乙醛和不饱和三氟甲基酮不对称 Aldol 反应合成光学活性的 β -三氟甲基- β -羟基- δ -戊内酯

姚子丽 康泰然 何 龙 刘全忠*

(化学合成与污染控制四川省重点实验室 西华师范大学化学化工学院 南充 637009)

摘要 以手性伯胺为催化剂催化共轭不饱和三氟甲基酮与乙醛的不对称反应为关键步骤, 合成了光学活性的 β -三氟甲基- β -羟基- δ -戊内酯. 合成过程中包含乙醛和共轭不饱和三氟甲基酮的不对称 Aldol 反应、氧化反应、碘内酯化以及脱碘反应.

关键词 δ -戊内酯; 不对称 Aldol 反应; 碘内酯化; 脱碘反应

Synthesis of Optically Enriched β -Trifluoromethyl- δ -lactones through Asymmetric Aldol Reactions of Acetaldehyde with Unsaturated Trifluoromethyl Ketones as the Key Steps

Yao, Zili Kang, Tairan He, Long Liu, Quanzhong*

(Key Laboratory of Chemical Synthesis and Pollution Control of Sichuan Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637009)

Abstract Optically enriched δ -lactones with a quaternary trifluoromethyl carbinol motif were synthesized in good yields with high to excellent enantioselectivities. The synthesis step includes asymmetric aldol reactions of acetaldehyde with unsaturated trifluoromethyl ketones followed by oxidations and a subsequent iodolactonization and deiodination.

Keywords δ -lactones; aldol reactions; iodolactonization; deiodination

δ -戊内酯, 尤其是 4-羟基- δ -戊内酯在有机合成中具有重要作用. δ -戊内酯结构广泛存在于许多天然产物和非天然产物中^[1](Scheme 1). 例如, physanguilidine A 是从灯笼草中分离出来的一种化合物, 在无性繁殖中可以降低癌细胞的存活率^[2]; Trisphaerolide A 是从海绵 *Erylus trisphaerus* 的组织提取物中分离出来的一种代谢产物, 毒性温和^[3]. 同时, δ -戊内酯结构也是合成许多药物的关键中间体^[4], 而且, 许多 δ -戊内酯衍生物本身也具有生物活性. 因此, 高效、简洁合成 4-羟基- δ -戊内酯衍生物的方法受到了化学家和生物学家的极大关注^[5]. 氟、氢原子大小相近, 但电负性相差很大, 有机分子中氢原子被氟原子取代后其生物活性往往发生明显的改变^[6]. 含三氟甲基的化合物在医药和农药方面具有非常独特的物理化学性质^[7], 因此, 发展含氟有机化合物的

合成方法^[8]具有十分重要的意义.

* E-mail: quanzhongliu@cwnu.edu.cn

Received February 24, 2014; revised March 17, 2014; published online April 1, 2014.

Project supported by the Innovative Research Team in College of Sichuan Province (No. 14TD0016).

四川省省属高校科研创新团队基金(No. 14TD0016)资助项目.

作为合成 β -羟基化合物最有效的方法之一, 手性伯胺催化的 Aldol 反应近年来取得了显著进步^[9]. 尽管如此, 但乙醛作为亲核试剂与其他醛、酮的不对称 Aldol 反应研究相对较少^[10], 而乙醛作为亲核试剂与酮之间的不对称 Aldol 反应只有很少的报道, 只有靛红及其衍生物是成功的例子^[11]. 本文在本课题组发展的手性伯胺催化乙醛与非环状酮的对映选择性 Aldol 反应的基础上, 以乙醛为亲核试剂与共轭三氟甲基不饱和酮发生 Aldol 反应, 光学活性的产物经氧化、碘内酯化和自由基脱去碘等简单的转化后, 以较好的产率和较高的对映选择性得到了光学活性的 4-羟基-4-三氟甲基- δ -戊内酯衍生物.

2008 年, 我们发展了一类含有叔胺结构的手性伯胺. 该手性伯胺可以有效催化丙酮与芳香醛、酮酸酯以及不饱和酮酸酯的不对称 Aldol 反应^[12](Scheme 2). 最近, 我们首次发现, 该手性伯胺催化剂能有效催化乙醛与活泼非环状酮化合物, 如不饱和酮酸酯、三氟甲基酮等的高对映选择性 Aldol 反应^[13](Scheme 3).

