氯霉素衍生噁唑烷酮的合成及其在 Aldol 反应中的不对称诱导作用

李 薇 李云峰 俞晓明*

(中国医学科学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)

摘要 以氯霉素为原料, 经五步反应合成了一种新的噁唑烷酮手性辅基, 考察了其在不对称 aldol 反应中的手性诱导作用. 在 $\text{TiCl}_4/\text{N,N}'$ -四甲基乙二胺(TMEDA)存在下, 带有该辅基的酰亚胺烯醇供体可与芳香醛、脂肪醛和 α,β -不饱和醛等多种醛顺利反应, 以较高的产率($>80\%$)和非对映选择性($dr \geq 19:1$)生成 Evans 型 *syn*-aldol 反应产物.

关键词 氯霉素; 噁唑烷酮手性辅基; 不对称 Aldol 反应

Synthesis of Oxazolidinone Derivative from Chloramphenicol and Its Asymmetric Induction in Aldol Reaction

Li, Wei Li, Yunfeng Yu, Xiaoming*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Nature Medicine, Institute of Materia Medica, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

Abstract A new oxazolidinone chiral auxiliary was prepared from chloramphenicol in 5 steps. Aldol reactions between enolates bearing this auxiliary and varied aldehydes in the presence of $\text{TiCl}_4/\text{N,N}'$ -tetramethylethylenediamine (TMEDA) were found to proceed in high yield ($>80\%$) and diastereoselectivity ($dr \geq 19:1$) to give Evans *syn*-aldol adducts.

Keywords chloramphenicol; oxazolidinone chiral auxiliary; asymmetric aldol reaction

手性辅基(Chiral auxiliary)的应用是不对称合成的基本手段之一. 手性噁唑烷酮类^[1]化合物即为其中的重要一员, 被广泛地用于诱导不对称 Aldol、不对称烷基化和不对称 Diels-Alder 反应等^[2]. 这类辅基主要来源于手性氨基酸, 常用的辅基如图 1 所示^[3].

图 1 常见的噁唑烷酮手性辅基

Figure 1 Commonly used oxazolidinone chiral auxiliary

氯霉素是一种广谱抗生素, 它是人类认识的第一个含硝基的天然药物, 具有很强的抗菌作用, 因其易导致致命的再生障碍性贫血等副作用, 临床仅限于外用或滴眼液. 目前氯霉素可以在工业上大量生产, 价格低廉.

因其含有手性氨基酸的结构片段, 可以简便地转化为噁唑烷酮衍生物, 进而可能作为手性辅基在合成中得到应用. 其所含硝基可经还原后的烷基化而引入碱性的胺基, 便于使用常规的水相酸碱后处理的方法进行分离和回收, 这将有利于其工业化应用.

基于上述设想, 我们对氯霉素噁唑烷酮衍生物的合成及其在 Aldol 反应中的不对称诱导作用进行了初步研究.

1 结果与讨论

1.1 氯霉素噁唑烷酮衍生物的合成

如 Scheme 1 所示, 首先以氯霉素为原料, 在碱性条件下水解, 产物不经提纯, 直接以氯甲酸乙酯对游离氨基进行选择性的酰化得到化合物 4. 再以 TBS 对 4 中伯羟基进行保护得到化合物 5^[4]. 化合物 5 在 NaH 的作用下关环生成 6^[5], 6 作为关键中间体已具备噁唑烷酮手性助剂的基本结构, 但考虑到 TBS 醚稳定性较差, 决定改用

* E-mail: mingxyu@imm.ac.cn

Received April 14, 2015; revised April 27, 2015; published online May 6, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272279).

国家自然科学基金(No. 21272279)资助项目.

稳定性更好的苯基封闭伯羟基. 在 $3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸甲醇溶液中室温搅拌条件下脱除 **6** 的 TBS 保护基得到化合物 **7**. 化合物 **7** 与苯酚发生 Mitsunobu 反应生成可作为手性辅基使用的化合物 **8**^[6].

图式 1 噁唑烷酮衍生物的合成

Scheme 1 Preparation of the oxazolidinone derivative

以上五步反应的总产率约为 34%, 前四步的产率比较高, 但最后一步 Mitsunobu 反应的产率只能达到 46%. 该反应的低产率可能是芳环上硝基在此反应条件下发生还原所致, 有关的优化改进工作拟留待日后进行.

为了便于考察化合物 **8** 在不对称 Aldol 反应中的应用价值, 以 *n*-BuLi 作碱, 将该化合物与相应的酰氯发生反应, 生成 Aldol 反应的前体化合物 **9a~9d** (Eq. 1)^[7].

