solvent	pKa ^[b]	Pyrrolidine (eq)	t (h)	Yield (%) ^[c]
1	THF	--	1.0	12	NR
2	CH ₂ Cl ₂	--	1.0	12	NR
3	DMSO	--	1.0	12	NR
4	CH ₃ CN	--	1.0	12	NR
5	MeOH	15.5	1.0	3	95
6	EtOH	15.9	1.0	12	95
7	<i>n</i> -PrOH	16.1	1.0	18	95
8	<i>i</i> -PrOH	17.1	1.0	18	78
9 ^[d]	MeOH	15.5	1.0	18	35
10 ^[e]	MeOH	15.5	1.0	2	88
11	MeOH	15.5	0.1	18	62
12	MeOH	15.5	0.2	4	95
13 ^[f]	MeOH	15.5	0.2	12	92
14 ^[g]	MeOH	15.5	0.2	12	78

[a] Reactions of **1a** (0.50 mmol) with **2a** (1.50 mmol) were performed in 1.0 equiv pyrrolidine using 6.0 mol % dppf and 2.5 mol % $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ in MeOH (2 mL) at 20 °C; [b] Isolated yields. [c] See ref 12; [d] 0 °C; [e] Reflux; [f] Pd₂(dba)₃; [g] Pd(PPh₃)₄.

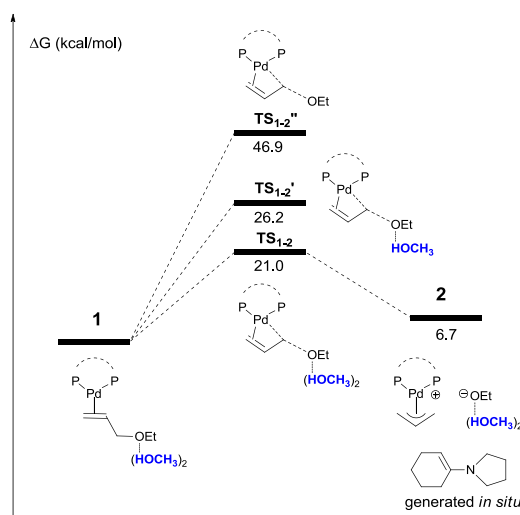
最后,为了验证活化 C-O 键的主要因素是反应体系中产生的微量的盐酸盐还是醇溶剂的氢键作用。我们用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 代替烯丙基氯化钯二聚体作为催化剂,可以避免体系中微量盐酸的生成。结果发现该催化剂反应活性有所降低,在回流条件下也能够顺利高产率的得到目标产物 (entries 13)。进一步,我们选择烯胺代替原位生成的方式进行此反应,在室温条件下,可以顺利的高产率的得到目标 (Scheme 2-2-4)。



方案 2-2-4 烯胺作为亲核试剂

Scheme 2-2-4 Enamine as the Nucleophiles

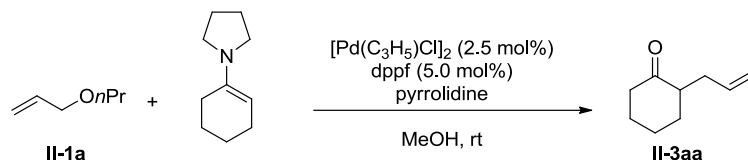
同时我们用 DFT 理论计算的方法来研究烯丙醚中 C-O 键的断裂过程。结果表明稳定的醚键在甲醇氢键的作用下可以很容易的断裂。在没有甲醇的参与时,同样的过程需要更多的活化能。也就是说甲醇在形成烯丙基钯络合物过程中起到了至关重要的作用。主要体现在甲醇可以降低 C-O 键断裂的活化能和稳定形成的醇负离子 (Scheme 2-2-5)。



方案 2-2-5 醇溶剂对形成烯丙基钯中间体的过渡态能量的影响

Scheme 2-2-5 The Effect of Alcohol Solvent on the Free Energy of the Ionization Step of Allyl Ether

因此我们给出了反应的可能机理 (Figure 2-2-1)。首先, 钯催化剂与烯丙基醚底物中的双键配位形成一个钯的络合物。同时钯络合物中烯丙基醚上的 O 原子与质子性溶剂中的 H 原子形成氢键从而活化了 C-O 键, 最终使得 C-O 键断裂而形成更加稳定的钯烯丙基络合物的中间体, 随着亲核试剂的进攻最后形成了 C-C 键。



方案 2-2-4 烯胺作为亲核试剂

Scheme 2-2-4 Enamine as the Nucleophiles

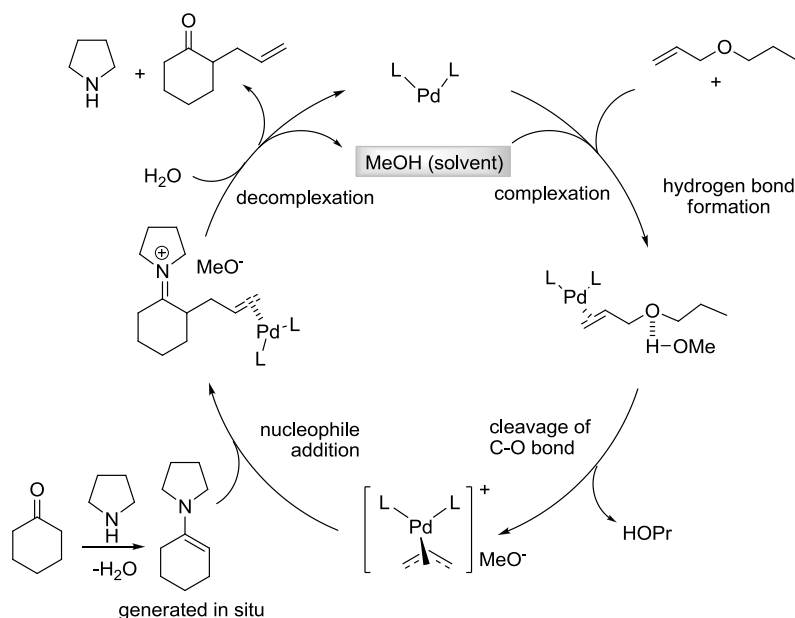


图 2-2-1 可能的反应机理

Figure 2-2-1 The Proposed Mechanism

2.2.3 底物扩展

不同取代的烯丙基醚: 在最优条件下, 我们首先考察了不同取代的烯丙基醚, 具体实验结果如表 2-3。除了部分位阻较大的烯丙基醚需要一当量的吡咯烷, 如烯丙基环己基醚和部分二取代的烯丙基之外, 其他不同电性和不同位阻的烯丙基醚都可以完全转化, 最高得到 99% 的分离产率。

首先, 考察了烯丙基醚中烷基部分对该反应的兼容性。线性的烯丙基甲、乙及丙醚具有很高的反应活性, 可以顺利高产率的得到目标产物 (entries 1-3)。发现随着烷基部分位阻的增大, 反应的活性稍有降低, 但反应的收率依然很高 (entries 4-6)。芳基取代的烯丙基醚一如既往的活性很高。

接着, 对烯丙基上不同的取代基底物进行取代实验, 所有的底物都具有很好的反应活性。支链的烯丙基醚底物由于位阻效应, 反应活性也略有降低, 也在 8 h 内高收率地得到目标产物 (entry 8)。值得注意的是: 区域异构的烯丙基醚底物得到同一种直链取代产物 (entries 9-12)。此外, 1,3-双取代的烯丙基醚也能用于该反应, 顺利得到目标产物, 这也为不对称合成打下基础 (entries 13-15)。

表 2-3 烯丙基醚的底物扩展^aTable 2-3 Substrate Scope of Allylic Alkyl Ethers^a

Entry	1	t (h)	3	Yield (%) ^[b]	Entry	1	t (h)	3	Yield (%) ^[b]	
1		II-1b	4		91	9 ^[c]		12		98
2		II-1c	4		93	10 ^[c]		12		96
3		II-1a	4		95	-----				
4		II-1d	6		92	11 ^[c]		12		97 ^[d]
5 ^[c]		II-1e	9		91	12 ^[c]		8		99 ^[d]
6 ^[c]		II-1f	24		93	13 ^[c]		12		98 ^[d]
7 ^[c]		II-1g	2		92	-----				
8		II-1h	7		95					

[a] Reactions of **1** (0.50 mmol) with **2a** (1.50 mmol) were performed, all data are the average of two experiments; [b] Isolated yields; [c] 1.0 equiv of pyrrolidine. [d] products with 1:1 dr, determined by ¹H NMR.

不同取代的醛和酮: 在对各种不同取代的烯丙基醚底物进行考察之后, 我们又将一系列不同取代的醛和酮应用于该反应, 进一步拓展反应的适用范围, 如表 2-4 所示。

首先, 考察了不同大小的环状酮。环戊酮和环己酮以很高的活性参与反应, 并得到高的收率 (Entries 1 and 2)。相比而言, 环庚酮可能由于形成烯胺的速率较慢, 直到 18 h 反应才反应完全, 但反应的收率依然很高 (Entry 3)。充分体现了通过氢键活化 C-O 键断裂实现烯丙基取代反应是一个可行的方法。

其次, 在环己酮的对位引入不同的取代基, 无论是惰性还是对酸或碱敏感的基团, 均可在反应中以很高的活性与接近定量的收率得到目标产物 (Entries 4-6)。值得注意的是, 对位取代基上连有裸露羟基的底物应用于该反应, 可以以 92% 的收率得到目标产物 (Entry 7)。如果将上述脂肪环状酮换成芳香环状酮, 该亲核试剂在反应中高收率地得到烯丙基取代产物 (Entry 8)。最后, 将链状的醛应用于反应, 反应可以顺利进行, 但反应的活性及收率较酮来说稍低些 (Entry 9)。这主要是由于反应过程中发生一些副反应, 副产物可惜无法分离验证。

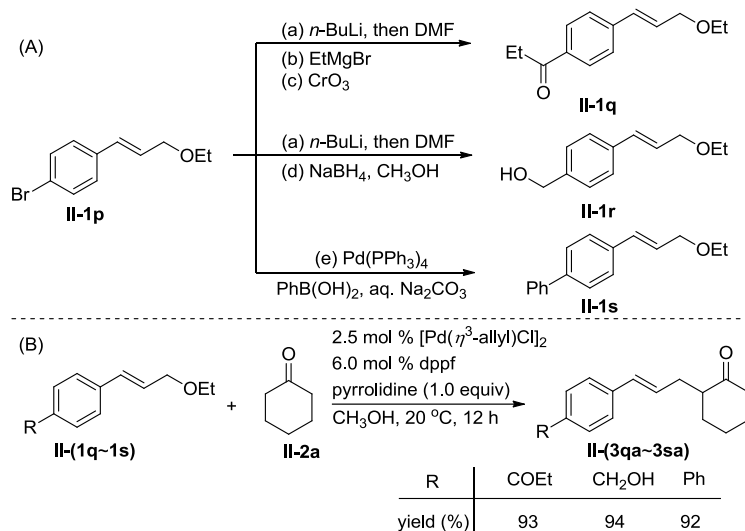
表 2-4 酮和醛的底物扩展^aTable 2-4 Different Ketones and Aldehyde^a

Entry	2	t (h)	4	Yield (%) ^[b]	Entry	2	t (h)	4	Yield (%) ^[b]
1		2.5	II-4ab	96	6	THPO-Cyclohexanone	7	II-4af	96
2		4	II-4aa	95	7	HO-Cyclohexanone	12	II-4ag	92
3 ^[c]		18	II-4ac	95	8		4	II-4ah	96
4	Me-Cyclohexanone	5	II-4ad	98	g ^[d]	Ph-CHO	18	II-4ai	62 ^[e]
5	MOMO-Cyclohexanone	2.5	II-4ae	96					

[a] Reactions of **1a** (0.50 mmol) with **2** (1.50 mmol) were performed, 20 mol % pyrrolidine, all data are the average of two experiments; [b] Isolated yields; [c] 1.0 equiv pyrrolidine; [d] 10.0 equiv aldehyde was used in EtOH; [e] Yield of the corresponding alcohol from the desired product reduced with NaBH₄ for easy isolation.

考察烯丙基醚底物的兼容性: 考虑到原子经济性和合成目标分子所需的步骤, 开发利用官能团的内在活性是非常重要的。而烯丙基醚可能很好符合这一原则。醚

键的使用可以通过减少合成过程中保护基的使用或利用其开发新的合成路线来提高合成的效率^[13]。首先,我们考察了烯丙醚(对溴肉桂乙基醚)的反应条件的兼容性,比如在水相条件下的 Suzuki 偶联^[14], Bouveault 醛合成^[15], 氧化和还原条件。烯丙醚显示了优秀的反应条件兼容性。所有的官能化的烯丙基醚都能很好的用于该反应,以很高的收率得到目标产物 (Scheme 2-2-6)。



方案 2-2-6 烯丙基醚对各种反应条件的兼容性

Scheme 2-2-6 Compatibility of Allylic Ethers

2.2.4 不对称催化及其应用研究

不对称催化初步研究: 手性的重要性促使我们想尝试一下不对称烯丙基烷基化反应。根据我们组最近在烯丙基取代反应研究方面积累的经验,选择 1,3-二苯基烯丙基醋酸酯作为亲电试剂,使用我们自己开发的手性配体 **II-C1** 来考察该反应^[16],具体内容见表 I-5。

从表 I-5 中可以看出,在钯催化的不对称烯丙基烷基化反应中,当使用手性配体 **II-C1a**,以位阻较小的烯丙基甲基醚为底物,以环己酮与吡咯烷原位形成的烯胺作为亲核试剂,该反应取得了很高的产率和较高的立体选择性 (Table 2-5, entries 1)。接着,我们又考察了取代的位阻对反应 ee 值的影响,随着取代基位阻的增大,立体选择性有明显提高,但反应活性略微下降,非对映选择性没有多大影响。此外,我

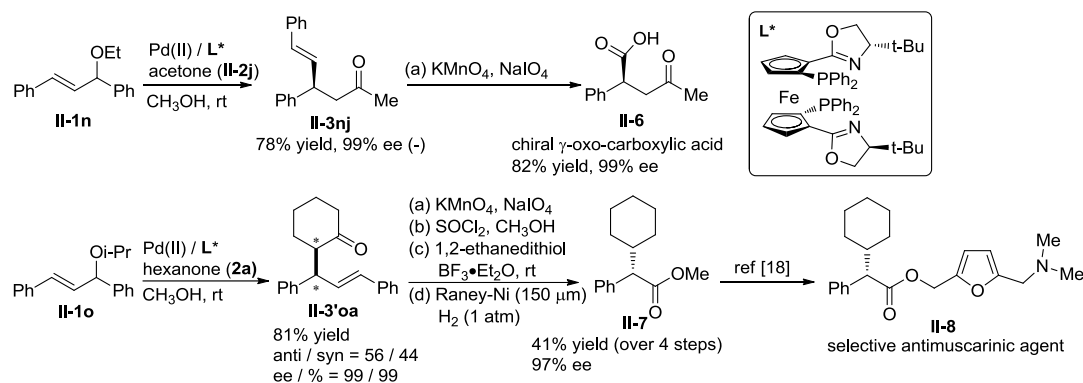
们想看看亲核试剂对该反应的适用性。通过改变亲核试剂，进而影响原位形成烯胺在反应体系中的浓度，来改善烯丙基取代的立体选择性。这种通过控制亲核试剂的浓度来调控立体选择性的方法在以往的工作中已有报道。数据表明，环戊酮的立体选择性明显降低，环庚酮略有改善。而环庚酮与吡咯烷原位形成的烯胺的速度要比环戊酮的要慢。进而可以发现形成烯胺的速率越慢，产物的立体选择性越好。根据这一推论，我们选择丙酮作为前亲核试剂，发现该反应能够以温和的产率，优良的立体选择性得到目标产物。这跟之前的推论一致，形成烯胺的速率越慢，产物的 ee 越好。

表 2-5 钯催化的不对称烯丙基烷基化反应^aTable 2-5 The Pd-catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation^a

Entry	R	Substrate	Time / h	Yield / % ^[b]	<i>Anti</i> / <i>Syn</i> ^[c]	Ee / % ^[d]
1	Me		12	95	56/44	75/75
2	Et		12	98	55/45	84/84
3	<i>i</i>-Pr		18	81	55/45	99/99
4	Et		12	97	56/44	65/65
5	Et		24	96	58/42	89/90
6	Et		36	78	-	99

[a] Molecular ratio: $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{ligand}/\text{substrate}/\text{pyrrolidine}/\text{aldehyde} = 5.0/10.0/200/200/600$; Reactions were conducted under N_2 atmosphere; The catalysts were prepared by treating $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ with ligands in DMSO in room temperature for 1 h before use. [b] Isolated yield. [c] Determined by ^1H NMR. [d] Determined by the HPLC using chiral AD-H column.

不对称催化产物拓展应用：我们上述得到的环己酮和丙酮取代的烯丙基底物可用于进一步的衍生。通过简单的双键氧化断裂形成手性的 γ -酮酸，这是合成手性多肽，诊疗试剂和一系列生物活性的合成子^[17]。环己酮取代的烯丙基产物先经过乙二硫醇保护，Raney-Ni 脱硫去掉一个手性中心，得到 α -取代的苯乙酸酯，这个片段可以用于合成选择性的抗毒蕈碱试剂^[18]。



方案 2-2-7 取代产物的进一步衍生

Scheme 2-2-7 Further Transformations of the Desired Products

2.3 本章小结

本章内容主要阐述了基于烯丙基醚 C-O 键断裂的钯催化的烯丙基烷基化反应。该工作通过醇溶剂与底物形成氢键来活化 C-O 键以及稳定生成的醇负离子来促进烯丙基钯的形成。该过程不需要任何外来的活化剂，就可以高活性、高选择性、高产率的得到目标产物。接着，不同取代基的烯丙基醚底物对一些剧烈的反应条件如氧化、还原、强碱等具有很好的兼容性。同时我们也尝试了钯催化的不对称烯丙基烷基化反应。使用我们组开发的面手性双边二茂铁 P,N 噁唑啉配体，获得了中等至优秀的产率，以及非常好的立体选择性。最后将该不对称合成产物用于手性的 γ -酮酸和 α -取代的苯乙酸酯合成，这些片段可以用于合成手性多肽，诊疗试剂和一系列生物活性的合成子，比如抗毒蕈碱试剂。

参考文献

- [1]. For selected reviews: (a) Godleski, S. A. in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon Press, New York, **1991**, 585. (b) Tsuji, J.; *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **2000**. (c) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. (d) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747. (e) Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476. (f) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 258. (g) Diéguez, M.; Pàmies, O. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312. (h) Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846. (i) Milhau, L.; Guiry, P. J. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *38*, 95.
- [2]. For its applications in organic synthesis, see: (a) Ernst, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4054. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (c) Graening, T.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580. (d) Chapsal, B. D.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1395. (e) Braun, M.; Meier, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952. (f) Enquist, J. A., Jr.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *453*, 1228. (g) Du, C.; Li, L.; Li, Y.; Xie, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7853. (h) Hutters, A. D.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3758.
- [3]. For selected recent papers, see: (a) Trost, B. M.; Xu, J.; Reichle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 282. (b) Shintani, R.; Park, S.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901. (c) Shintani, R.; Park, S.; Shirozu, F.; Murakami, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16174. (d) Wu, Q.-F.; He, H.; Liu, W.-B.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11418. (e) Weaver, J. D.; Ka, B. J.; Morris, D. K.; Thompson, W.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12179. (f) Chen, J.-P.; Ding, C.-H.; Liu, W.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15493. (g) Streuff, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 192. (h) Katcher, M. H.; Sha, A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15902. (i) Behenna, D. C.; Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 130. (j)

- Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 473. (k) Audisio, D.; Luparia, M.; Oliveira, M. T.; Klutt, D.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7314. (l) Ma, G.; Afewerki, S.; Deiana, L.; Palo-Nieto, C.; Liu, L.; Sun, J.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6050. (m) Liu, W.-B.; Reeves, C. M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10626. (n) Du, L.; Cao, P.; Xing, J.; Lou, Y.; Jiang, L.; Li, L.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4207.
- [4]. (a) Hirao, T.; Yamada, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 409. (b) Yamamoto, T.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1986**, *5*, 1559. (c) Murahashi, S.-I.; Makabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5563. (d) Murahashi, S.-I.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4489. (e) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336. (f) Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17516. (g) Dubovyk, I.; Pichugin, D.; Yudin, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5924.
- [5]. (a) Trost, B. M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5969. (b) Tsuji, J.; Kataoka, H.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575. (c) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968. (d) Trost, B. M.; Jiang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12907. (e) Hosokawa, T.; Kono, T.; Uno, T.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2191.
- [6]. (a) Lu, X.; Jiang, X. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *359*, 139. (b) Mukai, R.; Horino, Y.; Tanaka, S.; Tamaru, Y.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11138.
- [7]. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
- [8]. Recent reviews: (a) Houpis, I. N.; Lee, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 817. (b) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486. (c) Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 1728. (d) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346.
- [9]. Allylic ethers have been used in some metal-catalyzed coupling reactions, selected papers for Pd: (a) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103. Ni: (b) Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1713. (c) Matsubara, R.; Jamison, T. F. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6880. (d) Guan, B.-T.; Xiang, S.-K.; Wang, B.-Q.; Sun, Z.-P.; Wang, Y.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3268. Cu: (e) Bertozzi, F.; Pineschi, M.; Macchia, F.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2703. (f) Park, J. K.; Lackey, H. H.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2410. (g) Pérez, M.; Fañanás-Mastral, M.; Hornillos, V.; Rudolph, A.; Bos, P. H.; Harutyunyan, S. R.; Feringa, B. L. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 11880. Zr: (h) Visser, M. S.; Heron, N. M.; Didiuk, M. T.; Sagal, J. F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4291. (i) Heron, N. M.; Adams, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6205. Rh: (j) Yasui, H.; Mizutani, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1410. (k) Boyer, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7346. (l) Tsui, G. C.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5400. Metal-free: (m) Han, X.; Zhang, Y.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4104.
- [10]. Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19354.
- [11]. For selected examples of combining enamine organocatalysis with palladium catalysis: (a) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952. (b) Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063. (c) Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453. (d) Jiang, G. X.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471. (e) Yasuda, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2012**, *86*, 745.
- [12]. McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 6th ed.; Brooks/Cole: Belmont, CA, **2003**.
- [13]. (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404. (c) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193.
- [14]. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- [15]. Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 1306.
- [16]. (a) Zhang, W.; Adachi, Y.; Hirao, T.; Ikeda, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 451. (b) Zhang, W.; Hirao, T.; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4545.
- [17]. (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**. (b) Cregge, R. J.; Durham, S. L.; Farr, R. A.; Gallion, S. L.; Hare, C. M.; Hoffman, R. V.; Janusz, M. J.; Kim, H.-O.; Koehl, J. R.; Mehdi, S.; Metz, W. A.; Peet, N. P.; Pelton, J. T.; Schreuder, H. A.;

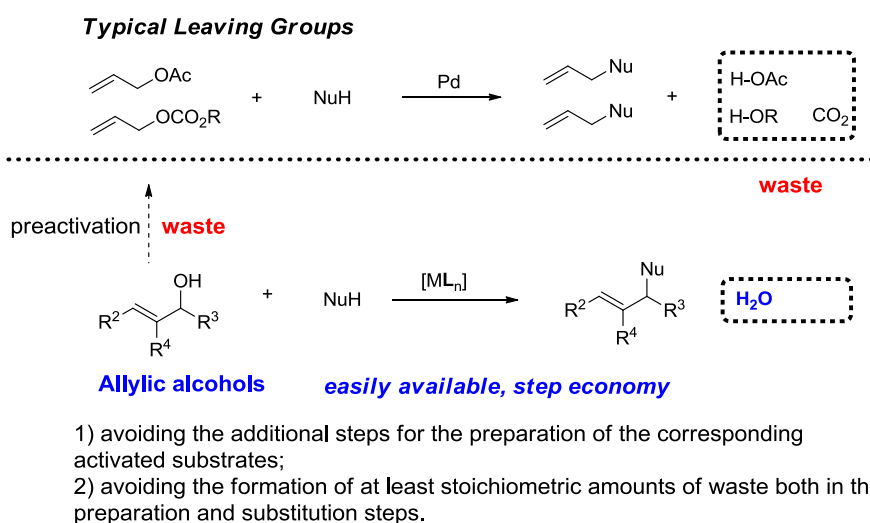
Sunder, S.; Tradif, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2461.

- [18]. Feriani, A.; Gaviraghi, G.; Toson, G.; Mor, M.; Barbieri, A.; Grana, E.; Boselli, C.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Manfredini, S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4278.

第三章 烯丙醇的烷基化取代反应研究

3.1 背景介绍

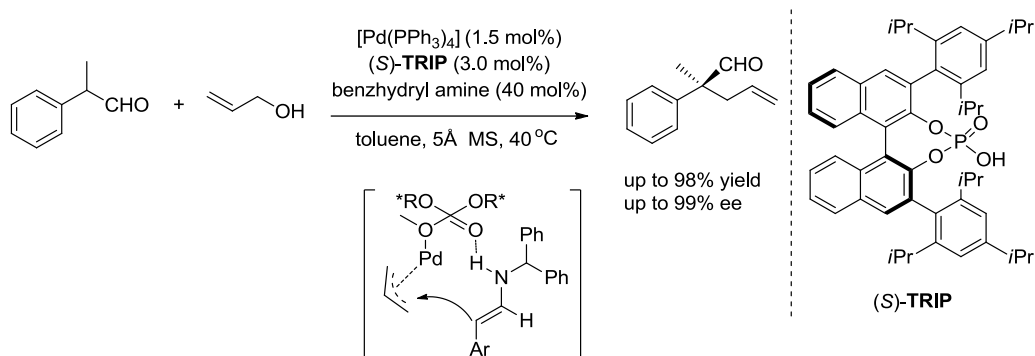
钯催化的烯丙基取代反应已经成为构建碳碳键，碳杂原子键的重要手段，并被广泛应用于合成具有生物活性的分子。对于过渡金属催化的烯丙基反应体系，一个最普遍的特征是利用含有易离去基团的烯丙基底物（烯丙醇的衍生物，如烯丙基醋酸酯、碳酸酯或者磷酸酯）来产生 π -烯丙基钯物种。值得注意的是，简单易得的烯丙醇的使用一方面可以避免使用活性过高不太稳定的烯丙基底物，另一方面也可以减少在合成步骤和取代反应中的试剂浪费。从反应经济性和环境保护的角度来看，发展以烯丙醇为底物的烯丙基取代反应具有重要的理论与实际价值 (方案 3-1-1)^[1]。



方案 3-1-1 烯丙醇作为底物

Scheme 3-1-1 Allylic Alcohols as the Electrophiles

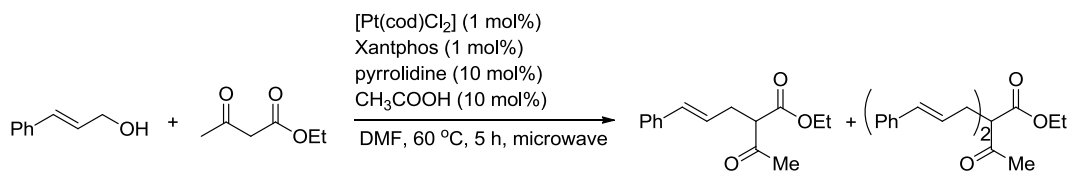
然而，烯丙醇底物却很少直接被应用于烯丙基取代反应中。通过使用路易斯酸、质子酸、特殊的配体，科学家们相继报道了钯催化的烯丙醇的取代反应^[2-4]。但是酸和特殊配体的使用大大限制了亲核试剂的种类。目前为止，基于烯丙醇的钯催化的烯丙基烷基化反应仍然是一个挑战，尤其是不稳定的醛酮的烯丙基化反应。



方案 3-1-2 以烯丙醇为底物的醛的不对称烯丙基化反应

Scheme 3-1-2 Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Aldehydes with Allylic Alcohols

2011年, List 小组报道了第一例以烯丙醇为底物的醛的不对称烯丙基化反应 (方案 3-1-2)^[3d]。这个反应关键点在于: 1) 手性磷酸作为配体与金属钯结合, 营造一个手性环境; 2) 手性磷酸作为质子酸活化烯丙醇底物, 促进烯丙基钯中间体的生成; 3) 磷酸络合的金属钯物种活化烯丙醇底物生成烯丙基钯中间体, 有机伯胺与醛反应生成烯胺, 烯胺进攻烯丙基钯中间体, 使反应高产率、高立体选择性的得到目标产物。



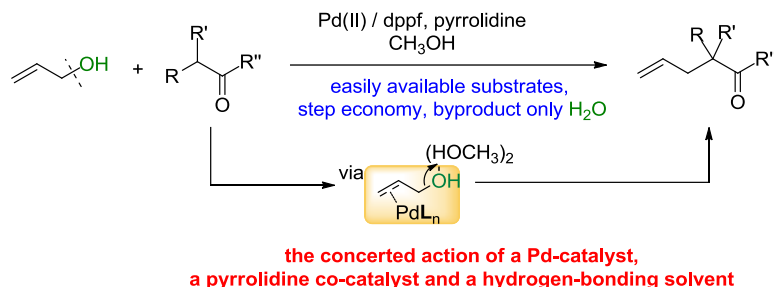
方案 3-1-3 铂与吡咯烷共催化的活泼二羰基的选择性单烯丙基化反应

Scheme 3-1-3 Dual Platinum and Pyrrolidine Catalysis in the Direct Alkylation of Allylic Alcohols: Selective Synthesis of Monoallylation Products

