氮杂环卡宾催化乙酸酯和 β -硅基烯酮的[4+2]环合反应: 高立体选择性合成 β -硅基 δ -内酯

张雨霞^a 郭京程^a 黄杰^{*,b} 付振乾^{*,a}

(^a 南京工业大学先进材料研究院 南京 211816)

(^b 南京工业大学化学与分子工程学院 南京 211816)

摘要 在氮杂环卡宾催化下, 乙酸酯和 β -硅基烯酮发生[4+2]环合反应, 可高立体选择性地合成具有潜在应用价值的 β -硅基 δ -内酯类化合物. 该方法具有底物简单易得、反应条件温和、底物普适性好和操作简单等优点, 且反应规模放大 10 倍后也得到了优异的产率和对映体选择性. 该反应产物在氢化还原反应中均呈现出优良的实验结果, 可转化为降血脂药 Ezetimibe.

关键词 氮杂环卡宾; 手性有机硅烷化合物; 不对称催化; β -硅基烯酮; 乙酸酯

N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [4+2] Annulation of Acetates and β -Silyl Enones: Highly Enantioselective Synthesis of β -Silyl δ -Lactones

Zhang, Yuxia^a Guo, Jingcheng^a Huang, Jie^{*,b} Fu, Zhenqian^{*,a}

(^a Institute of Advanced Materials, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

(^b School of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

Abstract Asymmetric synthesis of chiral organosilanes with a potential application was realized by N-heterocyclic carbene-catalyzed [4+2] annulation of acetates and β -silyl enones. This strategy exhibits easy to obtain raw materials, mild reaction conditions, good substrate tolerance, simple operation and so on. Notably, excellent yield and enantioselectivity were also observed with expanding the reaction scale by 10 times. The target product showed excellent results in hydrogenation reduction. Moreover, the hypolipidemic drug ezetimibe was obtained through the synthetic transformation of the resulting products.

Keywords N-heterocyclic carbene; chiral organosilanes; asymmetric catalysis; β -silyl enone; acetate

由于硅原子具有特殊的物理性质和电子性质, 有机硅类化合物已经被广泛用于有机合成^[1]、材料科学^[2]、农业科学^[3]和药物化学^[4]等领域. 近年来, 手性有机硅类化合物的合成和应用受到越来越多的关注. 科学家们已经开发了很多合成手性有机硅烷的不对称催化方法, 例如: 烯炔和炔炔的不对称氢化硅烷化^[5]、不对称硅氢键插入^[6]、硅烷的不对称催化^[7-8]、 β -硅烷基烯酮的不对称加成^[8]以及硅烷基的不对称共轭加成^[9]等. 值得注意的是, 以上方法大多需要使用昂贵的过渡金属. 基于有机小分子催化的方法, 近年来受到化学家的关注. 然而,

这方面的研究成果相对较少. 2011 年, Hoveyda 课题组^[10]首次证明, 咪唑卡宾可活化 $\text{Me}_2\text{PhSi-B}(\text{pin})_2$, 使得甲硅烷基共轭加成到 α,β -不饱和羰基化合物上形成只有一个手性中心的有机硅类化合物(70%~96% ee). 我们课题组^[11]一直致力于通过有机小分子不对称催化的方法实现合成立体选择性高, 产率高和底物普适性广的手性有机硅烷化合物. 2018 年, 我们课题组^[11a]通过氮杂环卡宾作为催化剂, 在底物上引入具有大位阻的硅烷基团, 发展了一种在温和的反应条件下实现具有高立体选择性的手性有机硅烷的新合成策略.

* Corresponding authors. E-mail: iamzqfu@njtech.edu.cn; iamjhuang@njtech.edu.cn

Received May 1, 2021; revised July 5, 2021; published online July 23, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602105).

国家自然科学基金(No. 21602105)资助项目.

