

An-PIQ 催化的 β -碘代 Morita-Baylis-Hillman 加合物动力学拆分研究

朱明玉 邓卫平*

(华东理工大学药学院 上海市功能性材料化学重点实验室 上海 200237)

摘要 β -碘代 Morita-Baylis-Hillman (MBH)加合物作为一种多官能团的手性砌块,是多种天然产物和药物分子的重要中间体.以课题组最近开发的 An-PIQ 为亲核催化剂,首次利用非酶亲核酰化动力学拆分的方法获得了一系列高光学纯 β -碘代 MBH 加合物, S 值最高可达 165. 该方法不仅解决了脂肪醛衍生的 MBH 加合物二级醇在动力学拆分中的低选择性,而且具有条件温和,较好的底物普适性,并能放大到克级规模等特点.

关键词 β -碘代 MBH 加合物; 亲核催化; 对映选择性; 动力学拆分

An-PIQ Catalyzed Kinetic Resolution of β -Iodo Morita-Baylis-Hillman AdductsZhu, Mingyu^a Deng, Weiping*

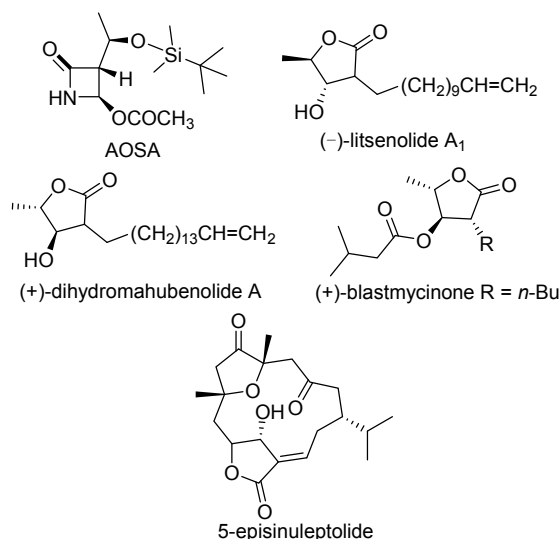
(Shanghai Key Laboratory of Functional Materials Chemistry & School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract Chiral β -iodo Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts are important versatile synthetic building blocks for many natural products and drug molecules. By using a recently developed acyl transfer catalyst An-PIQ, the kinetic resolutions of a series of β -iodo MBH adducts were investigated, providing the recovered alcohols in good yields with high enantioselectivities (up to 99.9% *ee*) and good selectivity factors (S up to 165). This method overcomes the issue of low selectivity confronted in the kinetic resolution of aliphatic aldehyde-derived MBH adducts as secondly alcohols, and features mild reaction conditions, broad substrate scope, and easy scaling-up to gram scale.

Keywords β -iodo MBH adducts; nucleophilic catalysis; enantioselectivity; kinetic resolution

α -烯基- β -羟基酯类化合物是一种常见的多官能团化手性砌块,被应用于多种重要光学纯天然产物和活性化合物的合成当中,如 Trichodermon A, AOSA, (*R*)-Unbelactone 等^[1,2]. 而作为 Morita-Baylis-Hillman (MBH)加合物重要的一类化合物, β -碘代 MBH 加合物因其 β -位的碘原子可以进一步衍生,用途更为广泛. 光学纯的 β -碘代 MBH 加合物可以作为关键中间体合成多种活性化合物^[3]. 例如, (–)-litsenolide A₁ 和 (+)-dihydromahubenolide A 均为来自海洋植物的活性天然产物,具有一定的抗肿瘤作用^[3g]. 5-episinuleptolide 是一种来自淡紫灰链霉菌的活性二萜类化合物^[3h~3i],而 (+)-blastmycinon 则是链霉菌产生的抗毒素的降解物^[3g].

因此,手性 β -碘代 MBH 加合物及其衍生物的合成受到越来越多化学家的关注. 目前最常用的策略是通过



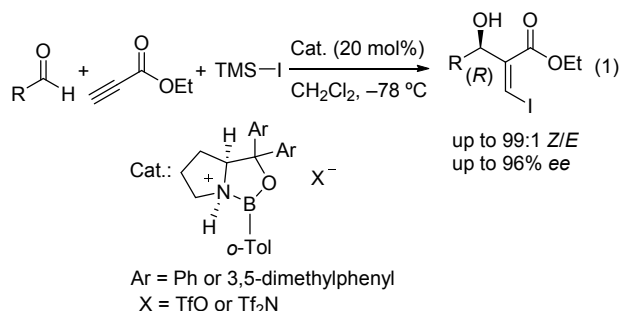
* E-mail: weiping_deng@ecust.edu.cn

Received June 26, 2016; revised July 24, 2016; published online August 25, 2016.