2014年, Ohshima 小组报道了一例通过金属 Pt 和小分子催化剂协同作用实现以烯丙醇为底物的 β 羰基酮化合物的烯丙基化反应 (方案 3-1-3)^[3j]。质子酸, 较高的反应温度和微波条件是该反应获得高产率的必要条件。

综上所述, 酸类添加剂的使用不可避免的限制了烯丙醇在烯丙基底物中的应用。之前我们小组在醇溶剂下成功的将烯丙胺用于钯催化的烯丙基烷基化反应中。在此

我们想通过醇与烯丙醇底物的氢键作用，将烯丙基醇在温和的条件下直接用于钯催化的简单酮的烯丙基化反应，无需任何活化剂 (方案 3-1-4)。

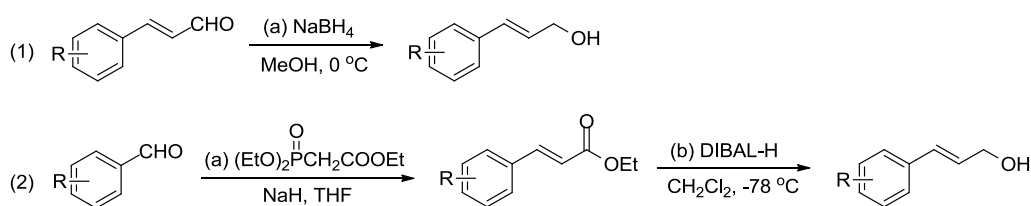


方案 3-1-4 钯、小分子催化剂和醇溶剂协同催化实现简单酮的烯丙基化

Scheme 3-1-4 Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Simple Ketones with Allylic Alcohols via the Concerted Action of A Pd-catalyst, A Pyrrolidine Co-catalyst and A Hydrogen-bonding Solvent

3.2 烯丙醇的烷基化反应研究

3.2.1 烯丙醇类底物的合成



方案 3-2-1 烯丙醇类底物的合成

Scheme 3-2-1 Synthesis of Allylic Alcohols

第一种方法：从相应的肉桂醛通过硼氢化钠还原制备不同取代基的肉桂基醇；

第二种方法：首先，从相应的芳香醛通过 Wittig 反应制备 α, β 不饱和酯，然后用 DIBAL-H 还原制备相应的烯丙醇；

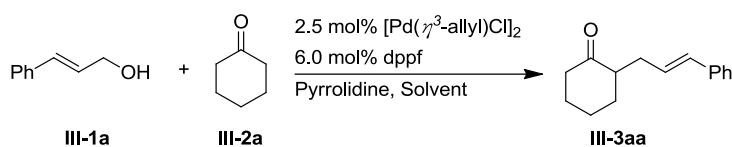
烷基取代的简单烯丙醇可以商业购买获得。

3.2.2 肉桂醇的烷基化反应条件优化

按照设想, 我们首先将烯丙基醇应用于该反应, 考察溶剂对反应的影响。从表 3-1 可以看出, 无论是非极性溶剂如甲苯 (Entry 1), 还是极性溶剂如 DMSO 和 DMF 中 (Entries 2 and 3), 反应都不能进行。但当以甲醇、乙醇及丙醇用作反应溶剂时, 反应可以顺利进行, 并得到非常高的反应收率 (Entries 4 - 6)。其中, 以甲醇作为溶剂时, 反应的活性最高, 所得到产物的收率也最高 (Entry 4)。分析原因, 我们发现, 在这些醇溶剂中, 甲醇的 pKa 最小, 其酸性也因之最强, 进而与烯丙基醇分子间形成的氢键作用也最强, 因此其作为溶剂时反应的活性最高。当然, 溶剂的酸性进一步增强, 并非可以得到更好的结果。因为酸性进一步增强的溶剂, 可以使醛或酮与吡咯烷形成亚胺而非烯胺, 阻止了反应的进行^[5]。再者, 酸性强的溶剂, 使反应所适用的底物范围大大降低。

表 3-1 条件优化^a

Table 3-1 Optimization of the reaction conditions^a



Entry	Temp. (°C)	Pyrrolidine (%)	Solvent	pKa ^[b]	T (h)	Yield (%) ^[c]
1	20	100	toluene	--	24	nd
2	20	100	DMSO	--	24	nd
3	20	100	DMF	--	24	nd
4	20	100	MeOH	15.5	12	97
5	20	100	EtOH	15.9	24	94
6	20	100	<i>n</i> -PrOH	16.1	48	92
7	20	50	MeOH	15.5	12	96
8	20	20	MeOH	15.5	12	97
9 ^[d]	20	20	MeOH	15.5	24	18

10 ^[e]	20	20	MeOH	15.5	24	8
11 ^[f]	20	20	MeOH	15.5	24	12

[a] Reactions of cyclohexanone (0.50 mmol) with cinnamyl alcohol (0.55 mmol) were performed in the presence of pyrrolidine (1.0 equiv) using dppf (6.0 mol%) and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ (2.5 mol%) as a catalytic system in solvent (2 mL); [b] See ref [6]; [c] Isolated yields; [d] AcOH (20 mol%); [e] AcOH (50 mol%); [f] PhCOOH (20 mol%); dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene.

接着，我们以甲醇为溶剂，对反应中吡咯烷的用量进行了考察。当吡咯烷的用量减少为原用量的一半时（0.5 equiv, Entry 7），对反应的活性及产物的收率没有任何影响。进一步降低吡咯烷的用量至催化量（0.2 equiv），反应依然得到与前相同的效果（0.5 equiv, Entry 8）。如果我们向反应中加入一定量的酸，令人意外的是，反应的收率却大大降低（Entries 9-10）。因此，该反应最优化的反应条件是：以 2.5 mol% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ 和 6.0 mol% dppf 为催化体系，甲醇为溶剂，添加 20 mol% 的吡咯烷，于 20 °C 下反应。

3.2.3 底物扩展

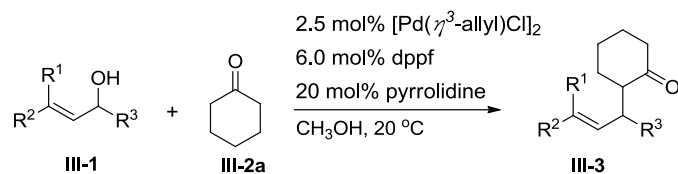
烯丙醇的底物范围：首先，我们考察一系列不同取代的烯丙基醇对该反应的影响。从表 3-2 可以看出，没有取代基的醇可以在 8 h 内完成反应，并以 93% 的收率得到目标产物（Entry 1）。随着取代基的增加，反应的活性降低（R² 上的 H 换成 Me, Entry 1）。如将 R¹、R² 或 R³ 上的 H 同时两个换成 Me 或 Ph 等取代基时，反应活性进一步降低。即使在 40 °C 下，用 40 mol% 的吡咯烷时，反应也需要 24 h 才能完成，且收率也有所降低（Entries 3-5）。一系列的 R² 芳香取代基被应用于反应，不管芳环上的取代基如何，反应都得到了近乎定量的收率（Entries 6-10）。双苯基取代的烯丙基醇也可以给出定量的收率，但反应的速率稍有下降（Entry 11）。

考虑到无论是烯丙基醚还是烯丙基醇，都可以利用氢键的活化作用顺利地完成了与醛或酮的烯丙基取代反应。我们设计了如下的反应，巧妙地利用双烯丙基醚作为底物，先生成一分子产物及副产物烯丙基醇。随后，生成的副产物又可以作为新的底物，继续进行再一次烯丙基取代反应。一个催化体系，依次催化两个反应，只生成

一分子的水。该策略为绿色高效的烯丙基取代反应的设计提供了一个很好的借鉴。

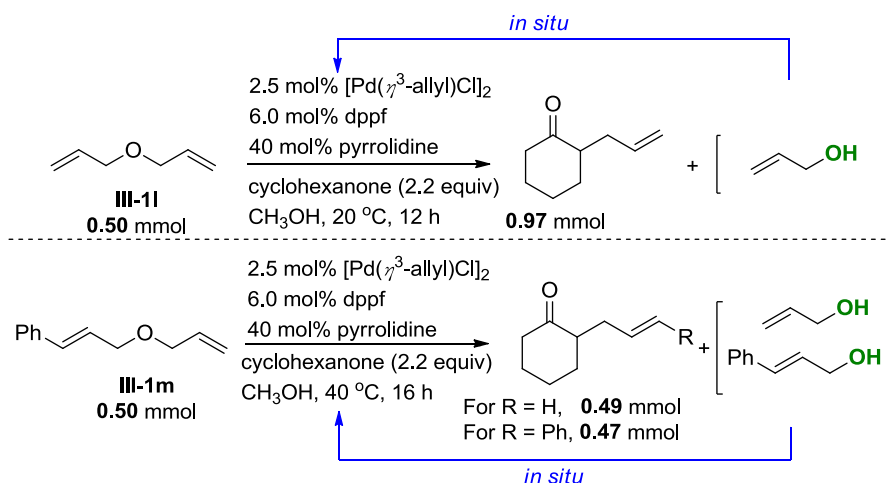
表 3-2 烯丙醇类底物扩展^a

Table 3-2 Substrate Scope of Allylic Alcohols^a



Entry	III-1	R ¹	R ²	R ³	t (h)	Yield (%) ^[b]
1	III-1b	H	H	H	8	93
2 ^[c]	III-1c	H	Me	H	12	94 (<i>E/Z</i> =11/1)
3 ^[c]	III-1d	H	-(CH ₂) ₃ -	H	24	57
4 ^[c]	III-1e	Me	Me	H	24	54
5 ^[c]	III-1f	H	Ph	Me	24	82
6	III-1a	H	Ph	H	12	97
7	III-1g	H	3-Me-C ₆ H ₄	H	12	98
8	III-1h	H	4-Me-C ₆ H ₄	H	12	99
9	III-1i	H	4-MeO-C ₆ H ₄	H	12	99
10	III-1j	H	4-Cl-C ₆ H ₄	H	12	98
11	III-1k	H	Ph	Ph	18	98

[a] 0.50 mmol of cyclohexanone, 0.55 mmol of allylic alcohols; [b] Isolated yields; [c] 40 mol% pyrrolidine, 40 °C.



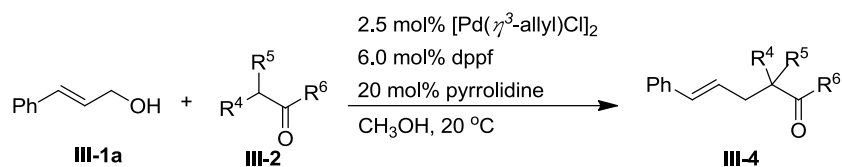
方案 3-2-2 原位产生的烯丙醇

Scheme 3-2-2 Allylic Alcohols Generated *In Situ*

不同取代基的醛和酮的拓展：从上面可以看出，本工作所设计的烯丙基取代反应，对于多种取代的烯丙醇都可以得到令人满意的结果。接下来，我们就考虑不同取代的醛和酮对反应的影响。

从表 3-3 看出，环戊酮和环己酮以很高的活性参与反应，并得到高的收率 (Entries 1 and 2)。相比而言，环庚酮因为较大些的位阻，直到 24 h 反应才完成，且只得到 52% 的中等收率。如果增加环庚酮的用量，反应也可较快的完成，且收率依然很高 (Entry 3)。若在环己酮的对位引入取代基，无论是惰性还是对酸或碱敏感的基团，均可在反应中以很高的活性与接近定量的收率得到目标产物 (Entries 4 - 6)。另外，对位取代基上连有裸露的羟基底物应用于反应，目标产物也可以接近定量的 97% 收率得到 (Entry 7)。如果将上述脂肪环状酮换成芳香环状酮，该亲核试剂在反应中也以非常高的活性高收率地得到产物 (Entry 8)。最后，我们考察了醛作为亲核试剂在该反应中的应用。可以看出，反应都可以顺利进行，反应的收率从中等到优异 (Entries 9 - 11)。

表 3-3 醛、酮的底物扩展^aTable 3-3 Different Ketones and Aldehydes^a



Entry	Ketones/Aldehydes	T / h	Yield / % ^[b]
1		10	92
2		12	97
3 ^[c]		24/12 ^[d]	52/97 ^[d]
4		12	98
5		12	95
6		12	98
7		12	97
8 ^[c]		24	92
9 ^[c]		24	66
10 ^[c]		24	70
11 ^[c]		18	92

[a] 0.50 mmol of ketones or aldehydes, 0.55 mmol of cinnamyl alcohol; [b] Isolated yields; [c] 40 mol% pyrrolidine, 40 °C; [d] 0.50 mmol of cinnamyl alcohol, 1.50 mmol of cycloheptanone, 40 °C, the yield is based on cinnamyl alcohol.

3.2.4 反应机理的探索与不对称研究

从上述实验结果可以看出，用我们的方法，烯丙醇可以在极其温和的条件下实现羰基化合物的烯丙基化。这个方法的重要性促使我们进一步的研究该反应的机理^[5-6]。我们用 DFT 理论计算的方法来研究烯丙醇在甲醇的帮助下发生 C-O 断裂的过程。实验结果显示惰性的 C-O 键很容易在甲醇溶剂中通过氢键作用发生断裂。当没有甲醇作用时，断裂的活化能非常之高。计算表明甲醇通过降低 C-O 键断裂的活化能和稳定生成的负离子，促进烯丙基钯中间体的形成。

为了比较烯丙基醇，烯丙基醚和烯丙基醋酸酯的反应活性，我们通过核磁和 GC-MS 来监测反应历程。从 Figure 3-1，可以看出反应活性如下：醚>醇>酯。数据表明，离去基团的化学性质对反应速率有很大影响。烯丙基醚和烯丙醇反应过程中都检测到烯丙基吡咯烷的形成。随着反应的进行，烯丙基吡咯烷完全转化为目标产物。但是，烯丙基醋酸酯，通常活性很高，反应 3 h 之后只得到 20% 目标产物和 80% 烯丙基吡咯烷。

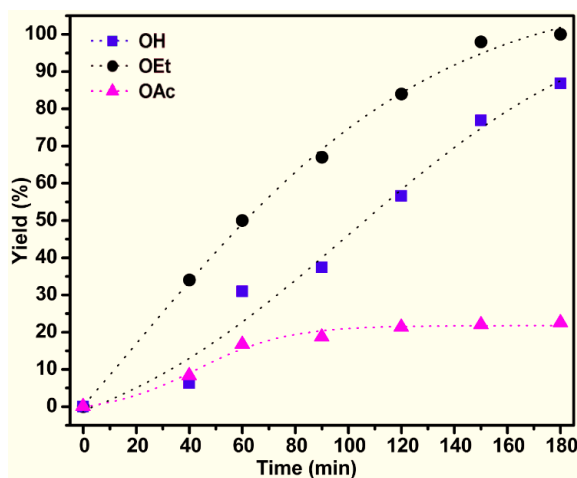


图 3-1 离去基团对反应产率的影响

Figure 3-1 The Effect of Leaving Groups (OH, OEt and OAc) on the Reaction Yields. Reactions of Substrates (0.50 mmol) with Cyclohexanone (1.50 mmol) Were Performed in 1.0 equiv Pyrrolidine Using 6.0 mol% dppf and 2.5 mol% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ in CD_3OD (2 mL).

从计算 C-O 断裂的能量来看，易离去基团并不利于目标产物的生成。反而促进了烯丙胺基化反应。我们假设原位生成的醋酸和吡咯烷反应，抑制了烯胺的生成，进而终止了反应。我们在反应体系中加入两当量的吡咯烷，反应很顺利进行。

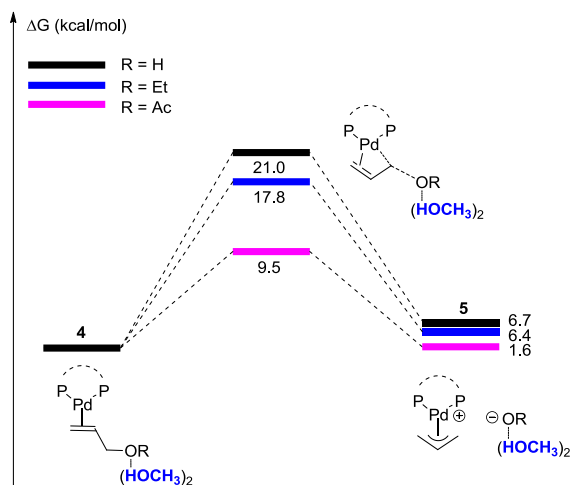
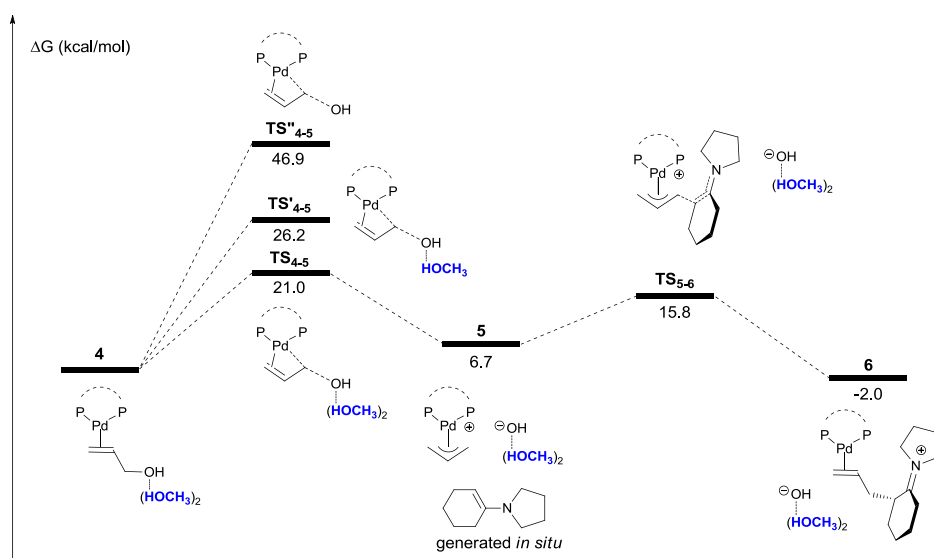


图 3-2 烯丙基醇、醚和醋酸酯形成烯丙基钯中间体的自由能变化

Figure 3-2 The Free Energy of Ionization Step of Allyl Alcohol, Allyl Ether and Allyl Acetate. The Ligand Was 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).



方案 3-2-3 钯催化环己酮的烯丙基烷基化反应的自由能曲线

Scheme 3-2-3 The Free Energy Profile of Pd-catalyzed Allylic Alkylation of Cyclohexanone with Allyl Alcohol. The Ligand Was 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).

我们接着计算了整个催化循环。如图 1，第一步是在甲醇的帮助下通过 $TS_{4,5}$ ，C-O 发生断裂形成烯丙基钯物种 **5**。原位生成的烯胺进攻烯丙基钯物种 **5**，形成亚胺 **6**。我们计算结果发现催化剂再生不需要生成 14VE Pd。而是通过底物把产物取代这种更温和方式进行。

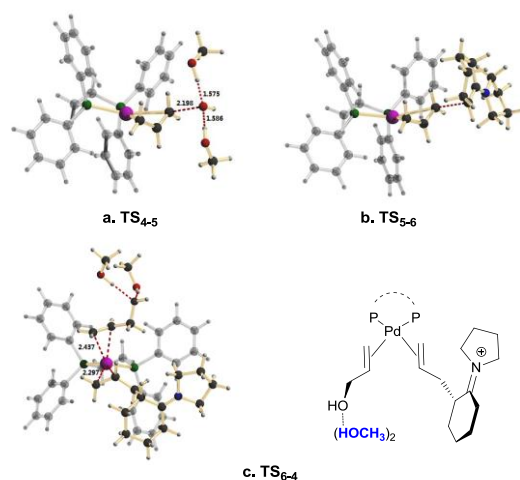
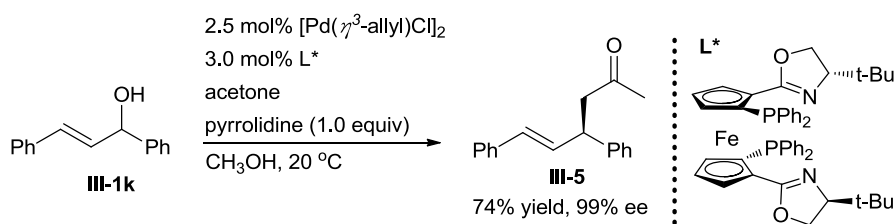


图 3-3 TS₄₋₅, TS₅₋₆, TS₆₋₄ 优化几何构型

Figure 3-3 The Free Energy of Ionization Step of Allyl Alcohol, Allyl Ether and Allyl Acetate. The Ligand Was 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).

不对称催化反应尝试： 在成功完成烯丙基醇参与的烯丙基取代反应，并对反应机理进行深入的讨论后，我们希望尝试不对称催化反应，并预期能取得满意的不对称催化效果。在前期不对称催化的基础上，我们依然以手性二茂铁 P,N-配体和 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ 为催化体系，进行 1,3-二苯基烯丙醇与丙酮的不对称催化反应 (Scheme 3)。令我们高兴的是，烷基化产物可以以 74% 的收率及 99% ee 高效得到。该产物是一个非常有用的有机合成中间体，可用于药物的高效合成之中。



方案 3-2-4 不对称转化

Scheme 3-2-4 Asymmetric Transformation

3.3 本章小结

本节主要介绍了基于烯丙醇的钯催化简单酮的烷基化反应。通过钯催化剂、吡咯烷共催化剂和甲醇溶剂的协同作用，在室温和不需要任何活化剂的条件下，取代

反应可以顺利进行。同时，我们也尝试了简单酮的不对称烯丙基化过程。通过使用手性二茂铁膦恶唑啉配体和 N-(1,3-二苯基-2-丙烯基)醇进行催化，完成丙酮的不对称烯丙基化反应，获得了很高的产率(74%)和极好的对映选择性(99% ee)。醇溶剂对形成烯丙基钯中间体起着关键的作用。

参考文献

- [1]. For reviews, see: (a) Tamaru, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647. (b) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179. (c) Szabó, K. J. *Synlett* **2006**, 811. (d) Bandini, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 994. (e) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467, and references therein.
- [2]. For other metal-catalyzed allylic substitution via allylic alcohols, see: Au: (a) Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1405. (b) Bandini, M.; Bottoni, A.; Chiarucci, M.; Cera, G.; Miscione, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20690. Ir: (c) Yamashita, Y.; Gopalarathnam, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7508. (d) Defieber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139. (e) Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8652. (f) Hamiton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 994. Pt: (g) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371. (h) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. (i) Das, K.; Shibuya, R.; Nakahara, Y.; Germain, N.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 150. (j) Shibuya, R.; Lin, L.; Nakahara, Y.; Mashima, K.; Ohshima, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4377.
- [3]. With activators, such as Lewis acid and protic acid, see: (a) Trost, B. M.; Quancard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314. (b) Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453. (c) Xu, L.-W.; Gao, G.; Gu, F.-L.; Sheng, H.; Li, L.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1441. (d) Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471. (e) Tao, Z.-L.; Zhang, W.-Q.; Chen, D.-F.; Adele, A.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9255. (f) Zhang, X.; Yang, Z.-P.; Liu, C.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3239. (g) Li, Y.-X.; Xuan, Q.-Q.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12536.
- [4]. With special ligands: (a) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.;

Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968. (b) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4085. (c) Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2595. (d) Piechaczyk, O.; Thoumazet, C.; Jean, Y.; Le Floch, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14306. (e) Usui, I.; Schmidt, S.; Keller, M.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1207. (f) Tao, Y.; Wang, B.; Wang, B.; Qu, L.; Qu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2726.

[5]. Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 09*, revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

[6]. For recent papers on mechanistic study: a) Kollmar, M.; Goldfuss, B.; Reggelin, M.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4913; b) Kollmar, M.; Steinhagen, H.; Janssen, J. P.; Goldfuss, B.; Malinovskaya, S. A.; Vazquez, J.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3103; c) Amatore, C.; Jutand, A.; Mensah, L.; Meyer, G.; Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1185; d) Piechaczyk, O.; Thoumazet, C.; Jean, Y.; Floch, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14306; e) Evans, L. A.; Fey, N.; Harvey, J. N.; Hose, D.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Owen-Smith, G. J. J.; Purdie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14471; f) Luliis, M. Z. D.; Watson, L. D.G.; Yudin, A. K.; Morris, R. H. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 54.