1.2 化合物 **8** 在 Aldol 反应中的不对称诱导作用

最初的工作中我们选择了化合物 **9a** 与苯甲醛作为模型反应底物, 以筛选适宜的 Aldol 反应条件(Scheme 2). 参照文献方法, 以常用的 *n*-Bu₂BOTf (1.2 equiv.) 为 Lewis 酸^[8], 三乙胺(1.3 equiv.)作碱, 考察化合物 **9a** 与苯甲醛(1.1 equiv.)在 aldol 反应中的反应活性及立体选

图式 2 Aldol 和辅基解离反应

Scheme 2 Aldol reaction and the dissociation

择性. 在室温反应 9 h 后, 经硅胶薄层色谱检测可观察到一种产物的生成, 但反应物转化不完全. 为此延长反应时间至 21 小时, 亦未见明显的进一步变化. 淬灭反应后对产物进行了柱层析分离, 经 ¹H NMR 分析认定其为单一的 Aldol 反应产物 **10ae**, 产率为 58%(若扣除回收原料则为 87%). 为确认该产物的立体化学, 在 LiOH/H₂O₂ 条件下将其水解, 得到了 β-羟基酸 **11**(产率 90%), 并回收了化合物 **8**(回收率 98%). 经 ¹H NMR 以及比旋光度的对比, 证明化合物 **11** 具有 2*R*,3*R* 的构型^[9], 从而间接地证明了 Aldol 反应产物 **10ae** 的结构.

以上结果显示化合物 **8** 具有很好的不对称 Aldol 反应诱导作用, 但在 *n*-Bu₂BOTf/NEt₃ 条件下反应不完全. 为了提高反应的转化率, 我们尝试改用 TiCl₄ 作为促进反应的 Lewis 酸. 文献报道中, 常用二异丙基乙基胺(DIPEA)或 *N,N'*-四甲基乙二胺(TMEDA)作碱与 TiCl₄ 配

合使用. 实验结果表明 DIPEA 的效果不佳(表 1, Entry 1), 在 2.5 equiv. TiCl_4 和 2.6 equiv. DIPEA 作用下^[10], **9a** 可与苯甲醛反应产生三种立体异构体; 改用 TMEDA 作碱时^[11], 反应的产率和立体选择性都有明显提高(表 1, Entry 2). 利用 ^1H NMR 对简单后处理的反应混合物进行观察, 只发现一种产物, 即 **10ae**, 但底物转化仍不完全. 考虑到 **9a** 中有多个额外的杂原子, 需消耗更多的 Lewis 酸, 为此提高 TiCl_4 的用量, 并保持碱与 TiCl_4 比例^[12](表 1, Entry 3), 结果表明反应的转化率和产率都得到了提高. 也尝试了进一步提高试剂用量, 但未观察到实质的改变(表 1, Entry 4). 因此我们认为 $2.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TiCl_4 和 $3.6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMEDA (Entry 3) 的试剂用量是适宜的.

表 1 优化反应条件^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	$\text{TiCl}_4/\text{equiv.}$	Base (equiv.)	dr^c	Yield ^b /%
1	2.5	DIPEA (2.6)	6 : 5 : 3 ^d	72
2	1.45	TMEDA (2.65)	$\geq 19 : 1$	78 ^e
3	2.0	TMEDA (3.6)	$\geq 19 : 1$	88
4	2.5	TMEDA (4.6)	$\geq 19 : 1$	84

^a 反应条件: **9a** (0.54 mmol), 苯甲醛 (1.2 mmol), 二氯甲烷 (2 mL), 0 °C, 16 h; ^b 分离产率; ^c dr 值由 ^1H NMR 测定, 如果未观察到非对映体存在, 则认为 dr 值 $\geq 19 : 1$; ^d 检测到三种非对映体, 即在化学位移值 δ 1.0~1.25 之间有三组甲基的双重峰, 通过积分值算出三者比例; ^e **9a** 回收率 8%.

为了考察反应的底物适应性, 仍以 **9a** 为底物, 分别与芳香醛、 α,β -不饱和醛和饱和脂肪醛在上述优化条件下进行 Aldol 反应, 实验结果见表 2. 结果表明, 芳香醛与 α,β -不饱和醛(表 2, Entries 1~6)均能顺利反应, 且能以令人满意的立体选择性和产率获得产物. 芳环上取代基的电性对反应影响不大. α -取代的饱和脂肪醛也能较好的适应该反应条件, 如异丁醛(表 2, Entry 7); 但直链饱和脂肪醛的反应效果较差, 正常的 Aldol 产物 **10al** (dr 值 $\geq 19 : 1$) 的产率仅为 37%, 主要的副产物产生于 **10al** 脱水消除产物与另一分子正丁醛发生插烯 Aldol 缩合的产物(产率 38%).