Scheme 2

Scheme 3

1 结果与讨论

在以前研究中发现, 乙醛和 α,β -不饱和酮酸酯的不对称 Aldol 反应中, 胺催化剂联萘结构上的取代基对反应的选择性有很大的影响, 伯胺催化剂 **1a** 是最有效的, 当联萘结构 3 位上有取代基时, 反应的对映选择性发生反转, 而催化剂 **1b** 使反应的对映选择性完全翻转^[13]. 共轭不饱和三氟甲基酮 **5a** 以 94% 的产率、89% 的对映选择性得到了手性醇酯 **6a** (Scheme 4). 光学活性的化合物 **6a** 经过氧化、碘内酯化和脱碘等简单反应转化为合成上很有用的光学活性的 β -三氟甲基- β -羟基- δ -戊内酯 (Scheme 4), 我们希望发展以共轭不饱和三氟甲基酮和

乙醛为原料合成含三氟甲基的光学活性 δ -戊内酯的有效方法.

Scheme 4

1.1 乙醛和 α,β -不饱和的三氟甲基酮的不对称 Aldol 反应

根据我们以前的研究结果, 我们选择了催化性能最好的手性伯胺 **1a** (10 mol%) 为催化剂, 在三氟甲烷磺酸 TfOH (30 mol%) 存在下考察了不饱和三氟甲基酮与乙醛 (10 equiv.) 的反应 (表 1). 实验发现, 不饱和三氟甲基酮的电子效应和立体位阻效应对反应的影响不大, 无论是苯环上不含取代基的底物, 还是取代基的位置在邻位、对位或间位上的底物, 反应均能以较好的产率和对映选择性得到相应的产物, 只是强吸电子的取代基如三氟甲基、氟和氯取代基反应的产率和对映选择性有所下降 (表 1, Entries 5~7). 由于产物醛不稳定, 且可能以缩醛或水合醛形式存在, 我们将产物醛 **6** 直接在缓冲溶液存在下以双氧水氧化^[14]得到相应的羧酸 **7a~7h**, 化合物 **7** 的光学纯度可以直接以液相测定. 我们在以前的工作中已经确定, 在氧化过程中不会发生消旋^[13].

1.2 3-羟基-3-三氟甲基-4-戊烯酸(7)的碘内酯化反应

尽管碘内酯化反应已经比较成熟^[15], 但是化合物 **7** 发生碘内酯化反应可能有五元环内酯和六元环内酯两种产物, 我们以乙腈作溶剂, 在碘单质存在下, 羧酸 **7a~7h** 发生碘内酯化反应以较好的产率得到了非对映选择性大于 20:1, 光学活性没有发生变化 (表 2) 的六元环内酯而不是五元环化合物, **7** 和 **8** 的绝对构型已通过单晶衍射确定, 这在我们以前的工作中有报道^[13]. 碘内酯化产物的产率与底物的位阻有很大的关系. 例如, 苯环邻位氯取代的戊烯酸 **7g** 碘内酯化反应的产率只有 62% (Entry 7). 值得注意的是化合物 **8** 经过简单重结晶后, 对映体纯度可以进一步提高, 如化合物 **8a~8f** 和 **8h** 以正己烷-乙酸乙酯重结晶一次后, 对映体纯度可以达到 99% 以上.

表 1 α,β -不饱和三氟甲基酮的对映选择性羟醛缩合反应以及羧酸的合成^a

Table 1 Enantioselective aldol reactions of α,β -unsaturated trifluoromethyl ketones and synthesis of carboxylic acids

Entry	Ar	Product	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	7a	90	89
2	3-MeOC ₆ H ₄	7b	93	90
3	3-BrC ₆ H ₄	7c	85	91
4	4-BrC ₆ H ₄	7d	83	90
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	7e	77	81
6	4-FC ₆ H ₄	7f	75	83
7	2-ClC ₆ H ₄	7g	78	65
8	1-Naphthyl	7h	93	89

^a Reaction conditions: (1) 0.1 mmol of **5**, catalyst **1a** (0.01 mmol), HMPA (20 μ L), TfOH (0.03 mmol), 1 mmol of acetaldehyde at 0 °C for 24~36 h; (2) 0.3 mmol of **6**, NaClO₂ (75 mg), H₂O₂ (30 μ L), NaH₂PO₄ buffer, *i*-PrOH (3.5 mL). ^b Isolated yield and the absolute configuration by analogy from previous report^[13]. ^c Determined by chiral HPLC.