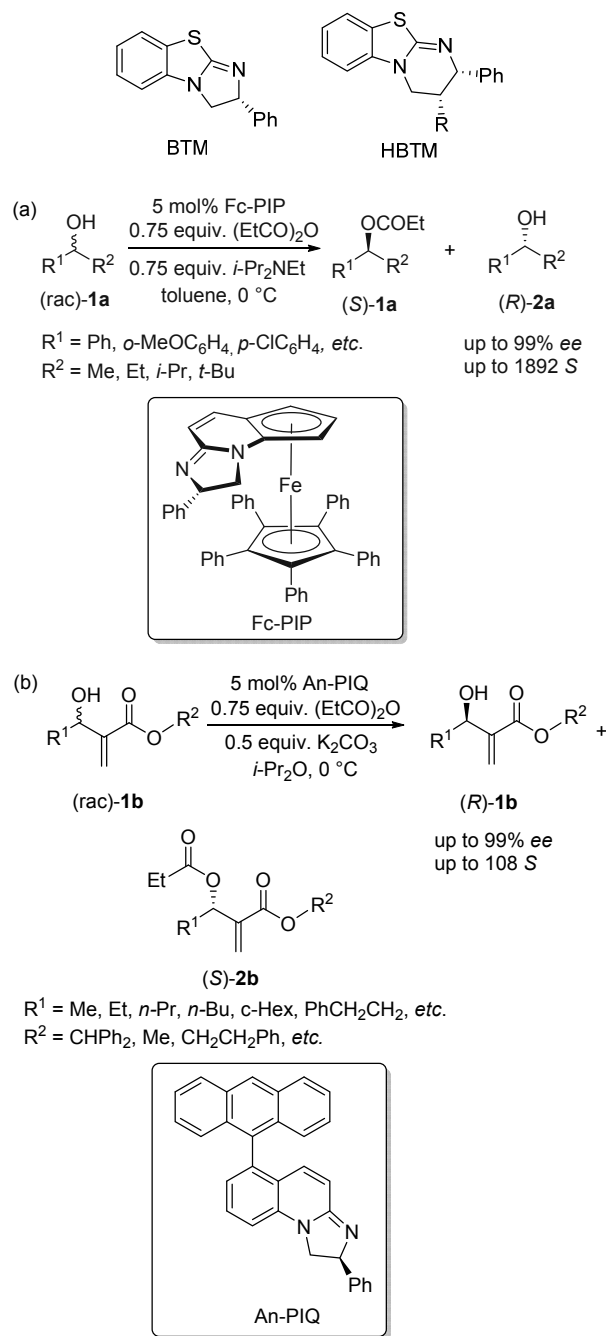
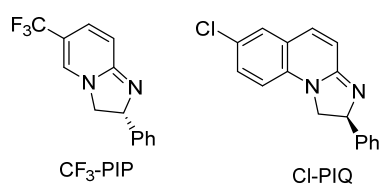
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372074).

国家自然科学基金(No. 21372074)资助项目.

催化不对称合成的方法来获得此类化合物^[4]. 2001 年, Li 等^[5a]以 *N*-氟酰基噁唑硼烷为催化剂, 以甲基硅烷丙二烯酯和醛为底物, 通过不对称 Aldol 反应, 以 70% 的收率和高达 98% *ee* 合成了手性 β -碘代 MBH 酮及酯. 2005 年, 该课题组^[5c]又以 (*R,R*)-Salen AlCl 为手性催化剂, 碘化锂为添加剂, 通过乙炔酸酯和醛合成了手性 β -碘代 MBH 酯, 但只获得中等对映选择性(*ee* 值最高为 65%). 2009 年, Do 小组^[5d]利用含有阳离子的手性噁唑硼烷类化合物为催化剂, 实现了乙炔酸酯、醛和碘代三甲基硅烷三组分不对称偶联反应, 以较高的收率和优秀的对映选择性获得了手性 β -碘代 MBH 酯(Eq. 1), *Z/E* 和 *ee* 值分别高达 99:1 和 96%, 但该反应催化剂用量较高, 且需在较低的温度下进行, 反应条件受限^[6].



另一方面, 通过手性亲核催化剂催化的不对称酰基转移来获得高光学纯化合物的方法在近些年获得了广泛的关注^[7]. Vedejs^[8a,8b]及 Fu 等课题组^[8c~8e]分别开发了多种非酶手性膦和手性 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)类亲核酰基转移催化剂, 并将其成功应用于各种二级醇的动力学拆分反应^[9], 均取得了优秀的催化效果. Birman 课题组^[10]开发的一类含大 π 电子体系的手性脒类酰基转移催化剂, 如 CF₃-PIP^[10a], Cl-PIQ^[10b], BTM^[10c]和 HBT-M^[10d,10e]等, 在催化芳香二级醇类底物的动力学拆分中, 表现出优秀的对映选择性和底物普适性. 2010 年, 本课题组^[11]创造性地将平面手性 DMAP 类催化剂和手性脒类催化剂进行结合, 合成了一类同时含有中心手性和平面手性的新型二氢咪唑类催化剂, 该催化剂在芳基烷基甲醇类化合物的动力学拆分中表现出非常优异的对映选择性(*S* 值最高可达 1892) (Scheme 1a). 虽然二级醇的动力学拆分研究目前取得了快速的发展, 但关于 α -烯基- β -羟基酯类(MBH 加合物)二级醇的动力学拆分却进展缓慢, 鲜有报道.



图式 1 手性酰基转移催化剂参与的二级醇类化合物的动力学拆分

Scheme 1 Kinetic resolution of secondary alcohols catalyzed by chiral acyl transfer catalysts

2007 年, Connon 等^[12]报道了首例非酶催化剂参与的 MBH 加合物的动力学拆分反应, 反应需在低温条件下进行, 且选择性一般(*S*=20). 2015 年, 本课题组^[13]利用酰基转移催化剂 An-PIQ, 对消旋 α -烯基- β -羟基酯类化合物进行了动力学拆分研究, 以优秀的选择性(> 99% *ee*, *S* 高达 108)得到了高光学纯的 α -烯基- β -羟基酯类化合物(Scheme 1b). 在此基础上, 我们希望利用该催化体系对消旋的 β -碘代 MBH 加合物进行动力学拆分,

以期获得具有重要合成应用价值的高光学纯 β -碘代 MBH 加合物。

1 结果与讨论

1.1 条件筛选

我们以 *Z*-构型的 β -碘代 MBH 加合物 **1c** 为模型底物, 异丙醚为溶剂, 丙酸酐为酰化试剂, 0 °C 氮气保护条件下进行条件筛选。首先考察了不同催化剂对反应的影响, 相对于催化剂 Fc-PIQ ($S=45$) 和 Cl-PIQ ($S=42$), 含有大 π 取代基的轴手性脒类催化剂 An-PIQ ($S=70$) 和 *Np*-PIQ ($S=68$) 表现良好(表 1, Entries 1, 4)。因此, 我们以 An-PIQ 为催化剂, 对溶剂进行筛选, 结果显示各种溶剂对反应选择性影响差别不大($S=63, 71, 64$) (表 1, Entries 2, 5, 7), 异丙醚效果稍好。而对酸酐的考察发现, 以乙酸酐和异丁酸酐为酰化试剂时, 反应选择性均明显下降(表 1, Entries 8, 9), 因此以丙酸酐为最佳酰化试剂。继续考察碱对该反应的影响, 结果显示有机碱三乙胺和 *N,N*-二异丙基乙胺($S=73, 71$) 与无机碱碳酸钾 ($S=70$) 对反应选择性的影响类似(表 1, Entries 2, 10, 11), 仍选择碳酸钾为最佳碱试剂。最后对反应温度进行了考察, 室温下该反应选择性降低($S=47$), 而 -20 °C 下反应选择性明显提高($S=103$), 但是回收醇的 *ee* 值(42.2%) 和转化率(30.3%) 均大幅降低(表 1, Entries 12, 13)。因此我们最终确定以 An-PIQ 为催化剂, 异丙醚为溶剂, 碳

