芳甲叉双噁唑啉-铜络合物催化三氟甲基丙酮酸酯与吲哚的傅-克烷基化反应研究

殷伯翰 吴燕华 麻红利 马晓东 傅 滨* 刘吉平*

(中国农业大学理学院 北京 100193)

摘要 报道了芳甲叉双噁唑啉-铜络合物催化三氟甲基丙酮酸酯对吲哚的傅-克烷基化反应, 探讨了配体结构、溶剂、温度等因素对反应的影响。研究表明, 反应表现出高活性和中等程度以上的对映选择性, 吲哚环上取代基对催化反应有重要的影响。提供了一种合成含手性三氟甲基季碳吲哚化合物的新方法。

关键词 三氟甲基; 傅-克烷基化; 吲哚; 双噁唑啉

Studies on the Asymmetric Catalytic Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Trifluoromethyl Pyruvate Catalyzed by Heteroarylidene-BOX-Cu Complexes

Yin, Bohan Wu, Yanhua Ma, hongli Ma, Xiaodong Fu, Bin* Liu, Jiping*

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract This paper reported the reaction of indoles with trifluoromethyl pyruvate catalyzed by heteroarylidene-tethered bis-oxazoline-Cu(II) complex, and the effects of ligand structure, solvent, temperature and different indole substrates on the catalytic reactions were investigated. The results indicate that the reaction furnished high reactivity and moderate to good enantioselectivity, and the substituents on the indole ring have important impact on the reaction. The reaction can afford the indole derivatives with a chiral tertiary carbon center bearing trifluoromethyl substituent in high yields with moderate to good enantioselectivities.

Keywords trifluoromethyl; Friedel-Crafts; indole; bis-oxazoline

氟化学一直以来都是有机化学的一个重要研究领域, 近十年来, 随着它们在医药、农药和材料等方面的广泛应用, 吸引了众多化学家的瞩目^[1]。将三氟甲基引入分子结构, 可以增加化合物酸性、极性、亲脂性和代谢稳定性等性质, 因此三氟甲基可显著改善药物分子的药效、降低其毒性以及改善材料分子的性能^[2]。近年来合成含三氟甲基化合物的反应取得了重要的进展。通过直接或间接方法都能够得到该类化合物。目前通过不对称催化方法将含三氟甲基潜手性底物转化为手性三氟甲基产物, 即基于三氟甲基砌块的催化不对称转化法, 成为获得含手性三氟甲基化合物的最常用方法。已经有许多不同种类的手性有机金属催化剂(如铜、钛、锌、

钼、镱、镍、钙等金属络合物)和手性有机小分子催化剂(如金鸡纳碱、手性磷酸等)都在这类不对称催化反应中得到应用^[3]。采用这些手性三氟甲基合成子经多步反应还可合成许多具有潜在生理、药理活性的复杂手性三氟甲基化合物。

吲哚骨架是具有重要生理活性的结构单元, 在许多药物、农药及天然产物中具有重要的应用。通过吲哚与潜手性亲电试剂进行的傅-克反应能够方便的获得光活性吲哚化合物, 进一步转化可以合成具有不同活性和功能的手性吲哚分子, 因此在有机合成中具有十分重要的意义^[4]。三氟丙酮酸酯与吲哚的傅-克反应可以直接得到含三氟甲基手性季碳的吲哚化合物, 已有很多性能优

* E-mail: fubinchem@cau.edu.cn

Received May 7, 2015; revised June 8, 2015; published online June 16, 2015

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. J1210064, 21172255).

国家自然科学基金(Nos. J1210064, 21172255)资助项目。

良的手性催化剂被开发用于该反应^[5]。在我们持续的发展新的手性催化剂和新不对称催化方法过程中,发现芳甲叉双噁唑啉配体 **L1** 和 **L2** 在一些不对称催化反应中显示出优良的催化性能^[6], 本文将该类催化剂应用到吲哚与三氟丙酮酸酯的不对称傅-克烷基化反应中, 进一步拓展该类催化剂在不对称催化反应中的应用, 同时提供一种合成含手性三氟甲基季碳吲哚化合物的新方法。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先以吲哚与丙酮酸乙酯的傅-克烷基化作为模板反应进行条件优化^[7]。以二氯甲烷为溶剂, 10 mol%的长到 1 h。降低催化剂用量到 2.5 和 1 mol%时, 反应需要更长时间才能完成, *ee* 值略有降低(表 1, Entries 12, 13)。综合反应时间、收率和对映选择性多方面因素考虑, 我们选择 5 mol%的催化剂 **L1a**-Cu(OTf)₂, 二氯乙烷为溶剂和 -30 °C 为最佳反应条件进行下一步考察工作。