表 2 **9a** 与不同醛的 Aldol 反应^aTable 2 Aldol reaction of **9a** with representative aldehydes

Entry	R^2	Compd.	dr^c	Yield ^b /%
1	Ph	10ae	$\geq 19 : 1$	88
2	4-MeC ₆ H ₄	10af	$\geq 19 : 1$	95
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10ag	$\geq 19 : 1$	85
4	4-MeOC ₆ H ₄	10ah	$\geq 19 : 1$	81
5	C(CH ₃)=CHPh	10ai	$\geq 19 : 1$	88
6	CH=CHPh	10aj	$\geq 19 : 1$	78
7	(CH ₃) ₂ CH	10ak	$\geq 19 : 1$	85
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂	10al	$\geq 19 : 1^d$	37

^a 反应条件: **9a** (0.54 mmol), 醛 (1.2 mmol), TiCl_4 (1.08 mmol), TMEDA (1.94 mmol), 二氯甲烷 (2 mL), 0 °C, 16 h; ^b 分离产率; ^c dr 值由 ^1H NMR 测定, 如果未观察到非对映体存在, 则认为 dr 值 $\geq 19 : 1$; ^d dr 值为柱层析分离后测定.

为了考察烯醇供体部分的结构对反应的影响, 将化合物 **9a**~**9d** 分别与苯甲醛反应(表 3), 结果说明 **9** 中所含 R^1 基团对反应的产率和立体选择性影响很小, 总体结果令人满意. 值得注意的是, 化合物 **9c** ($R=i\text{-Pr}$) 的反应结果良好, 而同类型的化合物曾被认为是非对称 Aldol 产物的不良底物^[13].

2 结论

以上介绍的工作中, 我们以廉价的氯霉素为原料, 合成了一种新结构的噁唑烷酮类手性辅基, 对该辅基诱导的非对称 Aldol 反应进行了初步的研究, 证明了其具有优良的非对称诱导作用. 后续工作中, 我们将进一步优化该辅基的合成方法, 完成碱性胺基的引入, 并拓展其应用范围.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

化合物 NMR 数据分别由 Varian400M 和 Bruker 500M 仪器测定, TMS 作为内标; 高分辨质谱以 LC-ESI-JMS T100CS 仪器测定; 红外数据由 Thermo-Nicolet 5700 测定; 柱层析使用山东青岛海洋化工厂生产的

表3 代表性 *N*-酰基噁唑烷酮与苯甲醛的 Aldol 反应^aTable 3 Aldol reaction of representative *N*-acyloxazolidinones with benzaldehyde

Entry	R ¹	Compd.	<i>dr</i> ^c	Yield ^b /%
1	CH ₃	10ae	≥19 : 1	88
2	CH ₂ CH ₃	10be	≥19 : 1	81
3	CH(CH ₃) ₂	10ce	≥19 : 1	83
4	CH ₂ Ph	10de	≥19 : 1	87

^a 反应条件: 9a~9d (0.54 mmol), 苯甲醛(1.2 mmol), TiCl₄ (1.08 mmol), TMEDA (1.94 mmol), 二氯甲烷(2 mL), 0 °C, 16 h; ^b 分离产率; ^c *dr* 值由 ¹H NMR 测定, 如果未观察到非对映体存在, 则认为 *dr* 值 ≥19 : 1.

200~300 目柱层析硅胶. 实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 (1*R*,2*R*)-1-对硝基苯基-2-乙氧甲酰胺基-1,3-丙二醇(4)的合成

将氯霉素(10 g, 30.95 mmol)溶于 100 mL 甲醇中, 加入溶解于 80 mL 水的 KOH (6.93 g, 123.8 mmol), 将反应液置于 50 °C 水浴中加热搅拌反应, 1.5 h 后 TLC 监测原料反应完全. 将反应液冷却至室温, 分批次滴入氯甲酸乙酯(8.8 mL, 92.84 mmol), 室温搅拌 12 h 后 TLC 监测反应完全, 向反应液中加水 30 mL, 乙酸乙酯萃取(50 mL×5), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得 11.7 g 黄色油状物, 硅胶柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯)=1 : 2] 得 7.31 g 白色固体, 产率 83%. m.p. 92~95 °C; [α]_D²⁰ -26.9 (*c* 0.50, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.50 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.65~5.60 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.82~4.72 (m, 1H), 3.80 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.75~3.65 (m, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.30 (br s, 1H), 1.01 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 156.46, 152.34, 146.80, 127.88, 123.32, 70.20, 61.07, 60.00, 58.56, 14.99; IR (neat) ν : 3464, 3264, 3083, 2989, 2946, 2877, 1687, 1564, 1516, 1345, 1267, 1067 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇O₆N₂ [M+H]⁺

285.1081, found 285.1076.