第四章 钯/铜协同催化 α -烷基取代的 α -氨基酸不对称合成

4.1 引言

发现新的反应、用新的试剂或者技术改善、提高已有的反应效率和选择性是合成化学的重要课题。进入 21 世纪，生态环境、资源及能源已成为人类社会可持续发展的关键问题。其中，传统的化学工业在为人类社会创造丰富多彩的物质生活的同时，也对生态环境造成了一定程度的污染。为此化学界在 20 世纪 90 年代提出了“绿色化学”这一新概念。环境友好有机合成工艺是绿色化学的主要发展方向，与有机合成研究所追求的发展高效、原子经济性和环境友好的物质转化新反应、新技术、新方法的目标一致。我国《中长期科技发展纲要》把“新物质的创造和转化”和“绿色化学”作为基础科学研究领域的重要内容，其将为化学工业可持续发展提供源头创新，为大宗化工产品下游产业绿色化提供技术支撑，为低碳经济建设提供重要保障。其中，1) 发展新型的、高效的催化剂，与反应的化学、区域、立体选择性息息相关，是实现原子经济性转化的重要途径。目前，由合成化学工业提供的化学产品超过 80% 是通过催化过程产生的，而其中的核心问题就是新型催化剂。有机合成化学家在新世纪将面临新的挑战与机遇；2) 发明和发展新反应是解决合成工艺中反应经济性，包括原子经济性、步骤经济性（即用尽可能少的步骤）和氧化还原经济性的根本途径。

协同催化由于其可以实现单催化方式很难或者实现不了的化学转变而得到合成化学家的广泛关注。因此，该策略不仅可以大大促进新反应的发现，也可以改善已有反应的反应活性、效率和选择性（化学选择性、区域选择性和立体选择性）。建立已久的金属催化不对称反应始终是有机合成中强有力的工具，因此协同双金属催化策略有以下几方面潜在优势：（1）协同双金属催化将可以实现单金属催化方式很难或实现不了的化学转变，进而开发出一系列全新的不对称反应；（2）可以直接调用大量的已经开发或者商业在售的手性配体或金属催化剂，节省了前期手性配体及金

属催化剂的设计与制备。该策略充分利用了前人工作的经验与智慧，加快了新反应的开发进程；(3) 通过两种手性金属催化剂的任意组合可以构建一个庞大的双金属催化剂库，利用组合化学的方法有利于目标反应的优化，找到最有效的催化剂体系。所以，有必要开发更多新型的分子间手性双金属催化体系，发现更多新的不对称催化反应，并开拓更多基于双金属策略的不对称催化技术的应用，这不仅具有重要的理论研究意义，还能够创造更大的社会效益（图 1）。

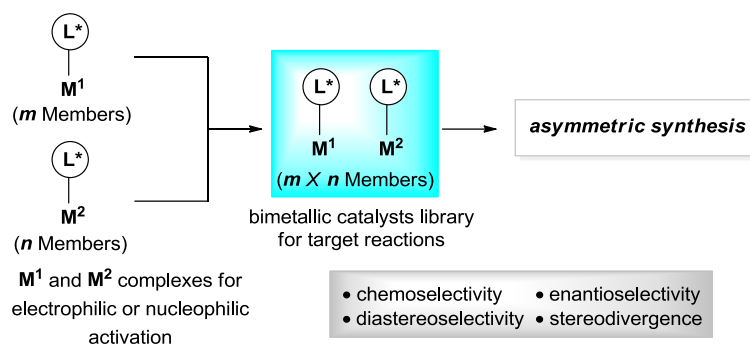


图 4-1 协同双金属催化

Figure 4-1 The Concept of Bimetal Catalysts

协同催化通过两种催化剂分别活化亲核试剂和亲电试剂的策略可以实现单活化方式实现不了或很难实现的化学转变，并逐渐成为化学家研究的重要课题。在这一领域，我国的有机化学家做出了很多的贡献。早在 2008 年，由丁奎岭和范青华主编的《不对称催化新概念与新方法》一书中就重点介绍了不对称双活化的概念及其应用发展。随后，云南大学的邵志会教授、华东师范大学的周剑教授、上海有机所的游书力研究员、中国科学技术大学的龚流柱教授等知名学者对这一领域知识内容进行综述介绍。目前协同催化的研究主要集中在过渡金属和有机协同催化体系的开发，实现了一系列不对称有机反应。中国科学技术大学龚小组与京都大学 Takemoto 小组几乎同时报道了首例金属（钯）与手性相转移催化剂协同催化的甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应。最近，中国科学技术大学的龚小组、上海交通大学的张小组、北京化学研究所的罗小组，南方科技大学的刘小组等在金属与小分子协同催化方面的研究极大的丰富了该领域的研究内容。然而，协同双金属催化的研究却非常少。有机催化剂和金属催化剂在活化方式上有重要区别：以有机小分子为催化剂的有机

催化理论最近获得了飞速的发展，开发了一系列新的官能团（醛、酮、亚胺和酯等）参与的不对称反应。建立已久的过渡金属催化方式始终是有机合成中强有力的工具，其显著特征是：可以活化惰性的化学键（碳卤键、碳氢键和碳氧键等）。因此，两种手性金属催化剂的结合也将能够开发出一系列新的化学反应^[1]。然而，关于双手性金属催化剂的研究到目前为止仅有两例。考虑到该策略的显著优点，所以有必要开发更多新型的分子间手性双金属催化体系，发现更多新的不对称催化反应，并开拓更多基于双金属策略的不对称催化技术的应用。

钯催化烯丙基烷基化反应是一个可靠用于构建 C-C 键的合成方法，已经被广泛用于合成具有重要生物活性的分子。自从 Tsuji 报道了首例通过计量的烯丙基钯配合物和碳亲核试剂构建 C-C 键的反应之后，研究主要围绕：拓展亲核试剂的种类以及开发手性配体用于不对称合成。但烯丙基取代反应依然存在问题，具体如下：（1）反应效率低，催化剂用量普遍在 1 mol% 及以上，由于催化剂和配体的价格普遍偏高以及贵金属残留等问题很难满足工业化要求；（2）亲核试剂种类少，主要局限于“软”亲核试剂，限制了该反应的应用范围；（3）前手性亲核试剂的立体控制较难，由于参与立体控制的手性配体与前手性亲核试剂距离较远，使得反应的立体选择性较难实现。考虑到协同双金属催化体系在反应动力学和热力学方面的巨大优势，我们想将该策略应用于烯丙基取代反应去解决其反应活性、反应效率、亲核试剂种类和前手性亲核试剂的立体控制等问题。我们所依托的研究小组自 2003 年以来一直致力于协同催化体系的开发，特别是金属钯与有机小分子协同催化，并将其应用于烯丙基取代反应中取得了一系列原创性的研究成果。最近，通过金属钯催化剂、小分子胺催化剂和含有氢键作用的醇溶剂的协同作用，我们成功将含有难离去基团的烯丙基胺、烯丙基醚和烯丙醇用于简单酮的烯丙基化反应。但是，有机小分子活化的底物主要集中于含有特定官能团（醛、酮、亚胺和酯等）的前亲核试剂，限制了该反应在构建具有重要生物活性手性骨架的能力。我们设想通过在钯催化的烯丙基取代反应体系中引入第二组分的金属催化剂来完成一系列的转化从而实现 α -氨基酸和多肽的不对称烯丙基化反应。此外，在金属催化领域，手性铜络合物广泛用于制备铜亚

甲胺叶立德并用于不对称环加成反应中。因此，基于我们对金属钯与小分子协同催化的认识以及深入理解铜络合物与钯络合物为基础，兼顾两类催化剂的兼容性和协同性，本论文设想以烯丙基醋酸酯和醛亚胺希夫碱为原料，通过组建双金属催化剂库和高通量筛选；钯催化烯丙基醋酸酯发生氧化加成生成亲电的烯丙基钯中间体，同时铜催化醛亚胺希夫碱生成具有亲核性的铜甲亚胺叶立德。接着亲核试剂进攻亲电试剂从而高立体选择性合成 α -单取代- α -氨基酸酯。同时，该方法也可以对多肽结构进行立体选择性修饰。该课题的成功实施不仅提供了一种直接和方便的方法制备用于生物医药研究的各种各样的光学纯氨基酸和多肽，也拓宽了单金属催化剂在反应开发上的不足 (Figure 4-2)。

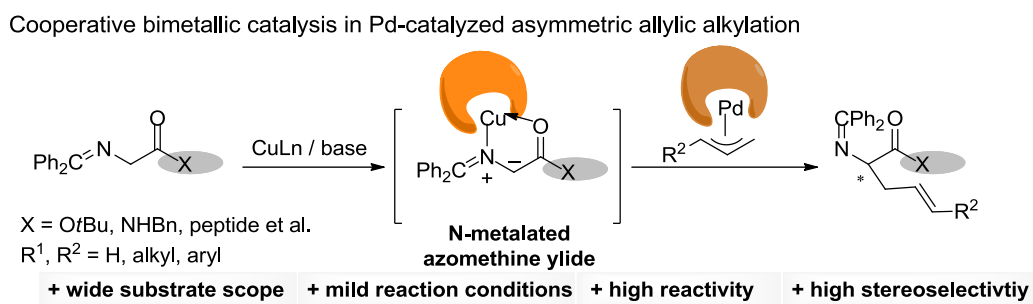
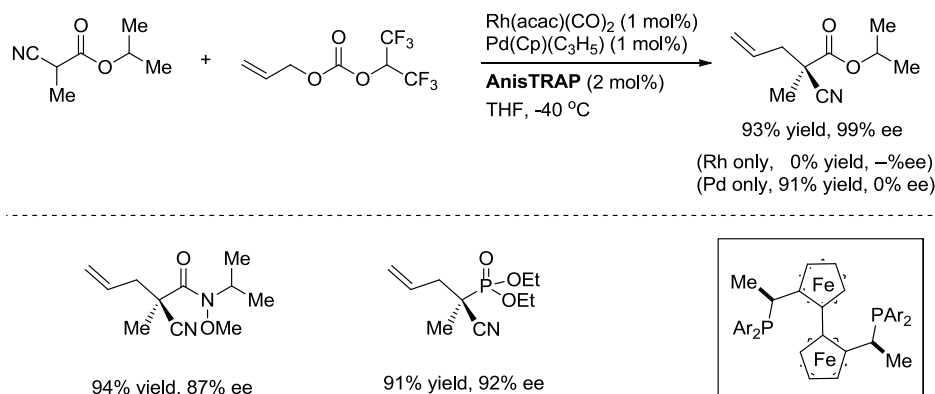


图 4-2 分子间双金属催化模式
 Figure 4-2 Inter-Bimetallic Catalysts

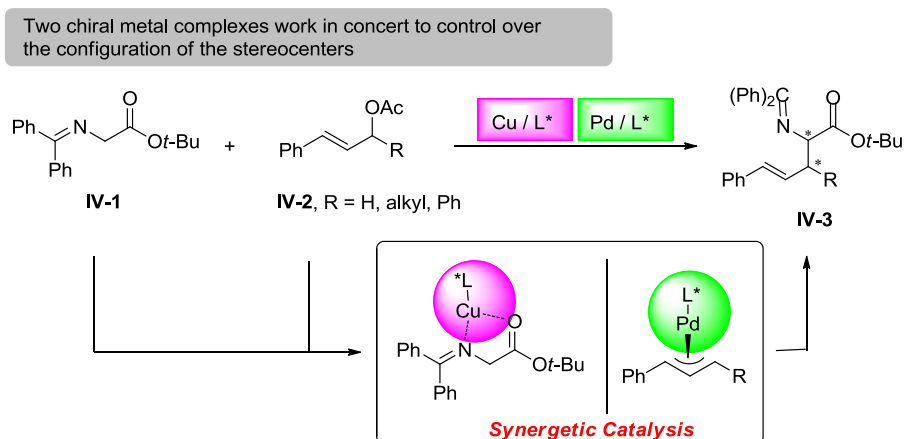
一个较早的双金属反应的例子是 2001 年 Ito 小组报道的 Rh 与 Pd 协同催化的 α -氰基羰基化合物的立体选择性的烯丙基化反应^[2]。手性 Rh 跟氰基配位形成铑烯醇物种。同时烯丙基碳酸酯跟金属钯氧化加成脱羧形成 π -烯丙基钯中间体。两个催化循环结合实现铑烯醇物种进攻 π -烯丙基钯中间体，立体选择性的实现酯、酰胺和磷脂的烯丙基化 (Scheme 4-1-1)。



方案 4-1-1 分子间双金属催化模式用于活化氰基的不对称烯丙基化反应

Scheme 4-1-1 Inter-Bimetallic Catalysts for Enantioselective Allylation of Activated Nitriles

钯催化的烯丙基取代反应通常通过合适的配体在烯丙基底物上引入手性中心。如何控制前手性亲核试剂的立体选择性尤其困难^[3-6]。这是由于前手性亲核试剂离手性金属络合物相对于烯丙基较远，难以有效的手性传递。目前，许多小组开展了相关的工作。比如，通过设计合理的配体^[3]，使用手性反离子策略^[4]，相转移催化剂^[5]和烯丙基脱羧偶联^[6]实现前手性亲核试剂的不对称烯丙基化反应。在此，我们想通过一种新的、有效的分子间双金属的协同催化策略，即配体修饰的 Cu 催化剂活化甘氨酸衍生物和配体修饰的 Pd 催化剂活化烯丙基底物，实现前手性底物的不对称烯丙基化反应 (Scheme 4-1-2)。



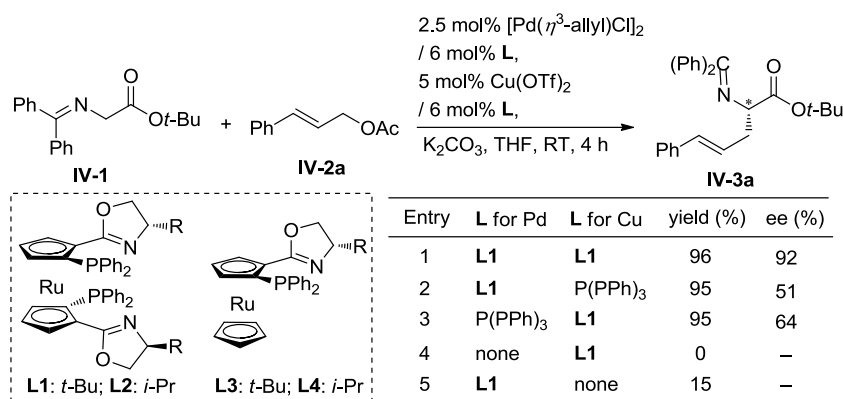
方案 4-1-2 分子间双金属催化模式用于氨基酸衍生物的不对称烯丙基化

Scheme 4-1-2 Inter-Bimetallic Catalyst Strategy (Pd/Cu) for the Asymmetric Allylation of Amino Acid Derivatives

4.2 分子间双金属钯/铜协同催化的烯丙基取代反应研究

4.2.1 初步尝试

为了考察双金属催化体系的有效性，我们选择 Cu/L1+Pd/L1 和 Cu/L2+Pd/L2 用于甘氨酸衍生物的烯丙基化 (Scheme 4-2-1)。十分幸运的是，该反应分别获得了 96% 的产率，92% 的立体选择性和 95% 的产率，51% 的立体选择性。同时，对比试验表明：Cu 催化剂的使用显著提高了亲核试剂的反应活性 (Entries 1-3 vs entry 5)；Pd 催化剂的加入是必不可少的。这样的催化效果激励我们进行下一步更加细微的条件优化。



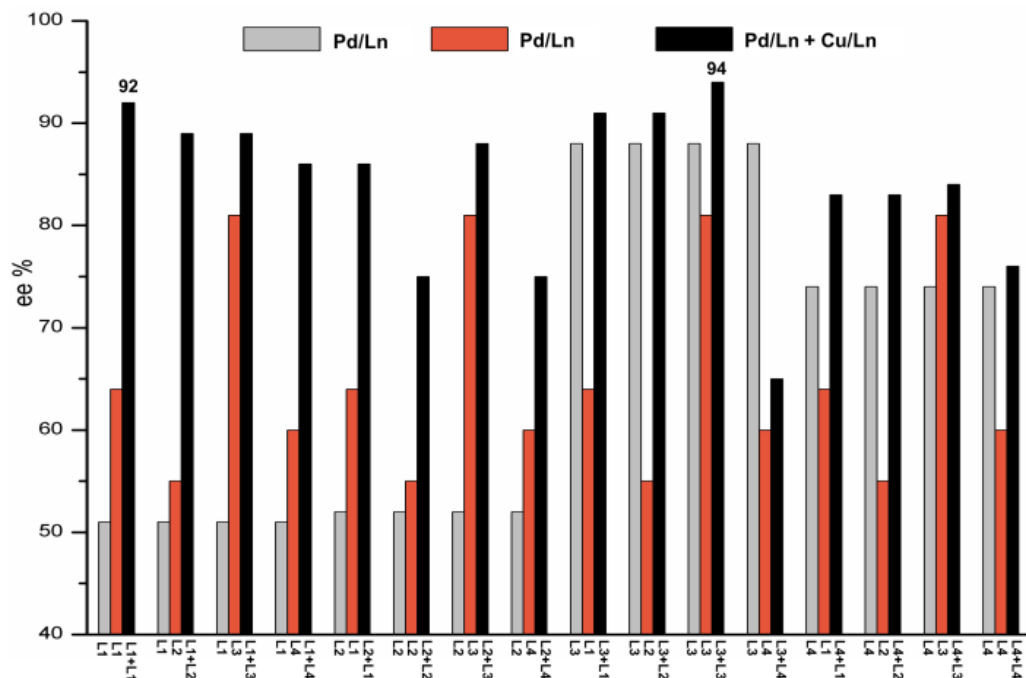
方案 4-2-1 初步尝试

Scheme 4-2-1 Initial Experiments

4.2.2 通过组合化学的方式进行条件优化^[7]

通过将 Pd 和 Cu 催化剂前体与四种 P,N 茂型手性配体结合，可以原位制备 4 种 Pd 催化剂和 4 种 Cu 催化剂。随意选择一种 Pd 催化剂和另一种 Cu 催化剂可以组合成 16 种分子间双金属催化体系。为了更好地验证分子间双金属催化策略中两边都采用手性条件能提高反应的对映选择性的设想，铜和钯两种金属催化剂再分别与三苯基膦配位形成非手性的催化剂，将两种催化剂与之前的 8 种共同进行筛选，可以得到 24 种不对称催化反应的结果。将不同的催化剂组合进行催化反应所得到的筛选结果如图 4-3 所示。实验结果显示：当铜和钯两种金属所用的配体均为二茂钌单边叔丁基

基 P,N 配体 (L3) 时, 取得的 ee 值为 94%。



1	L2	L2	K ₂ CO ₃	20	4	98	94
2	L2	L2	K ₂ CO ₃	-10	12	NR	ND
3	L2	L2	Cs ₂ CO ₃	-10	12	98	97

[a] Conditions: **IV-1** (0.25 mmol), **IV-2a** (1.1 equiv), CuL* (5 mol%), PdL* (5 mol%), base (1.0 equiv), THF (2 mL); [b] Isolated yield; [c] The ee values were determined by HPLC using chiral columns. NR = not reaction, ND = not determined.

为了改善该反应的立体选择性，我们进一步降低了反应温度 (Table 4-1)。结果发现反应基本不能进行。这可能是由于 K₂CO₃ 在有机溶剂中的溶解性较差，特别是在低温条件下溶解性会进一步降低。当碱性和溶解性较强的 Cs₂CO₃ 代替 K₂CO₃ 时，反应顺利进行，并获得 98% ee。综合各方面因素，我们最终选择以下条件为最优条件：以一当量碳酸铯作为碱，以 THF 为溶剂，以 **L3** 作为配体，在 -10 °C 条件下反应 12 小时。

4.2.3 底物拓展

在最优条件的基础上，我们对烯丙基亲电底物的适用范围进行了考察 (Table 4-2)。表中所有烯丙基底物都可以顺利发生反应，几乎定量的得到取代产物，最高获得了 99.3% ee。苯环上的取代基电性对目标产物的反应活性和立体选择性影响很小。相对来说，邻位取代的底物更容易获得较高的立体选择性；

Table 4-2 底物范围^a
Table 4-2 Substrates Scope^a

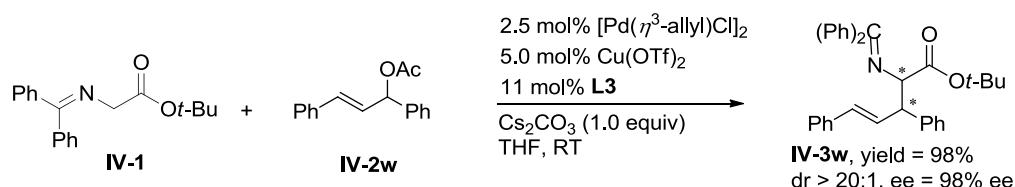
Entry	2	Yield [%] ^[b] ee [%] ^[c]
1	IV-2a (R = H)	98% yield, 97% ee
2	IV-2b (R = Me)	96% yield, 99.1% ee
3	IV-2c (R = F)	97% yield, 99.3% ee
4	IV-2d (R = Cl)	98% yield, 99% ee
5	IV-2e (R = Me)	95% yield, 97% ee
6	IV-2f (R = F)	94% yield, 96% ee
7	IV-2g (R = Cl)	97% yield, 97% ee
8	IV-2h (R = Me)	96% yield, 94% ee
9	IV-2i (R = OMe)	97% yield, 98% ee
10	IV-2j (R = F)	96% yield, 97% ee
11	IV-2k (R = Cl)	97% yield, 98% ee
12	IV-2l (R = CF ₃)	96% yield, 98% ee
13	IV-2m	95% yield, 96% ee
14	IV-2n	98% yield, 99% ee
15 ^[d]	IV-2o	96% yield, 94% ee
16	IV-2p	97% yield, 98% ee
17	IV-2q	92% yield, 95% ee
18	IV-2r	90% yield, 97% ee
19	IV-2s	98% yield, 98% ee
20 ^[e]	IV-2t	95% yield, 96% ee

[a] Under standard reaction conditions; [b] Isolated yields; [c] The ee values were determined by HPLC using chiral columns; [d] at 20 °C; [e] 18 h.

间位和对位的取代基对反应的立体选择性影响较小。芳香杂环取代的底物也可以应用于该催化体系，并获得了较高的产率和很好的立体选择性。令人兴奋的是，简单的丙烯酸酯也成功用于该反应，获得了 98% 的产率和 98% 的立体选择性。此外，手性消旋的支链烯丙基底物同样适用于分子间双金属协同催化体系，取得了几乎不

变的反应效果。

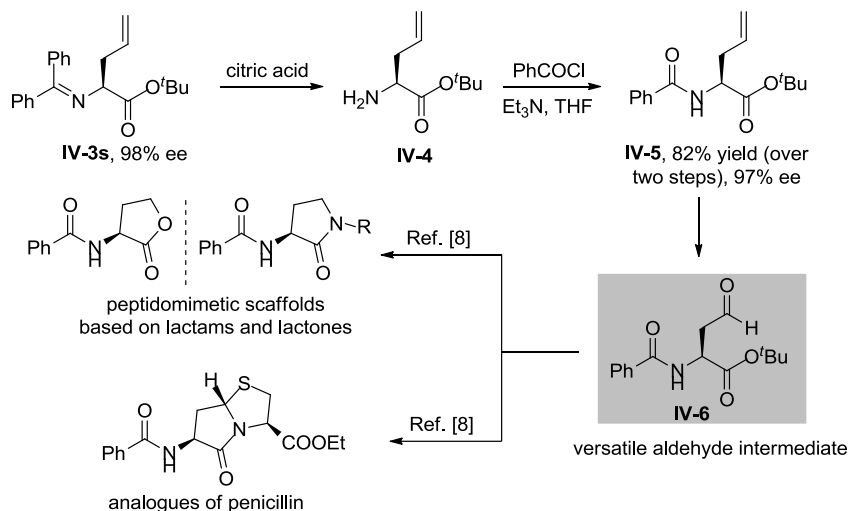
考虑到分子间双金属催化体系具有很高的催化活性，因此我们将该催化体系用于对称的 1,3-二苯基取代的烯丙基底物 (Scheme 4-2-2)。该原料几乎定量的转化为目标产物，并获得了 >20:1 的非对映选择性和 98% 的立体选择性。



方案 4-2-2 分子间双金属催化体系用于对称的双取代烯丙基底物

Scheme 4-2-2 Inter-Bimetallic Catalysis for the Asymmetric Allylation of Glycine Derivatives with Symmetrical Allylic Acetates

α -烯丙基化的氨基酸是一类重要的合成子。将反应的产物 **IV-3s** 经过简单的水解，乙酰化和臭氧氧化制备醛 **IV-6**。中间体 **IV-6** 是一类很稳定、易衍生的合成中间体。它可以用于含有五元环内酯和内酰胺结构的多肽，也可以用于盘尼西林类似物的合成 (Scheme 4-2-3)^[8]。



方案 4-2-3 产物的合成转化

Scheme 4-2-3 Synthetic Utility of Methodology

4.3 本章小结

本节介绍了 $\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 双金属催化体系的开发,并将其用于非天然 α -烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成中。

(1) 相对于单活化模式,双金属协同催化体系在反应活性和立体选择性等方面表现明显优越。(2) 可以用于含有连续手性中心骨架的构建,填补了相转移催化方法的不足。(3) 在该催化体系下,大部分底物都可以几乎定量转化和获得>98%的对映选择性。我们认为这类高效的双金属催化剂体系对于很多不对称反应都具有借鉴意义,特别是活性较低或者很难获得很好立体选择性的反应。

参考文献

- [1]. Li, K.; Yang, G.; Liu, Y.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 749-759.
- [2]. Sawamura, M.; Sudoh, M.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3309.
- [3]. a) Hayashi, T.; Kanehira, K.; Hagihara, T.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113; b) Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879; c) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759; d) You, S.-L.; Zhu, X.-Z.; Luo, Y.-M.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471; e) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 473; f) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 590.
- [4]. Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.
- [5]. a) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329; b) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418.
- [6]. a) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; b) Seto, M.; Roizen, J. L.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6873; c) Korch, K. M.; Eidamshaus, C.; Behenna, D. C.; Nam, S.; Horne, D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 179.
- [7]. (a) Shimizu, K. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885; (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1335; (c) Ding, K. *Chem. Comm.* **2008**, 909.
- [8]. (a) Matagne, A.; Dubus, A.; Galleni, M.; Frère, J.-M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 1. (b) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. Non β -lactam analogues of penicillins and cephalosporins, Lukacs, G.; Ohno, M., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1990**, 727-794. See a review: (c) Ma, J.-A. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4426; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290; also see ref. [5].

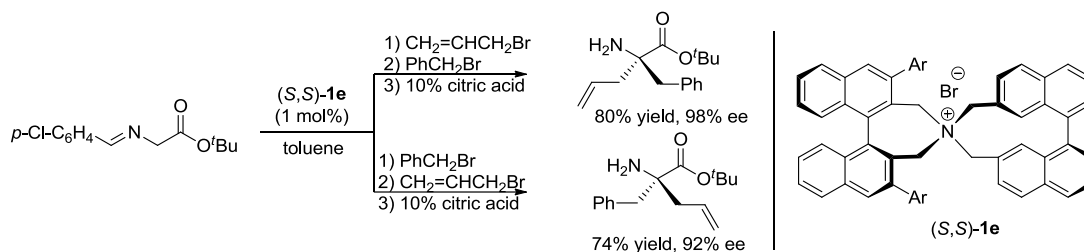
第五章 钯/铜催化剂用于 α,α -双取代 α -氨基酸的不对称合成

5.1 引言

光学纯的 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸具有独特的稳定性和三维空间结构，因此在多肽结构中能够产生重要的构象限制^[1]。药物学家在多肽药物的开发设计过程中往往通过多肽结构中引入 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸用于澄清酶催化机理和有效筛选和优化多肽药物的先导化合物^[2]。因此有效合成光学纯的 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸或者在多肽中立体选择性的构建非编码的 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸得到了化学家和药物学家的广泛关注^[1-3]。在 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸的合成方法中，钯催化的醛亚胺希夫碱的不对称烯丙基化反应是一个非常诱人且强有力的方法，然而到目前为止，依然是一个挑战^[4-6]。在多肽合成中，虽然通过传统的偶联方法可以构建各种新颖的多肽^[7]，最近多肽修饰成为了一个必不可少、灵活的合成方法用于非蛋白多肽的制备^[8]。尽管在合成多肽方面取得了很大进展，但是在多肽结构上立体选择性的构建 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸尤其是不改变多肽结构上已有的立体化学的方法极少^[9]。因此，为了提高反应的原子、步骤经济性、反应的立体选择性，有必要发展一种从简单易得的起始原料出发高效、高度化学和立体选择性合成 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸，进而对多肽结构进行立体选择性修饰的不对称合成新方法。这种直接对氨基酸和小分子多肽进行修饰的方法充分利用了自然界已存在的结构，它提供了一种直接和方便的方法制备用于生物医药研究的各种各样的光学纯氨基酸和多肽，将具有重要的科学意义和应用价值。

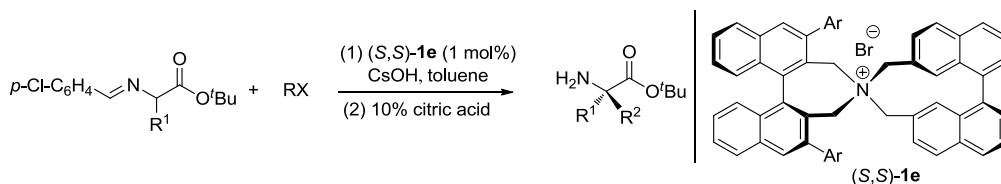
其中，相转移催化在构建手性四取代的氨基酸方面做出了很大贡献。Maruoka^[10]最开始报道了一篇通过相转移催化的方法实现了醛亚胺希夫碱的不对称双烷基化反应 (Scheme 5-1-1)。通过改变卤素取代的烷基化试剂的添加顺序，可以获得两种构型相反的产物。从该结果可以看出，产物的立体选择性是由最后一步的烷基化反应

决定的。因此，该课题组直接通过相转移催化实现 α -取代的氨基酸的不对称烷基化反应 (Scheme 5-1-2)。



方案 5-1-1 甘氨酸醛亚胺希夫碱的不对称双烷基化反应

Scheme 5-1-1 Asymmetric Double Alkylations of Aldimine Schiff Base Through PTC

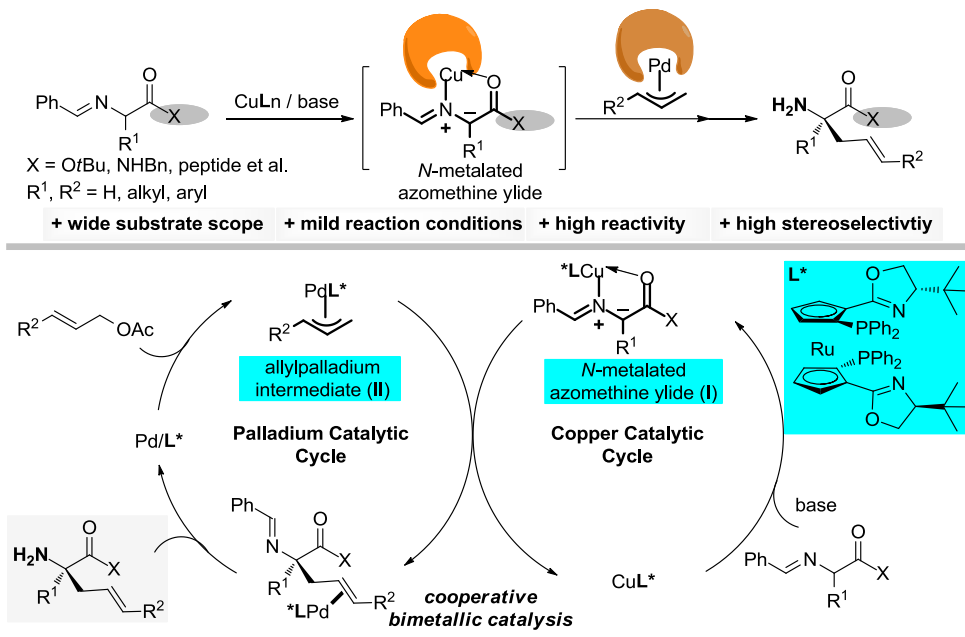


方案 5-1-2 丙氨酸醛亚胺希夫碱的不对称烷基化反应

Scheme 5-1-2 Asymmetric Alkylations of Aldimine Schiff Base Derived from the Corresponding Amino Acids Through PTC

在此，我们开发了一种分子间双金属协同催化的方法用于构建含有四取代手性碳的氨基酸结构 (Scheme 5-1-3)。通过使用二茂钯 P,N 噁唑啉配体配位的 Pd 和 Cu 催化剂的协同作用，我们合成了一系列含有四取代手性碳的氨基酸结构。这种分子间双金属催化的优点如下：1) 两种金属的使用，可以明显提高反应活性，只需要使用弱碱就可以顺利完成反应；2) 避免了卤代有机物的使用；3) 均相条件下，官能团的兼容性更好；4) 可以实现连续手性中心的合成，这是相转移催化方法难以实现的。

Cooperative bimetallic catalysis in Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation



方案 5-1-3 分子间双金属催化体系用于合成四取代的氨基酸

Scheme 5-1-3 Inter-Bimetallic Catalysis Strategy for the Synthesis of the α,α -Dialkylated Amino Acid5.2 α,α -双取代 α -氨基酸的不对称合成研究

5.2.1 底物拓展

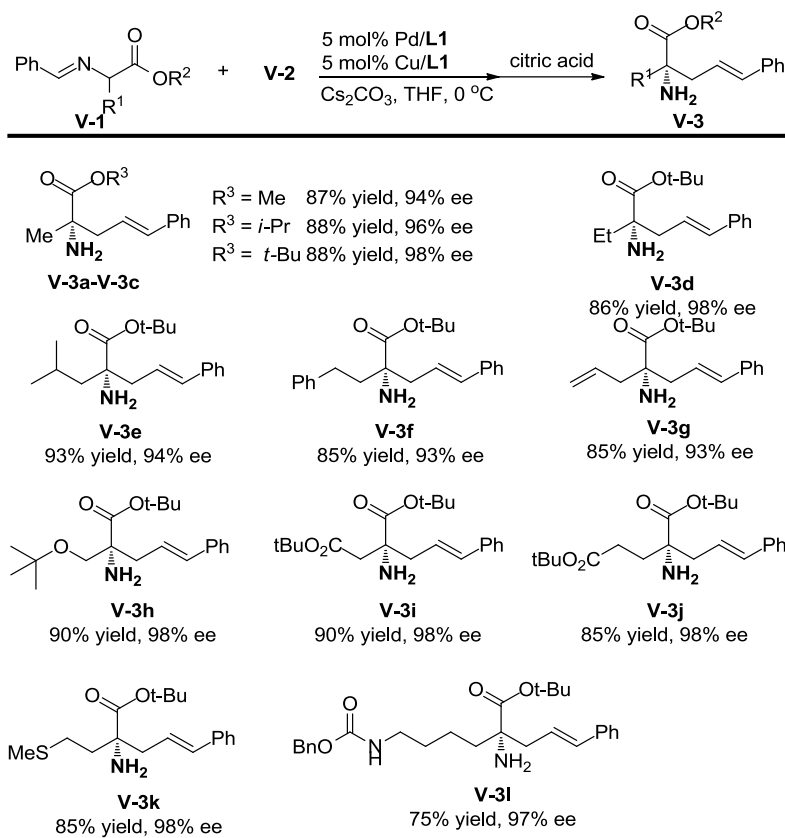
考虑到之前利用分子间 Pd/Cu 手性催化剂成功实现了甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应，在此我们直接将该催化体系用于丙氨酸衍生的希夫碱的不对称烯丙基化反应。幸运的是，该反应几乎完全转化为取代产物，并取得了高达 98% ee 的产物。

我们直接利用该催化体系用于考察氨基酸的底物适用范围，如表 5-1 所示。当氨基酸甲酯代替氨基酸叔丁酯时，反应的产率有所提高，但立体选择性下降到 96% ee (**V-3a**, **V-3b**, and **V3c**)。乙基取代的氨基酸叔丁酯也同样适用于该反应条件，取得了较高的产率和中等的立体选择性 (**V-3e**)。除了苯丙氨酸衍生的亲核试剂获得了中等的立体选择性，亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、蛋氨酸和烯丙基取代的氨基酸希夫碱

通过此策略都可以顺利实现烷基化反应，获得优秀的产率 (**V-3e-V3l**)。

表 5-1 不同种类的氨基酸 ^{a,b,c}

Table 5-1 Substrate Scope ^{a,b,c}



[a] Under standard reaction conditions; [b] Isolated yields; [c] The ee values were determined by HPLC using chiral columns.