1.2 底物范围的扩展

获得优化的反应条件后, 接下来我们进行考察各种取代吲哚与三氟丙酮酸酯的反应情况(表 2)。给电子基团对反应活性几乎没有影响。吲哚环上不同位置的给电子基如 4-Me, 5-Me, 7-Me 和 5-MeO 基均可得到高收率的吲哚加成产物, 但是对映选择性受取代基位置影响很大, 4-甲基吲哚给出了比较低的对映选择性(44% *ee*), 而

BOX 配体-Cu(II)络合物为催化剂, 在 0 °C 进行反应, 薄层层析监测反应进程, 发现反应 15 min 即可完毕, 后处理柱层析得到接近 100%收率的加成产物, 配体的结构对反应收率没有影响, 但是对于对映选择性影响比较大, 其中噁唑啉环上为苯基取代基时的两个配体 **L1a** 和 **L2a** 均给出了比较高的对映选择性(78%和 76% *ee*)。接下来我们以 **L1a** 作为优选的配体对反应溶剂进行筛选。氯代溶剂对反应活性有很大的促进作用, 尤其是在二氯乙烷中反应 15 min, 可以得到收率 99%和对映选择性 80% *ee* 的吲哚加成产物(表 1, Entry 9)。反应温度同样也是重要的影响因素, 降低温度到 -30 °C, 对映选择性能够提高到 87% *ee*(表 1, Entry 11) 只是反应时间需要延

5-Me 和 7-Me 均给出了超过 80% *ee* 值的对映选择性。吸电子基对于反应活性和对映选择性影响比较大, 5-卤代或 6-卤代吲哚与三氟丙酮酸酯在 -30 °C 反应 1 h, 都给出了非常高的收率和比较好的对映选择性(表 2, Entries 5~9, 73%~87% *ee*); 然而当吲哚环上 5-位带有强吸电子基 CN 和 NO₂ 基时, 不仅反应活性和收率下降, 而且对映选择性也显著降低(表 2, Entries 10 和 11, 64%和 20% *ee*)。当 1-位保护的 *N*-苄基吲哚与三氟丙酮酸酯反应时, 得到高收率和低对映选择性的吲哚加成产物(表 2, Entry 12)。

对照 2001 年 Jørgensen 等^[7]报道的用带有叔丁基的 Evans 型 BOX 配体的铜络合物催化该傅-克烷基化反应

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 The optimization of reaction condition

Entry ^a	Ligand ^b	Solvent	Temp./°C	Time	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	L1a	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	98	78
2	L1b	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	99	61
3	L1c	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	98	36
4	L2a	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	99	76
5	L2b	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	99	60
6	L2c	CH ₂ Cl ₂	0	15 min	99	34
7	L1a	Toluene	0	1.5 h	98	13
8	L1a	CHCl ₃	0	15 min	98	65
9	L1a	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	15 min	99	80
10	L1a	Et ₂ O	0	24 h	65	66
11	L1a (5 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	1 h	99	87
12	L1a (2.5 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	2 h	99	86
13	L1a (1 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	5 h	99	85

^a 反应在 10 mol%配体-Cu(OTf)₂ 存在和氮气保护下进行; ^b 分离得到的产率; ^c 通过手性柱分析测定。

表 2 不同取代吲哚与三氟丙酮酸酯的傅-克反应^a

Table 2 The Friedel-Crafts reaction of different indoles with trifluoromethyl pyruvate

Entry	R	Time/h	3	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	4-Me	1	3b	96	44
2	5-Me	1	3c	97	83
3	7-Me	1	3d	98	80
4	5-MeO	1	3e	95	83
5	5-F	1	3f	96	85
6	5-Cl	1	3g	97	87
7	5-Br	1	3h	93	73
8	6-F	1	3i	97	80
9	6-Br	1	3j	98	81
10	5-CN	6	3k	74	64
11	5-NO ₂	10	3l	65	20
12	1-Bn	1	3m	96	33

^a 反应在 5 mol% **L1a**-Cu(OTf)₂ 用量, -30 °C 和氮气保护下进行; ^b 分离得到的产率; ^c 通过手性柱分析测定。

结果, 未保护的吲哚与三氟丙酮酸酯反应得到最高 89% *ee* 值的吲哚加成产物, 我们的配体 **L1a** 噁唑啉环上为苯基取代基时, 在 -30 °C 反应 1 h, 即能达到 99% 分离收率和 87% *ee* 值, 表现出更高的反应活性, 而对映选择性与经典的带有叔丁基的 Evans 型配体几乎相当, 但是产物构型相反. 该反应尽管受吲哚环上取代基影响很大, 但是提供了一种高效的合成含三氟甲基手性季碳吲哚化合物方法。