酸钾为碱, 丙酸酐为酰化试剂以及反应温度为 0 °C 为最优条件。

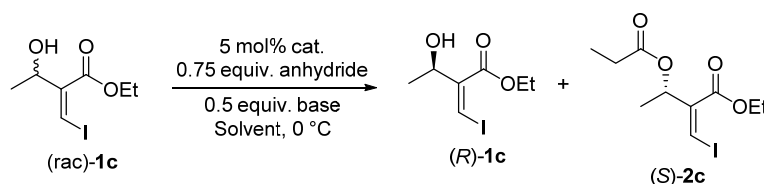
1.2 底物扩展

在获得上述最优条件后, 我们考察了该反应的底物普适性(表 2)。首先对 R^1 基团进行考察, 当 R^1 为直链脂肪族取代基时, 随着碳链的增长反应选择性先提高后降低($S=80, 117, 95, 25$) (表 2, Entries 1, 4), 当 R^1 为乙基时, 反应 4 h 回收醇 *ee* 值可达 99.6%, S 值为 117, 延长反应时间至 6 h, S 值进一步提高至 143(表 2, Entry 2)。当 R^1 为正丁基时, 底物 **1f** 反应选择性大幅降低($S=25$) (表 2, Entry 4)。当 R^1 为支链的异丁基时, 与羟基 α 位没有支链取代基的底物 **1d** 相比, 其选择性显著提升($S=151$) (表 2, Entries 2, 5), 反应 6 h 后 S 值进一步提高至 165。当 R^1 为异戊基时, 与羟基 β 位没有支链取代基的底物 **1f** 相比, 其选择性同样明显提升($S=78$) (表 2, Entries 4, 6)。以上结果表明, 在底物羟基的 α 位适当增加空间位阻比在 β 位增加空间位阻更加利于提高反应选择性。因此, 当 R^1 为环己基时, 其回收醇 *ee* 值高达 99.9%, S 值最高为 148 (表 2, Entry 7)。

接下来, 继续考察 α 位为苯基取代的底物 **1j**, 结果显示, 反应活性较差, 且几乎没有选择性(表 2, Entry 8, $S=1$)。我们试图通过吸电子诱导效应降低芳环电子云密度从而减弱底物芳基与酰化催化剂之间的 π - π 作用, 以减小其与底物烯基的竞争, 合成了 R^1 为吸电子取代

表 1 β -碘代 MBH 加合物动力学拆分反应的条件筛选^a

Table 1 Reaction condition screening for the kinetic resolution of β -iodo MBH adducts

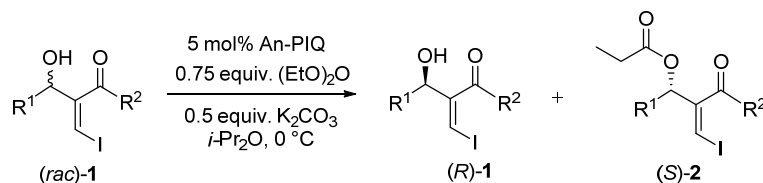


Entry	Catalyst	Solvent	Anhydride	Base	Temp/°C	<i>ee</i> /%		C_{HPLC}^b /%	S^c
						1	2		
1	Fc-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	63.1	91.9	40.7	45
2	An-PIQ	<i>i</i>-Pr₂O	(EtCO)₂O	K₂CO₃	0	97.9	88.8	52.2	70
3	<i>Np</i> -PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	86.5	92.1	48.4	68
4	Cl-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	64.5	91.1	41.5	42
5	An-PIQ	CPME	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	76.4	92.9	45.1	63
6	An-PIQ	Tol	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	87.3	92.2	48.6	71
7	An-PIQ	MTBE	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	88.8	91.1	49.4	64
8	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(MeCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	86.2	84.4	50.5	33
9	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(<i>i</i> -PrCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	0	93.3	71.1	56.8	20
10	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	Et ₃ N	0	95.5	90.1	51.5	73
11	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	DIPEA	0	76.7	93.7	45.0	71
12	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	-20	42.2	97.1	30.3	103
13	An-PIQ	<i>i</i> -Pr ₂ O	(EtCO) ₂ O	K ₂ CO ₃	25	80.4	90	47.2	47

^a Reaction conditions: **1c** (0.2 mmol), anhydride (0.15 mmol), base (0.1 mmol), catalyst (0.01 mmol), solvent (2 mL). Absolute configuration of (*R*)-**1c** was determined according to the reference^[14]. ^b Calculated from the *ee* values of the ester (*S*)-**2c** and unreacted alcohol (*R*)-**1c**. ^c See supporting information for the calculation.