接下来，我们使用丙氨酸衍生的醛亚胺希夫碱作为亲核试剂来考察烯丙基底物的适用性。从表 5-2 可以看出，该双金属协同催化体系对烯丙基底物具有很好的兼容性。比如，芳环上取代基的位置和电性或者芳香杂环取代的烯丙基底物都可以以很高的反应活性生成目标产物。对位 Cl、CF₃、F、OMe、2,4-2Me、3,5-2Cl 取代的芳基烯丙基底物几乎获得了单一的构型。 α 和 β 萘取代的烯丙基底物也获得了 >99% 的立体选择性。

表 5-2 烯丙基底物 (I)^a

Table 5-2 Substrate Scope (I)^a

Entry	IV-4	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1		88%	98%
2		78%	97%
3		81%	98%
4		85%	97%
5		80%	>99%
6		89%	97%
7		80%	>99%
8		76%	99%
9		75%	99%
10		82%	99%
11		65%	96%

[a] Under standard reaction conditions; [b] Isolated yields; [c] The ee values were determined by HPLC using chiral columns.

表 5-2 烯丙基底物 (II)^a

Table 5-2 Substrate Scope (II)^a

Entry	V-4	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
12		72%	99%
13		64%	>99%
14		86%	98%
15		72%	>99%
16		77%	>99%

[a] Under standard reaction conditions; [b] Isolated yields; [c] The ee values were determined by HPLC

using chiral columns.

5.2.2 不对称双烯丙基化反应

因为希夫碱醛亚胺很容易通过甘氨酸制备，所以直接在希夫碱立体选择性的引入两个不同的烯丙基底物将提供一个非常也具有诱惑力且强有力的策略合成结构多样化的 α,α -偕烷基- α -氨基酸。很幸运，通过双金属协同催化体系可以很方便实现一锅法不对称双烷基化反应。

表 5-3 一锅法不对称双烷基化反应^a

Table 5-3 One-Pot Asymmetric Double Alkylation^a

V-1j: R = Me
V-1k: R = *t*-Bu

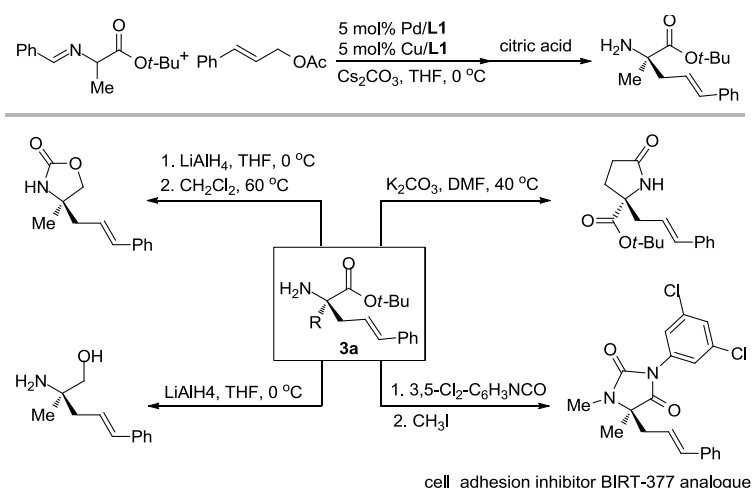
V-5

Entry	R	R'	R''	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	Me	H	C ₆ H ₅	75%	95%
2	<i>t</i> -Bu	H	C ₆ H ₅	68%	99%
3	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	63%	97%

[a] Under standard reaction conditions; [b] Isolated yields; [c] The ee values were determined by HPLC using chiral columns.

5.2.3 产物的不对称转化

这种高效构建季碳手性中心的方法可以用于含有季碳中心骨架结构的合成。比如，谷氨酸衍生的产物在碱性条件下很容易关环构建含有季碳手性中心的内酰胺骨架。该方法还可以用于细胞粘附分子 BIRT-377 类似物的合成。该类分子是一种用于分子间黏附分子 (ICAM-1) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 的潜在的抑制剂。氨基酯在碳酸钠的作用下跟 3,5-二氯异氰酸酯关环制得关环产物。然后用双三甲基硅胺基锂拔氢跟碘甲烷发生取代反应得到 BIRT-377 类似物^[11]。



方案 5-2-1 产物的合成转化

Scheme 5-2-1 Synthetic Utility of Methodology

5.3 本章小结

本节中介绍了将 $\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 双金属催化体系用于非天然 α,α -烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成中。(1) 在零度条件下和四氢呋喃作为溶剂, 反应 12 h, 大部分醛亚胺希夫碱和烯丙基底物都可以以高产率及优秀的对映选择性得到目标产物。(2) 在该催化体系下, 在希夫碱底物上立体选择性的引入两个不同的烯丙基, 直接用于合成结构多样化的 α,α -偕烷基- α -氨基酸, “一锅法”操作简单, 反应高效。(3) 这种高效构建季碳手性中心的方法可以用于细胞粘附分子 BIRT-377 类似物的合成。该类分子是一种用于分子间黏附分子 (ICAM-1) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 的潜在的抑制剂。

参考文献

- [1]. (a) *Non-natural Amino Acids: Methods and Protocols*; Pollegioni, L., Servi, S., Eds.; Springer: New York, **2012**; pp 1–249. (b) Ager, D. J. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*; Hughes, A. B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**; Vol. 1, pp 495–526. (c) Feytens, D.; Cescato, R.; Reubi, J. C.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3397. (d) Castro, T. G.; Micaêlo N. M. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 9861. (e) Walensky, L. D.; Bird, G. H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6275.
- [2]. (a) Balaram, P. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845. (b) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. (c) Kotha, S.; Lahiri, K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 849. (d) Vagner, J.; Qu, H. C.; Hruba, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292. (e) Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099.
- [3]. For selected reviews, see: (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *17*, 4584. (b) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406. (c) Mosey, R. A.; Fisk, J. S.; Tepe, J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755. (d) Noisier, A. F. M.; Brimble, M. A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775. (e) Metz, A. E.; Kozłowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1.
- [4]. For selected reviews, see: (a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395; (b) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203; (c) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336; (d) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 1641. (e) J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476; (f) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258; (g) J. D. Weaver, A. Recio, A. J. Grenning, J. A. Tunge, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846; (h) Oliver, S.; Evans, P. A. *Synthesis* **2013**, *45*, 3179. (i) M. P. Carroll, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819; (j) N. A. Butt, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7929. (k) N. A. Butt, G. Yang, W. Zhang, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2683.
- [5]. The PTC-mediated reaction with aldimine Schiff base, see: (a) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2007**, *46*, 4222. (c) Shirakawa, S.;

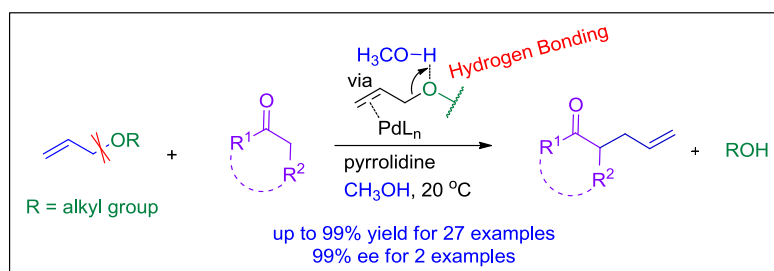
- Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312. (d) Maruoka, K. Ed. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.
- [6]. Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418.
- [7]. (a) Gross, E.; Meienhofer, J. *The Peptides. Analysis, Synthesis, Biology*, Academic, New York, 1981. (b) Stewart, J. M.; Young, J. D. *Solid Phase Peptide Synthesis* Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984.
- [8]. (a) O'Donnell, M. J.; Zhou, C.; Scott, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6070. (b) Zhao, L.; Baslé, O.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4106. (c) Chalker, J. M.; Wood, C. S. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16346. (d) Huang, R.; Holbert, M. A.; Tarrant, M. K.; Curtet, S.; Colquhoun, D. R.; Dancy, B. M.; Dancy, B. C.; Hwang, Y.; Tang, Y.; Meeth, K.; Marmorstein, R.; Cole, R. N.; Khochbin, S.; Cole, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9986. (e) Chan, A. O.-Y.; Ho, C.-M.; Chong, H.-C.; Leung, Y.-C.; Huang, J.-S.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2589. (f) Abbas, A.; Xing, B.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7491. (g) Gong, W.; Zhang, G.; Liu, T.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940. (h) Noisier, A. F. M.; García, J.; Ionuț, I. A.; Albericio, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 314. (i) McCarver, S. J.; Qiao, J. X.; Carpenter, J.; Borzilleri, R. M.; Poss, M. A.; Eastgate, M. D.; Miller, M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 728.
- [9]. (a) Ooi, T.; Tayama, E.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 579. (b) Maruoka, K.; Tayama, E.; Ooi, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5824. (c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
- [10]. (a) Ooi, T.; Arimura, Y.; Hiraiwa, Y.; Yuan, L.M.; Kano, T.; Inoue, T.; Matsumoto, J., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228. (b) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551. (c) Ooi, T.; Tayama, E.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 579. (d) Maruoka, K.; Tayama, E.; Ooi, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5824.
- [11]. (a) Han, Z.; Yamaguchi, Y.; Kitamura, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8555. (b) Wang, Y.-G.; Ueda, M.; Wang, X.; Han, Z.; Maruoka, K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6042.

第六章 全文总结

本博士论文共分七章：前言、以烯丙醚和烯丙醇为亲电试剂的钌催化简单酮的烷基化反应、分子间双金属共催化希夫碱的不对称烯丙基化反应用于合成 α -单取代和 α,α -双取代的氨基酸衍生物、全文总结和实验部分。本论文针对烯丙基取代反应中反应活性低、亲核试剂种类少和前手性亲核试剂的立体难控制等问题，通过模仿自然界生物酶催化过程中协同催化策略设计并开发了两个协同催化体系：第一，含有金属钌催化剂、小分子催化剂和具有氢键作用的醇溶剂的催化体系，我们成功将其用于含有难离去基团的烯丙基醚和烯丙醇的烷基化反应中，并通过实验和 DFT 理论计算初步探讨了其反应机理；第二，含有两种手性金属络合物的双金属催化体系，将其用于一系列光学纯非天然的 α -单烷基取代的 α -氨基酸和 α,α -二烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成。具体工作如下：

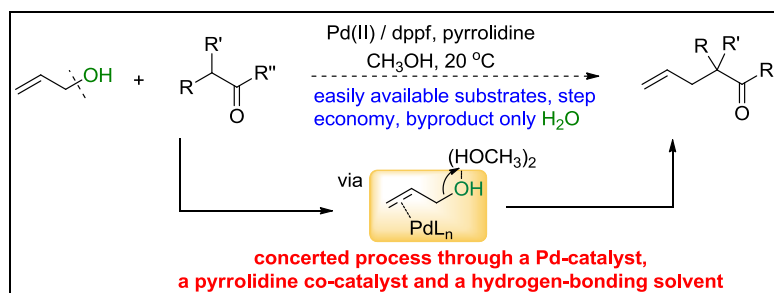
一、将烯丙醚成功用于钌催化的烯丙基烷基化反应中

生物质资源是唯一既能够作为能源又能作为有机碳源的可再生资源，因而生物质转化为高附加值化学品已经成为当前有机合成化学研究的热点和挑战。考虑到烯丙基醚类结构广泛存在于生物体内，在此我们想开发一种方法将烯丙基醚直接用于钌催化烯丙基取代反应中。然而烯丙基烷基醚由于 C-O 键的稳定性很难用于金属催化的烯丙基化反应中。该工作通过醇溶剂与底物形成氢键来活化 C-O 键同时稳定生成的醇负离子来促进烯丙基钌的形成。吡咯烷活化羰基形成烯胺亲核试剂。该过程不需要任何外来的活化剂，就可以高活性、高选择性、高产率的得到目标产物。接着，不同取代基的烯丙基醚底物对一些剧烈的反应条件如氧化、还原、强碱等具有很好的兼容性。同时我们也尝试了钌催化的不对称烯丙基烷基化反应。使用我们组开发的面手性双边二茂铁 P,N 噁唑啉配体，获得了中等至优秀的产率，以及非常好的立体选择性。最后将该不对称合成产物用于手性的 γ -酮酸和 α -取代的苯乙酸酯合成，这些片段可以用于合成手性多肽，诊疗试剂和一系列生物活性的合成子，比如抗毒蕈碱试剂。



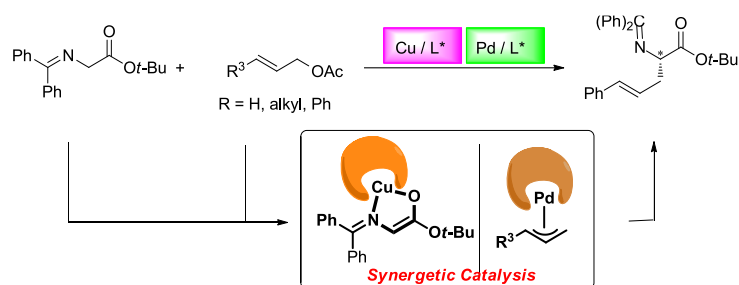
二、钯催化烯丙醇的烷基化反应并对其机理进行了初步研究

烯丙醇往往用于合成烯丙基取代的底物—烯丙基醋酸酯和烯丙基碳酸酯。简单易得的烯丙醇用于烯丙基取代反应中一方面可以避免合成活性的烯丙基底物—烯丙基醋酸酯和烯丙基碳酸酯，另一方面也可以减少在制备活性烯丙基底物和烯丙基取代反应中的试剂的浪费。从反应经济性和环境保护的角度来看，发展以烯丙醇为底物的烯丙基取代反应具有重要的理论与实际价值。然而，烯丙醇底物却很少直接被应用于烯丙基取代反应中。通过使用路易斯酸、质子酸、特殊的配体，科学家们相继报道了钯催化的烯丙醇的取代反应。但是酸和特殊配体的使用大大限制了亲核试剂的种类。目前为止，基于烯丙醇的钯催化的烯丙基烷基化反应仍然是一个挑战，尤其是不稳定的醛酮的烯丙基化反应。本论文通过钯催化剂、吡咯烷共催化剂和甲醇溶剂的协同作用，在室温和不需要任何活化剂的条件下，取代反应可以顺利进行。同时，我们也尝试了简单酮的不对称烯丙基化过程。通过使用手性二茂铁膦恶唑啉配体和 N-(1,3-二苯基-2-丙烯基)醇进行催化，完成丙酮的不对称烯丙基化反应，获得了很高的产率(74%)和极好的对映选择性(99% ee)。醇溶剂对形成烯丙基钯中间体起着关键的作用。同时，离去基团的强碱性能促进亚胺产物的水解，进而实现吡咯烷催化剂的再生。



三、钯/铜协同催化用于 α -单取代非天然氨基酸的不对称合成

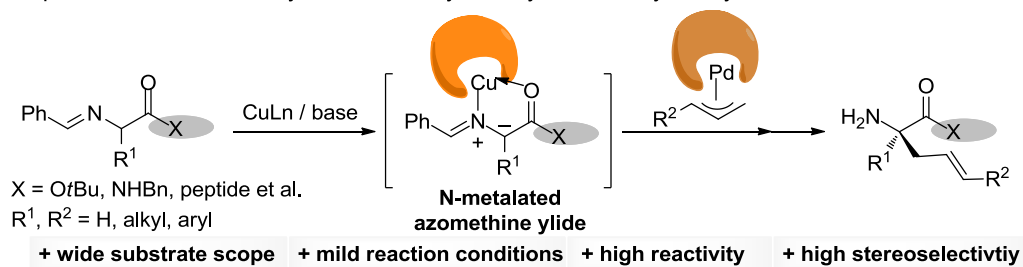
协同催化越来越受到研究人员的关注，特别是金属与小分子催化剂的协同催化体系。然而，分子间双手性金属催化剂协同催化的方式研究仍然较少。在此，我们开发了一个 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 协同催化体系，顺利解决了前手性亲核试剂—氨基酸衍生物的立体选择性难控制的问题。同时，我们将该催化体系用于 1,3-二取代的不对称的烯丙基底物，具有很好的反应活性和立体选择性，和中等的非对映选择性。我们认为这类高效的双金属催化剂体系可以应用于很多不对称反应，特别是活性较低或者很难获得很好立体选择性的反应。



四、钯/铜协同催化用于 α,α -双取代非天然氨基酸的不对称合成

α,α -烷基取代的 α -氨基酸广泛存在于药物和具有重要生理活性的天然产物中。然而由于其含有位阻较大的四取代手性中心，其合成一直化学家研究的热点和难点。通过我们开发的 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 和 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{mono-}t\text{Bu-RuPHOX}$ 双金属催化体系的高活性和高立体选择性，顺利的实现了非天然 α,α -烷基取代的 α -氨基酸的不对称合成。大部分醛亚胺希夫碱和烯丙基底物都可以以高产率及优秀的对映选择性得到目标产物。在该催化体系下，在希夫碱底物上立体选择性的引入两个不同的烯丙基，直接用于合成结构多样化的 α,α -偕烷基- α -氨基酸，“一锅法”操作简单，反应高效。此外，这种高效构建季碳手性中心的方法可以用于细胞粘附分子 BIRT-377 类似物的合成。该类分子是一种用于分子间黏附分子 (ICAM-1) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 的潜在的抑制剂。

Cooperative bimetallic catalysis in Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation



综上，通过本论文所开发的协同催化体系，拓宽了烯丙基取代反应中烯丙基亲电试剂和亲核试剂的底物范围，也有效解决了前亲核试剂的立体选择性问题。这些研究工作充分体现了协同催化策略的高反应活性和高立体选择性的优势。同时，对进一步开拓烯丙基取代的应用潜力以及将协同催化策略应用于其他重要的有机反应中提供了借鉴和参考。

第七章 实验部分

7.1 实验仪器和试剂

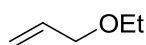
除特别注明外，溶剂均以标准纯化和干燥方法处理，所有反应都在氩气条件下进行。熔点在 XT-5 双目显微熔点测定仪上测定，温度计未经校正。 ^1H NMR 谱 (400 MHz), ^{13}C NMR 谱 (101 MHz) 和 ^{31}P NMR 谱 (162 MHz) 在 Varian MERCURY plus-400 型核磁共振仪上测定。 ^1H NMR 谱的内标是 TMS (δ , 0.0 ppm), ^{13}C NMR 谱的内标是 CDCl_3 (δ , 77.2 ppm), ^{31}P NMR 谱的内标是 85% H_3PO_4 。高分辨质谱是上海有机所分析测试中心或者上海交通大学分析测试中心测试。对映体过量在岛津高效液相色谱测量 (Daicel Chiralcel OD-H, OJ-H; Chiralpak AD-H, AS-H, or IE column) 测定。比旋光值在 SPSI SGW-1 型旋光仪上测定。

7.2 以烯丙醚为原料的钨催化简单酮的烯丙基化反应

7.2.1 烯丙醚类底物的合成

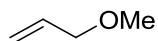
a) 醚类 Williamson 合成法

3-Ethoxyprop-1-ene (II-1c)¹

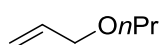


将金属钠 (10.0 g, 435 mmol) 加入到含有 75 mL 无水乙醇的圆底烧瓶中，加热回流直到金属钠完全溶解，然后将烯丙基氯 (32.2 mL, 395 mmol) 通过滴液漏斗慢慢滴加，同时会有白色不溶物析出，滴加完之后再搅拌 3 h，接着冷却至室温，过滤，冷水洗涤 (30 mL X 3)，无水硫酸钠干燥得无色液体 (14.6 g, 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93-3.98 (m, 2H), 5.13-5.31 (m, 2H), 5.86-5.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.4, 65.8, 71.8,

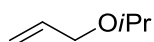
116.9, 135.2.



3-Methoxyprop-1-ene (II-1b)¹: 以制备烯丙基乙基醚的方法合成烯丙基甲基醚 (67% 的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.27-3.36 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 5.15-5.32 (m, 2H), 5.84-5.97 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 58.2, 73.7, 117.3, 134.8.

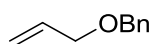


3-Propoxyprop-1-ene (II-1a)¹: 以制备烯丙基乙基醚的方法合成烯丙基正丙基醚 (94% 的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.54-1.66 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.13-5.34 (m, 2H), 5.86-5.99 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 10.9, 23.3, 72.1, 72.4, 116.9, 135.4.



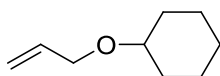
3-Isopropoxyprop-1-ene (II-1d)¹: 以制备烯丙基乙基醚的方法合成烯丙基异丙基醚 (87% 的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 2H), 5.10-5.27 (m, 2H), 5.84-5.97 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.3, 69.3, 71.1, 116.6, 135.7.

(Allyloxymethyl)benzene (II-1f)¹



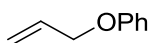
在干燥、抽真空换 N₂ 的两颈烧瓶中加入 THF (30 mL), 然后加入 NaH (60% 的矿物油中, 1.73 g, 43.3 mmol)。降温至 0 °C 后, 慢慢滴加苯醇 (3.00 mL, 29.0 mmol), 在室温条件下反应 20 min 后, 慢慢滴加烯丙基氯。TLC 板监测反应直至反应物消失。后处理时将反应液冷却至 0 °C, 然后用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭多余的 NaH, 用分液漏

斗分离。水相再用乙醚进行萃取，将有机相合并，依次用水、饱和食盐水洗涤，用无水 MgSO_4 干燥。过滤旋蒸，然后将粗品柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯 = 97/3）得到无色油状液体（3.76 g, 88%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.08 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.25 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 1.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.92-6.09 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 71.2, 72.1, 117.1, 127.6, 127.8, 128.4, 134.8, 138.3.



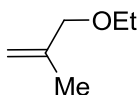
Allyloxycyclohexane (II-1e)²: 以制备烯丙基苄基醚的方法合成烯丙基环己基醚（90%的产率）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.85 (m, 10H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.75-5.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 24.1, 25.8, 32.2, 68.7, 76.6, 116.0, 135.7.

Allyloxybenzene (II-1g)²



将 K_2CO_3 (13.8 g, 0.10 mol) 和苯酚 (9.41 g, 0.10 mol) 加入到含有丙酮的烧瓶中，然后加热至回流，慢慢滴加烯丙基氯 (10.0 mL, 0.12 mol)。反应六个小时，旋蒸除去溶剂。粗品用柱层析分离得到无色油状液体 (8.04 g, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 68.7, 114.7, 117.7, 120.9, 129.5, 133.4, 158.6.

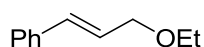
3-Ethoxy-2-methylprop-1-ene (II-1h)³



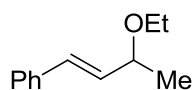
将氢氧化钠 (51.2 g, 1.28 mol) 和 BnNEt_3Cl (2.96 g, 0.01 mol) 加入到 50 mL 水

中, 然后加入 2-甲基烯丙基氯 (22.6 g, 0.25 mol) 的乙醇溶液, 加热回流 4 h, 有机层用水洗涤 (20 mL X 3)。旋蒸减压蒸馏得到无色油状液体 (9.43 g, 38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.0, 19.3, 65.3, 74.4, 111.6, 142.4.

(*E*)-(3-Ethoxyprop-1-enyl)benzene (II-1i)⁴

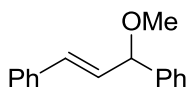


将 NaH (60%分散在矿物油中, 596 mg, 14.9 mmol) 溶解到 THF (20 mL), 在室温条件下加入肉桂醇 (1.0 g, 7.45 mmol)。再搅拌 100 min, 冷却至 0 °C, 一次性加入 EtI (1.79 mL, 22.4 mmol)。在室温条件下反应 19 h, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 得到无色液体 (1.2 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.59 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 6.35 (dt, *J* = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.4, 65.9, 71.4, 126.6, 126.7, 127.8, 128.7, 132.3, 137.0.

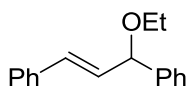


(*E*)-(3-Ethoxybut-1-enyl)benzene (II-1k)⁵: 以制备 1-苯基烯丙基乙基醚的方法合成 3-乙氧基-1-苯基丁烯 (88%的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21-7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.7, 21.9, 63.8, 76.8, 126.6, 127.8, 128.8, 131.0, 132.4, 137.0.

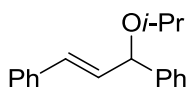
b) 酸催化脱水成醚

(E)-(3-Methoxyprop-1-ene-1,3-diyl)dibenzene (II-1)⁶

将 3-甲氧基-1,3-二苯基丙烯 (2.0 g, 9.5 mmol) 加入到 50 mL 甲醇中, 用 1 mol/L 的盐酸溶液调节 pH=1 后, 反应 24 h。除去甲醇溶剂, 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 得到目标产物无色油状液体 (1.9 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (s, 3H), 4.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 56.4, 84.2, 126.5, 126.8, 127.6, 128.4, 130.1, 131.4, 136.5, 140.9.

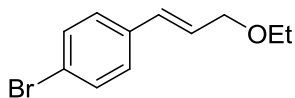


(E)-(3-Ethoxyprop-1-ene-1,3-diyl)dibenzene (II-1l)⁶: 用制备 3-甲氧基-1,3-二苯基丙烯的方法合成 3-乙氧基-1,3-二苯基丙烯 (97%的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.45-3.63 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.2, 63.9, 82.4, 126.5, 126.7, 127.4, 127.5, 128.4, 130.5, 131.0, 136.5, 141.4.