表 2 手性羧酸 **7** 的碘内酯化^a

Table 2 Iodolactonization of chiral acids **7**

Entry	Ar	Product	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	8a	85	93 (99)
2	3-MeOC ₆ H ₄	8b	64	92 (99)
3	3-BrC ₆ H ₄	8c	70	89 (99)
4	4-Br C ₆ H ₄	8d	91	89 (99)
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	8e	86	85 (99)
6	4-FC ₆ H ₄	8f	85	82 (99)
7	2-ClC ₆ H ₄	8g	62	69
8	1-Naphthyl	8h	84	88 (99)

^a Reaction conditions: **7** (0.2 mmol), NaHCO₃ (0.6 mmol), I₂ (0.6 mmol), CH₃CN, 0 °C. ^b Isolated yield. In each case, the *dr* was higher than 95/5 unless indicated otherwise and the absolute configuration by analogy from previous report^[12]. ^c Determined by chiral HPLC and the *ee* in parentheses is for the crystallization from hexane/ethyl acetate.

1.3 碘内酯化产物的脱碘

碘内酯化产物 **8** 可以转化为其他结构更为复杂的化合物。这里, 我们以自由基反应为基础, 用四氢呋喃作溶剂, 偶氮二异丁腈作引发剂, 碘内酯化产物在三丁基氢化锡作用下回流, 以 62%~91% 的产率得到光学活性

的 β -羟基- β -三氟甲基- δ -戊内酯 **9**, 在脱碘过程中没有发现对映体纯度的损失(表 3)。同样, 底物的立体位阻对反应有较明显的影响, 苯环邻位取代的化合物 **8g** 其脱碘产率只有 62% (Entry 7)。

表 3 4-羟基- δ -戊内酯的合成^a

Table 3 Synthesis of 4-hydroxy- δ -valerolactone

Entry	Ar	Product	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	9a	91	95
2	3-MeOC ₆ H ₄	9b	91	95
3	3-BrC ₆ H ₄	9c	89	99
4	4-BrC ₆ H ₄	9d	93	99
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	9e	96	99
6	4-FC ₆ H ₄	9f	98	99
7	2-ClC ₆ H ₄	9g	91	69
8	1-Naphthyl	9h	98	99

^a All reactions were carried out using 0.1 mmol of **8**, 0.11 mmol of tri-*n*-butyltin hydride, 0.01 mmol of AIBN in THF at reflux for 6~10 h.

^b Isolated yield. In each case, the *dr* was higher than 95/5 unless indicated otherwise and the absolute configuration by analogy from previous report^[13].

^c Determined by chiral HPLC.

2 结论

总之, 我们以手性胺催化的共轭不饱和三氟甲基酮与乙醛的不对称 Aldol 反应产物为原料, 经过简单的氧化、碘内酯化以及还原脱碘反应后, 以较好的产率得到了一系列光学活性的 β -羟基- β -三氟甲基- δ -戊内酯衍生物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 使用 Bruker AVANCE-400 波谱仪记录, TMS 作为内标, CDCl₃ 作溶剂; HRMS 使用 Bruker APEX IV 检测; 使用烟台江友硅胶开发有限公司的薄层色谱板监测反应, 用青岛海浪公司硅胶(200~300 目)分离纯化产物。除特殊说明外, 所用试剂均为国产分析纯溶剂并按照常规方法处理。

3.2 实验方法

在干燥的反应试管中加入酮 **5a**~**5h** (0.1 mmol), 催化剂 **1a** (10 mol%) 后, 用六甲基磷酰胺(HMPA) (20 μ L) 将其溶解, 冷却到在冰水混合物中, 加入三氟甲磺酸(TfOH) (30 mol%)。在冰水浴中搅拌 15 min 后, 加入乙醛(56 μ L, 1 mmol), 密封。在 0 °C 冷阱中搅拌反应至 TLC 监测反应原料消耗完后, 将多余的乙醛旋去。残余

物经快速硅胶柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=10:1\sim4:1$), 分离得到不对称的 Aldol 反应的产物 **6a~6h**.