四氢吡喃-2-酮广泛存在于天然产物、农药中间体以及化工中间体中^[12]。例如, 辛伐他汀是一种降血脂药物, 用于治疗血脂异常和预防心血管疾病(图 1)。目前, 通过简单高效的反应构筑具有高立体选择性的手性中心的四氢吡喃-2-酮类结构仍非常具有挑战性。由于手性硅基化学性质稳定, 能在很多苛刻反应条件下稳定存在, 并不影响目标产物的手性构型的条件下, 高效转化为羟基或者氢, 所以硅基作为最有效的保护基团之一, 在天然产物的合成中有着广泛的应用。因此, 开发一种基于有机小分子不对称催化合成 β -硅基四氢吡喃-2-酮类化合物的新策略具有重要研究意义。

图 1 四氢吡喃-2-酮类结构中具有代表性的生物活性天然产物和药物

Figure 1 Representative bioactive natural products and pharmaceuticals based on a tetrahydro-2H-pyran-2-one

氮杂环卡宾(NHC)作为一类新型有机小分子催化剂^[13], 由于其在催化过程中表现出反应条件温和、官能团耐受性好、立体选择性好、催化剂稳定且无重金属残留、成本低、符合原子经济且反应体系对环境友好等诸多优点, 使其在不对称催化等领域备受关注, 且得到迅猛的发展。在前期工作的基础上, 我们课题组继续发展合成手性有机硅烷化化合物的方法。本文用最小的烯醇中间体与 β -硅烷基烯酮发生[4+2]环合反应, 合成了具有高立体选择性和高产率的 β -硅基 δ -内酯类化合物, 并继续使用氢化反应合成具有高立体选择性的四氢吡喃-2-酮类化合物, 且通过后续合成转化, 将其转化为降血脂药 Ezetimibe。

1 结果与讨论

以简单易得的 4-硝基苯基乙酸酯(**1a**)和 β -三甲基硅基(TMS)烯酮 **2a** 作为模板底物, 使用氮杂环卡宾前体 **A** 作为有机小分子催化剂的前体, 尝试了[4+2]的环合反应。欣喜的是, 该反应以 44%的产率得到了预期产物 **3a**(表 1, Entry 1), 其结构通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 以及 HRMS 等数据进行确定。此外, 使用具有手性结构的催化剂前体 **NHC-B** 来探索该反应的立体选择性。结果发现, 得益于三甲基硅基提供的大位阻效应, 该反应具有优异的对映体选择性(99% *ee*)。但是该反应条件的产

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	NHC	1	Base	Solvent	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	A	1a	DBU	THF	44	—
2	B	1a	DBU	THF	17	99
3	B	1b	DBU	THF	88	99
3	B	1b	DBU	1,4-Dioxane	55	99
4	B	1b	DBU	CH ₃ CN	54	99
5	B	1b	DBU	TOL	66	99
6	B	1b	DBU	DCM	66	99
7	B	1b	DBU	CHCl ₃	57	99
8	B	1b	Et ₃ N	THF	50	99
9	B	1b	DIPEA	THF	49	99
10	B	1b	K ₂ CO ₃	THF	40	99
11	B	1b	DMAP	THF	51	99
12	B	1b	DBN	THF	85	99
13 ^d	B	1b	DBU	THF	86	99
14 ^e	B	1b	DBU	THF	74	99
15 ^f	B	1b	DBU	THF	69	99
16 ^{d,g}	B	1b	DBU	THF	80	99

^a Standard condition: ester **1a** (1.5 equiv.), β -TMS enone **2a** (0.1 mmol), NHC precursor (20 mol%), base (1.5 equiv.), 4 Å MS (100 mg), solvent (0.5 mol·L⁻¹), 0 °C, 24 h. DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; THF: tetrahydrofuran; TOL: toluene; DCM: dichloromethane; DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamine; DMAP: 4-dimethylaminopyridine. ^b Yields (after SiO₂ chromatography purification) were based on **2**. ^c Determined by chiral HPLC. ^d 15 mol% NHC precursor was used. ^e 10 mol% NHC precursor was used. ^f 5 mol% NHC precursor was used. ^g 2.0 mmol scale reaction.

率只有 17% (Entry 2)。接下来, 通过改变乙酸酯活化基团来尝试提高反应效率。选用苯并三氮唑(BT)来替代 4-硝基苯基, 仍然使用 Entry 2 的反应条件, 结果以 88%的产率和 99%的对映体选择性得到产物 **3a**。基于该结果, 对溶剂的类型和碱的类型分别进行了优化。结果表明, 以 THF 作为溶剂和以 DBU 作为碱时, 以较好的产率(88%)和对映体选择性(99% *ee*)得到目标产物 **3a** (Entries 3~12)。最后, 还探索了催化剂的用量对该反应的影响 (Entries 13~15)。结果表明, 当 **NHC-B** 的用量为 15 mol%时, 产率和对映体选择性均不受影响。继续减少催化剂用量, 虽然产物 **3a** 的立体选择性依然保持在很优异的水平, 但是产物的产率却下降了很多, 当 **NHC-B** 的用量为 5 mol%时, 产率只有 69%。结合该反