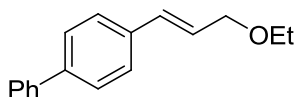


(E)-(3-Isopropoxyprop-1-ene-1,3-diyl)dibenzene (II-1m)⁶: 用制备 3-甲氧基-1,3-二苯基丙烯的方法合成 3-乙氧基-1,3-二苯基丙烯 (67%的产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 18.6 Hz, 3H), 3.68-3.78 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.2, 22.4, 68.6, 79.5, 126.5, 126.8, 127.4, 127.5, 128.4, 130.7, 131.1, 136.7, 141.9.

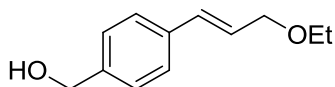
c) 先成醚再引入所需要的取代基

(E)-1-Bromo-4-(3-ethoxyprop-1-enyl)benzene (II-1p)

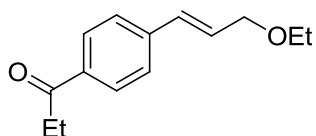
在圆底烧瓶中加入对溴肉桂醛, 甲醇(50 mL)和 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5.74 g, 15.4 mmol)。混合物在室温条件下搅拌直至无机盐溶解, 然后冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 分批加入 NaBH_4 。反应 35min 之后, 用 10%NaOH 溶液淬灭反应。过滤反应液, 用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)得到无色油状液体(4.39 g, 87%)。以制备苯基烯丙基乙基醚的方法制备目标化合物(98%的产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16-20 (m, 2H), 6.35-40 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 15.4, 66.1, 71.2, 121.6, 127.4, 128.2, 131.1, 132.0, 136.0; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$ $[\text{M}]^+$ 240.0150, found 240.0151.

(E)-4-(3-Ethoxyprop-1-enyl)biphenyl (II-1s)⁷

在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69.0 mg, 0.06 mmol), 苯 (20 mL), 4-溴苯基乙氧基丙烯(0.48 g, 2.00 mmol)和碳酸钠溶液(2 mL, 2 mol/L)。将苯硼酸(0.27 g, 2.20 mmol)溶解到乙醇(1 mL)中, 慢慢加入反应液中。加热至回流反应 6 h, 反应混合液用乙醚萃取(20 mL \times 3), 有机相用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1)得到白色固体(0.35 g, 73%), 熔点: $73\text{-}74\text{ }^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 2H), 6.35 (dt, $J = 15.8, 5.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 15.5, 65.9, 71.4, 126.7, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 129.0, 131.7, 136.1, 140.5, 140.8; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 238.1358, found 238.1356.

(E)-(4-(3-Ethoxyprop-1-enyl)phenyl)methanol (II-1r)

在圆底烧瓶中加入 4-溴苯基 3-乙氧基丙烯和 THF (30 mL), 冷却至 78 °C, 慢慢加入 *n*-BuLi (7.2 mL, 2.5 mol/L), 在此温度条件下搅拌一个小时, 然后慢慢加入无水 DMF (3.5 mL, 45 mmol)。继续在此温度条件下反应 3 h, 升至室温, 反应 12 h 之后在冰水浴条件下加入饱和氯化铵溶液。混合物用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。旋蒸, 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 得到浅黄色液体 (1.85 g, 65%)。将得到的化合物直接用于下一步反应, 加入甲醇 (10 mL), 冷却至 0 °C 分批加入 NaBH₄, TLC 监测反应直至原料消失。用冰水淬灭, 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)。旋蒸之后用柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 得到无色油状液体 (0.4 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.30 (dt, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.4, 65.1, 66.6, 71.5, 126.4, 126.8, 127.4, 132.2, 136.2, 140.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇O₂ [M+H]⁺ 193.1229, found 193.1231.

(E)-1-(4-(3-Ethoxyprop-1-enyl)phenyl)propan-1-one (II-1q)

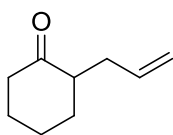
在圆底烧瓶中加入 4-(3-乙氧基丙烯)苯甲醛, THF (10 mL) 冷却至 0 °C, 然后慢慢加入乙基格氏试剂 (6.7 mL, 3 mol/L), 用 TLC 监测直至原料消失, 用冰水淬灭反应。旋蒸之后柱层析分离得到无色油状液体, 然后将之溶解在丙酮 (50 mL) 中, 冷却至 0 °C, 慢慢加入 Jones 试剂。旋蒸除去溶剂, 柱层析分离得到目标产物 (0.69 g, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 2H), 6.42 (dt, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0

Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 8.5, 15.4, 32.0, 66.2, 71.1, 126.7, 128.6, 129.5, 131.0, 136.0, 141.4, 200.7; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 218.1307, found 218.1304.

7.2.2 烯丙醚的取代反应

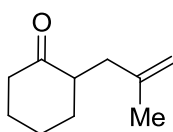
a) 反应通常操作

将膦配体 (30.0 μmol) 与 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (12.5 μmol) 加入到精制的 MeOH (2 mL) 中, 溶液在室温氮气氛围下搅拌 1 h。向上述溶液中加入烯丙基醚 (0.50 mmol) 并继续搅拌 10 min, 然后再向其中加入吡咯烷 (0.10 or 0.50 mmol) 和酮或醛 (1.5 or 5.0 mmol)。反应结束后, 用冰冷的饱和 NH_4Cl 溶液 (10 mL) 淬灭反应。混合物用 Et_2O (5 mL \times 3) 萃取, 合并有机相并以水、饱和食盐水洗及无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后残余物柱层析得纯净的烯丙化产物。



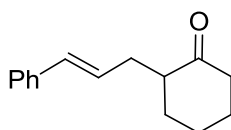
II-3aa-ga

2-Allylcyclohexanone (II-3aa-ga)⁸: **II-3aa**, 4 h, 95% yield; **II-3ba**, 4 h, 91% yield; **II-3ca**, 4 h, 93% yield; **II-3da**, 6 h, 92% yield; **II-3ea**, 9 h, 91% yield; **II-3fa**, 24 h, 93% yield; **II-3ga**, 2 h, 92% yield, colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27-1.41 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.78-2.17 (m, 4H), 2.24-2.57 (m, 4H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.1, 28.2, 33.5, 33.9, 42.4, 50.6, 116.3, 136.8, 212.7.

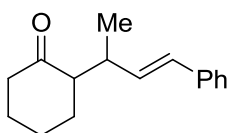


II-3ha

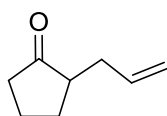
2-(β -Methallyl)cyclohexanone (II-3ha)⁹: 7 h, 95% yield, colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.36 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J = 14.4, 8.8, 0.7$ Hz, 1H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.25-2.49 (m, 3H), 2.55-58 (m, 1H), 4.64-70 (m, 1H), 4.74-78 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.4, 24.9, 28.1, 33.4, 37.5, 42.1, 48.4, 111.9, 143.4, 212.9.

**II-3ia-ja**

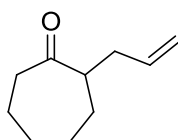
2-[(*E*)-3-Phenyl-2-propenyl]cyclohexanone (II-3ia and II-3ja): **II-3ia**, 12 h, 98% yield; **II-3ja**, 12 h, 96% yield, colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 6.22 (dt, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.2, 28.1, 33.2, 33.7, 42.3, 50.9, 126.1, 127.1, 128.5, 128.6, 131.8, 137.7, 212.5.

**II-3ka**

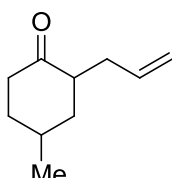
(*E*)-2-(4-Phenylbut-3-en-2-yl)cyclohexanone (II-3ka): 12 h, 97% yield, colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05-1.14 (m, 3H), 1.48-2.09 (m, 6H), 2.19-2.49 (m, 3H), 2.78-2.99 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 7.15-7.43 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.6, 19.0, 24.4, 24.8, 27.9, 28.3, 29.4, 31.3, 35.9, 36.4, 42.4, 42.6, 55.8, 56.5, 126.3, 127.2, 127.3, 128.7, 129.3, 130.0, 133.8, 134.6, 137.7, 137.8, 212.3, 213.0; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₀O [M]⁺ 228.1514, found 228.1517.

**II-4ab**

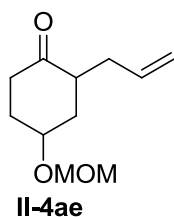
2-Allylcyclopentanone (II-4ab)⁸: 2.5 h, 96% yield, colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41-1.50 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.78-2.17 (m, 3H), 2.24-2.57 (m, 3H), 4.81-5.32 (m, 2H), 5.40-6.22 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.1, 22.6, 27.1, 39.5, 49.7, 117.3, 137.2, 220.1.

**II-4ac**

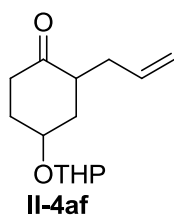
2-Allylcycloheptanone (II-4ac)⁸: 18 h, 95% yield, colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21-2.62 (m, 13H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.65-5.78 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 24.5, 28.8, 29.7, 30.8, 36.5, 43.3, 51.8, 116.7, 136.4, 216.4.

**II-4ad**

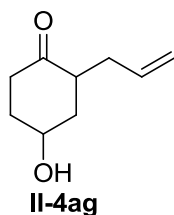
2-Allyl-4-methylcyclohexanone (II-4ad)⁸: 5 h, 98% yield (dr = 3/1), colorless oil (mixture). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91-1.59 (m, 6H), 1.65-2.56 (m, 20H), 4.93-5.01 (m, 4H), 5.62-5.78 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.1, 21.3, 26.8, 32.2, 33.6, 34.4, 35.1, 36.1, 38.0, 38.8, 41.5, 41.8, 47.4, 49.4, 116.2, 116.7, 136.0, 136.8, 212.4, 213.8.



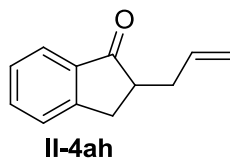
2-Allyl-4-(methoxymethoxy)cyclohexanone (II-4ae)¹⁰: 2.5 h, 96% yield, colorless oil. The ¹H NMR showed two sets of signals with overlap (major : minor = 55:45). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42-1.55 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.17-2.45 (m, 4H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.63-2.82 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.68-5.81 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 32.1, 32.7, 33.4, 33.7, 37.2, 37.6, 38.0, 38.7, 44.6, 46.8, 55.5, 55.7, 70.4, 73.3, 95.1, 95.2, 116.6, 116.9, 136.0, 136.3, 210.5, 212.1.



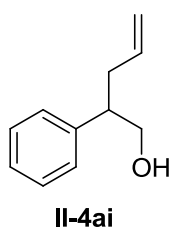
2-Allyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohexanone (II-4af)¹⁰: 7 h, 97% yield, colorless oil. The ¹H NMR showed three sets of signals with overlap. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45-2.92 (m, 15H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 2H), 5.67-5.83 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 19.9, 20.0, 25.6, 25.7, 29.8, 30.4, 30.9, 31.2, 31.4, 31.5, 31.6, 33.2, 33.4, 33.5, 33.6, 33.8, 33.9, 36.5, 37.1, 37.5, 38.5, 38.7, 38.9, 39.0, 44.4, 44.8, 46.7, 47.1, 62.8, 62.9, 63.0, 69.3, 69.5, 72.3, 72.6, 97.1, 97.2, 97.4, 97.5, 116.4, 116.5, 116.8, 116.9, 136.1, 136.2, 136.4, 136.5, 210.8, 212.4.



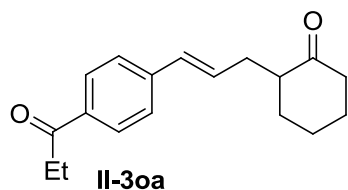
2-Allyl-4-hydroxycyclohexanone (II-4ag): 12 h, 92% yield (dr = 3/1), colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.55-1.65 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 3H), 2.08-2.32 (m, 3H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 33.5, 34.5, 36.8, 39.9, 44.2, 65.3, 116.8, 136.4, 212.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.1072, found 155.1064.



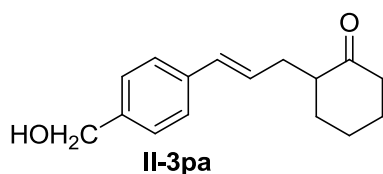
2-Allyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (II-4ah): 4 h, 96% yield, colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.18-2.32 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 1H), 5.01-5.17 (m, 2H), 5.72-5.88 (m, 1H), 7.32-7.80 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 35.7, 43.3, 52.8, 117.9, 124.8, 124.9, 127.4, 127.5, 134.4, 136.8, 141.4, 217.2.



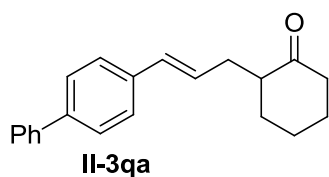
2-Phenylpent-4-en-1-ol (II-4ai)¹¹: 18 h, 62% yield, colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (s, 1H), 2.28-2.44 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 4.87-4.98 (m, 2H), 5.59-5.69 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 36.6, 48.2, 66.9, 116.4, 126.8, 128.0, 128.7, 136.3, 141.9.



(E)-2-(3-(4-Propionylphenyl)allyl)cyclohexanone (II-3oa): 12 h, 93% yield, colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.87 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.23-6.37 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 8.5, 25.2, 28.2, 31.8, 33.4, 33.9, 42.3, 50.6, 126.1, 128.5, 131.8, 130.9, 135.4, 142.2, 200.2, 212.2; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 270.1620, found 270.1621; FT-IR (KBr, pellet): 3034, 2978, 2936, 2862, 1705, 1682, 1603, 1562, 1448, 1412, 1383, 1351, 1223, 1181, 1128, 952, 794, 568 cm^{-1} .



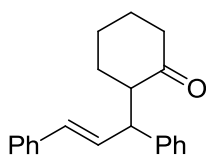
(E)-2-(3-(4-(Hydroxymethyl)phenyl)allyl)cyclohexanone (II-3pa): 12 h, 94% yield, colorless oil. $R_f = 0.20$ (petroleum ether/ethyl acetate = 10/1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32-1.45 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.12-6.22 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.2, 28.1, 33.2, 33.8, 42.3, 65.0, 126.3, 127.4, 128.5, 131.4, 137.0, 140.0, 213.1; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 244.1463, found 244.1462.



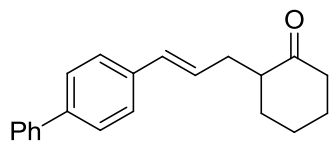
(E)-2-(3-(Biphenyl-4-yl)allyl)cyclohexanone (II-3qa): 12 h, 92% yield, white solid. mp: 83-84 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35-1.48 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 6.20-6.30 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 4H), 7.51-7.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.3, 28.2, 33.3, 33.8, 42.4, 51.0, 126.6, 127.1, 127.4, 128.8, 129.0, 131.4, 136.8, 140.0, 141.0, 212.7; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 290.1671, found 290.1676; FT-IR (KBr, pellet): 3056, 3029, 2935, 2856, 1707, 1647, 1487, 1448, 1430, 1407, 1385, 1311, 1218, 1126, 965, 934, 823, 762, 747, 690 cm^{-1} .

b) 考察烯丙基醚底物的兼容性

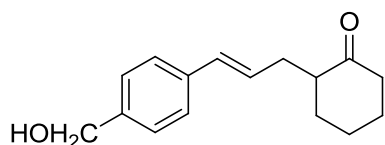
钯催化的烯丙基醚的烷基化反应实验操作：在抽真空，换 N_2 的反应瓶中加入 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (12.5 μmol)和膦配体 (30.0 μmol)，然后加入 MeOH (2 mL)，在室温条件下搅拌一个小时。然后加入烯丙基醚 (0.50 mmol)，再搅拌十分钟。然后加入吡咯烷和环己酮，用 TLC 板监测反应。反应结束之后加入冷的饱和氯化铵溶液，混合物用乙醚 (5 mL X 3)，有机相用水洗，盐水洗，无水硫酸钠干燥。粗品用柱层析分离。



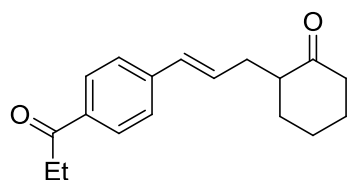
(E)-2-(1,3-Diphenylallyl)cyclohexanone: 78% yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.28-6.41 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 26.1, 39.1, 48.0, 55.1, 126.4, 126.6, 128.7, 129.2, 129.3, 132.5, 132.6, 132.7, 137.4, 143.1, 219.3.



(E)-2-(3-(Biphenyl-4-yl)allyl)cyclohexanone (II-1s): 12 h, 92% yield, white solid. mp: 83-84 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35-1.48 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 6.20-6.30 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 4H), 7.51-7.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.3, 28.2, 33.3, 33.8, 42.4, 51.0, 126.6, 127.1, 127.4, 128.8, 129.0, 131.4, 136.8, 140.0, 141.0, 212.7; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 290.1671, found 290.1676; FT-IR (KBr, pellet): 3056, 3029, 2935, 2856, 1707, 1647, 1487, 1448, 1430, 1407, 1385, 1311, 1218, 1126, 965, 934, 823, 762, 747, 690 cm^{-1} .



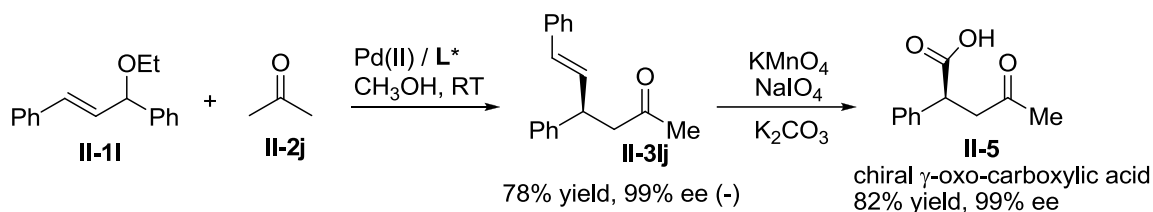
(E)-2-(3-(4-(Hydroxymethyl)phenyl)allyl)cyclohexanone (II-1r): 12 h, 94% yield, colorless oil. $R_f = 0.20$ (petroleum ether/ethyl acetate = 10/1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32-1.45 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.12-6.22 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.2, 28.1, 33.2, 33.8, 42.3, 65.0, 126.3, 127.4, 128.5, 131.4, 137.0, 140.0, 213.1; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 244.1463, found 244.1462.



(E)-2-(3-(4-Propionylphenyl)allyl)cyclohexanone (II-1q): 12 h, 93% yield, colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.87 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H). 6.23-6.37 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 8.5, 25.2, 28.2, 31.8, 33.4, 33.9, 42.3, 50.6, 126.1, 128.5, 131.8, 130.9, 135.4, 142.2, 200.2, 212.2; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 270.1620, found 270.1621; FT-IR (KBr, pellet): 3034, 2978, 2936, 2862, 1705, 1682, 1603, 1562, 1448, 1412, 1383, 1351, 1223, 1181, 1128, 952, 794, 568 cm^{-1} .

c) 不对称催化反应及产物应用拓展

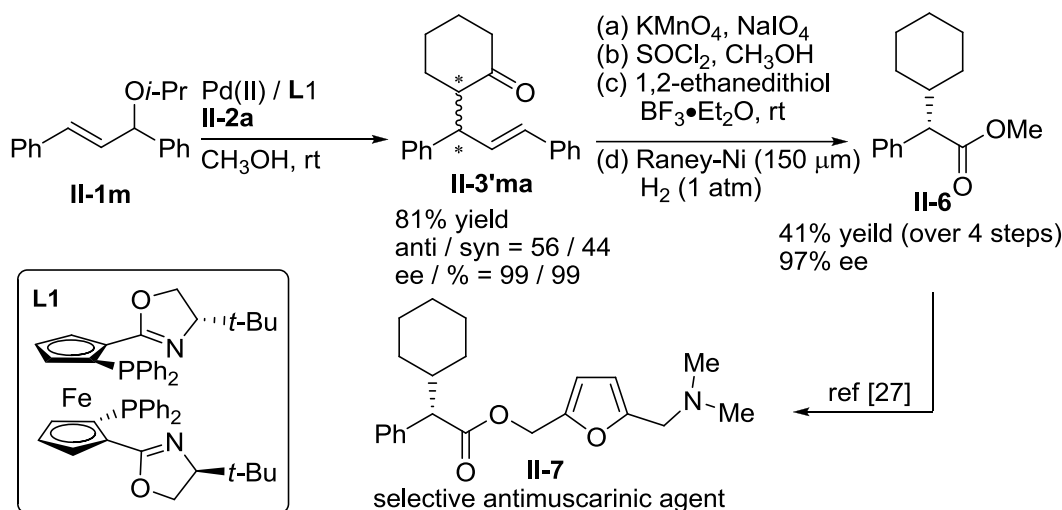


(E)-4,6-Diphenylhex-5-en-2-one (II-3lj): 将手性二茂铁 P,N-配体 (30.0 μmol) 和 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (25.0 μmol) 加入到干燥的 CH_3OH (2 mL) 中, 体系室温下搅拌 1 h。然后向其中加入 **II-11** (0.50 mmol)、吡咯烷 (0.50 mmol) 和 **II-2j** (5.0 mmol)。在反应 12 h 后, 向反应混合物中加入冰冷的饱和 NH_4Cl 溶液 (10 mL) 以淬灭反应。然后体系用乙醚萃取 (5 mL \times 3)。全并有机相, 分别以水洗、饱和食盐水先及无水硫酸钠干燥。减压浓缩后的残余物以柱层析纯化 (petroleum ether/ethyl acetate = 10/1) 得到无色油状液 **II-3lj** (78%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.28-6.41 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 26.1, 39.1, 48.0, 55.1, 126.4, 126.6, 128.7, 129.2, 129.3, 132.5, 132.6, 132.7, 137.4, 143.1, 219.3.

4-Oxo-2-phenylpentanoic acid II-5¹³: 将上述 **II-3lj** (216 mg, 0.86 mmol) 和碳酸钾 (62 mg, 0.44 mmol) 溶于叔丁醇 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混和溶剂中。0 $^\circ\text{C}$ 下, 向该溶液中加入高锰酸钾 (38 mg, 0.23 mmol)、高碘酸钠 (0.96 g, 4.54 mmol) 及碳酸钾 (62 mg, 0.44 mmol) 的水溶液 (40 mL)。所得到的混和物在该温度下搅拌 30 min, 然后升到室

温并继续搅拌 12 h。再降温到 0 °C，用 1 M 浓度的盐酸酸化反应混和物至 pH 2 并继续搅拌 6 h。固体焦亚硫酸钠加入到体系中，直到红色消失。减压蒸馏除去叔丁醇，所得以的水相以二氯甲烷萃取 (200 mL × 3)。合并有机相，以饱和食盐水洗，并以无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物通过柱层析 (SiO₂: ethyl acetate: petroleum ether, 1:3) 纯化得黄色油状液 **II-5** (121.1 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.17 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 17.8, 4.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 18.6, 9.2 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 30.1, 46.3, 46.8, 127.9, 128.1, 129.2, 137.7, 178.9, 206.5; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH/TFA = 94/6/0.02, 210 nm, 0.5 mL/min. *t*_{R1} = 30.2 min (major), *t*_{R2} = 32.3 min (minor)]; ee = 99.7%.

Procedure for the synthesis of **II-6**



(E)-2-(1,3-Diphenylallyl)cyclohexanone **II-3'ma:** 将手性二茂铁 P,N-配体 (30.0 μmol) 和 [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (25.0 μmol) 加入到干燥的 CH₃OH (2 mL) 中, 体系室温下搅拌 1 h。然后向其中加入 1,3-二苯基烯丙基异丙基 (0.50 mmol)、吡咯烷 (0.50 mmol)、环己酮 (5.0 mmol) 和丙酮 (1.0 mmol)。在反应 36 h 后, 向反应混合物中加入冰冷的饱和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) 以淬灭反应。然后体系用乙醚萃取 (5 mL × 3)。全并有机相, 分别以水洗、饱和食盐水先及无水硫酸钠干燥。减压浓缩后的残余物以柱层析纯化 (petroleum ether/ethyl acetate = 10/1) 得到无色油状液 **II-3'ma** (81%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.33-1.41 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 24.2, 28.8, 32.4, 42.5, 48.6, 56.1, 126.5, 126.8, 127.4, 128.6, 128.7, 128.9, 130.7, 132.2, 137.6, 140.1, 212.7; HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 85/15, 254 nm, 0.2 mL/min. $t_{R1} = 33.7$ min (minor), $t_{R2} = 35.9$ min (major), $t_{R3} = 37.8$ min (major), $t_{R4} = 45.2$ min (minor)]; dr = 56/44, ee = 99/99.

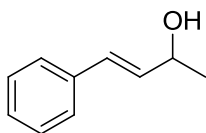
Methyl-2-cyclohexyl-2-phenylacetate II-6¹⁴: a) 用制备 **II-5** 相同的方法得到产物酸 (131.1 mg, 82%), 无需纯化直接用于下一步反应。b) 酯化反应步骤: 将上述产物酸溶解于甲醇中, 降温至 -10 °C, 向其中滴加 SOCl₂ 的 MeOH 溶液。然后, 将体系升温到室温并保温 12 h。蒸除溶剂, 残余物以柱层析纯化 (petroleum ether/EtOAc = 20/1) 得到黄色固体 (136.0 mg, 98%), 无需纯化, 直接用于下一步反应。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.10-1.30 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.22-7.33 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 25.4, 28.5, 32.0, 42.4, 51.9, 52.4, 53.9, 127.8, 128.5, 129.1, 136.8, 174.3, 212.3; c) 还原反应步骤: 取上述酯化反应产物 (136.0 mg, 0.552 mmol) 和乙二硫醇 (0.92 mL, 0.84 mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (2 mL), 降温到 0 °C, 向其中加入 BF₃·OEt₂ (0.39 mL, 2.76 mmol)。30 min 后, 将溶液升温到室温并继续搅拌 12 h。此时得到悬浮液, 以 CH₂Cl₂ (20 mL) 稀释, 混和物以饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, MgSO₄ 干燥。有机相减压浓缩得残余物, 以制备硅胶板 (petroleum ether/EtOAc = 20/1) 分离得二硫缩醛产物 (137.0 mg, 79%)。d) 向二硫缩醛 (35.4 mg, 0.110 mmol) 的 *i*-PrOH (5 mL) 溶液中加入 Raney nickel (150 μ m, 2.5 g)。混和物在氢气氛(1 atm) 下快速搅拌, TLC 监控反应终点。混和物以硅藻土过滤, 滤液浓缩并以制备硅胶板分离纯化 (petroleum ether/EtOAc = 30/1) 得无色油状 **II-6** (17.1 mg, 67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.97-1.04 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 1H), 1.39-1.70 (m, 5H), 2.57 (m, 3H), 3.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 7.24-7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 24.7, 25.0, 30.6, 31.5, 43.4, 51.7, 57.6, 128.1, 128.2, 128.4, 139.0, 174.5. HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H,

hexane/*i*-PrOH = 99.8/0.2, 210 nm, 0.8 mL/min. t_{R1} = 6.9 min (minor), t_{R2} = 7.9 min (major)]; ee = 97%.

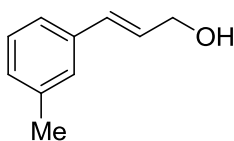
7.3 烯丙醇的取代反应研究

7.3.1 烯丙醇类底物的合成

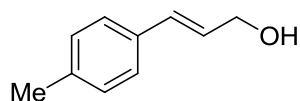
将醛或酮 (1.52 g, 10.4 mmol) 溶于甲醇中 (30 mL), 降温至 0 °C, 向其中加入 NaBH₄ (501 mg, 12.0 mmol)。反应 50 min 后, 向其中加水以萃灭多余的 NaBH₄。所得的混和物以二氯甲烷萃取 (30 mL)。水相再以二氯甲烷萃取 (20 mL × 3), 全并有机相, 以 MgSO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂得产物。



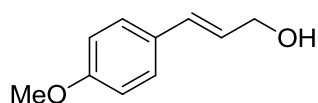
(E)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (III-1f)¹⁵: Pale yellow liquid (1.43 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 6.4, 15.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.4, 68.9, 126.5, 127.6, 128.6, 129.4, 133.6, 136.7.



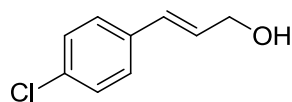
3-Methyl-cinnamyl alcohol (III-1g)¹⁶: Colorless liquid (90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (br, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 6.34 (dt, J = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.6, 63.7, 123.8, 127.5, 128.6, 128.7, 128.8, 131.4, 136.9, 138.3.



4-Methyl-cinnamyl alcohol (III-1h)¹⁶: White solid (91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (br, 1H), 4.31 (dd, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H), 6.32 (dt, $J = 15.9, 5.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 63.9, 126.6, 127.7, 129.5, 131.3, 134.1, 137.7.