在 25 mL 反应瓶中依次加入相应的 Aldol 反应产物 **6a~6h** (0.3 mmol), 将其溶解在 3.5 mL 异丙醇中, 用 10% 的磷酸二氢钠溶液调节 pH 约为 4~5, 将反应放于冰水浴中, 再加入 30% 的双氧水溶液(20 μ L)和 80% 亚氯酸钠 NaClO_2 溶液(75 mg, 2.2 equiv.), 10 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应, TLC 监测至反应原料几乎完全时, 加入适量亚硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(6 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经快速硅胶柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=5:1\sim1:3$)分离, 得化合物 **7a~7g**.

于干燥反应试管中依次加入 Aldol 反应氧化产物酸 **7a~7g** (0.2 mmol), 2 mL 乙腈, 将反应体系放于 0 $^{\circ}\text{C}$ 冷阱中, 加入碳酸氢钠固体(0.6 mmol), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 min, 加入单质碘(0.6 mmol), 避光继续搅拌反应, TLC 监测直至原料基本反应完全. 加入 1.5 mL 水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(6 mL $\times$ 3), 合并有机相, 再依次用饱和硫代硫酸钠溶液, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物经硅胶柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=2:1\sim1:2$)分离, 得化合物 **8a~8g**.

在干燥反应试管中加入 **8a~8g** (0.1 mmol), 氩气保护下, 依次加入干燥的四氢呋喃(THF) (1.5 mL)、三正丁基锡烷(0.11 mmol)和偶氮二异丁腈(0.01 mmol). 将混合反应体系升温回流 6 h, TLC 监测直至原料基本反应完全. 将体系冷却至室温, 并将溶剂旋去, 残余物直接经硅胶柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:8$)分离, 得化合物 **9a~9g**.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-苯基-4-戊烯酸(**7a**): 无色液体, 产率 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+65.2$ (*c* 0.35, CH_2Cl_2), *ee* 89%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane})$: $V(i\text{-propanol})$: $V(\text{TFA})=85:15:1$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] $t_{\text{R}}(\text{major})=7.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=10.3$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.89 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.32~7.45 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.9, 74.3 (q, $J=30.0$ Hz), 123.4, 124.4 (q, $J=284.0$ Hz), 127.0, 128.7, 134.4, 135.2, 175.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.08 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.0558, found 283.0567.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-间甲氧基苯基-4-戊烯酸(**7b**): 无色液体, 产率 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+55.6$ (*c* 0.42, CH_2Cl_2), *ee* = 90%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane})$: $V(i\text{-propanol})$: $V(\text{TFA})=85:15:1$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] $t_{\text{R}}(\text{major})=11.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=17.6$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.87

(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.54 (br, 2H), 6.18 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.86~7.29 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.8, 55.3, 74.1 (q, $J=30.0$ Hz), 112.3, 114.3, 119.6, 123.8 (q, $J=283.4$ Hz), 129.7, 134.2, 136.7, 158.3, 158.9, 174.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.36 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.0664, found 313.0663.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-间溴苯基-4-戊烯酸(**7c**): 无色液体, 产率 85%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+49.5$ (*c* 1.3, CH_2Cl_2), *ee* = 91%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane})$: $V(i\text{-propanol})$: $V(\text{TFA})=85:15:1$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] $t_{\text{R}}(\text{major})=9.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=10.8$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.87 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 5.68 (br, 2H), 6.19 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.21~7.58 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.8, 74.2 (q, $J=30.0$ Hz), 122.9, 123.9 (q, $J=285.9$ Hz), 124.9, 125.8, 129.7, 130.3, 131.6, 133.1, 137.3, 175.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.00 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.9663, found 360.9671.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对溴苯基-4-戊烯酸(**7d**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 93~96 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+59.1$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee* = 90%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane})$: $V(i\text{-propanol})$: $V(\text{TFA})=85:15:1$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] $t_{\text{R}}(\text{major})=7.95$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=9.88$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.85 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.0, 74.3 (q, $J=29.5$ Hz), 122.7, 124.1, 124.2 (q, $J=284$ Hz), 128.4, 131.9, 133.3, 134.1, 175.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.07 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.9663, found 360.9659.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对三氟甲基苯基-4-戊烯酸(**7e**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 66~69 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+70.4$ (*c* 0.23, CH_2Cl_2), *ee* = 81%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane})$: $V(i\text{-propanol})$: $V(\text{TFA})=85:15:1$, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, 25 $^{\circ}\text{C}$] $t_{\text{R}}(\text{major})=5.94$, $t_{\text{R}}(\text{minor})=7.24$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.89 (d, $J=16.0$ Hz), 3.05 (d, $J=16.0$ Hz), 5.10 (br, 2H), 6.27 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.6, 74.2 (q, $J=29.5$ Hz), 124.3 (q, $J=284.0$ Hz), 125.7 (q, $J=3.8$ Hz), 127.2, 130.3, 130.7, 133.2,