表 2 An-PIQ 催化的动力学拆分反应底物范围及普适性^a

Table 2 Scope and generality of An-PIQ catalyzed KR



Entry	R ¹	R ²	1	T/h	ee/%		C _{HPLC} ^b /%	S ^c
					1	2		
1	Me	Et	1c	4	97.9	88.8	52.2	70
2	Et	Et	1d	4	99.6	90.0	52.5	117
				6	99.9	90.1	52.6	143
3	<i>n</i> -Pr	Et	1e	4	99.8	86.7	53.5	95
4	<i>n</i> -Bu	Et	1f	4	90.1	78.1	53.6	25
5	<i>i</i> -Pr	Et	1g	4	93.3	95.5	49.4	151
				6	97.0	95.0	50.5	165
6	<i>i</i> -Bu	Et	1h	4	98.8	87.9	52.9	78
7	<i>c</i> Hex	Et	1i	4	99.7	90.3	52.4	125
				6	99.9	90.4	52.5	148
8	Ph	Et	1j	4	14.4	7.5	65.8	1
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	1k	4	27.7	23.9	53.7	2
10	Naphthyl	Et	1l	4	13.3	15.3	46.5	2
11	CH ₃ CCH ₂	Et	1m	4	63.1	64.3	49.5	9
12	PhCH ₂ CH ₂	Et	1n	4	99.6	79.3	55.7	52
13	TBSOCH ₂ CH ₂	Et	1o	4	94.0	90.6	50.9	72
14 ^d	2-ThiopCH ₂ CH ₂	Et	1p	2	89.5	86.4	50.88	41
15	PhCH ₂ CH ₂	Me	1q	4	82.1	90.8	47.5	53
16 ^e	<i>n</i> -Bu	Et	1r	4	40.1	84.5	32.2	18

^a Reaction conditions: (rac)-1 (0.2 mmol), (EtCO)₂O (0.15 mmol), K₂CO₃ (0.1 mmol), An-PIQ (0.01 mmol), *i*-Pr₂O (2 mL). Absolute configuration of (R)-1c was determined according to the reference [14]. ^b Calculated from the ee values of the ester (S)-2c and unreacted alcohol (R)-1c. ^c See supporting information for the calculation. ^d Reaction time was 2 hours. ^e 1r was *E*-isomer.

基的底物 1k 和含有大 π 电子云的底物 1l, 但反应结果仍不理想(表 2, Entries 9, 10, $S=2, 2$). 当 R¹ 含有烯基时, 反应选择性仍旧较差($S=9$) (表 2, Entry 11). R¹ 为苄基时, 由于碳链增长, 其反应选择性达到了与长链脂肪族取代底物类似的结果(表 2, Entry 12, $S=52$). 而当 R¹ 为羟基保护基和噻吩环时, 反应均取得中等选择性(表 2, Entries 13, 14, $S=72, 41$). 为考察底物中碘原子对反应的影响, 设计合成了底物 1q, 在相同反应条件下, 与文献报道的不含碘原子的 3-羟基-2-烯基苯戊甲酯相比^[6], 该底物回收醇 ee 值和 S 值均有明显提高(表 2, Entry 15, $S=53$)(3-羟基-2-烯基苯戊甲酯回收醇 ee 值为 73.2%, 酯 ee 值为 79.1%, 转化率为 47.7%, S 值为 20), 说明碘原子的存在有利于提高反应的选择性.

为探究具有不同双键构型的底物是否对其选择性产生影响, 我们设计合成了 *E*-构型的底物 1r. 与其同分异构体 1f 相比, 反应活性和选择性均明显下降(表 2, Entries 4, 16), 可能当底物为 *Z*-构型时, 碘原子能通过大原子半径, 与酰化试剂的大 π 取代基形成电子诱导效应而有利于过渡态立体控制(图 2). 最后, 我们对反应的

实用性进行了系统的研究, 对有实际应用价值的底物 1o 进行了放大量实验(Eq. 2), 结果显示, 回收醇(R)-1o 的 ee 值仍可达 93.9%.

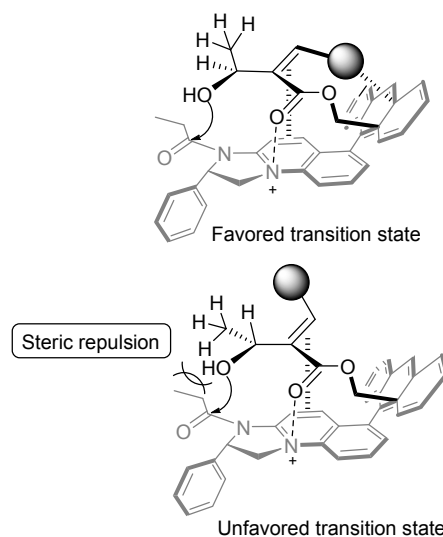
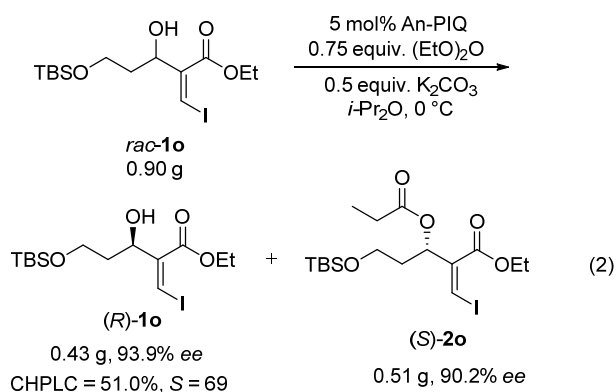


图 2 推测的催化剂 An-PIQ 与底物 1c 相互作用的过渡态模型
Figure 2 Possible transition state for catalyst An-PIQ interacting with 1



2 结论

综上所述,我们以自主开发的手性酰基转移亲核试剂 An-PIQ 为催化剂,首次实现了 β -碘代 MBH 加合物的高效非酶动力学拆分,其拆分选择性中等到优秀(S 值最高达 165),相应的回收醇 ee 值高达 99.9%。该方法不仅解决了脂肪醛衍生的 MBH 加合物二级醇在动力学拆分中的低选择性问题,而且具有条件温和,较好的底物普适性等特点。同时,对可用于活性天然产物合成的重要中间体(R)-**1o** 也成功放大至克量级规模,从而进一步阐明该方法在有机合成中的潜在应用价值。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR (400 MHz)和 ^{13}C NMR (100 MHz)采用 Bruker AV400 核磁共振仪测定,所用溶剂为 CDCl_3 , TMS 为内标; HRMS (ESI)采用英国 VG 公司 ZAB-ZSE 型双聚焦高分辨质谱仪测定;旋光采用 Autopol IV/IV-T-Rudolph 旋光仪测定。实验所用试剂均为市售分析化试剂。