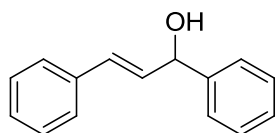


4-Methoxy-cinnamyl alcohol (III-1i)¹⁶: Colorless liquid (93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.24 (dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.5, 64.0, 114.2, 126.6, 127.9, 129.7, 131.0, 159.7.



4-Chloro-cinnamyl alcohol (III-1j)¹⁶: Colorless liquid (95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.62 (br, 1H), 4.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.34 (dt, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 63.6, 127.8, 128.9, 129.4, 129.9, 133.5, 135.4.

(E)-1,3-Diphenyl allyl alcohol (III-1k)¹⁷

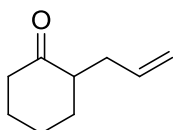


在 500 mL 三口烧瓶中加入 Mg (9.26 g, 0.4 mol) 和无水乙醚 (250 mL), 在快速搅拌的情况下向其中加入溴苯 (40 mL, 0.4 mol) 的乙醚 (100 mL) 溶液。先一次性加入 10 mL, 反应体系会渐渐地变浑, 这是反应引发的迹象, 若长时间没有变混, 可以电

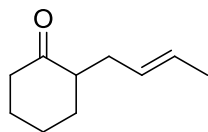
吹风稍微加热。刚开始回流较缓，后来比较剧烈，待回流变慢时，再缓慢滴加溴苯的乙醚溶液，滴加的速度以保证体系微沸，滴加完毕再回流 2 h。将体系降至室温，冰水浴下向其加入肉桂醛 (42.4 mL, 0.33 mol) 的乙醚 (100 mL) 溶液，然后室温搅拌过夜。小心向其中加入冷的饱和氯化铵溶液，分出有机相，水层再以乙醚 (100 mL x 2) 萃取。然后有机相分别以饱和氯化铵溶液、水和饱和食盐水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸除溶剂得黄绿色固体。该项固体以石油醚重结晶，得白色固体 (69 g, 88.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.14 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 6.5, 15.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 74.1, 125.3, 125.6, 126.7, 126.8, 127.5, 127.6, 129.5, 130.4, 135.4, 141.7.

7.3.2 烯丙基醇参与的烯丙基取代反应

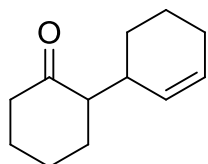
钯催化的烯丙基醚的烷基化反应实验操作：在抽真空，换 N₂ 的反应瓶中加入 [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (12.5 μmol) 和膦配体 (30.0 μmol)，然后加入 MeOH (2 mL)，在室温条件下搅拌一个小时。然后加入烯丙基醇 (0.55 mmol, 1.1 equiv)，再搅拌十分钟。然后加入吡咯烷 (0.01 mmol, 20 mol%) 和酮 (0.50 mmol)，用 TLC 板监测反应。反应结束之后加入冷的饱和氯化铵溶液，混合物用乙醚 (5 mL X 3)，有机相用水洗，盐水洗，无水硫酸钠干燥。粗品用柱层析分离。



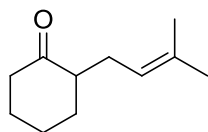
2-Allylcyclohexanone (III-3ba)¹⁰: 8 h, colorless oil (93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27-1.41 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.78-2.17 (m, 4H), 2.24-2.57 (m, 4H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.1, 28.2, 33.5, 33.9, 42.4, 50.6, 116.3, 136.8, 212.7.



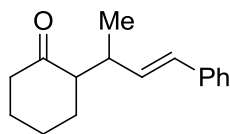
2-(But-2-enyl)cyclohexanone (III-3ca)¹⁸: 12 h, colorless oil (94%, *E/Z* = 11:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28-1.42 (m, 1H), 1.54-1.73 (m, 5H), 1.80-2.17 (m, 4H), 2.23-2.49 (m, 3H), 5.29-5.55 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.9, 18.0, 25.0, 25.1, 26.7, 26.8, 28.0, 32.6, 33.4, 42.1, 50.8, 125.5, 126.8, 128.1, 128.9, 212.9.



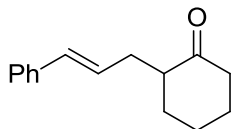
[1,1'-Bi(cyclohexan)]-2'-en-2-one (III-3da)¹⁰: 24 h, colorless oil (57%, *dr* = 1.25/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11-1.38 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 5.40-5.53 (m, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.9, 22.1, 24.8, 25.0, 25.3, 25.3, 25.4, 27.2, 28.0, 28.2, 29.5, 29.9, 33.5, 34.3, 42.4, 42.5, 55.1, 55.8, 128.3, 128.5, 129.0, 131.0, 213.0, 213.1.



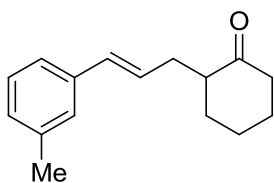
2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)cyclohexanone (III-3ea)¹⁸: 24 h, colorless oil (54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.41 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 5.08-5.10 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.0, 25.2, 26.0, 28.0, 28.2, 33.6, 42.1, 51.3, 122.1, 133.0, 213.4.



(E)-2-(4-Phenylbut-3-en-2-yl)cyclohexanone (III-3fa)¹⁰: 24 h, colorless oil (82%, dr = 3/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05-1.14 (m, 3H), 1.48-2.09 (m, 6H), 2.19-2.49 (m, 3H), 2.78-2.99 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 7.15-7.43 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.6, 19.0, 24.4, 24.8, 27.9, 28.3, 29.4, 31.3, 35.9, 36.4, 42.4, 42.6, 55.8, 56.5, 126.3, 127.2, 127.3, 128.7, 129.3, 130.0, 133.8, 134.6, 137.7, 137.8, 212.3, 213.0; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₀O [M]⁺ 228.1514, found 228.1517.

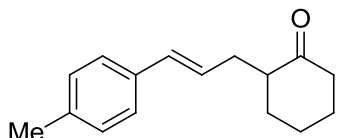


(E)-2-Cinnamylcyclohexanone (III-3aa)¹⁰: 12 h, colorless oil (97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35-1.47 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 6.22 (dt, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.2, 28.1, 33.2, 33.7, 42.3, 50.9, 126.1, 127.1, 128.5, 128.6, 131.8, 137.7, 212.5.

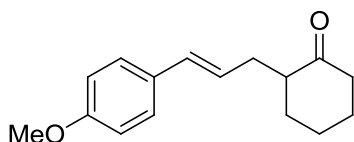


(E)-2-(3-*m*-Tolylallyl)cyclohexanone (III-3ga): 12 h, colorless oil (98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 6.56 (dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H); ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃): δ 20.1, 25.3, 28.2, 33.5, 33.7, 42.3, 50.9, 125.7, 126.2, 127.2, 129.8, 129.9, 130.4, 135.1, 136.9, 212.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₁O [M+H]⁺ 229.1592, found 229.1589; FT-IR (KBr, pellet): 3021, 2933, 2860, 1709, 1648, 1484, 1448, 1383, 1313, 1223, 1128, 969, 747, 621 cm⁻¹.

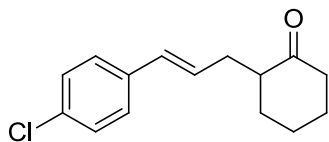


(E)-2-(3-*p*-Tolylallyl)cyclohexanone (III-3ha): 12 h, colorless oil (99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 3H), 2.30-2.35 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 24.9, 28.1, 33.2, 33.6, 42.6, 51.0, 126.4, 127.5, 129.6, 131.7, 134.7, 137.1, 212.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₁O [M+H]⁺ 229.1592, found 229.1589; FT-IR (KBr, pellet): 3023, 2932, 2860, 1709, 1647, 1512, 1448, 1430, 1384, 1312, 1128, 1067, 969, 815, 793, 500 cm⁻¹.

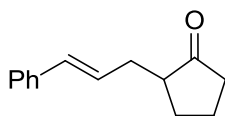


(E)-2-(3-(4-Methoxyphenyl)allyl)cyclohexanone (III-3ia): 12 h, colorless oil (99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.03-2.20 (m, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.05 (dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 25.2, 28.2, 33.2, 33.7, 42.3, 51.1, 55.4, 114.1, 126.3, 127.2, 130.6, 131.2, 158.9, 212.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₁O₂ [M+H]⁺ 245.1542, found 245.1541; FT-IR (KBr, pellet): 3031, 3004, 2934, 2860, 1709, 1608, 1577,

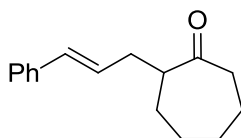
1511, 1464, 1451, 1384, 1338, 1290, 1248, 1175, 1128, 1035, 969, 822, 798, 756, 593, 514 cm^{-1} .



(E)-2-(3-(4-Chlorophenyl)allyl)cyclohexanone (III-3ja): 12 h, colorless oil (98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35-1.46 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 6.18 (dt, $J = 15.6, 4.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.3, 28.1, 33.2, 33.9, 42.3, 50.8, 127.4, 128.8, 129.4, 130.6, 132.6, 136.3, 212.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1046, found 249.1042.

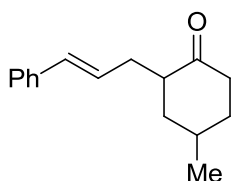


2-Cinnamylcyclopentanone (III-4aa)¹⁰: 10 h, colorless oil (92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57-1.70 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 10.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 6.17 (td, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.21 (tt, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 29.1, 33.1, 38.2, 49.1, 126.1, 127.2, 127.7, 128.6, 131.8, 137.4, 220.5.

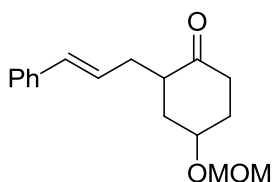


2-Cinnamylcycloheptanone (III-4ac)¹⁰: 24 h, 52% yield; 12 h, 97% yield (0.50 mmol of

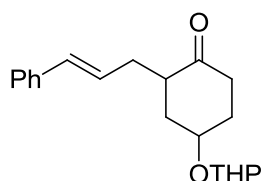
allylic alcohols, 1.50 mmol of cycloheptanone, 40 °C), colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.55 (m, 3H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.16-2.33 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 2H), 2.55-2.72 (m, 2H), 6.15 (ddd, $J = 16.0, 7.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 24.3, 28.8, 29.6, 30.7, 35.6, 43.3, 52.1, 126.1, 127.1, 128.1, 128.5, 132.0, 137.5, 215.6.



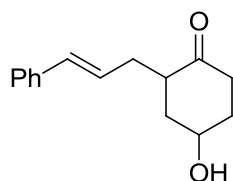
2-Cinnamyl-4-methylcyclohexanone (III-4ad)¹⁰: 12 h, colorless oil (98%, dr = 3/1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.07-1.18 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 32.3, 33.1, 36.1, 41.7, 42.0, 49.8, 126.3, 127.1, 128.7, 128.8, 131.7, 137.8, 212.7.



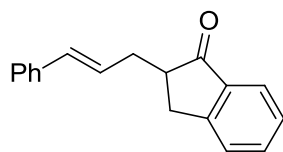
2-Cinnamyl-4-(methoxymethoxy)cyclohexanone (III-4ae): 12 h, colorless oil (95%, dr = 3/1). Product (*E*): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45-1.56 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.26-2.52 (m, 5H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.69-4.72 (d, 2H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.4, 32.7, 33.1, 38.2, 38.8, 47.4, 55.6, 73.3, 95.2, 126.3, 127.3, 127.8, 128.7, 132.4, 137.6, 210.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1647, found 275.1639.



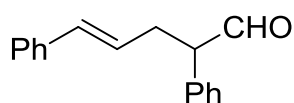
2-Cinnamyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohexanone (III-4af): 12 h, colorless oil (98%, dr = 3/1). Product (*E*): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57-1.67 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.14-2.40 (m, 5H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 6.15-6.26 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.1, 20.2, 25.7, 25.8, 31.0, 31.4, 31.5, 33.3, 36.9, 37.2, 37.6, 39.0, 45.0, 45.3, 63.1, 63.2, 69.5, 69.7, 97.4, 97.6, 126.1, 126.2, 127.1, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 131.8, 131.9, 137.7, 137.8, 212.7.



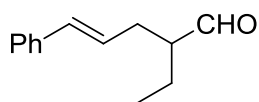
2-Cinnamyl-4-hydroxycyclohexanone (III-4ag): 12 h, colorless oil (97%, dr = 2/1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57-1.70 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.09-2.33 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 4.27 (br, 1H), 6.14-6.24 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.8, 34.4, 36.9, 39.9, 44.7, 65.2, 126.1, 127.2, 128.2, 128.6, 131.9, 137.6, 213.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.1385, found 231.1378.



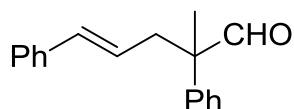
2-Cinnamyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (III-4ah)¹⁹: 24 h, colorless oil (92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38-2.47 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 32.3, 35.0, 47.3, 124.2, 126.3, 126.9, 127.4, 127.5, 127.7, 128.8, 132.4, 135.1, 136.9, 137.5, 154.0, 208.3.



(E)-2,5-Diphenylpent-4-enal (III-4ai)¹⁸: 24 h, pale yellow oil (66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61-2.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.96-3.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.07-6.16 (dt, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 6.39-6.46 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.18-7.44 (m, 10H), 9.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 33.8, 59.4, 126.4, 126.8, 127.5, 128.0, 128.8, 129.2, 129.4, 132.6, 136.0, 137.5, 200.4.



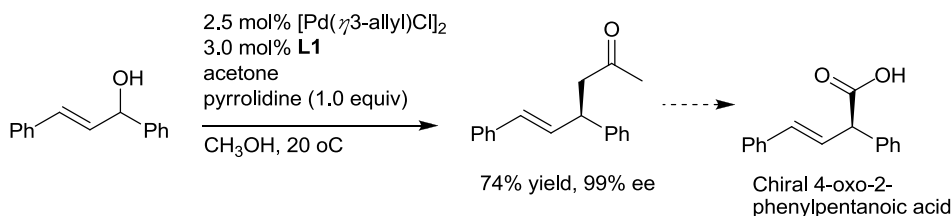
(E)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-enal (III-4aj)¹⁸: 24 h, colorless oil (70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.58-1.78 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 1H), 6.04-6.19 (dt, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 6.40-6.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 9.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.6, 21.7, 32.0, 53.3, 126.3, 126.7, 127.5, 128.8, 132.5, 137.4, 205.0.



(E)-2-Methyl-2,5-diphenylpent-4-enal (III-4ak)¹⁸: 18 h, colorless oil (92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 2H), 5.94 (td, *J* = 7.6, 15.5 Hz, 1H), 6.41

(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.16-7.48 (m, 10H), 9.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 40.0, 54.2, 125.0, 126.2, 127.2, 127.3, 127.5, 128.5, 129.0, 133.7, 137.3, 139.5, 202.0.

c) 不对称催化反应的尝试



(E)-4,6-Diphenylhex-5-en-2-one: 将手性二茂铁 P,N- 配体 (30.0 μmol) 和 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (25.0 μmol) 加入到干燥的 CH_3OH (2 mL) 中, 体系室温下搅拌 1 h。然后向其中加入 1,3-二苯基烯丙醇 (0.50 mmol)、吡咯烷 (0.50 mmol) 和丙酮 (5.0 mmol)。在反应 12 h 后, 向反应混合物中加入冰冷的饱和 NH_4Cl 溶液 (10 mL) 以淬灭反应。然后体系用乙醚萃取 (5 mL \times 3)。全并有机相, 分别以水洗、饱和食盐水先及无水硫酸钠干燥。减压浓缩后的残余物以柱层析纯化得目标产物 (74%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.28-6.41 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 26.1, 39.1, 48.0, 55.1, 126.4, 126.6, 128.7, 129.2, 129.3, 132.5, 132.6, 132.7, 137.4, 143.1, 219.3. HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, 254 nm, 0.4 mL/min. $t_{\text{R}1} = 30.6$ min (minor), $t_{\text{R}2} = 32.3$ min (major)]; ee = 99.5%.

d) Computational Details

所有的计算都是用 B3 函数来电子交换和 LYP 矫正函数用于高斯 09。用 GEN 基组用于 Pd 原子计算。其他原子用 6-31G (d,p)。

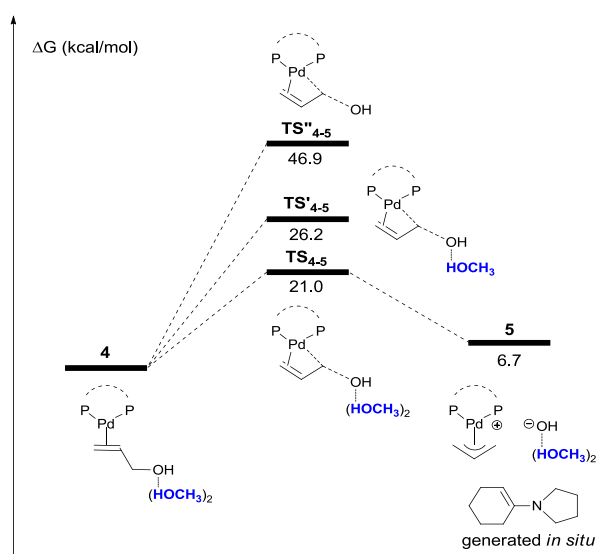


Figure 1. The free energy of ionization step of allylic alcohol under the action of the methanol. The ligand was 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).

Compound, Mechanism	ZPVE Corrected Energy, a.u.	Free Energy (298 K), a.u.
For OH		
4	-2239.943297	-2240.02937
4'	-2124.259787	-2124.337177
4''	-2008.574694	-2008.644975
TS₄₋₅	-2239.913582	-2239.901121
TS'₄₋₅	-2239.943297	-2124.295485
TS''₄₋₅	-2239.913582	-2239.99591
5	-2239.934777	-2240.018587

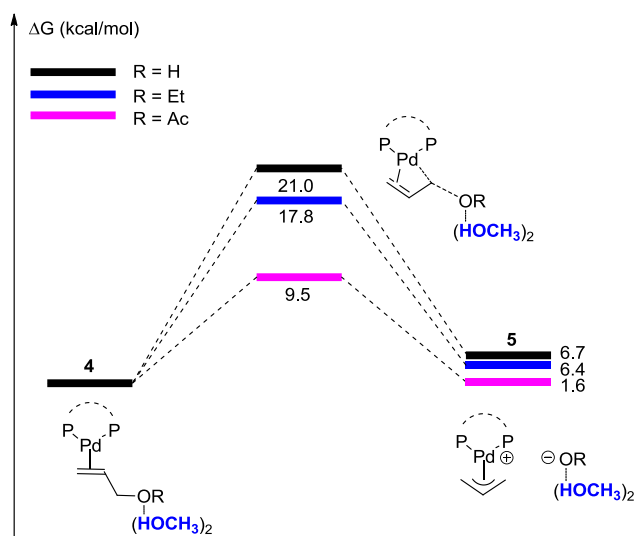


Figure 2. The free energy of ionization step of allylic alcohol, allylic ether and allylic acetate. The ligand was 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).

Compound, Mechanism	ZPVE Corrected Energy, a.u.	Free Energy (298 K), a.u.
For R = OH		
4	-2239.943297	-2240.02937
TS ₄₋₅	-2239.913582	-2239.901121
5	-2239.934777	-2240.018587
For R = OEt		
4	-2318.511461	-2318.601011
TS ₄₋₅	-2318.482325	-2318.572620
5	-2318.502629	-2318.590852
For R = OAc		
4	-459.789496	-459.833204
TS ₄₋₅	-2392.556069	-2392.647839

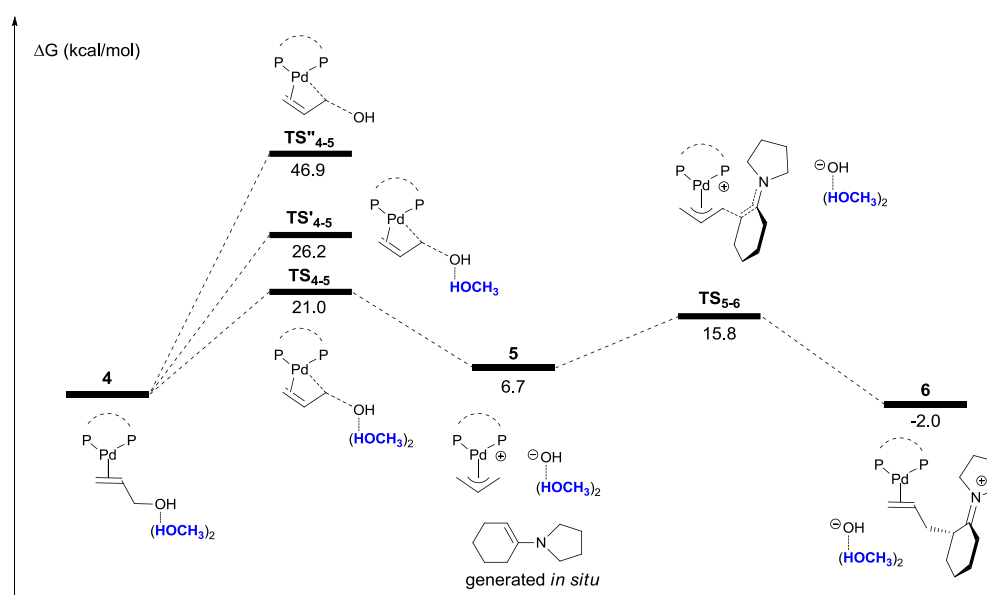


Figure 3. The free energy profile of Pd-catalyzed allylic alkylation via allylic alcohol. The ligand was 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe).

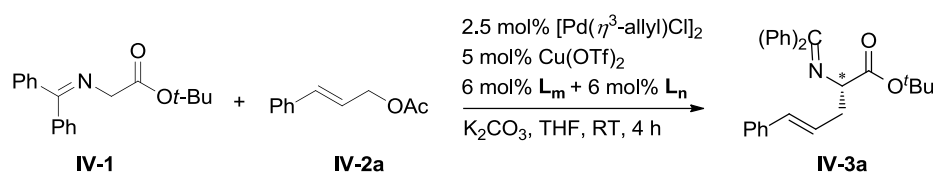
Compound, Mechanism	ZPVE Corrected Energy, a.u.	Free Energy (298 K), a.u.
For R = OH		
4	-2239.943297	-2240.02937
4'	-2124.259787	-2124.337177
4''	-2008.574694	-2008.644975
TS₄₋₅	-2239.913582	-2239.901121
TS'₄₋₅	-2239.943297	-2124.295485
TS''₄₋₅	-2239.913582	-2239.99591
5	-2239.934777	-2240.018587
TS₅₋₆	-2378.416464	-2378.499156
6	-2378.445388	-2378.527983
6'	-2802.858636	-2802.965858
TS₆₋₄	-2802.838612	-2802.939908

7.4 分子间 Pd/Cu 催化剂用于甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应

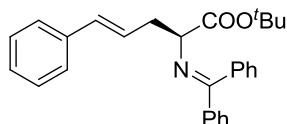
7.4.1 烯丙基醋酸酯底物的合成

醋酸酯底物的合成请参考实验部分 6.2 和文献。

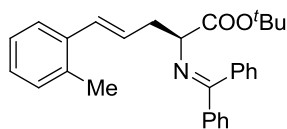
7.4.2 甘氨酸衍生物的不对称烯丙基化反应



在经过烘干，氮气保护下冷却的 10 mL 茄型反应瓶中加入 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ ， $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ，P,N 噁唑啉配体，甘氨酸衍生物 **IV-1**，醋酸酯底物 **IV-2a** 和碳酸铯。抽真空，换氩气，重复三次。加入 2 mL THF，然后放在低温反应浴中，TLC 监测反应。反应结束后，直接减压去除溶剂，碱性三氧化二铝过柱。

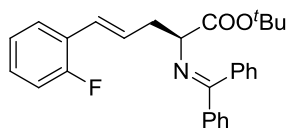


(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-phenylpent-4-enoate (IV-3a)¹⁹: Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.17 (m, 13H), 6.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.16 (dt, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.99 – 2.76 (m, 2H), 1.51 (s, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.1, 170.5, 139.9, 137.8, 136.9, 132.7, 130.4, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2, 127.2, 126.8, 126.3, 81.3, 66.5, 37.5, 28.3; IR (v/cm^{-1}) 3445, 2922, 1732, 1622, 1446, 1367, 1148, 966, 744, 694 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.7 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 5.2 min (major)]; ee = 97%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -38.2 (c 0.59, CHCl_3).



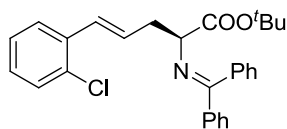
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(o-tolyl)pent-4-enoate (IV-3b):

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.29 (m, 8H), 7.20 – 7.05 (m, 4H), 6.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.07 – 5.92 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 170.5, 153.2, 141.7, 139.9, 136.9, 130.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 125.7, 121.2, 117.2, 111.3, 106.7, 81.3, 66.4, 37.3, 28.3, 19.6; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1622, 1367, 1279, 1150, 696 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.1 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 4.4 min (minor)]; ee = 99.1%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -42.6 (c 0.74, CHCl_3).



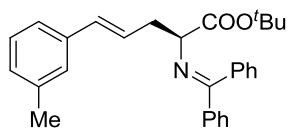
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(2-fluoro phenyl)pent-4-enoate (IV-3c)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.46 – 7.27 (m, 7H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.25 – 6.12 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 170.6, 160.2 (J = 247.1 Hz), 139.9, 132.6, 130.5, 130.3, 129.6 (J = 4.0 Hz), 129.1, 128.8, 128.7, 128.5 (J = 7.8 Hz), 128.2, 128.1, 127.4 (J = 3.0 Hz), 125.1 (J = 2.4 Hz), 124.2 (J = 2.0 Hz), 115.8 (J = 22.0 Hz), 81.4, 66.3, 38.0, 28.3; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1487, 1150, 968, 754, 696 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.1 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 4.8 min (major)]; ee = 99.3%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -40.8 (c 0.41, CHCl_3).



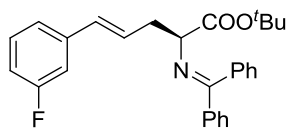
(E)-tert-butyl 5-(2-chlorophenyl)-2-((diphenylmethylene) amino)pent-4-enoate (IV-3d)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.53 – 7.28 (m, 8H), 7.22 – 7.08 (m, 3H), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 170.7, 139.9, 136.9, 135.8, 132.9, 130.5, 130.3, 129.8, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.0, 81.5, 66.2, 37.7, 28.3; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1470, 1623, 1445, 1096, 966, 751, 699 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.7 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 5.4 min (minor)]; ee = 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -35.1 (c 0.42, CHCl_3).



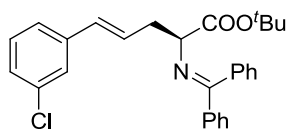
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(m-tolyl) pent-4-enoate (IV-3e)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.88 – 7.61 (m, 6H), 7.60 – 7.28 (m, 6H), 6.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.48 – 6.36 (m, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.80 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.2, 170.5, 139.9, 138.2, 137.7, 136.9, 132.7, 130.4, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 126.5, 123.4, 81.3, 66.5, 37.6, 28.4, 21.7; IR (v/cm^{-1}) 2976, 1732, 1622, 1367, 1149, 965, 776, 695 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.0 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 4.6 min (major)]; ee = 97%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -31.5 (c 1.11, CHCl_3).



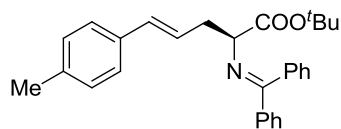
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(3-fluorophenyl)pent-4-enoate (IV-3f)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.15 (m, 9H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 6.92–6.86 (m, 1H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.24 – 6.09 (m, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 2.93 – 2.71 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.9, 170.5, 163.3 (J = 243.4 Hz), 140.2 (J = 8.0 Hz), 139.9, 136.9, 131.7, 130.5, 130.2 (J = 7.3 Hz), 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 122.2, 114.1 (J = 20.2 Hz), 112.7 (J = 22.5 Hz), 81.4, 66.3, 37.5, 28.4; IR (v/cm^{-1}) 3027, 1732, 1582, 1276, 1149, 969, 779, 702 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}1}$ = 4.2 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 4.9 min (minor)]; ee = 96%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -30.2 (c 1.07, CHCl_3).



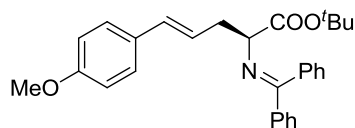
(E)-tert-butyl 5-(3-chlorophenyl)-2-((diphenylmethylene) amino)pent-4-enoate (IV-3g)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.50 – 7.30 (m, 8H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 6.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 4.19–4.13 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 170.6, 139.9, 139.6, 136.9, 134.7, 131.4, 130.6, 130.0, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.2, 124.5, 81.5, 66.3, 37.5, 28.4; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1621, 1367, 1149, 964, 777, 695 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.7 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 5.2 min (major)]; ee = 97%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -35.8 (c 0.94, CHCl_3).