应的产率、立体选择性以及成本等因素, 选用 Entry 13 作为最优条件. 通过放大反应也印证了这一反应的高效性和实用性(Entry 16). 为确定产物的绝对构型, 通过手性产物 **3k** 的氨解制备了化合物 **6**, 并获得其单晶结构, 从而证实了产物 **3** 的绝对构型(Scheme 1).

图式 1 化合物 **6** 的合成

Scheme 1 Synthesis of compound **6**

在最佳的反应条件下, 对底物的普适性进行了研究(表 2). 首先考察了不同的芳基取代基对反应结果的影响. 结果表明, 吸电子基团、给电子基团和邻间对不同位置取代基(**3a**~**3g**)均能以良好的产率(57%~96%)和

优异的对映体选择性(99% *ee*)得到目标产物. 此外, 当 Ar 基团为 2-呋喃、2-噻吩以及 2-萘基(**3h**~**3j**)时, 同样也能以 76%~81%的产率和高达 99% *ee* 得到目标产物. 同时研究了不同的硅基取代基对反应的影响(**3k**~**3o**). 实验结果表明, 无论硅基上的取代基是甲基还是苯基, 均能得到良好的反应结果(60%~88%产率, 99% *ee*). 这些实验结果证明, 我们的反应条件在合成该类手性有机硅烷化合物方面具有广泛的普适性. 此外, 在之前报道的工作中也详细阐述了该反应的反应机理^[11b].

通过对六元内酯化合物 **3** 中的双键进行氢化还原反应, 以高非对映选择性得到手性的四氢吡喃-2-酮类化合物(表 3). 推测由于硅的大位阻效应以及手性诱导效应, 新生成的手性中心也具有优异的立体选择性. 实验结果也表明, 该反应均以优异的非对映选择性(>20:1~8.4:1 *d.r.*)和对映选择性(99% *ee*)得到还原后的四氢吡喃-2-酮类化合物(**4a**~**4h**). 在改变 R¹ 和 R² 基团的情况下(**4f**~**4g**), 均以优异的立体选择性(>20:1 *d.r.*和 99% *ee*)和较好产率(67%~68%)得到目标产物, 其手性中心的构型由化合物 **5** 与文献比对得出^[14], 并与化合物 **4c** 的 2D-NMR 谱图吻合.

表 2 底物的适用范围^a

Table 2 Substrate scope of the reaction

^a Reaction conditions as Table 1, Entry 13; yields (after SiO₂ chromatography purification) were based on β -silyl enone **2**.

表3 氢化还原反应的适用范围^a

Table 3 Substrate scope of the hydrogenation reduction reaction

^a Reaction conditions: **3** (0.1 mmol), Pd/C (10 mol%), 101 kPa H₂, 1,4-dioxane, ice water; yields (after SiO₂ chromatography purification) were based on **3**.

硅基作为一个易离去基团,我们对化合物 **4h** 做进一步的研究,发现仅通过一步反应就可以合成化合物 **5** (Scheme 2). 化合物 **5** 是合成降血脂药 Ezetimibe 的重要中间体,这为 Ezetimibe 的合成路线提供了一种新思路.

2 结论

本文通过氮杂环卡宾催化乙酸酯和 β -硅基烯酮的 [4+2] 环合反应,发展了一种以高立体选择性合成具有高产率 β -硅基 δ -内酯类化合物的新方法. 此外,通过氢化还原方法,可将该反应产物以高非对映选择性(20:1~8.4:1 *d.r.*)和对映选择性(99% *ee*)转化为手性的四氢吡喃-2-酮类化合物,并为 Ezetimibe 的合成路线提供了一种新思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪: Bruker 400 型核磁共振仪, ¹H NMR 和

图式2 合成转化

Scheme 2 Synthetic transformations

¹³C NMR 以 CDCl₃ 作溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标; 旋光仪: Jasco P-1030 旋光仪; X 射线衍射仪: D/max-2500/PC X 射线衍射仪; 高效液相色谱仪: Shimadzu LC-20AD HPLC 工作站; 高分辨质谱仪器: Finnigan MAT 95 XP 质谱仪; 手性液相色谱柱: Daical Chiralcel AD-H 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel AZ-H 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel OD-H 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel AS-H 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel IB 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel ID 25 cm×46 mm, Daical Chiralcel AD 25 cm×46 mm. 台式紫外线分析仪: ZF-1 型; 旋转蒸发器: R-1001VN/LN 型.