3.2 实验方法

在氮气保护条件下,将底物 *rac*-**1** (0.2 mmol)、An-PIQ (0.01 mmol)、碳酸钾(0.1 mmol)、2 mL 干燥异丙醚依次加入到反应管中,于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下搅拌数分钟后,加入无水丙酸酐(0.15 mmol)。继续于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下搅拌, TLC 监测反应进程,待反应完全后,滴加数滴无水甲醇淬灭反应。薄层色谱板进行分离,得到(R)-**1** 回收醇和(S)-**2** 酯。分别将得到的回收醇和酯溶于异丙醇中,进行 HPLC 测试,并计算 S 值。

(R,Z)-3-羟基-2-碘代亚甲基-丁酸乙酯(**1c**): 淡黄色油状液体, 25.4 mg, 产率 47%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.61 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.36 (q, $J=7.1$ Hz, 3H). (R)-**1c**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$

+6.7 (c 1.0, CHCl_3) (97.9% ee). The ee was determined by HPLC [Chiralpak AS-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=40/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=17.33$ min, $t_{\text{S}}=16.23$ min].

(S,Z)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-丁酸乙酯(**2c**): 黄色油状液体, 32.6 mg, 产率 50%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (s, 1H), 5.67 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 164.2, 143.4, 83.9, 69.8, 60.5, 26.7, 18.9, 13.1, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 348.9913, found 348.9914. (S)-**2c**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-58.9$ (c 1.0, CHCl_3) (88.8% ee). The ee was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{S}}=7.19$ min, $t_{\text{R}}=6.67$ min].

(R,Z)-3-羟基-2-碘代亚甲基-戊酸乙酯(**1d**): 黄色油状液体, 26.1 mg, 产率 46%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 1.66~1.58 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (R)-**1d**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-2.4$ (c 0.01, CHCl_3) (99.6% ee). The ee was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=24.95$ min, $t_{\text{S}}=26.24$ min].

(S,Z)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-戊酸乙酯(**2d**): 无色油状液体, 34.7 mg, 产率 51%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (s, 1H), 5.55~5.45 (m, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.36 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.86~1.66 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 164.3, 142.3, 84.0, 74.6, 60.4, 26.60, 25.9, 13.1, 8.5, 8.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.0069, found 363.0068. (S)-**2d**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-14.6$ (c 1.0, CHCl_3) (90.1% ee). The ee was determined by HPLC [Chiralpak IF-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=150/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{S}}=7.21$ min, $t_{\text{R}}=6.56$ min].

(R,Z)-3-羟基-2-碘代亚甲基-己酸乙酯(**1e**): 淡黄色油状液体, 27.4 mg, 产率 46%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.10 (s, 1H), 4.40 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J=8.1$, 6.3 Hz, 2H), 1.53~1.32 (m, 5H), 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (R)-**1e**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+1.7$ (c 0.01, CHCl_3) (99.8% ee). The ee was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time:

$t_R=29.88$ min, $t_S=32.15$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-己酸乙酯(**2e**): 无色油状液体, 36.8 mg, 产率 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.69 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.38~1.33 (m, 5H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.2, 165.3, 143.7, 85.0, 74.3, 61.5, 36.0, 27.6, 18.5, 14.1, 13.67, 9.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 377.0226, found 377.0227. (*S*)-**2e**: $[\alpha]_D^{25} + 39.7$ (c 1.0, CHCl_3) (86.7% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=100/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=7.47$ min, $t_R=6.82$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-庚酸乙酯(**1f**): 无色油状液体, 28.7 mg, 产率 46%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (d, 1H), 4.39 (dt, $J=7.1$, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J=6.9$, 5.8 Hz, 2H), 1.39~1.33 (m, 5H), 1.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). (*R*)-**1f**: $[\alpha]_D^{25} + 2.0$ (c 1.0, CHCl_3) (90.1% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=20.23$ min, $t_S=21.50$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-庚酸乙酯(**2f**): 无色油状液体, 39.0 mg, 产率 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.35 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.80~1.62 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33~1.25 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 164.3, 142.8, 83.9, 73.5, 60.4, 32.6, 26.6, 26.2, 21.2, 13.1, 12.9, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.0382, found 391.0381. (*S*)-**2f**: $[\alpha]_D^{25} - 56.2$ (c 1.0, CHCl_3) (78.1% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AS-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=300/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=4.75$ min, $t_R=4.97$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-4-甲基戊酸乙酯(**1g**): 无色油状液体, 29.2 mg, 产率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.04~3.98 (m, 1H), 2.51~2.44 (m, 1H), 1.77 (brs, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H). (*R*)-**1g**: $[\alpha]_D^{25} + 0.3$ (c 1.0, CHCl_3) (93.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel OD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=12.10$ min, $t_S=13.36$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-4-甲基戊酸乙酯(**2g**): 无色油状液体, 34.7 mg, 产率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (s, 1H), 5.31 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.02 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.90~0.87 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 164.4, 141.9, 84.2, 78.2, 60.4, 30.3, 26.6, 17.7, 16.6, 13.1, 8.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 377.0026, found 377.0225. (*S*)-**2g**: $[\alpha]_D^{25} - 3.1$ (c 1.0, CHCl_3) (95.5% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=5.49$ min, $t_R=4.88$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-5-甲基己酸乙酯(**1h**): 淡黄色油状液体, 28.7 mg, 产率 46%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.40~4.22 (m, 2H), 2.35 (br, 1H), 1.85~1.71 (m, 1H), 1.58~1.50 (m, 1H), 1.46~1.40 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J=6.6$, 1.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 147.0, 84.4, 73.5, 65, 45.3, 24.7, 23.2, 21.8, 14.2. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 355.0120, found 355.0121. (*R*)-**1h**: $[\alpha]_D^{25} - 4.9$ (c 1.0, CHCl_3) (98.8% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=24.08$ min, $t_S=21.45$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-5-甲基己酸乙酯(**2h**): 淡黄色油状液体, 38.3 mg, 产率 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.63 (dt, $J=8.9$, 4.3 Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.70~1.64 (m, 1H), 1.64~1.59 (m, 1H), 1.57~1.48 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=1.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 164.2, 143.1, 84.0, 72.1, 60.4, 42.2, 26.6, 23.7, 22.0, 20.8, 13.1, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.0382, found 391.0380. (*S*)-**2h**: $[\alpha]_D^{25} + 45.7$ (c 1.0, CHCl_3) (89.1% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak IF-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=100/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=7.16$ min, $t_R=6.58$ min].