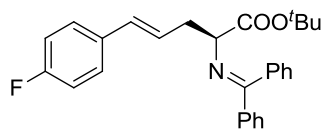
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(p-tolyl) pent-4-enoate (IV-3h)²⁰

Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.56 – 7.33 (m, 6H), 7.37 – 7.11 (m, 6H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.19 – 6.02 (m, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 2.96 – 2.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.2, 170.5, 140.0, 137.0, 135.0, 132.6, 130.5, 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 126.2, 125.7, 81.3, 66.6, 37.6, 28.4, 21.5; IR (ν/cm⁻¹) 2976, 1724, 1623, 1446, 968, 702, 638 cm⁻¹; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min. *t*_{R1} = 4.6 min (major), *t*_{R2} = 5.2 min (minor)]; ee = 94%, [α]_D²⁰ = -32.6 (*c* 0.94, CHCl₃).

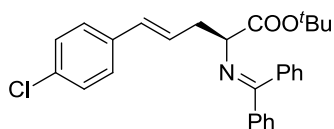


(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(4-methoxyphenyl)pent-4-enoate (IV-3i)²⁰

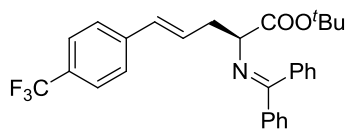
Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.42 – 6.28 (m, 1H), 5.98 – 5.84 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90 – 2.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.2, 170.5, 156.6, 140.0, 136.9, 130.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 120.8, 111.0, 81.3, 66.5, 55.6, 38.0, 28.3; IR (ν/cm⁻¹) 2977, 1733, 1510, 1248, 1149, 696 cm⁻¹; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min, *t*_{R1} = 5.1 min (major), *t*_{R2} = 5.9 min (minor)]; ee = 98%, [α]_D²⁰ = -38.7 (*c* 1.24, CHCl₃).



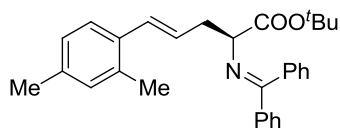
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoate (IV-3j)²⁰ Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.67-7.61 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.37 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.06 – 5.95 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 170.5, 162.2 (J = 244.4 Hz), 133.9, 132.6, 131.5, 130.4 (J = 23.4 Hz), 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7 (J = 8.0 Hz), 126.5, 115.6 (J = 11.4 Hz), 81.4, 66.3, 37.4, 28.3; IR (v/cm⁻¹) 2978, 1732, 1554, 1227, 1123, 967, 845, 696 cm⁻¹; HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min. t_{R1} = 4.3 min (major), t_{R2} = 5.0 min (minor)]; ee = 97%, $[\alpha]_D^{20}$ = -42.8 (c 1.02, CHCl₃).



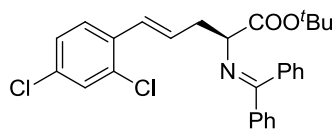
(E)-tert-butyl 5-(4-chlorophenyl)-2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate (IV-3k)²⁰ Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 6H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.17 – 6.03 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 170.5, 139.9, 136.9, 136.2, 132.9, 131.5, 130.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 81.4, 66.3, 37.5, 28.3; IR (v/cm⁻¹) 2976, 1736, 1623, 1150, 749, 699 cm⁻¹; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min. t_{R1} = 4.2 min (major), t_{R2} = 4.9 min (minor)]; ee = 98%, $[\alpha]_D^{20}$ = -27.9 (c 1.06, CHCl₃).



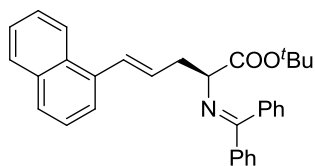
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-enoate (IV-3l) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 8H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.29 – 6.15 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 2.93 – 2.74 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.7, 170.5, 140.9, 139.6, 136.5, 132.4, 131.2, 130.2 (J = 27 Hz), 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 126.9 (J = 281 Hz), 126.2, 81.3, 65.9, 37.3, 28.1; IR (v/cm^{-1}) 2975, 1732, 1134, 967, 845, 698 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}1}$ = 4.0 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 5.0 min (minor)]; ee = 97%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -23.7 (c 0.32, CHCl_3).



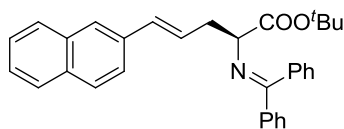
(E)-tert-butyl 5-(2,4-dimethylphenyl)-2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate (IV-3m) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 6H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.09 – 5.97 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.1, 170.4, 136.7, 135.7, 135.4, 132.6, 130.4, 130.3, 129.9, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 125.4, 123.7, 81.3, 66.5, 37.5, 28.3, 20.0, 19.7; IR (v/cm^{-1}) 2976, 1733, 1446, 1277, 1150, 967, 701 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}1}$ = 4.5 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 5.1 min (minor)]; ee = 96%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -41.0 (c 0.54, CHCl_3); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$: 440.2578; found: 440.2590.



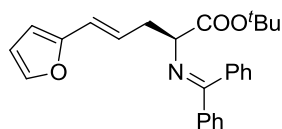
(E)-tert-butyl 5-(2,4-dichlorophenyl)-2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate (IV-3n) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.28 (m, 8H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.7, 170.5, 139.6, 136.6, 134.1, 133.1, 132.4, 130.6, 130.1, 128.9, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.4, 127.1, 81.3, 65.8, 37.5, 28.1; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1623, 1470, 1155, 967, 696 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.3 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 5.5 min (major)]; ee = 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -32.3 (c 0.71, CHCl_3); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}_2$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$: 480.1498; found: 480.1497.



(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-enoate (IV-3o) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 – 7.56 (m, 3H), 7.52 – 7.27 (m, 8H), 7.21 – 7.04 (m, 6H), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.18 – 6.08 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.8, 170.7, 140.7, 139.7, 136.8, 135.2, 132.6, 130.6, 130.3, 130.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.1, 124.6, 81.5, 66.0, 37.4, 28.3; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1622, 1367, 1277, 1150, 967, 777, 696 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min, $t_{\text{R}1}$ = 5.1 min (minor), $t_{\text{R}2}$ = 6.0 min (major)]; ee = 94%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -41.4 (c 0.48, CHCl_3); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$: 462.2431; found: 462.2433.

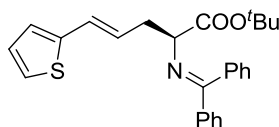


(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(naphthalen-2-yl)pent-4-enoate (IV-3p) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 6H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.18 – 6.10 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.6, 170.5, 140.5, 139.5, 136.5, 135.0, 132.4, 130.4, 130.1, 130.0, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 126.8, 124.4, 81.3, 65.8, 37.2, 28.1; IR (v/cm^{-1}) 2977, 1732, 1366, 1150, 967, 696 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.3 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 7.2 min (minor)]; ee = 98%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -32.4 (c 0.46, CHCl_3); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$: 462.2431; found: 462.2433.



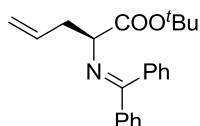
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(furan-2-yl)pent-4-enoate (IV-3q) Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.48 – 7.27 (m, 7H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.34 – 6.30 (m, 1H), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 – 5.94 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.85 – 2.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 170.5, 153.2, 141.7, 139.9, 136.9, 130.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 125.7, 121.2, 111.2, 106.7, 81.3, 66.4, 37.3, 28.3; IR (v/cm^{-1}) 2977, 2921, 1732, 1660, 1367, 1277, 1150, 962, 701 cm^{-1} ; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min; $t_{\text{R}1}$ = 4.6 min (major), $t_{\text{R}2}$ = 5.1 min (minor)]; ee = 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -33.9 (c 0.22, CHCl_3); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for

$C_{26}H_{28}NO_3$ ($M+2H$)²⁺: 402.2069; found: 402.2065.



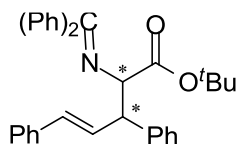
(E)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-5-(thiophen-2-yl)pent-4-enoate (IV-3r)

Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.97 – 5.80 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 170.6, 142.9, 139.9, 136.9, 130.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.4, 126.7, 125.8, 124.8, 123.6, 81.3, 66.3, 37.3, 28.3; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 97/3, 254 nm, 1.0 mL/min. *t*_{R1} = 5.1 min (major), *t*_{R2} = 5.8 min (minor)]; ee = 97%, [α]_D²⁰ = –32.1 (*c* 0.21, CHCl₃); HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $C_{26}H_{28}NO_2S$ ($M+2H$)²⁺: 418.1841; found: 418.1848.



tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate (IV-3s) Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)^[6] δ = 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 0.4, 20.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 0.5, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.1, 170.3, 139.9, 136.9, 134.9, 130.4, 130.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.2, 117.5, 81.2, 66.1, 38.4, 28.3; IR (ν/cm⁻¹) 2977, 1732, 1624, 1367, 1152, 780, 696 cm⁻¹; HPLC [DAICEL CHIRALPAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 99/1, 254 nm, 1.0

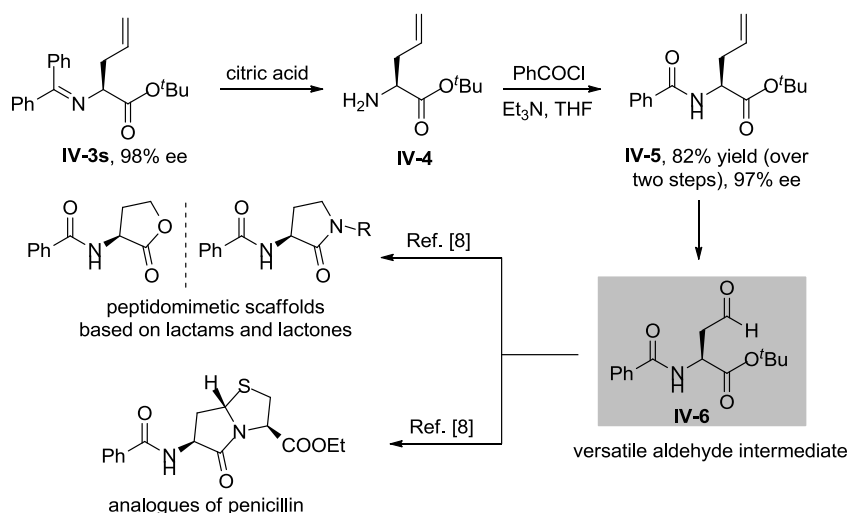
mL/min. $t_{R1} = 5.2$ min (major), $t_{R2} = 5.7$ min (minor)]; ee = 98%, $[\alpha]_D^{20} = -103.7$ (c 0.23, CHCl_3).



(*E*)-tert-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)-3,5-diphenylpent-4-enoate (IV-3w)

Colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.91 - 7.80$ (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.14 (m, 15H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.70 - 6.53 (m, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.1, 170.2, 141.7, 139.9, 137.8, 136.9, 132.7, 132.5, 130.5, 130.3, 129.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 126.8, 126.6, 81.4, 71.5, 53.3, 28.2$; HPLC [DAICEL CHIRAL PAK IE, hexane/*i*-PrOH = 99/1, 254 nm, 1.0 mL/min. $t_{R1} = 7.3$ min (minor), $t_{R2} = 8.3$ min (major)]; ee = 98%.

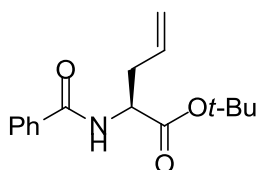
7.3.3 产物的衍生合成



将烯丙基化的甘氨酸衍生物 **IV-3s** (75.4 mg, 0.225 mmol) 溶于 4 mL THF 溶剂

中, 然后加入 15% 柠檬酸水溶液, 室温搅拌 12 h。然后加入碳酸钾饱和溶液, 中和至弱碱性。用乙酸乙酯萃取 (3 X 10 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 粗产物 **IV-4** 直接用于下一步反应。

将上述粗产物 **IV-4** 溶于 3 mL THF 溶剂中, 在冰浴条件下加入三乙胺 (34.3 mg, 0.35 mmol) 和苯甲酰氯 (35.0 mg, 0.25 mmol)。反应 5 小时, 用饱和氯化铵淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯萃取 (3 X 10 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥。旋干溶剂, 用制备板分离得到无色液体 **IV-5**。



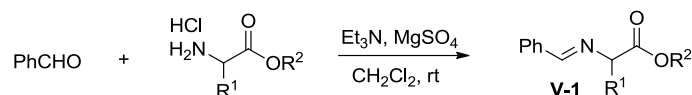
(S)-tert-butyl 2-benzamidopent-4-enoate (IV-5)^[21] Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (d, J = 7.2, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.85 – 5.66 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.2, 167.0, 134.4, 132.5, 131.8, 128.8, 127.2, 119.3, 82.7, 52.6, 37.0, 28.3; HPLC [DAICEL CHIRAL PAK OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, 254 nm, 1.0 mL/min; t_{R1} = 5.3 min (major), t_{R2} = 11.6 min (minor)]; ee = 97%.

7.5 分子间 Pd/Cu 催化剂用于 α,α -双烷基取代 α -氨基酸的不对称合成

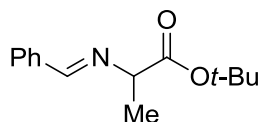
7.5.1 烯丙基醋酸酯底物的合成

醋酸酯底物的合成请参考实验部分 6.3 和文献。

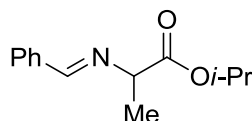
7.5.2 希夫碱的合成



将氨基酸酯盐酸盐（12 mmol）和无水硫酸镁（16 mmol）溶于二氯甲烷中，然后加入三乙胺，室温下搅拌 1 h。接着加入苯甲醛（10 mmol），室温下搅拌过夜，沉淀物过滤除去，30 mL 水洗涤滤液，水相用 15 mL 二氯甲烷萃取，混合有机相，盐水洗涤三次，无水硫酸镁干燥，旋干、真空干燥。

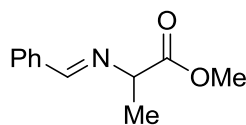
(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)propanoate [(rac)-1a]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.0, 162.7, 136.2, 131.1, 128.8, 128.6, 81.3, 68.7, 28.3, 19.7. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 234.1489; found: 234.1492.

(rac)-Isopropyl 2-(benzylideneamino)propanoate [(rac)-1b]

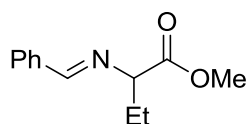
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.30 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 5.06 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 6.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.3, 162.9, 136.1, 131.2, 128.8, 128.7, 68.6, 68.3, 22.0, 19.6. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 220.1338; found: 220.1341.

(rac)-Methyl 2-(benzylideneamino)propanoate [(rac)-1c]



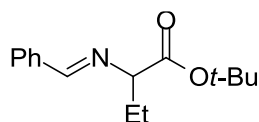
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 173.2, 163.2, 135.9, 131.3, 128.8, 128.7, 68.2, 52.4, 19.7. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 192.1019; found: 192.1020.

(rac)-Methyl 2-(benzylideneamino)butanoate [(rac)-1d]



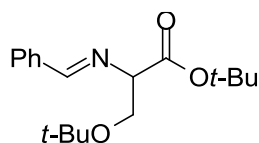
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.27 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.42 (q, J = 5.3 Hz, 3H), 3.89 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.90 (tt, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.9, 163.6, 135.8, 131.4, 128.8, 128.8, 75.3, 52.4, 26.9, 10.8. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 206.1176; found: 206.1185.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)butanoate [(rac)-1e]



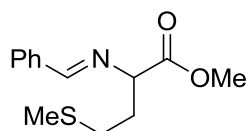
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.29 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 20.7, 6.7 Hz, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.50 (s, 12H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.5, 162.7, 135.9, 130.9, 128.5, 128.5, 81.1, 75.4, 28.1, 26.7, 10.5. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.1645; found: 248.1654.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-3-(tert-butoxy)propanoate [(rac)-1f]



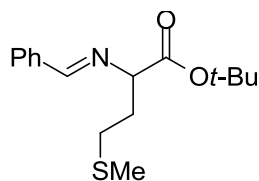
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.31 (s, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (s, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.9, 164.0, 135.9, 130.9, 128.5, 128.5, 81.3, 74.0, 73.3, 63.1, 28.1, 27.5. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 306.2064; found: 306.2082.

(rac)-Methyl 2-(benzylideneamino)-4-(methylthio)butanoate [(rac)-1g]

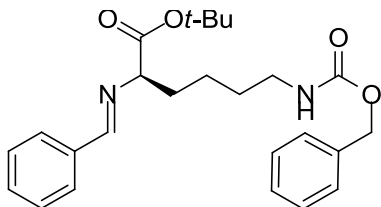


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.4, 164.6, 135.7, 131.5, 128.8, 128.8, 71.5, 52.5, 32.1, 30.5, 15.4. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 252.1053; found: 252.1071.

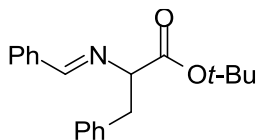
(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-4-(methylthio)butanoate [(rac)-1h]



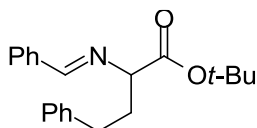
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.29 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 13.2, 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.46 (s, 12H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.1, 164.1, 135.9, 131.3, 128.8, 128.7, 81.7, 72.1, 32.3, 30.6, 28.3, 15.5. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 294.1523; found: 294.1532.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoate**[(rac)-1i]**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 4H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 15.1, 11.5, 6.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 14.1, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.23, 163.0, 156.4, 136.6, 135.8, 131.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 81.3, 73.7, 66.5, 40.9, 32.9, 29.6, 28.1, 23.2. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 425.2435; found: 425.2439.

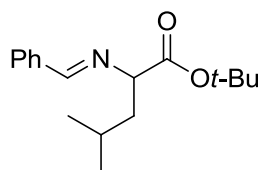
(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-3-phenylpropanoate [(rac)-1j]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.97 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.13 (m, 6H), 4.10 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 163.52, 137.9, 136.0, 131.2, 130.0, 128.7, 128.7, 128.4, 126.7, 81.7, 75.6, 40.1, 28.3. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 310.1802; found: 310.1812.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-4-phenylbutanoate [(rac)-1k]

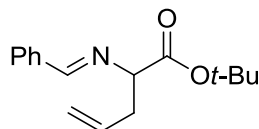
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.27 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 6H), 3.86 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 3H), 2.08 – 1.81 (m, 2H), 1.48 (s, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.0, 163.8, 141.1, 135.7, 131.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 126.0, 72.6, 61.1, 34.6, 32.0, 14.2.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)-4-methylpentanoate [(rac)-1l]



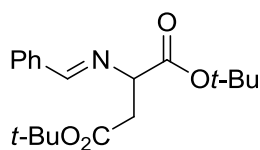
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.27 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.9, 162.7, 136.2, 131.1, 128.7, 128.7, 81.3, 72.3, 42.3, 28.3, 24.7, 23.4, 21.8. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 276.1958; found: 276.1963. m.p. = 59.0–60.5 °C

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)pent-4-enoate [(rac)-1m]



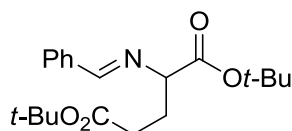
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.23 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 5.81 – 5.70 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 13.0, 6.9, 5.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.9, 163.4, 136.0, 134.3, 131.2, 128.7, 128.7, 118.1, 81.5, 73.7, 38.1, 28.3. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 260.1645; found: 260.1642.

(rac)-Di-tert-butyl 2-(benzylideneamino)succinate [(rac)-1n]



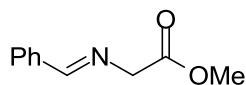
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.33 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.2, 7.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.4, 170.1, 164.7, 136.0, 131.3, 128.7, 128.7, 81.8, 81.0, 70.2, 39.1, 28.3, 28.2. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 334.2013; found: 334.2017. m.p. = 82.0–83.5 °C

(rac)-Di-tert-butyl 2-(benzylideneamino)pentanedioate [(rac)-1o]



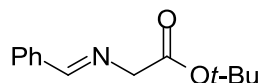
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.25 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 172.5, 171.0, 163.8, 136.0, 131.3, 128.7, 128.7, 81.6, 80.5, 72.7, 31.9, 28.7, 28.3, 28.3. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348.2170; found: 348.2175.

(rac)-Methyl 2-(benzylideneamino)acetate [(rac)-1o]



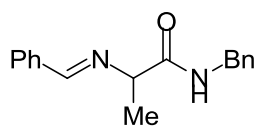
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.15 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.29 (d, J =1.0, 2H), 3.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.67, 165.56, 135.73, 131.39, 128.77, 128.63, 62.03, 52.21. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 178.0863; found: 178.0869.

(rac)-Tert-butyl 2-(benzylideneamino)acetate [(rac)-1q]



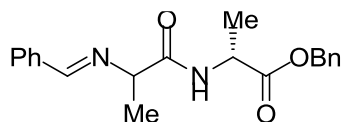
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.18 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 1.44 (s, 10H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.5, 165.3, 135.9, 131.3, 128.7, 128.6, 81.5, 62.8, 28.3. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 220.1332; found: 220.1341.

(rac)-N-Benzyl-2-(benzylideneamino)propanamide [(rac)-1r]



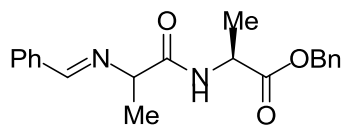
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 (s, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 4.59 (dd, J = 15.0, 6.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 173.9, 162.1, 138.7, 135.7, 131.6, 129.0, 128.9, 128.5, 127.7, 127.6, 68.6, 43.2, 21.8. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 267.1492; found: 267.1489.

(2R)-Benzyl 2-(2-(benzylideneamino)propanamido)propanoate [(rac)-1s]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.26 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.31 (s, 4H), 7.31 (s, 4H), 5.21 – 5.11 (m, 2H), 4.70 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 173.5, 172.8, 162.3, 135.7, 135.6, 131.6, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 68.2, 67.2, 48.1, 21.5, 18.8. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 339.1703; found: 339.1696.

(2S)-Benzyl 2-(2-(benzylideneamino)propanamido)propanoate [(rac)-1t]

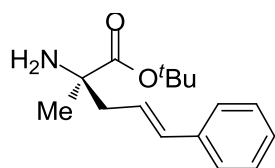


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.26 (s, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.6$, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.35 (dt, $J=17.4$, 7.1, 5H), 5.28 – 5.12 (m, 2H), 4.70 (p, $J=7.3$, 1H), 3.99 (q, $J=7.0$, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 173.5, 172.9, 162.0, 135.7, 135.6, 131.6, 129.0, 128.8, 128.6, 128.6, 128.3, 68.2, 67.3, 48.1, 21.5, 18.6. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 339.1703; found: 339.1699.

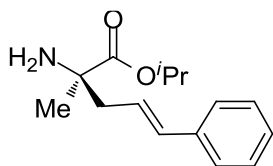
7.5.3 α,α -双取代氨基酸的不对称合成

在经过烘干，氮气保护下冷却的 10 mL 茄型反应瓶中加入 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-ally})\text{Cl}]_2$ ， $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ，P,N 噁唑啉配体，希夫碱醛亚胺 **IV-7**，醋酸酯底物 **IV-2** 和碳酸铯。抽真空，换氩气，重复三次。加入 2 mL THF，然后放在低温反应浴中，TLC 监测反应。反应结束后，加入 10% 柠檬酸水溶液，反应 4 小时。然后加入碳酸钾饱和溶液，中和至弱碱性。用乙酸乙酯萃取 (3 X 10 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，制备板分离得到目标产物。

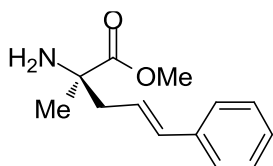
(*R*)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-phenylpent-4-enoate



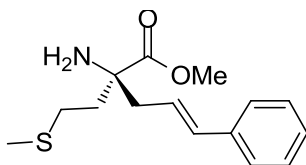
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.23 – 5.96 (m, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 13.5, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.6, 137.3, 134.2, 128.7, 127.5, 126.4, 124.8, 81.2, 58.3, 44.7, 28.2, 26.7. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -7.4 (c = 1.0, CHCl_3) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 262.1793; found: 262.1807.

(R)-Isopropyl 2-amino-2-methyl-5-phenylpent-4-enoate

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.20 – 6.05 (m, 1H), 5.03 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.20 (br, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.5, 137.1, 134.3, 128.5, 127.4, 126.2, 124.3, 68.6, 57.8, 44.3, 26.3, 21.9, 21.8. HRMS (Q–TOF Premier) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.1645; found: 248.1650.

(R)-Methyl 2-amino-2-methyl-5-phenylpent-4-enoate [(rac)-1a]

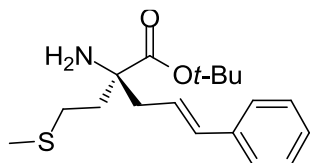
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.16 (m, 5H), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 177.7, 137.3, 134.6, 128.7, 127.6, 126.5, 124.4, 58.3, 52.5, 44.6, 29.9, 26.4. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -5.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3) HRMS (Q–TOF Premier) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 220.1317; found: 220.1328.

(R)-Methyl 2-amino-2-(2-(methylthio)ethyl)-5-phenylpent-4-enoate

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.18 (m, 5H), 6.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.53 – 2.38 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz,

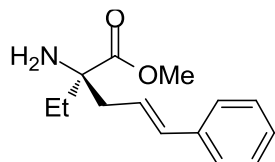
CDCl₃) δ = 176.54, 136.88, 134.78, 128.55, 127.56, 126.27, 123.53, 61.03, 52.37, 43.62, 39.24, 28.88, 15.61. $[\alpha]_{20}^D = -3.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₄H₂₀NO₂S (M+H)⁺: 266.1213; found: 266.1215.

(S)-Tert-butyl 2-amino-2-(2-(methylthio)ethyl)-5-phenylpent-4-enoate



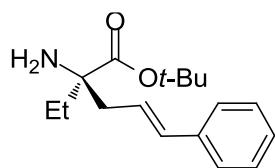
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.55 – 6.42 (m, 1H), 6.14 – 5.99 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J = 13.5, 6.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 12.6, 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (ddd, $J = 13.5, 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.2, 136.9, 134.5, 128.6, 127.5, 126.2, 123.8, 81.5, 61.1, 43.8, 39.6, 28.8, 28.1, 15.6. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₈H₂₈NO₂S (M+H)⁺: 322.1835; found: 322.1827.

(R)-Methyl 2-amino-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoate



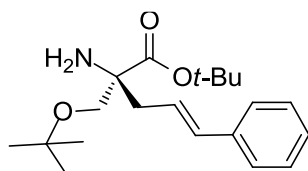
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.16 – 5.99 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.71 (ddd, $J = 13.6, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 13.6, 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.62 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 177.4, 137.3, 134.5, 128.7, 127.6, 126.5, 124.5, 61.9, 52.4, 43.4, 33.1, 8.6. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₄H₂₀NO₂ (M+H)⁺: 234.1468; found: 234.1478. $[\alpha]_{20}^D = -9.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

(R,E)-Tert-butyl 2-amino-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoate



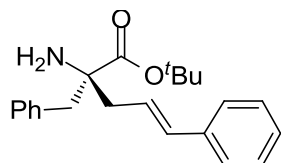
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.62 (td, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.5, 137.1, 134.2, 128.5, 127.4, 126.2, 124.3, 81.3, 43.2, 32.8, 28.1, 8.2. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 276.1958; found: 276.1963.

(S,E)-Tert-butyl 2-amino-2-(tert-butoxymethyl)-5-phenylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.47 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.09 (ddd, J = 15.5, 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 13.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.5, 8.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.0, 137.3, 134.2, 128.7, 127.5, 126.4, 123.9, 81.1, 73.0, 68.1, 62.2, 40.5, 28.3, 27.7. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 334.2377; found: 334.2381.

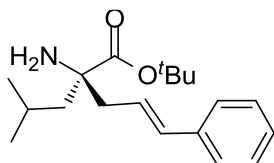
(R)-Tert-butyl 2-amino-2-benzyl-5-phenylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.21 (m, 10H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 1H), 3.26 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 1H), 1.74 (br, 2H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz,

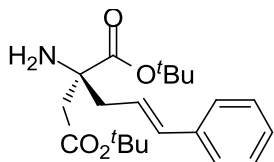
CDCl₃) δ = 175.2, 137.1, 136.5, 134.4, 130.3, 128.6, 128.3, 127.4, 126.9, 126.2, 124.1, 81.5, 62.0, 45.7, 44.3, 28.2. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₂₀H₂₄NO₂ (M+H)⁺: 310.1802; found: 310.1805.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-isobutyl-5-phenylpent-4-enoate



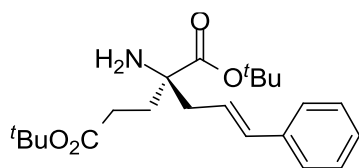
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 15.6, 8.2, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 176.6, 137.3, 134.4, 128.7, 127.5, 126.4, 124.4, 81.4, 61.1, 48.6, 45.6, 28.3, 24.9, 24.7, 23.6. $[\alpha]_{20}^D = -22.0$ (c = 1.0, CHCl₃). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₉H₃₀NO₂ (M+H)⁺: 304.2257; found: 304.2277.