3.2.2 (1*R*,2*R*)-1-对硝基苯基-2-乙氧甲酰胺基-3-叔丁基二甲硅氧基-1-丙醇(5)的合成

在氩气氛下, 将化合物 4 (7.1 g, 25 mmol)溶于 110 mL 无水 DMF, 依次加入咪唑(3.4 g, 50 mmol)和 TBSCl (3.96 g, 26.3 mmol), 室温搅拌反应. 3 h 后 TLC 监测原料反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙醚萃取 (60 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得黄色油状物粗品, 硅胶柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯)=2 : 1] 得 9.9 g 淡黄色油状物, 产率 99%. [α]_D²⁰ -50.5 (*c* 0.66, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.27 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.00~3.87 (m, 2H), 3.85~3.81 (m, 3H), 1.11 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (d, *J*=2.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 156.56, 148.75, 147.28, 126.83, 123.42, 73.65, 65.00, 61.14, 56.38, 25.80, 18.14, 14.48, -5.58, -5.63; IR (neat) ν : 3429, 3080, 2954, 2932, 2858, 1700, 1605, 1522, 1347, 1256, 1095 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₃₁O₆N₂Si [M+H]⁺ 399.1946, found 399.1944.

3.2.3 (4*R*,5*R*)-4-叔丁基二甲硅氧基甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(6)的合成

在氩气氛下, 将化合物 5 (9.9 g, 24.8 mmol)溶于 160 mL 无水 THF, 将反应液置于冰水浴中, 分批次加入 NaH (3 g, 74.5 mmol), 在 0 °C 反应 1 h 后移至室温继续搅拌反应, 反应液颜色由淡黄色逐渐变为褐色, 3 h 后 TLC 监测原料反应完全. 将反应液移至冰水浴中, 逐滴滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (80 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得 10.5 g 黄色油状物粗品, 硅胶柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯)=2 : 1] 得 8.7 g 黄色油状物, 产率 99.5%. [α]_D²⁰ +9.8 (*c* 0.57, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.34 (br s, 1H), 5.45 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.80~3.70 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 158.70, 148.03, 146.14, 126.20, 124.19, 78.92, 64.48, 61.35, 25.79, 18.22, -5.40, -5.42; IR (neat) ν : 3385, 3251, 3086, 2954, 2931, 2858, 1775, 1751, 1718, 1606, 1523, 1348, 1255, 1112 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₅O₅N₂Si [M+H]⁺ 353.1527, found 353.1516.

3.2.4 (4*R*,5*R*)-4-羟甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(7)的合成

将化合物 6 (2 g, 5.6 mmol)溶于 30 mL 浓度约 3 mol·L⁻¹ 的氯化氢甲醇溶液中, 室温搅拌反应 9 h 后,

TLC 监测原料反应完全, 蒸馏除去溶剂后得白色固体。将所得固体重新溶解于乙酸乙酯, 水洗 1 次, 水相乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除干燥剂, 浓缩得 1.343 g 白色固体粗品, 硅胶柱层析[V(二氯甲烷): V(甲醇)=20: 1]得 1.23 g 白色固体, 产率 92%。m.p. 134~136 °C; $[\alpha]_D^{20} + 25.0$ (c 0.57, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.21~5.17 (m, 1H), 3.59~3.47 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 158.20, 147.97, 147.80, 127.18, 124.48, 77.84, 62.88, 61.49; IR (neat) ν : 3385, 3266, 2950, 2879, 1748, 1694, 1513, 1513, 1352, 1048 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for: C₁₀H₁₁O₅N₂ [M+H]⁺ 239.0662, found 239.0657.