(*R,Z*)-3-环己基-3-羟基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**1i**): 淡黄色油状液体, 31.1 mg, 产率 46%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.79~1.70 (m, 2H), 1.67~1.53 (m, 2H), 1.49 (dt,

$J=6.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.30~1.07 (m, 4H), 1.01~0.91 (m, 2H). (*R*)-**1i**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6.4$ (c 1.0, CHCl_3) (99.7% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=24.43$ min, $t_{\text{S}}=21.33$ min].

(*S,Z*)-3-环己基-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基丙酸乙酯(**2i**): 淡黄色油状液体, 40.2 mg, 产率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.94 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.33 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.72 (dd, $J=6.9, 3.5$ Hz, 3H), 1.66~1.59 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.29~1.17 (m, 2H), 1.16~1.09 (m, 5H), 1.01~0.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 164.5, 142.0, 84.1, 77.8, 60.4, 39.7, 28.0, 27.2, 26.6, 25.1, 24.9, 24.7, 13.1, 8.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 417.0539, found 417.0540. (*S*)-**2i**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 49.0$ (c 1.0, CHCl_3) (90.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel AS-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=100/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{S}}=5.37$ min, $t_{\text{R}}=7.26$ min].

(*R,Z*)-3-苯基-3-羟基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**1j**): 淡黄色油状液体, 31.2 mg, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.29 (m, 5H), 7.26 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=5.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (*R*)-**1j**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.0$ (c 1.0, CHCl_3) (14.4% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=40/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=32.77$ min, $t_{\text{S}}=35.18$ min].

(*S,Z*)-3-苯基-3-丙酰氧基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**2j**): 无色油状液体, 39.6 mg, 产率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.29 (m, 5H), 7.13 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.38 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.5, 163.7, 141.6, 135.7, 127.7, 127.6, 126.5, 86.0, 74.3, 60.4, 26.6, 12.9, 7.9. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 411.0069, found 411.0067. (*S*)-**2j**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 13.1$ (c 1.0, CHCl_3) (7.5% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{S}}=14.43$ min, $t_{\text{R}}=15.05$ min].

(*R,Z*)-3-(4-硝基苯基)-3-羟基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**1k**): 棕黄色油状液体, 35.5 mg, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$

Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (*R*)-**1k**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6.2$ (c 1.0, CHCl_3) (47.7% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel OD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=100/5$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=36.96$ min, $t_{\text{S}}=33.48$ min].

(*S,Z*)-3-(4-硝基苯基)-3-丙酰氧基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**2k**): 淡黄色油状液体, 44.2 mg, 产率 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 163.1, 146.9, 143.0, 140.0, 127.3, 122.8, 87.8, 73.3, 60.7, 26.5, 12.9, 7.9. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{IO}_6\text{NNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 455.9920, found 455.9919. (*S*)-**2k**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 17.5$ (c 1.0, CHCl_3) (23.9% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{S}}=30.44$ min, $t_{\text{R}}=46.63$ min].

(*R,Z*)-3-(2-萘基)-3-羟基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**1l**): 棕黄色油状液体, 40.5 mg, 产率 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (*R*)-**1l**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8.6$ (c 1.0, CHCl_3) (13.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/20$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_{\text{R}}=8.05$ min, $t_{\text{S}}=9.42$ min].

(*S,Z*)-3-(2-萘基)-3-丙酰氧基-2-碘代亚甲基丙酸乙酯(**2l**): 淡黄色油状液体, 39.4 mg, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.90~7.82 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 7.50~7.47 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 6.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.30~4.16 (m, 2H), 2.40 (q, $J=7.5, 2\text{H}$), 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 164.1, 141.4, 132.8, 131.3, 129.6, 128.5, 127.8, 125.7, 124.9, 124.8, 124.2, 122.5, 87.2, 71.4, 60.5, 26.6, 12.9, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 461.0026, found 461.0225. (*S*)-**2l**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.0$ (c 1.0, CHCl_3) (15.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time:

$t_S=13.49$ min, $t_R=12.05$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-4-亚甲基-2-碘代亚甲基戊酸乙酯 (**1m**): 淡黄色油状液体, 29.6 mg, 产率 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.88 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (*R*)-**1m**: $[\alpha]_D^{25} -9.6$ (c 1.0, CHCl_3) (63.1% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel OJ-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=100/5$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=11.65$ min, $t_S=12.04$ min].

(*S,Z*)-4-亚甲基-3-丙酰氧基-2-碘代亚甲基戊酸乙酯 (**2m**): 无色油状液体, 34.5 mg, 产率 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 164.0, 140.3, 139.1, 114.1, 85.5, 75.3, 60.5, 26.6, 17.4, 13.1, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 375.0069, found 375.0068. (*S*)-**2m**: $[\alpha]_D^{25} +14.9$ (c 1.0, CHCl_3) (64.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=40/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=6.21$ min, $t_R=5.75$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-5-苯基戊酸乙酯 (**1n**): 黄色油状液体, 32.4 mg, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22~7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.40 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.84~2.64 (m, 2H), 2.44 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.01~1.91 (m, 2H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.3, 146.4, 141.1, 128.5, 128.5, 126.0, 84.9, 74.4, 61.6, 37.5, 31.7, 14.2. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 383.0120, found 383.0121. (*R*)-**1n**: $[\alpha]_D^{25} -4.8$ (c 1.0, CHCl_3) (99.6% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel OD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/20$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=5.34$ min, $t_S=7.86$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-5-苯基-3-丙酰氧基戊酸乙酯 (**2n**): 淡黄色油状液体, 43.3 mg, 产率 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.25 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.17~7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.65~5.50 (m, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.74~2.58 (m, 2H), 2.33 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.16~1.96 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 164.2, 142.3, 139.7, 127.5, 127.3, 125.1, 84.5, 73.1, 60.5, 34.4, 30.5, 26.5, 13.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 439.0382, found 439.0381.