关于该类傅-克烷基化反应的催化机理已有相关报道^[8], 一般认为首先双噁唑啉配体和酮酸酯与铜(II)离子配位形成络合物中间体, 成为扭曲的平面四方型(也有认为是四面体型). 在此反应条件下, 如图 1 所示, 吲哚优先从 *Si* 面进行亲核进攻三氟丙酮酸酯的羰基, 得到主要构型为 *R*-型的叔醇. 产物的立体选择性高低不仅与配体噁唑啉环中 4-位手性碳的结构有关, 而且远端的基团(如噻吩或呋喃基)同样会通过立体或电子因素影响其对映选择性. 从本文实验结果和我们以前的研究结果可以看出该类配体的 Cu(II)络合物催化活性普遍高于相应的 Evans 型配体^[6b,6c]. 我们试图获得 **L1a**-Cu(OTf)₂ 配合物中间体的单晶, 多次试验未能成功. 我们得到了配体 **L1a** 的单晶, 并通过 XRD 分析获得它的晶体结构^[9]. 如图 2 所示, 两个噁唑啉环(C7A-N1A-C8A-C9A-O1A, B 环和 C16A-O2A-C17A-C18A-N2A, C 环)二面角为 86.96°, 接近垂直状态, 这显然受双键碳原子杂化方式和空间位阻的影响所致, 噻吩环(C1A-C2A-C3A-C4A-S1A, A 环)与其中的一个噁唑啉环(C 环)二面角为 7.82°, 几乎在同一平面上, 这样噻吩环通过双键的共轭作用对噁唑啉环氮原

子产生电子效应的影响, 从而影响其金属配位能力和催化活性. 对映选择性除了受噁唑啉环 4-位基团的影响, 远端的杂环基团和骨架的刚性及不对称性同样影响立体选择性。

图 1 可能的反应模式

Figure 1 Possible mechanism

2 结论

本文用芳基双噁唑啉-Cu(II)络合物催化三氟丙酮酸酯对吲哚的傅-克烷基化反应, 得到收率达到 99% 和对映选择性达 87% *ee* 的含三氟甲基季碳手性醇的吲哚化合物, 吲哚环上取代基对反应活性和对映选择性有显著的影响, 多数情形下, 反应在 -30 °C 进行 1 h 时即能完成. 与以前报道的双噁唑啉配体相比, 该方法给出了更高的催化活性和几乎相当的对映选择性. 本论文工作为发展新的双噁唑啉配体结构提供了一种新的思路, 为实现不对称合成含三氟甲基季碳化合物提供了一种新的催化方法。

图2 L1a 的单晶结构
Figure 2 The structure of L1a

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁采用 Bruker DPX 300 MHz 型核磁共振仪测定 (CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); 高分辨质谱用 Bruker APEX II FT-ICRMS 质谱仪测定; 旋光度由 Perkin-Elmer 341LC 旋光仪测定; *ee* 值用安捷伦 1200 型 HPLC 色谱仪 (手性柱为 Daicel Chiralcel OD-H, AD-H 或 AS-H 型) 测定。所用溶剂使用前均经标准方法纯化。

3.2 实验方法

向 Schlenk 管中依次加入 Cu(OTf)₂ (9.1 mg, 0.025 mmol)、噁唑啉配体 (*S*)-L1a (11.0 mg, 0.0275 mmol) 和二氯乙烷 (1 mL)。氮气置换 3 次后, 室温下搅拌 1~2 h, 然后冷却至 -30 °C, 通过注射器加入三氟丙酮酸乙酯 (2) (85 mg, 0.50 mmol) 和吡啶 (0.50 mmol) 的二氯乙烷溶液, TLC 监测反应进程, 反应结束后, 加入 5 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (5 mL × 3), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 粗产品通过柱层析进行分离纯化 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 10 : 1]。

(*R*)-2-(3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3a): 白色固体, m.p. 47~49 °C (文献值^[5a] 70.5~71.8 °C); [α]_D²³ -13.7 (*c* 0.81, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.41~7.34 (m, 1H), 7.23~7.13 (m, 2H), 4.53~4.29 (m, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₃H₁₂F₃NO₃ 286.0697, found 286.0696; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 90 : 10, 流速 = 0.8 mL/min, UV 检测 λ = 220 nm, *t_R* = 11.65 min (次要), 13.06 min (主要)。