3.2.5 (4*R*,5*R*)-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**8**)的合成

在氩气氛下, 将化合物 **7** (1.325 g, 5.56 mmol), 苯酚(0.523 g, 5.56 mmol)和 PPh₃ (1.75 g, 6.67 mmol)混合于 100 mL 圆底烧瓶中, 置于冰水浴中, 加入 27 mL 四氢呋喃, 0 °C 搅拌 10 min 后, 缓慢加入 DIAD (1.32 mL, 6.67 mmol), 继续搅拌并缓慢升至室温, 反应过夜。TLC 监测原料反应完全, 旋蒸除去溶剂, 得黄色油状物, 硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1: 1]得白色固体 810 mg, 产率 46.4%。m.p. 131~134 °C; $[\alpha]_D^{20} + 98.3$ (c 0.71, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.57 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.19~4.15 (m, 2H), 4.09 (dd, *J*=10.7, 5.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 158.26, 157.70, 148.22, 145.39, 129.84, 126.37, 124.32, 122.10, 114.45, 79.06, 68.67, 59.26; IR (neat) ν : 3255, 3173, 2923, 2869, 1747, 1519, 1350, 1243, 1053 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₅O₅N₂ [M+H]⁺ 315.0975, found 315.0968.

3.2.6 化合物 **9a**~**9d** 的合成

以(4*R*,5*R*)-3-丙酰基-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**9a**)为例。在氩气氛下, 将化合物 **5** (2.7 g, 8.5 mmol)溶于 40 mL 无水四氢呋喃并冷却至-78 °C, 搅拌下滴加的 *n*-BuLi (3.8 mL, 9.1 mmol, 2.4 mol·L⁻¹ in hexane), 反应 15 min 后滴加丙酰氯(0.8 mL, 9.1 mmol), 继续于 -78 °C 反应 1 h。TLC 监测原料反应完全, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得黄色油状物粗品, 硅胶柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4: 1]得淡黄色固体 **9a** 2.77 g, 产率 88%。

m.p. 112~115 °C; $[\alpha]_D^{20} + 67.4$ (c 0.62, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.74 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.68~4.62 (m, 1H), 4.45~4.40 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.05~2.89 (m, 2H), 1.15 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 174.22, 157.62, 152.56, 148.28, 144.87, 129.86, 125.93, 124.46, 122.09, 114.53, 76.17, 65.64, 60.58, 29.32, 8.11; IR (neat) ν : 2987, 2948, 2884, 1788, 1709, 1523, 1343, 1229, 1075, 1053 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉O₆N₂ [M+H]⁺ 371.1238, found 371.1234.

(4*R*,5*R*)-3-正丁酰基-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**9b**): 黄色油状物, 产率 71%。 $[\alpha]_D^{20} + 59.4$ (c 0.31, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35~7.28 (m, 2H), 7.04~6.99 (m, 1H), 6.99~6.93 (m, 2H), 5.77~5.71 (m, 1H), 4.68~4.62 (m, 1H), 4.45~4.38 (m, 1H), 4.37~4.30 (m, 1H), 3.02~2.82 (m, 2H), 1.72~1.62 (m, 2H), 0.95 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 173.41, 157.65, 152.54, 148.26, 144.90, 129.84, 125.96, 124.44, 122.06, 114.55, 76.12, 65.66, 60.57, 37.42, 17.63, 13.59; IR (neat) ν : 2966, 2936, 2876, 1788, 1707, 1525, 1349, 1240, 1052 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃O₆N₂ [M+H]⁺ 399.1551, found 399.1546.

(4*R*,5*R*)-3-异戊酰基-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**9c**): 黄色油状物, 产率 80%。 $[\alpha]_D^{20} + 50.8$ (c 0.57, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.68~4.63 (m, 1H), 4.41 (dd, *J*=9.8, 3.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*=9.8, 6.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*=16.0, 6.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=16.0, 7.1 Hz, 1H), 2.20~2.08 (m, 1H), 0.97~0.92 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 172.90, 157.62, 152.48, 148.30, 144.85, 129.85, 125.94, 124.47, 122.10, 114.55, 76.01, 65.62, 60.61, 43.94, 25.19, 22.49, 22.35; IR (neat) ν : 2966, 2876, 1796, 1714, 1522, 1339, 1221, 852, 753 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₁O₆N₂ [M+H]⁺ 385.1394, found 385.1385.