138.7, 174.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.68 (s, 3F), -80.93 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.0432, found 351.0430.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对氟苯基-4-戊烯酸(**7f**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 64~67 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 52.0$ (*c* 0.14, CH_2Cl_2), *ee*=83%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) : V(\text{TFA}) = 85 : 15 : 1$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 7.46$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 9.18$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.87 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.80 (br, 2H), 6.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.02~7.41 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.8, 74.2 (q, $J = 29.6$ Hz), 115.6, 115.8, 122.9, 123.1, 125.8, 128.6 (d, $J = 8$ Hz), 131.4, 131.5, 133.2, 162.9 (d, $J = 247.0$ Hz), 175.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.12 (s, 3F), -112.99 (s, 1F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.0464, found 301.0451.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-邻氯苯基-4-戊烯酸(**7g**): 淡黄色液体, 产率 78%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 51.9$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee* = 65%; HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) : V(\text{TFA}) = 85 : 15 : 1$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 7.02$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.46$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.33 (br, 2H), 6.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.24~7.52 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.0, 74.5 (q, $J = 29.6$ Hz), 124.3 (q, $J = 284.0$ Hz), 126.6, 127.0, 127.3, 129.6, 129.8, 130.9, 133.7, 133.8, 175.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -80.87 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 317.0168, found: 317.0180.

(*R,E*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-(2-萘基)-4-戊烯酸(**7h**): 黄色液体, 产率 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 19.4$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee* = 89%. HPLC [Chiralpak chiral OJ-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) : V(\text{TFA}) = 85 : 15 : 1$, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 7.98$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 9.39$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.00 (br, 2H), 6.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.37~7.81 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 38.5, 74.6 (q, $J = 29.2$ Hz), 123.6, 124.2, 124.6 (q, $J = 283.0$ Hz), 125.5, 125.9, 127.6, 128.5, 131.1, 131.8, 133.3, 133.5, 175.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.02 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.0714, found 333.0723.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-苯基-5-戊内酯(**8a**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 85~88 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$