(*R*)-2-(4-甲基-3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3b): 白色固体, m.p. 132~133 °C (文献值^[5d] 137~140 °C); [α]_D²³

-12.4, (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16~7.06 (m, 2H), 6.97~6.88 (m, 1H), 4.47~4.34 (m, 2H), 4.28~4.17 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₃ 300.0853, found 300.0852; *ee* 值测定条件: Chiralpak AD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 85 : 15, 流速 = 1.0 mL/min, UV 检测 λ = 220 nm, *t_R* = 11.63 min (主要), 13.43 min (次要)。

(*R*)-2-(5-甲基-3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3c): 白色固体, m.p. 88~89 °C (文献值^[5a] 75.2~76.5 °C); [α]_D²³ -5.3 (*c* 0.30, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.53~4.28 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₃ 300.0853, found 300.0852; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 85 : 15, 流速 = 0.8 mL/min, UV 检测 λ = 220 nm, *t_R* = 11.99 min (次要), 15.08 min (主要)。

(*R*)-2-(7-甲基-3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3d): 白色固体, m.p. 56~58 °C (文献^[5c] 为无色油状物); [α]_D²³ -14.7 (*c* 0.64, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.11~7.02 (m, 2H), 4.52~4.28 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₃ 300.0853, found 300.0852; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 85 : 15, 流速 = 0.8 mL/min, UV 检测 λ = 220 nm, *t_R* = 11.13 min (次要), 14.05 min (主要)。

(*R*)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3e)^[5a]: 无色油状物, [α]_D²³ +1.9 (*c* 0.82, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.27 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=2.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.52~4.29 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₄ 316.0802, found 316.0801; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 85 : 15, 流速 = 0.8 mL/min, UV 检测 λ = 220 nm, *t_R* = 16.04 min (次要), 20.12 min (主要)。

(*R*)-2-(5-氟-3-吡啶基)-2-羟基丙酸乙酯 (3f)^[5e]: 无色油状物, [α]_D²³ -16.9 (*c* 0.78, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=10.3, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=8.9, 4.5 Hz, 1H), 6.97 (td, *J*=9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.53~4.30 (m, 3H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS calcd for C₁₃H₁₁F₄NO₃ 304.0602, found 304.0602; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, *V*(正己烷) : *V*(异丙醇) = 90 : 10, 流速 = 1.0 mL/min,

UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=11.89$ min(次要), 12.79 min(主要).

(*R*)-2-(5-氯-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3g**)^[5a]: 无色油状物, $[\alpha]_D^{23} -16.6$ (c 0.56, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.53~4.30 (m, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ 320.0307, found 320.03069; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$, 流速=0.8 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=11.98$ min(主要), 17.72 min(次要).

(*R*)-2-(5-溴-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3h**)^[5a]: 无色油状物, $[\alpha]_D^{23} -12.3$ (c 0.96, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.53~4.30 (m, 3H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ 363.9801, found 363.9808; *ee* 值测定条件: Chiralpak AS 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$, 流速=0.8 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=11.85$ min(次要), 18.84 min(主要).

(*R*)-2-(6-氟-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3i**): 白色固体, m.p. 71~72 °C(文献值^[5e] 88~89 °C); $[\alpha]_D^{23} -12.5$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.44~7.34 (m, 1H), 7.03~6.88 (m, 2H), 4.53~4.29 (m, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ 304.0602, found 304.0603; *ee* 值测定条件: Chiralpak AD 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$, 流速=1.0 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=11.74$ min(次要), 17.54 min(主要).

(*R*)-2-(6-溴-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3j**)^[10]: 无色油状物, $[\alpha]_D^{23} -12.5$ (c 0.56, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.28~7.21 (m, 1H), 4.52~4.28 (m, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ 363.9801, found 363.9808; *ee* 值测定条件: Chiralpak AS 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$, 流速=0.8 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=14.09$ min(主要), 16.75 min(次要).

(*R*)-2-(5-氰基-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3k**): 白色固体, m.p. 118~120 °C(文献值^[5e] 128~129 °C); $[\alpha]_D^{23} -7.8$ (c 0.68, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 4.58~4.32 (m, 3H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 311.0649, found 311.0649; *ee* 值测定条件: Chiralpak OD 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$,

流速=1.0 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=12.71$ min(主要), 16.52 min(次要).

(*R*)-2-(5-硝基-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3l**)^[5f]: 浅黄色固体, m.p. 152~154 °C; $[\alpha]_D^{23} -1.0$ (c 0.19, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.59~4.30 (m, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 331.0547, found 331.0548; *ee* 值测定条件: Chiralpak AS 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=85 : 15$, 流速=0.8 mL/min, UV 检测 $\lambda=220$ nm, $t_R=19.24$ min(次要), 23.43 min(主要).