(*S*)-**2n**: $[\alpha]_D^{25} -20.2$ (c 1.0, CHCl_3) (79.3% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=11.79$ min, $t_R=10.50$ min].

(*R,Z*)-5-叔丁基二甲基硅氧基-3-羟基-2-碘代亚甲基戊酸乙酯 (**1o**): 无色油状液体, 39.8 mg, 产率 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (s, 1H), 4.70 (dt, $J=7.9$, 3.6 Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.91~3.77 (m, 2H), 1.95 (ddt, $J=13.6$, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 1.75 (ddt, $J=11.1$, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.2, 146.0, 84.4, 74.2, 61.9, 61.3, 37.0, 25.8, 18.1, 14.2, -5.5, -5.6. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{IO}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 437.0621, found 437.0623. (*S*)-**2o**: $[\alpha]_D^{25} +52.2$ (c 1.0, CHCl_3) (94.0% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak IA-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=200/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=14.02$ min, $t_S=16.05$ min].

(*S,Z*)-5-叔丁基二甲基硅氧基-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基戊酸乙酯 (**2o**): 无色油状液体, 47.0 mg, 产率 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (s, 1H), 5.69 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.33 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.05~1.83 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 163.9, 142.8, 84.4, 70.2, 60.9, 57.3, 34.0, 27.3, 25.1, 17.2, 13.1, 8.1, -5.5, -5.6. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{IO}_5\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 493.0083, found 493.0082. (*S*)-**2o**: $[\alpha]_D^{25} -54.3$ (c 1.0, CHCl_3) (90.6% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=300/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=9.71$ min, $t_R=9.03$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-5-(2-噻吩)-戊酸乙酯 (**1p**): 无色油状液体, 35.2 mg, 产率 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=5.1$, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=5.1$, 3.5 Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.44 (dt, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.96 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.04~1.96 (m, 2H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.2, 145.1, 142.8, 125.8, 123.5, 122.3, 84.1, 73.0, 60.6, 36.7, 24.8, 13.1. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 388.9684, found 388.9685. (*R*)-**1p**: $[\alpha]_D^{25} +0.3$ (c 1.0, CHCl_3) (89.5% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=150/1$, $\lambda=254$ nm, retention time:

$t_R=55.77$ min, $t_S=46.10$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基-5-(2-噻吩)-戊酸乙酯(**2p**): 无色油状液体, 42.2 mg, 产率 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=5.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.1$, 3.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=3.4$, 1.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=6.6$, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.35 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.16~2.08 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 164.1, 142.2, 142.0, 125.8, 123.5, 122.4, 84.8, 72.7, 60.5, 34.6, 26.6, 24.6, 13.1, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 444.9946, found 444.9948. (*S*)-**2p**: $[\alpha]_D^{25} - 29.5$ (c 1.0, CHCl_3) (86.4% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=10.26$ min, $t_R=9.08$ min].

(*R,Z*)-3-羟基-2-碘代亚甲基-5-苯基戊酸甲酯(**1q**): 无色油状液体, 36 mg, 产率 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.30 (m, 1H), 7.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.21~7.15 (m, 1H), 7.15 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.40 (dt, $J=7.3$, 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=13.8$, 8.0 Hz, 2H), 1.95 (dt, $J=8.0$, 6.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 146.4, 141.1, 128.5, 128.5, 126.1, 85.4, 74.4, 52.1, 37.5, 31.7. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368.9964, found 368.9965. (*R*)-**1q**: $[\alpha]_D^{25} - 2.0$ (c 1.0, CHCl_3) (81.2% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel OD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/20$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=9.22$ min, $t_S=6.18$ min].

(*S,Z*)-2-碘代亚甲基-5-苯基-3-丙酰氧基戊酸甲酯(**2q**): 无色油状液体, 37.0 mg, 产率 46%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.24 (m, 2H), 7.21~7.12 (m, 4H), 5.59~5.55 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.71~2.57 (m, 2H), 2.33 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.11~2.00 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.0, 165.5, 143.2, 140.6, 128.4, 128.2, 126.1, 86.0, 74.0, 52.1, 35.3, 31.4, 27.5, 9.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 425.0026, found 425.0227. (*S*)-**2q**: $[\alpha]_D^{25} - 29.8$ (c 1.0, CHCl_3) (90.8% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralcel AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=80/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=12.88$ min, $t_R=11.18$ min].

(*R,E*)-3-羟基-2-碘代亚甲基庚酸乙酯(**1r**): 无色油状液体, 20.0 mg, 产率 32%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ : 7.87 (s, 1H), 4.58 (dt, $J=11.3$, 8.6 Hz, 1H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.85~1.73 (m, 1H), 1.59~1.69 (m, 1H), 1.55~1.43 (m, 2H), 1.40~1.35 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). (*R*)-**1r**: $[\alpha]_D^{25} - 0.1$ (c 1.0, CHCl_3) (40.1% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=40/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_R=7.71$ min, $t_S=8.42$ min].