(R)-Di-tert-butyl 2-amino-2-cinnamylsuccinate



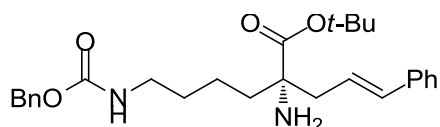
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.44 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.09 (ddd, J = 15.5, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.19 (brs, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 175.4, 171.0, 137.1, 134.5, 128.7, 127.7, 126.4, 123.6, 81.6, 81.3, 59.4, 44.3, 44.0, 28.3, 28.2. $[\alpha]_{20}^D = -9.3$ (c = 1.0, CHCl₃). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₂₁H₃₂NO₄ (M+H)⁺: 362.2312; found: 362.2319.

(R)-Di-tert-butyl 2-amino-2-cinnamylpentanedioate



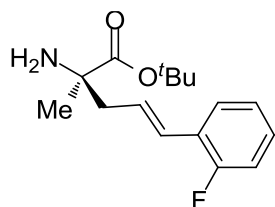
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 15.4, 8.2, 6.8 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (ddd, J = 15.8, 11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 175.4, 172.9, 137.2, 134.6, 128.7, 127.6, 126.4, 124.3, 81.6, 80.6, 60.8, 43.7, 35.0, 30.6, 28.3, 28.3. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -13.2 (c = 1.0, CHCl_3) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 376.2457; found: 376.2464.

(S)-Tert-butyl 2-amino-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-cinnamylhexanoate



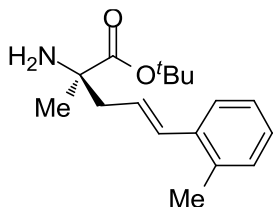
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (ddd, J = 17.0, 11.5, 6.0 Hz, 7H), 7.21 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.17 – 6.02 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.27 – 3.10 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.7, 156.4, 137.0, 136.6, 134.3, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 127.4, 126.2, 124.2, 81.3, 66.6, 61.1, 43.7, 40.8, 39.6, 30.1, 28.1, 21.1. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 453.2748; found: 453.2747.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(2-fluorophenyl)-2-methylpent-4-enoate



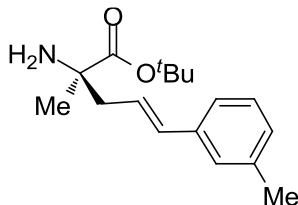
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.1, 160.1 (d, J = 248.9 Hz), 158.9, 130.5 (d, J = 4.5 Hz), 128.6 (d, J = 8.4 Hz), 127.3 (d, J = 3.7 Hz), 124.04 (d, J = 3.5 Hz), 123.9 (d, J = 3.8 Hz), 115.6 (d, J = 22.1 Hz), 81.0, 56.5, 50.2, 28.1, 19.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -118.5. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 280.1708; found: 280.1707.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(2-fluorophenyl)-2-methylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 16.6, 7.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.91 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.8, 137.8, 134.5, 129.8, 128.9, 128.1, 126.3, 81.2, 57.9, 51.3, 27.9, 27.8, 19.4. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 276.1958; found: 276.1958.

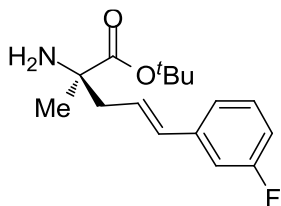
(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(*m*-tolyl)pent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 – 7.13 (m, 3H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 15.9, 6.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.83 – 1.71 (br, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C

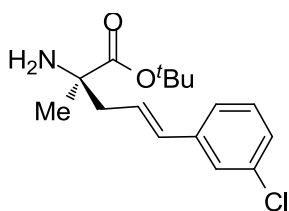
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.1, 138.0, 136.9, 131.8, 128.4, 128.2, 127.6, 127.1, 123.5, 81.0, 56.5, 50.0, 28.1, 21.4, 19.1. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₇H₂₆NO₂ (M+H)⁺: 276.1958; found: 276.1961.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(3-fluorophenyl)-2-methylpent-4-enoate

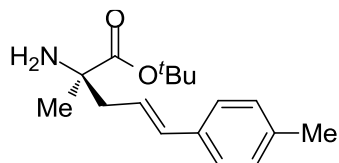


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.27 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.1, 163.1 (d, *J* = 245.0 Hz), 139.4 (d, *J* = 7.7 Hz), 130.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 129.9 (d, *J* = 8.5 Hz), 129.5, 122.2 (d, *J* = 2.6 Hz), 114.2 (d, *J* = 21.4 Hz), 112.7 (d, *J* = 21.7 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -113.7. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₆H₂₃FNO₂ (M+H)⁺: 280.1708; found: 280.1712.

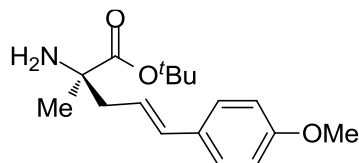
(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(3-chlorophenyl)-2-methylpent-4-enoate



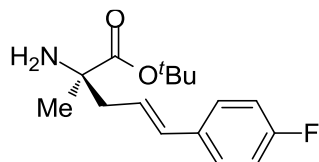
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 – 7.28 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.08 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 13.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.6, 8.2 Hz, 1H), 1.86 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 176.4, 139.2, 134.7, 132.8, 129.9, 127.5, 126.6, 126.3, 124.5, 81.3, 58.3, 44.6, 28.2, 26.6. $[\alpha]_D^{20}$ = -12.2 (*c* = 1.0, CHCl₃). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for C₁₆H₂₃ClNO₂ (M+H)⁺: 296.1416; found: 296.1417.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(p-tolyl)pent-4-enoate

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.6, 137.3, 134.6, 134.1, 129.5, 126.3, 123.7, 81.2, 58.3, 44.7, 28.3, 26.7, 21.4. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -15.4 (c = 1.0, CHCl_3). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 276.1958; found: 276.1964.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-methylpent-4-enoate

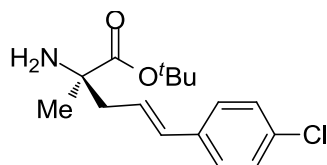
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.03 – 5.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (ddd, J = 13.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 13.5, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 1.89 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.6, 159.2, 133.6, 130.2, 127.5, 122.5, 114.1, 81.2, 58.3, 55.5, 44.7, 28.2, 26.6. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -17.3 (c = 1.0, CHCl_3). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 292.1893; found: 292.1913.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(4-fluorophenyl)-2-methylpent-4-enoate

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.09 – 5.99 (m, 1H), 2.82 (brs, 2H), 2.64 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.41

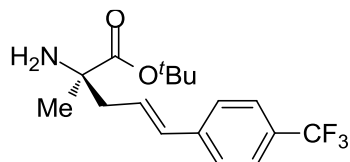
(dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.9, 162.4$ (d, $J = 245.9$ Hz), 133.2, 127.8 (d, $J = 7.9$ Hz), 124.3, 115.6 (d, $J = 21.5$ Hz), 81.5, 58.4, 44.3, 28.2, 26.3. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -10.5$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 280.1708; found: 280.1701.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(4-chlorophenyl)-2-methylpent-4-enoate



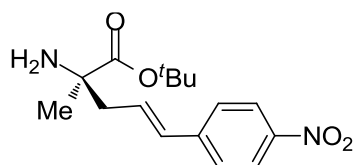
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.23$ (s, 4H), 6.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.21 – 5.96 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.5, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H), 1.75 (brs, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.5, 135.8, 133.1, 132.9, 128.9, 127.6, 125.7, 81.3, 58.3, 44.7, 28.2, 26.6$. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -36.7$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 296.1416; found: 296.1417.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-enoate



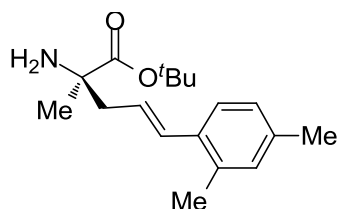
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.31 – 6.16 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.5, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz, 1H), 1.81 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.2, 140.6, 132.6, 129.2$ (q, $J = 38.8$ Hz), 127.7, 126.2, 125.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.2 (q, $J = 270.1$ Hz), 81.1, 58.1, 44.5, 28.0, 26.4. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -8.3$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 330.1680; found: 330.1681.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(4-nitrophenyl)pent-4-enoate



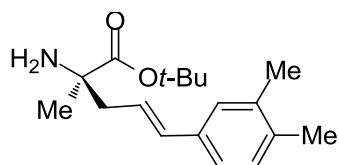
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.42 – 6.29 (m, 1H), 2.66 (ddd, J = 13.6, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.2, 146.9, 143.7, 132.1, 130.5, 126.8, 124.2, 81.5, 58.3, 44.7, 28.2, 26.6. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -6.7 (c = 1.0, CHCl_3) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 307.1663; found: 307.1658.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(2,4-dimethylphenyl)-2-methylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 – 7.02 (m, 3H), 6.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.06 (ddd, J = 15.5, 8.2, 6.9 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 13.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.39 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.2, 136.8, 136.0, 135.0, 134.4, 130.0, 127.7, 123.9, 123.3, 81.4, 58.5, 44.5, 28.2, 26.3, 19.9, 19.7. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -11.5 (c = 1.0, CHCl_3). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 290.2106; found: 290.2120.

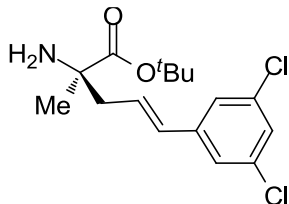
(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(3,4-dimethylphenyl)-2-methylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (s, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.5, 136.8, 136.0,

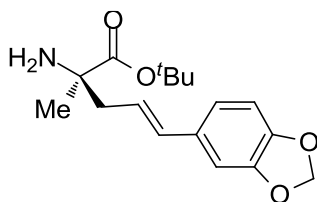
135.1, 134.3, 130.0, 127.7, 123.8, 123.5, 81.2, 58.4, 44.6, 28.3, 26.5, 19.9, 19.7. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $C_{18}H_{28}NO_2$ (M+H)⁺: 290.2106; found: 290.2113.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(3,5-dichlorophenyl)-2-methylpent-4-enoate



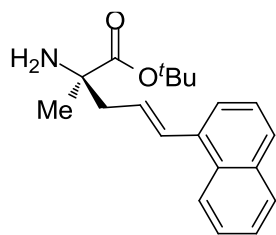
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.19 – 7.14 (m, 3H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 6.22 – 6.11 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 13.5, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 1.86 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 176.3, 140.3, 135.2, 131.6, 128.3, 127.3, 124.7, 81.4, 58.2, 44.5, 28.2, 26.5. $[\alpha]_D^{20}$ = -20.9 (c = 1.0, CHCl₃) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $C_{16}H_{22}Cl_2NO_2$ (M+H)⁺: 330.1034; found: 330.1028.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-methylpent-4-enoate



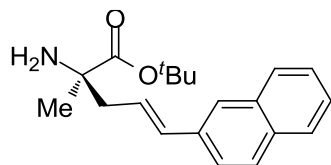
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.88 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 6.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.62 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.4, 147.9, 147.0, 133.5, 131.7, 122.8, 120.7, 108.2, 105.5, 100.9, 80.9, 58.1, 44.4, 28.0, 26.4. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $C_{17}H_{24}NO_4$ (M+H)⁺: 306.1705; found: 306.1708.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-enoate



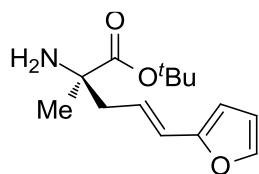
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 4H), 7.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.21 – 6.08 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.56 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.5, 133.7, 132.3, 132.2, 131.6, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 126.2, 125.9, 125.8, 124.0, 81.4, 58.3, 45.0, 28.3, 26.6. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -18.6 (c = 1.0, CHCl_3). HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 312.1956; found: 312.1964.

(R)-Tert-butyl 2-amino-2-methyl-5-(naphthalen-2-yl)pent-4-enoate



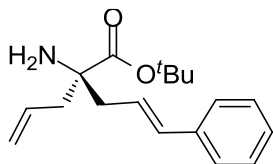
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.78 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 6.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.27 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 13.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 13.5, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 1.85 (brs, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.6, 134.8, 134.3, 133.8, 133.1, 128.4, 128.1, 127.8, 126.4, 126.1, 125.9, 125.3, 123.7, 81.2, 58.4, 44.9, 28.3, 26.7. $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ = -15.0 (c = 1.0, CHCl_3) HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 312.1956; found: 312.1966.

(R)-Tert-butyl 2-amino-5-(furan-2-yl)-2-methylpent-4-enoate



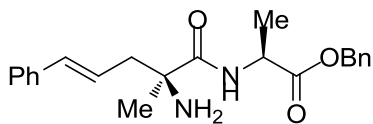
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 1.80 (br, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.4, 152.7, 141.9, 123.6, 122.6, 111.3, 107.3, 81.3, 58.3, 44.5, 28.2, 26.5. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 252.1594; found: 252.1594.

(R)-Tert-butyl 2-allyl-2-amino-5-phenylpent-4-enoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 – 7.18 (m, 5H), 6.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.18 – 6.06 (m, 1H), 5.80 – 5.66 (m, 1H), 5.42 – 5.01 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.6, 137.3, 134.4, 132.9, 128.7, 127.6, 126.4, 124.5, 119.6, 81.5, 60.9, 44.5, 43.8, 28.3. HRMS (Q-TOF Premier) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 288.1958; found: 288.1962.

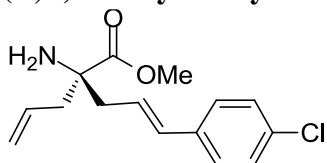
(R)-Benzyl 2-((S,E)-2-amino-2-methyl-5-phenylpent-4-enamido)propanoate



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 11H), 6.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.18 – 6.08 (m, 1H), 5.17 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.59 (p, J = 7.3 Hz, 1H),

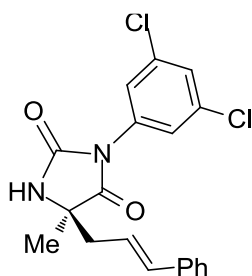
2.85 (dd, $J = 13.4$ Hz, 6.6, 1H), 2.29 (dd, $J = 13.5$, 8.6 Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H).

(*R,E*)-Methyl 2-allyl-2-amino-5-(4-chlorophenyl)pent-4-enoate



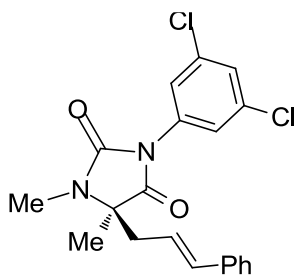
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32 - 7.22$ (m, 4H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.13 – 6.02 (m, 1H), 5.78 – 5.64 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 17.4$, 5.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.5$, 6.5 Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 13.7$, 8.5, 0.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 13.6$, 8.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H).

(*R*)-5-Cinnamyl-3-(3,5-dichlorophenyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione



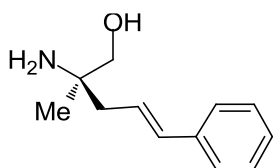
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.9$, 155.1, 136.6, 136.5, 135.4, 133.5, 128.9, 128.5, 128.2, 126.5, 124.8, 121.1, 62.5, 41.7, 23.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35 - 7.29$ (m, 6H), 7.26 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 15.4$, 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

(*R*)-5-Cinnamyl-3-(3,5-dichlorophenyl)-1,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione



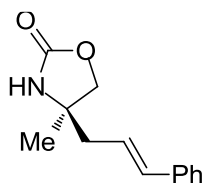
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32 - 7.27$ (m, 5H), $7.27 - 7.22$ (m, 3H), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.97 – 5.87 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.77 (ddd, $J = 14.2, 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 14.3, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.2, 153.9, 136.3, 136.3, 135.3, 133.7, 128.9, 128.4, 128.3, 126.5, 124.8, 120.9, 65.3, 39.1, 25.3, 21.2$.

(*R,E*)-2-Amino-2-methyl-5-phenylpent-4-en-1-ol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.21 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.57 (s, 5H), 3.39 (q, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.5, 134.0, 128.8, 127.5, 126.4, 125.3, 69.6, 54.2, 43.1, 24.3$.

(*R*)-4-Cinnamyl-4-methyloxazolidin-2-one

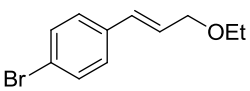
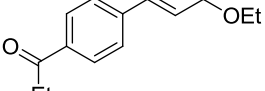
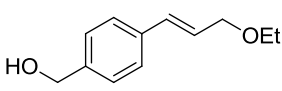
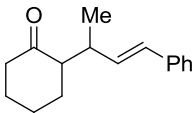
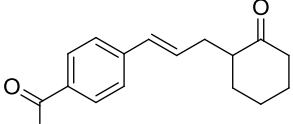
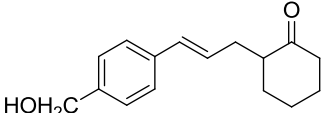
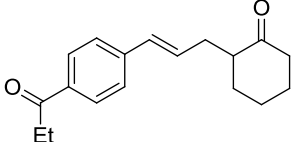
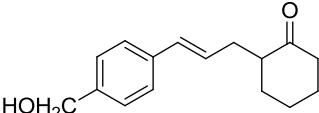
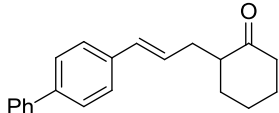
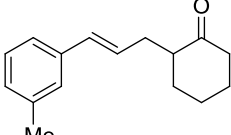
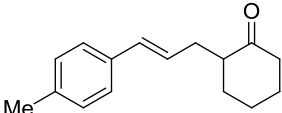
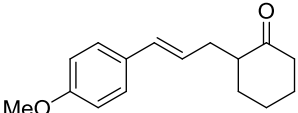
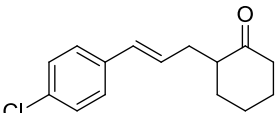
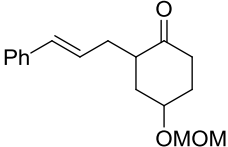
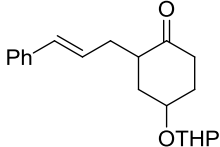
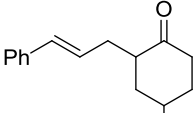
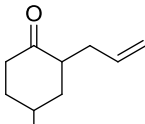
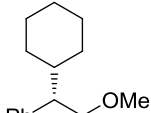


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.40 - 7.35$ (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.14 (ddd, $J = 15.3, 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.6, 136.9, 135.4, 128.9, 127.9, 126.5, 123.1, 75.3, 58.1, 44.3, 25.9$.

参考文献

- [1] Su, C.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378.
- [2] Lin, Y. A.; Chalker, J. M.; Floyd, N.; Bernardes, G. J. L.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9642.
- [3] Kohling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213.
- [4] Matsubara, R.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6880.
- [5] Tan, J.; Zhang, Z.; Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1344.
- [6] Lannou, M.-I.; Helon, F.; Namy, J.-L. *Synlett* **2007**, 2707.
- [7] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- [8] Murahashi, S. I.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4489.
- [9] Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.
- [10] Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19354.
- [11] Chen, Y.-L.; Hoppe, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4188.
- [12] Yu, X.-Q.; Shrai, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 932.
- [13] Feriani, A.; Gaviraghi, G.; Toson, G.; Mor, M.; Barbieri, A.; Grana, E.; Boselli, C.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Manfredini, S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4278.
- [14] Davies, H. M.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3587.
- [15] Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4900.
- [16] Takatsu, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5548.
- [17] Jana, R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8376.
- [18] Huo, X.; Quan, M.; Yang, G.; Zhao, X.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570.
- [19] S.-S. Jew, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, H. Huh, H.-G. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244.
- [20] M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329.
- [21] H.-g. Park, M.-J. Kim, M.-K. Park, H.-J. Jung, J. Lee, S.-h. Choi, Y.-J. Lee, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, J.-M. Ku, S.-s. Jew *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1904.

附录 新化合物一览表

 II-1p	 II-1q	 II-1r
 II-3ka	 II-3oa	 II-3pa
 II-3qa	 II-3ra	 II-3sa
 III-3ga	 III-3ha	 III-3ia
 III-3ja	 III-4ae	 III-4af
 III-4ag	 II-4ag	 II-6

<p>IV-3b</p>	<p>IV-3c</p>	<p>IV-3d</p>
<p>IV-3e</p>	<p>IV-3f</p>	<p>IV-3g</p>
<p>IV-3l</p>	<p>IV-3m</p>	<p>IV-3n</p>
<p>IV-3o</p>	<p>IV-3p</p>	<p>IV-3q</p>
<p>IV-3r</p>	<p>V-3b</p>	<p>V-3c</p>
<p>V-3d</p>	<p>V-3h</p>	<p>V-3i</p>

<p>V-4b</p>	<p>V-4c</p>	<p>V-4d</p>
<p>V-4e</p>	<p>V-4f</p>	<p>V-4g</p>
<p>V-4h</p>	<p>V-4i</p>	<p>V-4j</p>
<p>V-4k</p>	<p>V-4l</p>	<p>V-4m</p>
<p>V-4n</p>	<p>V-4o</p>	<p>V-4p</p>
<p>V-5</p>	<p>V-7</p>	<p>V-8</p>

致 谢

在本论文完成之际，回想二十年的求学生涯，倍感来之不易：从被动接受知识，到主动探索世界；从只关注自我，到己为人夫人父等等，这些角色的成功转换离不开身边的亲人，朋友和师长，特别是硕博连读导师张万斌教授和刘燕刚教授。（1）张老师您的科研人生充满了正能量：硕士阶段的工业化，给当下贫瘠的工业带来一些活力；博士阶段新课题的开辟，充满了智慧和魄力；独立发展工作之后的基础研究和工业化项目（青蒿素的合成等）齐头并进，堪称科学研究之典范。（2）张老师和赵红老师诠释了“家和万事兴”的含义，让我回味无穷。（3）张老师您的责任和感恩意识给人印象深刻，是一笔精神财富！您的思想像一颗种子已深入我心，我相信它会像星星之火，必将燎原。

谢芳老师大家闺秀之品质；刘德龙老师言谈举止颇具智者风范；张振锋老师勤奋努力，严谨认真；申杰峰老师超强执行力；陈建中老师持之以恒；袁乾家老师谦和奋斗；Butt 博士英文如诗一般，王静老师和丁伟老师热爱生活；你们是实验室的领头羊，是我们学习的榜样，谢谢老师们！

傅磊老师讲述科研的英俊潇洒令人向往。感谢李晓波老师在科学素养上给我的启发。感谢张兆国老师，陆文军老师和沈增明老师传道授业解惑。感谢章烨老师、陈燕老师给予我实验仪器上的帮助和指导。

刚到交大就跟着杨国强师兄，一起工作生活了三年有余，一天 12-15 个小时。师兄基础扎实，思维活跃，勤奋努力，带领 532 营造了良好的科研氛围。一带一路再加上良好的科研氛围提供一个学习成长的良机。很怀念与您和沈超仁同学热烈、认真、好奇地讨论化学问题。

感谢日本东北大学 Ilya D. Gridnev 教授对我的关心和帮助。正是在日本三个月，让我对科研和生活都有了新的认识。

我很荣幸在研究生阶段遇到 529 的小伙伴们。汤淞淞知识渊博，文采斐然，充满智慧的光环，非常人所能及。何睿诙谐幽默，乐观开朗和追求卓越的“工匠精神”

令人印象深刻，责任感爆表，对生活的热爱，让我看到了一个完美的人生。汪仲舒的“小聪明”体现的淋漓尽致，给 529 的实验和生活带来了一股爱动脑筋的春风！他们真正让我体会到交大人骨子里的情怀。“另类”的荆江艳褪去了生活的浮躁与虚伪，让我们生活少了点套路，多了一份真诚。正如科学研究，回归科学本质！本科生刘鹏林阳光帅气，坚守梦想；李星频调皮可爱，思维活跃；何晓波全能型选手；姚伟贤海南暖男。共同构成了 529 良好的科研氛围，乐观的科研态度还有追求卓越的品质。感谢我的挚友们！

感谢杨国强博士、刘媛媛博士、孙黎硕士、刘珊硕士，张亮硕士、汤溟溟硕士，权茂和何睿同学对我生活的帮助。

还要感谢在学习和生活上给予过我关心和帮助的老师及同学们，尤其是各个阶段的化学老师们。

非常感谢参加审阅和答辩的老师们，在百忙之中抽出宝贵的时间，再次感谢你们！

感谢国家自然科学基金委、上海市基金委和日本化学工业株式会社给予的科研经费支持，感谢 Imamoto 教授及 Sugiya 博士给予的研究意见。

非常感谢我的夫人符静珂博士，您为了我的科学情怀和我们的孩子付出了很多心血。也要感谢岳父岳母还有姐姐对我们小家庭的帮助。

最后我要深深地感谢我的父母和家人，给我营造一个“理想”的生活环境，让我无忧无虑的学习；教我做人的道理，慢慢发现自我并追求自己的人生理想。我是一个如此幸运的人，遇到了你们这样的父母。我坚信你们也是幸运的！因为有我。

作者简介及攻读学位期间发表的学术论文及专利

作者简介:

1988年6月出生于河南省安阳市。

2006年9月至2010年7月,在河南大学化学化工学院获得学士学位。

2010年9月至2012年8月,在上海交通大学化学化工学院攻读硕士学位。

2012年9月至2017年3月,在上海交通大学药学院攻读博士学位。

获奖情况:

1. 2014年, 国家奖学金
2. Poster Prizes at the 29th Chinese Chemical Society (CCS) Congress in Beijing, August 4-7, 2014
3. Oral presentation award at the 12th Annual Meeting of Chinese PhD Students, Kunming, May 23-25, 2014
4. 2014年, 上海交通大学“三好学生”
5. Poster Prizes at the CHIRAL CHINA 2016 SYMPOSIUM (CC-2016) in Beijing, September 18-21, 2016
6. 上海交通大学药学院 2015-2016 学年度“科技创新先进个人”称号
7. 上海交通大学第一届“学术之星”(共10名)
8. 2016 美国化学会上海分会研究生学术成就奖二等奖

发表和待发表的论文:

8. **Xiaohong Huo**, Rui He, Jiacheng Zhang, Guoqiang Yang, and Wanbin Zhang*, “Stereoselective and Site-specific C-functionalization of Amino Acids and Small Peptides by Cooperative Bimetallic Catalysis”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, to be submitted.
7. **Xiaohong Huo**, Jingke Fu, Xingpin Li, Xiaobo He, Weixian Yao, and Wanbin Zhang*, “A Pd/Cu Cooperative Catalysis for the Asymmetric Synthesis of α -Alkyl- α -amino acid”, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, to be submitted.
6. Jiangyan Jing, **Xiaohong Huo**, Jiefeng Shen*, Jingke Fu, Qinghua Meng*, and Wanbin Zhang*, “Direct Use of Allylic Alcohols and Allylic Amines in Palladium-Catalyzed Allylic Amination”, *Chem. Comm.*, **2017**, *53*, submitted.
5. **Xiaohong Huo**,[§] Rui He,[§] Xiao Zhang, and Wanbin Zhang*, “An Ir/Zn Dual Catalysis for Enantio- and Diastereodivergent α -Allylation of α -Hydroxyketones”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11093-11096. DOI: [10.1021/jacs.6b06156](https://doi.org/10.1021/jacs.6b06156).

4. Haoming Tang, **Xiaohong Huo**, Qinghua Meng*, and Wanbin Zhang*, “The Palladium-Catalyzed Allylic C-H Functionalization: The Development of New Catalytic Systems”, *Acta Chimica Sinica*, **2016**, 74, 219-233. DOI: [10.6023/A16020078](https://doi.org/10.6023/A16020078).
3. **Xiaohong Huo**, Guoqiang Yang, Delong Liu, Yangang Liu, Ilya D. Gridnev*, and Wanbin Zhang*, “Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Simple Ketones with Allylic Alcohols and Its Mechanistic Study”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6776-6780. DOI: [10.1002/anie.201403410](https://doi.org/10.1002/anie.201403410).
2. **Xiaohong Huo**, Mao Quan, Guoqiang Yang, Xiaohu Zhao, Delong Liu*, Yangang Liu, and Wanbin Zhang*, “Hydrogen-Bond-Activated Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation via Allylic Alkyl Ethers: Challenging Leaving Groups”, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1570-1573. DOI: [10.1021/o15000988](https://doi.org/10.1021/o15000988).
1. Kunjiao Yu, Zhenfeng Zhang*, **Xiaohong Huo**, Xingguang Wang, Delong Liu, Wanbin Zhang*, “Synthesis of D-(R)-Tyrosine by Catalytic Asymmetric Hydrogenation and Its Practical Application”, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 33, 1932-1938. DOI: [10.6023/cjoc201305051](https://doi.org/10.6023/cjoc201305051).

发明专利:

1. 专利名称: 一种丹参素钠的合成方法
发明人: 张万斌;霍小红;刘德龙;杨国强;余坤娇;郑斯骥;
中国发明专利申请号: 201210045393.9
中国发明专利公开号: CN103288630A