(4*R*,5*R*)-3-苯丙酰基-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**9d**): 黄色油状物, 产率 87%。 $[\alpha]_D^{20} + 25.5$ (c 0.46, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.29~8.25 (m, 2H), 7.53~7.49 (m, 2H), 7.36~7.30 (m, 2H), 7.26~7.22 (m, 2H), 7.21~7.16 (m, 3H), 7.06~7.01 (m, 1H), 6.97~6.93 (m, 2H), 5.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.66~4.60

(m, 1H), 4.36 (dd, $J=9.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.36~3.20 (m, 2H), 2.96 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.62, 157.64, 152.48, 148.28, 144.76, 140.01, 129.86, 128.55, 128.53, 126.41, 125.99, 124.45, 122.11, 114.56, 76.19, 65.58, 60.58, 37.13, 30.25; IR (neat) ν : 3029, 2932, 2872, 1788, 1707, 1523, 1349, 1241, 1053, 853, 753, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.1551, found 447.1544.

3.2.7 不对称 Aldol 反应产物 **10ac**~**10al**, **10be**~**10de** 的合成

以(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-甲基-3'-羟基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ae**)为例。在氩气氛下,将化合物 **9a** (200 mg, 0.54 mmol)溶于 2 mL 无水二氯甲烷,冰水浴冷却下逐滴加入 TiCl_4 (118 μL , 1.08 mmol),滴完后继续搅拌 5 min,逐滴滴加 TMEDA (293 μL , 1.944 mmol),溶液逐渐变暗红色,滴毕后再于 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 h,滴加苯甲醛(122 μL , 1.2 mmol),于 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。TLC 监测 **9a** 反应完全,加入适量水和乙醚猝灭反应,乙醚萃取(10 mL $\times$ 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,浓缩,硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1]得黄色油状物 **10ae** 226 mg,产率 88%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 31.3$ (c 0.52, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25~8.21 (m, 2H), 7.40~7.36 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 4H), 7.31~7.27 (m, 2H), 7.26~7.20 (m, 1H), 7.05~7.01 (m, 1H), 6.97~6.93 (m, 2H), 5.66 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 4.41~4.30 (m, 2H), 4.28~4.17 (m, 1H), 3.02 (br s, 1H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.56, 157.63, 152.03, 148.30, 144.40, 141.19, 129.87, 128.36, 127.79, 126.25, 126.09, 124.47, 122.19, 114.59, 76.10, 74.03, 65.56, 60.55, 44.90, 11.82; IR (neat) ν : 3519, 3064, 2974, 2933, 2880, 1786, 1701, 1525, 1349, 1221, 1050 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 499.1476, found 499.1477.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-甲基-3'-羟基对甲基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10af**): 黄色油状物,产率 95%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 24.5$ (c 0.46, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.35~7.30 (m, 2H), 7.25~7.21 (m, 2H), 7.13~7.09 (m, 2H), 7.06~7.01 (m, 1H), 6.97~6.93 (m, 2H), 5.67 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.58~4.53 (m, 1H), 4.39~4.30 (m, 2H), 4.25~4.16 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.54, 157.63, 152.08, 148.30, 144.43, 138.25, 137.47, 129.86, 129.06, 126.19, 126.12, 124.43,

122.18, 114.59, 76.11, 73.93, 65.58, 60.50, 44.82, 21.19, 11.92; IR (neat) ν : 3524, 2978, 2937, 2878, 1786, 1701, 1524, 1349, 1220, 1050 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.1632, found 513.1623.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-甲基-3'-羟基对硝基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ag**): 淡黄色固体,产率 85%。 m.p. 126~128 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 22.2$ (c 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.58~7.54 (m, 4H), 7.37~7.31 (m, 2H), 7.08~7.02 (m, 1H), 6.98~6.94 (m, 2H), 5.77 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.71~4.67 (m, 1H), 4.44~4.34 (m, 2H), 4.17~4.09 (m, 1H), 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.85, 157.54, 152.04, 148.44, 148.13, 147.34, 144.21, 129.92, 126.97, 126.01, 124.54, 123.53, 122.34, 114.56, 76.25, 72.10, 65.21, 60.72, 44.42, 10.26; IR (neat) ν : 3512, 2943, 2971, 1791, 1680, 1521, 1349, 1235, 1056 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 544.1327, found 544.1327.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-甲基-3'-羟基对甲氧基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ah**): 黄色油状物,产率 81%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35.1$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27~8.23 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 2H), 7.31~7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.06~7.01 (m, 1H), 6.97~6.92 (m, 2H), 6.83~6.79 (m, 2H), 5.62 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.49~4.45 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 2H), 4.29~4.23 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.23, 159.19, 157.64, 152.04, 148.31, 144.29, 133.50, 129.85, 127.64, 126.06, 124.42, 122.15, 114.59, 113.72, 76.06, 74.47, 65.67, 60.44, 55.21, 44.99, 12.77; IR (neat) ν : 3510, 3079, 2969, 2937, 2881, 1786, 1701, 1522, 1350, 1244, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 529.1581, found 529.1576.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*,4'*E*)-2',4'-二甲基-5'-苯基-3'-羟基戊-4'-烯酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ai**): 淡黄色油状物,产率 87%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 91.6$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37~7.31 (m, 2H), 7.31~7.25 (m, 2H), 7.23~7.20 (m, 1H), 7.19~7.15 (m, 2H), 7.07~7.02 (m, 1H), 7.00~6.96 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.71 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.66~4.62 (m, 1H), 4.46 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.43~4.33 (m, 2H), 4.26~4.16 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.63, 157.63, 152.22, 148.26, 144.33, 137.11,