(*R*)-2-(1-苯甲基-3-咪唑基)-2-羟基丙酸乙酯(**3m**)^[11]: 无色油状物, $[\alpha]_D^{23} -7.5$ (c 0.42, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15~7.95 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.45~7.13 (m, 8H), 5.35 (s, 2H), 4.60~4.34 (m, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$ 378.1312, found 378.1308; *ee* 值测定条件: Chiralpak AD-H 柱, $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇})=90 : 10$, 流速=1.0 mL/min, UV 检测 $\lambda=254$ nm, $t_R=10.71$ min(主要), 15.67 min(次要).

辅助材料(Supporting Information) 核磁共振图谱以及高压液相色谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473, 470.
(b) Qing, F.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 815 (in Chinese). (卿凤翎, 有机化学, **2012**, 32, 815.)
(c) Zhang, K.; Xu, X.-H.; Qing, F. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 556 (in Chinese). (张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 35, 556.)
- [2] (a) Lv, C.-P.; Shen, Q.-L.; Liu, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1380 (in Chinese). (吕翠萍, 沈其龙, 刘丹, 有机化学, **2012**, 32, 1380.)
(b) Liu, J.-C.; Cui, Z.-P.; He, H.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1925 (in Chinese). (刘建超, 崔泽平, 贺红武, 有机化学, **2012**, 32, 1925.)
(c) Liang, Y.; He, H.-W.; He, H.-F.; Yang, Z.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1513 (in Chinese). (梁英, 贺红武, 何海峰, 杨自文, 有机化学, **2012**, 32, 1513.)
(d) Xiao, Y.-Y.; Feng, J.; Jiang, Y. G.; Feng, J. Z. *Mater. Rev.* **2014**, 28, 20 (in Chinese). (肖芸芸, 冯坚, 姜勇刚, 冯军宗, 材料导报, **2014**, 28, 20.)
- [3] (a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875.
(b) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455.
(c) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3826.
(d) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1919.

- (e) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- (f) Liu, Y.-L.; Wang, X.; Zhao, Y.-L.; Zhu, F.; Zeng, X.-P.; Chen, L.; Wang, C.-H.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13735.
- (g) Gao, J.-R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983.
- (h) Yang, X.-Y.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826.
- (i) Yu, J. -Sh.; Liao, F.-M.; Gao, W.-M.; Liao, K.; Zuo, R.-L., Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7381.
- [4] (a) Zeng, M.; You, S.-L. *Synlett* **2010**, 1289.
- (b) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- (c) Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508.
- (d) Loh, C. C. J.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 46.
- (e) Zhang, L.; Zheng, M.-Y.; Zhao, F.; Zhai, Y.; Liu, H. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 184.
- [5] (a) Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.
- (b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
- (c) Hui, Y.-H.; Chen, W.-L.; Wang, W.-T.; Jiang, J.; Cai, Y.-F.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3174.
- (d) Xu, X.-H.; Kusuda, A.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Green Chem.* **2011**, *13*, 46.
- (e) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Kambutong, S.; Sugiono, E. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1195.
- (f) Han, X.; Ouyang, W.-J.; Liu, B.; Wang, W.; Tien, P.; Wu, Sh. W.; Zhou, H.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8463.
- (g) Han, X.; Wu, H.-M.; Wang, W.; Dong, C.; Tien, P.; Wu, S.-W.; Zhou, H.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8308.
- [6] (a) Sun, Y.-J.; Li, N.; Zheng, Z.-B.; Liu, L.; Yu, Y.-B.; Qin, Z.-H.; Fu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3113.
- (b) Liu, L.; Zhao, Q.-Y.; Du, F.-P.; Chen, H.-L.; Qin, Z.-H.; Fu, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1874.
- (c) Liu, L.; Ma, H.-L.; Xiao, Y.-M.; Du, F.-P.; Qin, Z.-H.; Li, N.; Fu, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9281.
- (d) Ma, H.-L.; Li, J.-Q.; Sun, L.; Hou, X.-H.; Zhang, Z.-H.; Fu, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3625.
- [7] Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- [8] Desimoni, G.; Fata, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 284.
- [9] Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 840559. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. Fax: +44-1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- [10] Rudnitskaya, A.; Borkin, D. A.; Huynh, K.; Torok, B.; Stieglitz, K. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 384.
- [11] Wolf, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 760.

(Qin, X.)