THF, 1,4-Dioxane, DCM 和乙腈均为购于 Alfa-Aesar 公司的超干溶剂. 硅胶(200~00 目)购于青岛海洋化工有限公司, TLC 薄层析硅胶板购于烟台江友硅胶开发有限公司. 其余试剂、药品购于南京工业大学实验平台.

3.2 实验方法

3.2.1 乙酸酯 **1** 和烯酮 **2** 的制备

乙酸酯 **1**^[15]和烯酮 **2**^[11a]均参考文献方法合成.

(反)-3-(二甲基苯基硅基)-1-(4-氟苯基)-2-烯基-1-酮 (**2m**): 黄色液体, 产率 62% (1.6 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.47 (s, 6H), 7.10~7.15 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 7.37~7.43 (m, 4H), 7.53~7.55 (m, 2H), 7.91~7.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -2.9, 115.7, 116.0, 128.2, 129.7, 131.5, 131.6, 133.8 (d, *J*=3.2 Hz), 134.0, 136.5, 139.0, 147.8, 164.5, 167.0, 188.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₈FOSi [M+H]⁺ 285.1105, found 285.1111.

3.2.2 化合物 **3** 的制备

在 0 °C 下, 将底物 **1b** (0.15 mmol, 26.6 mg), NHC 前体盐(15 mol%, 5.50 mg)和 4Å MS (50.0 mg)溶解在四氢

呋喃(0.50 mL)中,使用微量进样器将底物 **2a** (0.10 mmol, 21.6 μ L)加入上述反应体系中,搅拌均匀后,缓慢向反应体系中滴加 DBU (0.15 mmol, 22.5 μ L)并将反应体系保持在 0 $^{\circ}$ C 下继续搅拌(TLC 监测). 反应结束后,使用旋转蒸发器将体系中的溶剂除去,然后通过柱层析进行纯化[洗脱剂: V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:50],得到目标产物 **3a**. 注意每个化合物的反应时间不同. **3b** 的反应时间是 10 h; **3c** 的反应时间是 2.5 h; **3d** 和 **3i** 的反应时间是 4 h; **3e**, **3f**, **3g**, **3l** 和 **3n** 的反应时间是 3 h; **3h**, **3o** 和 **3j** 的反应时间是 8 h; **3m** 的反应时间是 5 h; **3k** 的反应时间是 24 h. 化合物 **3** 的绝对构型是通过我们先前的工作得知的^[11b].

(*R*)-6-苯基-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3a**): 无色油状, 产率 88% (21.7 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 110.7$ (c 0.226, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.11 (s, 9H), 2.02 (dt, $J=8.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=16.0$, 4.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=16.0$, 8.4 Hz, 1H), 5.85 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.29~7.39 (m, 3H), 7.58~7.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.5, 29.5, 103.2, 124.1, 128.5, 132.8, 149.0, 168.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.1149, found 247.1156; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, V : $V=95$: 5 hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major}) = 7.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=6.8$ min.

(*R*)-6-(4-(甲基)苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3b**): 无色油状, 产率 60% (15.6 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 193.4$ (c 0.181, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.10 (s, 9H), 2.00 (dt, $J=8.4$, 5.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (ddd, $J=16.0$, 5.2, 0.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.0$, 8.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=6.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.3, 21.4, 29.5, 102.2, 124.0, 129.2, 130.0, 138.5, 149.1, 169.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.1305, found 261.1309; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, V : $V=90$: 10 hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major}) = 8.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=6.9$ min.

(*R*)-6-(4-氟苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3c**): 无色油状, 产率 66% (17.5 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 19.2$ (c 0.053, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.10 (s, 9H), 2.01 (dt, $J=8.4$, 5.2 Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=16.0$, 5.6, 0.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.0$, 8.4 Hz, 1H), 5.75 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.02~7.07 (m, 2H), 7.53~7.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.4, 29.4, 102.9, 115.3, 115.6, 126.0, 126.1, 129.0 (d, $J=3.3$ Hz), 148.3,

168.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 265.1105, found 265.1111; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ID, V : $V=95$: 5 hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=12.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=10.1$ min.