136.58, 129.88, 128.91, 128.19, 126.71, 126.58, 125.88, 124.45, 122.19, 114.60, 76.62, 76.16, 65.61, 60.74, 41.25, 14.93, 11.64; IR (neat) ν : 3518, 3080, 2974, 2938, 2880, 1786, 1702, 1525, 1350, 1238, 1220, 1050 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 539.1789, found 539.1788.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*,4'*E*)-2'-甲基-5'-苯基-3'-羟基戊-4'-烯酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10aj**): 黄色油状物, 产率 78%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18.7$ (c 0.46, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36~7.29 (m, 5H), 7.28~7.23 (m, 2H), 7.06~7.01 (m, 1H), 6.99~6.94 (m, 2H), 6.57 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J=15.9$, 6.5 Hz, 1H), 5.68 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=8.1$, 3.6 Hz, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 4.38~4.34 (m, 2H), 4.21~4.12 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 1.27 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.13, 157.69, 152.48, 148.20, 144.37, 136.19, 131.92, 129.87, 128.71, 128.36, 128.08, 126.57, 126.08, 124.40, 122.15, 114.62, 76.20, 73.62, 65.67, 60.63, 43.31, 12.36; IR (neat) ν : 3493, 3082, 2974, 2938, 2880, 1786, 1701, 1599, 1525, 1349, 1238, 1049 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 525.1632, found 525.1627.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2',4'-二甲基-3'-羟基戊酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ak**): 黄色油状物, 产率 85%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 43.0$ (c 0.62, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37~7.31 (m, 2H), 7.07~7.01 (m, 1H), 7.00~6.95 (m, 2H), 5.74 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.70~4.65 (m, 1H), 4.41~4.33 (m, 2H), 4.02~3.95 (m, 1H), 3.51 (dd, $J=8.3$, 2.7 Hz, 1H), 1.74~1.63 (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 178.00, 157.60, 152.00, 148.37, 144.56, 129.88, 126.03, 124.52, 122.20, 114.57, 76.42, 76.10, 65.46, 60.61, 40.12, 30.78, 19.19, 18.91, 10.17; IR (neat) ν : 3526, 2964, 2876, 1787, 1700, 1525, 1349, 1222, 1051 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1813, found 443.1805.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-甲基-3'-羟基己酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10al**): 黄色油状物, 产率 37%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 29.9$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37~7.30 (m, 2H), 7.07~7.01 (m, 1H), 7.00~6.94 (m, 2H), 5.74 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.69~4.65 (m, 1H), 4.42~4.32 (m, 2H), 3.96~3.89 (m, 1H), 3.88~3.80