-6.3 (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee*=93%. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 16.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 12.8$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.17 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.37~7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.0, 35.4 (d, $J = 2$ Hz), 72.9 (q, $J = 29.8$ Hz), 82.1, 113.8, 115.3, 120.3, 123.5 (q, $J = 285.1$ Hz), 137.6, 166.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.79 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{INaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 408.9524, found 408.9536.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-间甲氧基苯基-5-戊内酯(**8b**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 93~95 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9.5$ (*c* 0.1, CH_2Cl_2), *ee*=92%. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 16.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 20.5$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.14 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.60 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.89~7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.0, 35.4 (d, $J = 2$ Hz), 55.4, 72.9 (q, $J = 29.9$ Hz), 82.1, 113.8, 115.3, 120.3, 123.5 (q, $J = 285.3$ Hz), 129.8, 137.6, 159.7, 166.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.78 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{I} \cdot \text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.9630, found 438.9641.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-间溴苯基-5-戊内酯(**8c**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 95~97 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7.5$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee*=99%. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 12.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 11.3$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.18 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.31~7.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 35.4 (q, $J = 2$ Hz), 73.0 (q, $J = 29.9$ Hz), 81.4, 122.7, 123.3 (q, $J = 287.4$ Hz), 126.9, 130.2, 130.9, 133.2, 138.3, 165.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.68 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{I} \cdot \text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 486.8630, found 486.8640.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-对溴苯基-5-戊内酯(**8d**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 116~119 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 2.9$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2), *ee*=99%. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 20.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 14.2$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.17 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.24~7.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 35.5 (d, $J=2$ Hz), 72.9 (q, $J=29.5$ Hz), 81.5, 123.4 (q, $J=285$ Hz), 124.2, 129.6, 132.0, 135.3, 165.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.77 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 486.8630, found 486.8637.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-对三氟甲基苯基-5-戊内酯(**8e**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 114~116 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15.7$ (c 0.2, CH_2Cl_2), $ee=95\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 17.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 13.1$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (br, 1H), 3.18 (s, 2H), 4.57 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.12~7.16 (m, 2H), 7.39~7.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.0, 35.5 (d, $J=2$ Hz), 72.9 (q, $J=29.8$ Hz), 81.4, 122.3, 123.4 (q, $J=285$ Hz), 125.7 (q, $J=3.68$ Hz), 128.6, 129.6, 132.0, 132.3, 140.0, 165.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.78 (s, 3F), -79.81 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_6\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476.9398, found 476.9387.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-对氟苯基-5-戊内酯(**8f**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 109~111 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 12.1$ (c 0.2, CH_2Cl_2), $ee=99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 20.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 15.5$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.18 (s, 2H) 3.27 (s, 1H), 4.56 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.11~7.15 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.1, 35.4 (d, $J=2$ Hz), 72.9 (q, $J=29.7$ Hz), 81.4, 115.7, 115.9, 123.4 (q, $J=285$ Hz), 129.8, 129.9, 132.3, 163.5 (d, $J=248$ Hz), 166.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.80 (s, 3F), -110.40 (s, 1F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_4\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 426.9430, found 426.9428.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-邻氯苯基-5-戊内酯(**8g**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 97~99 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.9$ (c 0.14, CH_2Cl_2), $ee=69\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 16.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 12.4$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.09 (s, 1H) 3.21 (s, 2H), 4.83 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.37~7.47 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 35.4 (d, $J=2$ Hz), 72.9 (q, $J=29.7$ Hz), 81.4, 122.6, 123.3 (q, $J=285$ Hz), 126.8, 130.2, 130.8, 133.2, 138.2, 165.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.68 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{I}\text{NaO}_3$

$[\text{M}+\text{Na}]^+$: 442.9135, found 442.9141.

(3*S*,4*R*,5*S*)-3-羟基-3-三氟甲基-4-碘-5-(2-萘基)-5-戊内酯(**8h**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 110~113 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 56.4$ (c 0.2, CH_2Cl_2), $ee=99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 17.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 12.4$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.29 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 5.0 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.10~7.53 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.3, 35.6 (d, $J=2$ Hz), 73.2 (q, $J=29.6$ Hz), 78.1, 122.7, 122.6 (q, $J=285$ Hz), 123.0, 125.0, 126.1, 127.0, 129.2, 130.7, 131.2, 131.9, 133.8, 166.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -79.68 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 458.9681, found 458.9690.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-苯基-5-戊内酯(**9a**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 83~86 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 32.7$ (c 0.18, CH_2Cl_2), $ee=95\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 14.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 12.0$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12~2.19 (m, 1H), 2.28~2.33 (m, 1H), 2.86~2.97 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 5.68 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 7.36~7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.2, 36.3 (d, $J=50$ Hz), 71.9 (q, $J=30.0$ Hz), 76.7, 123.2, 125.9, 126.0, 128.9, 129.0, 137.7, 167.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.22 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.0558, found 283.0563.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-间甲氧基苯基-5-戊内酯(**9b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 90~93 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.4$ (c 0.2, CH_2Cl_2), $ee=95\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 12.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 11.2$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13~2.19 (m, 1H), 2.30~2.35 (m, 1H), 2.87~2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 5.68 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 6.91~6.70 (m, 3H), 7.28~7.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 35.6 (d, $J=50.7$ Hz), 53.4, 71.4 (q, $J=30.6$ Hz), 73.9, 127.3, 127.6, 128.7, 128.8, 131.4, 135.6, 167.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.25 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.0664, found 313.0660.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-间溴苯基-5-戊内酯(**9c**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 93~96 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 23.8$ (c 0.36, CH_2Cl_2), $ee=99\%$. HPLC [Chiralpak

chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 8.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 7.1$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07~2.14 (m, 1H), 2.31~2.35 (m, 1H), 2.89~2.99 (m, 2H), 5.67 (dd, $J=2.9$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.26~7.54 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.3 (d, $J=54.4$ Hz), 71.4 (q, $J=30.5$ Hz), 76.3, 122.9, 124.5 (q, $J=284$ Hz), 128.9, 130.4, 132.0, 140.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.15 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.9663, found 360.9670.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对溴苯基-5-戊内酯 (**9d**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 112~115 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 17.0$ (c 0.22, CH_2Cl_2), $ee = 99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 16.0$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 10.5$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07~2.17 (m, 2H), 2.28~2.33 (m, 2H), 2.33~2.99 (m, 2H), 5.67 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.3 (d, $J=59.0$ Hz), 71.4 (q, $J=30.2$ Hz), 125.9, 127.6, 132.1, 136.7, 167.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.23 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.9663, found 360.9671.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对三氟甲基苯基-5-戊内酯 (**9e**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 98~101 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.0$ (c 0.24, CH_2Cl_2), $ee = 99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 13.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 9.0$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07~2.16 (m, 1H), 2.33~2.38 (m, 1H), 2.90~3.02 (m, 2H), 5.78 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.4 (d, $J=56.0$ Hz), 71.3 (q, $J=30.6$ Hz), 76.1, 122.4, 125.1, 126.1, 131.0, 131.4, 141.8, 166.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.28 (s, 3F), -84.23 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.0432, found 351.0431.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-对氟苯基-5-戊内酯 (**9f**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 93~95 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10.5$ (c 0.14, CH_2Cl_2), $ee = 99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 14.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.7$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10~2.16 (m, 1H), 2.28~2.33 (m, 1H), 2.87~2.98 (m, 2H), 5.70 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 7.09~7.13 (m, 2H), 7.36~

7.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.2 (d, $J=46.1$ Hz), 71.1 (q, $J=30.5$ Hz), 76.3, 115.7, 116.0, 123.2, 127.8 (d, $J=8.3$ Hz), 162.9 (d, $J=247.9$ Hz), 171.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.23 (s, 3F), -112.37 (s, 1F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.0464, found 301.0471.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-邻氯苯基戊内酯 (**9g**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 108~111 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 29.4$ (c 0.12, CH_2Cl_2), $ee = 69\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 12.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 9.1$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00~2.07 (m, 2H), 2.46~2.50 (m, 2H), 2.96 (dd, $J=17.9$, 5.4 Hz, 2H), 6.10 (dd, $J=9.2$, 2.7 Hz, 1H), 7.31~7.43 (m, 3H), 7.54~7.57 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.4 (d, $J=55.5$ Hz), 71.5 (q, $J=30.8$ Hz), 124.5 (q, $J=283$ Hz), 126.0, 127.6, 129.8, 129.9, 131.3, 135.6, 167.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.18 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 317.0168, found 317.0165.

(3*S*,5*R*)-3-羟基-3-三氟甲基-5-(2-萘基)-5-戊内酯 (**9h**): 白色固体, 产率 98%. m.p. 109~113 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.4$ (c 0.18, CH_2Cl_2), $ee = 99\%$. HPLC [Chiralpak chiral AD-H, $V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-propanol}) = 90 : 10$, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, 25 °C] $t_{\text{R}}(\text{major}) = 9.01$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 7.61$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24~2.31 (m, 1H), 2.53~2.57 (m, 1H), 2.98~3.12 (m, 2H), 6.53 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H), 7.52~7.60 (m, 3H), 7.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92~7.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 36.3 (d, $J=110$ Hz), 73.6 (q, $J=29.3$ Hz), 77.2, 122.0, 123.5, 125.5, 125.9, 126.8, 129.2, 129.3, 129.6, 133.5, 133.7, 171.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -84.16 (s, 3F). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.0714, found 333.0725.