(*S,E*)-2-碘代亚甲基-3-丙酰氧基庚酸乙酯(**2r**): 无色油状液体, 49.3 mg, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=8.6$, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.36 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.09~1.78 (m, 2H), 1.47~1.36 (m, 2H), 1.34~1.37 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 161.4, 140.4, 97.4, 74.3, 60.3, 31.0, 26.7, 26.4, 21.4, 13.1, 12.9, 8.0. HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.0382, found 391.0381. (*S*)-**2r**: $[\alpha]_D^{25} + 0.1$ (c 1.0, CHCl_3) (84.5% *ee*). The *ee* was determined by HPLC [Chiralpak AD-H, 1 mL/min, $V(\text{hexane})/V(i\text{-PrOH})=60/1$, $\lambda=254$ nm, retention time: $t_S=5.45$ min, $t_R=4.85$ min].

辅助材料(Supporting Information) 产物**1c**~**1r**和**2c**~**2r**的核磁共振谱图和HPLC图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317.
(b) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030.
(c) Frezza, M.; Balestrino, D.; Soulère, L.; Reverchon, S.; Queneau, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4731.
(d) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7232.
(e) Singh, S. K.; Singh, G. B.; Byri, V. K.; Gopalan, B. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 456.
(f) Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5907.
(g) Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4981.
- [2] (a) Bailey, M.; Markó, I. E.; Ollis, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2687.
(b) Bailey, M.; Staton, I.; Ollis, W. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 495.
(c) Mićuch, P. L.; Fišera, M.; Cyrański, K.; Krygowski, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 167.
(d) Adam, W.; Groer, P.; Humpf, H.-U.; Saha-Möller, C. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4919.
(e) Švenda, J.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2437.
(f) Lumbroso, M.; Cooke, L.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890.

- [3] (a) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426.
 (b) Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 43.
 (c) Li, Y.; Pattenden, G. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 429.
 (d) Ahmed, A. F.; Shiue, R.-T.; Wang, G.-H.; Dai, C.-F.; Kuo, Y.-H.; Sheu, J.-H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7337.
 (e) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
 (f) Lee, K. Y.; Gowrisankar, K. Y.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1481.
 (g) Lee, S. I.; Jang, J. H.; Hwang, G. S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 770.
 (h) Adam, W.; Renze, J.; Wirth, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 226.
 (i) Chen, M.-J.; Lo, C.-Y.; Chin, C.-C.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362.
- [4] (a) Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Watanabe, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2358.
 (b) Ramachandran, P.; Rudd, M. T.; Burghardt, T. E.; Reddy, M. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9310.
 (c) Reynolds, T. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15382.
 (d) Reynolds, T. E.; Scheidt, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7806.
 (e) Tarsis, E.; Gromova, A.; Lim, D.; Zhou, G.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4819.
 (f) Mueller, A. J.; Jennings, M. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1649.
- [5] (a) Li, G.; Wei, H.-X.; Purkiss, D. W. S.; Kim, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 823.
 (b) Chen, D.; Timmons, C.; Liu, J.; Headley, A.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3330.
 (c) D. Chen, G. Li, Guo, S. R. S. S. Kotti, G. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1757.
 (d) Senapati, B. K.; Hwang, G. S.; Lee, S.; Ryu, D. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4398.
- [6] (a) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614.
 (b) Shi, Y. L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905.
 (c) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581.
- [7] (a) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1138.
 (b) Adam, W.; Hoch, U.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1737.
 (c) Hayashi, N.; Yanagihara, K.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3825.
 (d) Nascimento, M. G.; Zanotto, S. P.; Melegari, S. P.; Sá, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111.
 (e) Bhuniya, D.; Narayanan, S.; Lamba, T. S.; Reddy, R. K. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3717.
 (f) Hölscher, B.; Braun, N. A.; Weber, B.; Kappey, C. H.; Picken-
- hagen, W. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1666.
 (g) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
 (h) Kitamura, M.; Kasahara, I.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708.
 (i) Vedejs, E.; MacKay, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 535.
 (j) Chen, J. Z.; Zhang, Z. F.; Liu, D. L.; Zhang, W. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8444.
- [8] (a) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430.
 (b) Vedejs, E.; Chen, X. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809.
 (c) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492.
 (d) Ruble, J. C.; Tweddell, J.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794.
 (e) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
- [9] Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.
- [10] (a) Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Hui, J.; Li, X.; Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226.
 (b) Birman, V. B.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3445.
 (c) Birman, V. B.; Li, X. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351.
 (d) Birman, V. B.; Li, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115.
 (e) Zhang, Y.; Birman, V. B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2525.
 (f) Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W.; Guo, L.; Zhang, Y.; Yang, X.; Birman, V. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1722.
- [11] (a) Hu, B.; Meng, M.; Wang, Z.; Du, W. T.; Fossey, J. S.; Hu, X.; Deng, W.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17041.
 (b) Wang, Z.; Ye, J.; Wu, R.; Liu, Y.-Z.; Fossey, J. S.; Cheng, J.; Deng, W.-P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1909.
 (c) Jiang, S. S.; Hu, B.; Deng, W. P. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 694.
 (d) Jiang, S. S.; Gu, B. Q.; Zhu, M. Y.; Yu, X. X.; Deng, W. P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1187.
 (e) Jiang, S. S.; Xu, Q. C.; Zhu, M. Y.; Yu, X. X.; Deng, W. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3159.
- [12] Dálaiagh, C. Ó.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7066.
- [13] Jiang, S. S.; Xu, Q. C.; Zhu, M. Y.; Yu, X.; Deng, W. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3159.
- [14] For a review on (Z)- β -halo MBH synthesis, see:
 (a) Li, G.; Hook, J.; Wei, H.-X. In *Recent Research Developments in Organic & Bioorganic Chemistry*, Transworld Research Network, Kerala, India, **2001**, Vol. 4, 49.
 (b) Kataoka, T.; Banno, Y.; Watanabe, S.; Iwamura, T.; Shimizu, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1809.
 (c) Watanabe, S.; Yamamoto, K.; Itagaki, Y.; Kataoka, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2053.
 (d) Li, G.; Wei, H.-X.; Caputo, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1.
 (e) Li, G.; Gao, J.; Wei, H.-X.; Enright, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 617.
 (f) Timmons, C.; Kattuboina, A.; Banerjee, S.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 7151.

(Li, L.; Fan, Y.)