(m, 1H), 1.56~1.43 (m, 2H), 1.38~1.31 (m, 2H), 1.20 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 177.55, 157.62, 152.26, 148.35, 144.58, 129.87, 126.10, 124.49, 122.18, 114.57, 76.15, 71.22, 65.51, 60.65, 42.53, 35.81, 19.20, 14.01, 10.61; IR (neat) ν : 3538, 3075, 2960, 2936, 2874, 1787, 1700, 1600, 1525, 1350, 1220, 1052 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1813, found 443.1800.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-乙基-3'-羟基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10be**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 136~138 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 70.7$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.24~8.19 (m, 2H), 7.36~7.32 (m, 2H), 7.32~7.29 (m, 2H), 7.28~7.23 (m, 3H), 7.22~7.19 (m, 2H), 7.05~7.00 (m, 1H), 6.95~6.91 (m, 2H), 5.56 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.51~4.39 (m, 2H), 4.32~4.29 (m, 2H), 1.99~1.90 (m, 1H), 1.90~1.78 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 175.30, 157.56, 152.16, 148.24, 144.34, 141.68, 129.81, 128.42, 128.00, 126.64, 126.15, 124.40, 122.11, 114.52, 75.80, 75.17, 65.56, 60.52, 51.54, 22.43, 11.35; IR (neat) ν : 3457, 3078, 2965, 2930, 2874, 1756, 1698, 1600, 1520, 1377, 1235, 1125, 1041 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.1632, found 513.1621.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-异丙基-3'-羟基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10ce**): 淡黄色固体, 产率 83%. m.p. 179~181 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 91.9$ (c 0.49, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19~8.15 (m, 2H), 7.37~7.28 (m, 4H), 7.27~7.23 (m, 3H), 7.08~6.99 (m, 3H), 6.93~6.88 (m, 2H), 5.46 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=9.4$, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=7.3$, 4.0 Hz, 1H), 4.24~4.21 (m, 2H), 2.49~2.39 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.18, 157.54, 152.14, 148.18, 144.40, 142.32, 129.78, 128.49, 128.13, 127.07, 126.19, 124.36, 122.05, 114.48, 75.53, 74.06, 65.67, 60.25, 54.22, 28.62, 20.69, 18.25; IR (neat) ν : 3448, 2859, 2877, 1756, 1701, 1600, 1519, 1375, 1241 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 527.1789, found 527.1785.

(4*R*,5*R*)-3-[(2'*R*,3'*R*)-2'-苄基-3'-羟基苯丙酰基]-4-苯氧甲基-5-对硝基苯基-噁唑烷-2-酮(**10de**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 156~159 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 152.4$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18~8.16 (m, 2H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.34~7.28 (m, 5H), 7.23~7.19

(m, 2H), 7.18~7.13 (m, 2H), 7.09~7.06 (m, 2H), 7.06~7.04 (m, 1H), 7.03~7.00 (m, 1H), 6.78~6.74 (m, 2H), 5.34 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.05~4.96 (m, 2H), 4.34~4.28 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=9.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.39~3.32 (m, 2H), 3.06 (dd, $J=13.3, 10.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 173.97, 157.40, 151.51, 148.10, 144.32, 141.26, 138.05, 129.67, 129.27, 128.54, 128.37, 128.23, 126.76, 126.58, 125.95, 124.30, 121.87, 114.30, 75.62, 75.47, 64.75, 59.56, 51.39, 35.87; IR (neat) ν : 3525, 3030, 2934, 1785, 1680, 1601, 1522, 1377, 1353, 1245 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 575.1789, found 575.1774.

3.2.8 (2R,3R)-2-甲基-3-羟基苯丙酸(**11**)的合成

将化合物 **10ae** (200 mg, 0.42 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 加入 0.5 mL 水, 冰水浴冷却下逐滴加入 30%双氧水(130 μL , 1.68 mmol), 滴毕缓慢加入溶于 0.8 mL 水的 LiOH (28 mg, 0.672 mmol), 在 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 1 h 后 TLC 监测反应完全, 加入溶于 1.3 mL 水的亚硫酸钠(212 mg, 1.68 mmol)淬灭反应, 旋转除去四氢呋喃, 水相由二氯甲烷萃取(8 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得 129 mg 白色固体 **8**, 回收率为 98%. 水相用 6 mol $\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸水溶液酸化至 pH 为 1, 乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩得 68 mg 白色固体 **11**, 产率 90%. m.p. 75~77 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.34 (m, 4H), 7.32~7.26 (m, 1H), 5.18 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.90~2.79 (m,

1H), 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).

References

- [1] (a) Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, 15, 23.
(b) Abdel-Magid, A.; Pridgen, L. N.; Eggleston, D. S.; Lantos, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4595.
(c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- [2] (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
(b) Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.
(c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238.
- [3] Nerz-Stormes, M.; Thorton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489.
- [4] Fujii, I.; Tanaka, F.; Miyashita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6199.
- [5] Hein, J. E.; Geary, L. M.; Jaworski, A. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9940.
- [6] Zhu, G. D.; Gandihi, V. B.; Gong, J. C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2990.
- [7] Taaning, R. H.; Thim, L.; Karaffa, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11884.
- [8] Kimura, J.; Takada, Y.; Inayoshi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1760.
- [9] Nebot, J.; Figueras, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11090.
- [10] (a) Yang, F. L.; Newsome, J. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14200.
(b) Bonner, M. P.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1299.
- [11] Wu, Y. K.; Shen, X.; Tang, C. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3802.
- [12] (a) Shinisha, C. B.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12319.
(b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, 22, 775.
(c) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883.
- [13] Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 392.

(Li, L.; Fan, Y.)