References

- [1] (a) Niu, Z.-R.; Wang, R.-F.; Shang, M.-Y.; Cai, S.-Q. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 1181.
(b) Lin, S.-J.; Tan, C.-H.; Jiang, S.-H.; Li, Y.-M.; Zhu, D.-Y. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2789.
(c) Luo, Z.-M.; Du, H.-X.; Li, L.-X.; An, M.-Q.; Zhang, Z.-Z.; Wan, X.-C.; Bao, G.-F.; Zhang, L.; Ling, T.-J. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6982.
(d) Goldenstein, J. L.; Brown, M. S. *Nature* **1990**, *343*, 425.
- [2] (a) Fegyverneki, D.; Orha, L.; Lang, G.; Horvath, I. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1078.
(b) Palkovits, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4336.

- (c) Alonso, D. M.; Wettstein, S. G.; Dumesic, J. A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 584.
- [3] Reyes-Reyes, E. M.; Jin, Z.; Vaisberg, A. J.; Hammond, G. B.; Bates, P. J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2.
- [4] Altena, I. V.; Soest, R. V.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 561.
- [5] (a) Zheng, A.; Jiang, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2587.
(b) Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Luebbbers, T.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7328.
(c) Seiichi, T.; Youichi, S.; Yoshiharu, I.; Kunio, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3619.
(d) Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036.
(e) Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225.
(f) Andreana, P. R.; McLellan, J. S.; Chen, Y.; Wang, P. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3875.
(g) Nobuo, I.; Kenichi, O.; Hisashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1175.
(h) Joachim, A.; Robert, K.; Susanne, G.; Peter, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8247.
(i) Kondratov, I. S.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P.; Manoilenko, O. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1918.
- [6] (a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
For selected reviews, see: (b) Lundgren R. J.; Stradiotto, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9322.
(c) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.
(d) Besset, T.; Schneider, C.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048.
(e) Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V.-D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161.
- [7] Xie, H. X.; Zhang, Y.; Zhan, S. L.; Cheng, X. B.; Wang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *50*, 11773.
- [8] For selected reviews, see: (a) List, B. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 281.
(b) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.
(c) Xu, L. W.; Luo, J.; Lu, Y. X. *Chem. Commun.* **2009**, *14*, 1807.
- [9] (a) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301.
(b) Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 48.
(c) Boxe, M. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2762.
(d) Denmar, S. E.; Bui, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10190.
(e) Hayashi, Y.; Samanta, S.; Itoh, T.; Ishikawa, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5581.
(f) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Aratake, S.; Ishikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082.
(g) Urushima, T.; Yashui, Y.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2966.
(h) Kinnell, A.; Harman, T.; Bingham, M.; Berry, A.; Nelson, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7719.
- [10] (a) Guo, Q.; Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9460.
(b) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854.
(c) Hara, N.; Nakamura, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6790.
(d) Chen, W.-B.; Du, X.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1441.
(e) Allu, S.; Molleti, N.; Panem, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4080.
(f) Hu, S.; Zhang, L.; Li, J.; Luo, S. Z.; Chen, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3347.
(g) Guo, Q.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1768.
- [11] (a) Liu, Q.-Z.; Wang, X.-L.; Luo, S.-W.; Zheng, B.-L.; Qin, D.-B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7434.
(b) Kan, S.-S.; Li, J.-Z.; Ni, C.-Y.; Liu, Q.-Z.; Kang, T.-R. *Molecules* **2011**, *16*, 3778.
- [12] Deng, Y.-H.; Chen, J.-Q.; He, L.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z.; Luo, S.-W.; Yuan, W.-C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7143.
- [13] Zheng, Y.; Li, Y.; Yang, H.; Wang, H.; Cui, J.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1685.
- [14] (a) Wang, M.; Gao, L. X.; Yue, W.; Mai, W. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1023.
(b) Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2874.
- [15] (a) Kaur, P.; Singh, P.; Kumar, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8231.
(b) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.
(c) Eidman, K. F.; MacDougall, B. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9513.

(Zhao, X.)