(*R*)-6-(2-氯苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3d**): 无色油状, 产率 77% (21.7 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 123.3$ (c 0.223, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.13 (s, 9H), 2.04 (dt, $J=8.4$, 5.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=16.0$, 4.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=16.4$, 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.25~7.29 (m, 2H), 7.39~7.43 (m, 1H), 7.45~7.49 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.7, 29.4, 109.4, 126.7, 129.8, 130.2, 130.3, 132.4, 132.5, 146.8, 168.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.0759, found 281.0760; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, V : $V=95$: 5 hexanes/*i*-PrOH, 0.2 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major}) = 37.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=43.2$ min.

(*R*)-6-(3-氯苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3e**): 无色油状, 产率 96% (27.0 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 208.3$ (c 0.060, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.11 (s, 9H), 2.04 (dt, $J=8.0$, 5.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=16.0$, 4.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=16.4$, 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.31~7.28 (m, 2H), 7.48~7.45 (m, 1H), 7.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.7, 29.4, 104.6, 122.2, 124.2, 128.4, 129.8, 134.6, 147.7, 168.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.0759, found 281.0763; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AD, V : $V=95$: 5 hexanes/*i*-PrOH, 0.5 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=9.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=10.6$ min.

(*R*)-6-(4-氯苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3f**): 无色油状, 产率 87% (24.5 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 179.6$ (c 0.167, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.09 (s, 9H), 2.02 (dt, $J=8.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=16.0$, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.0$, 8.4 Hz, 1H), 5.82 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.6, 29.4, 103.8, 125.4, 128.7, 131.2, 134.3, 148.1, 168.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.0759, found 281.0757; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, V : $V=90$: 10 hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=7.9$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=6.6$ min.

(*R*)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3g**): 无色油状, 产率 57% (17.9 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 57.5$ (c 0.032, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.11 (s, 9H), 2.07 (dt, $J=8.0$, 5.6 Hz, 1H), 2.66

(dd, $J=16.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=16.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.9, 29.3, 77.3, 105.8, 122.7, 124.3, 125.4, 125.5(q, $J=3.8$ Hz), 130.0, 130.4, 136.0, 147.7, 168.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.1023, found 315.1025; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V: V=90:10$ hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=6.2$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=5.4$ min.

(*R*)-6-(2-呋喃基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3h**): 无色油状, 产率 76% (18.0 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 45.9$ (c 0.327, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.08 (s, 9H), 2.00 (dt, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.40~6.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.5, 21.1, 29.6, 101.7, 106.1, 111.4, 142.1, 142.5, 147.3, 168.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 237.0941, found 237.0950; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel IB, $V: V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.5 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=9.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=10.1$ min.

(*R*)-6-(2-噻吩基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3i**): 黄色液体, 产率 81% (20.5 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 114.2$ (c 0.219, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.10 (s, 9H), 1.99 (dt, $J=8.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=16.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=4.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=6.4, 3.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.4, 21.5, 29.5, 102.4, 123.5, 124.8, 127.5, 136.5, 144.9, 168.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253.0713, found 253.0721; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ID, $V: V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=12.8$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=12.1$ min.

(*R*)-6-(2-萘基)-4-(三甲基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3j**): 无色油状, 产率 78% (23.2 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 129.9$ (c 0.193, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.13 (s, 9H), 2.08 (dt, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=16.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=16.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J=6.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.45~7.52 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.79~7.83 (m, 2H), 7.85~7.88 (m, 1H), 8.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.3, 21.7, 29.5, 103.9, 121.8, 123.1, 126.4, 126.6, 127.6, 128.2, 128.5, 129.7, 133.1, 133.2, 149.0, 168.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297.1305, found 297.1302; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ID, $V: V=$

95:5 hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=20.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=18.9$ min.

(*R*)-4-(二甲基苯基硅基)-6-苯基-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3k**): 无色油状, 产率 88% (27.2 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 87.9$ (c 0.228, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.41 (s, 6H), 2.25 (dt, $J=8.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=16.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=16.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.44~7.33 (m, 6H), 7.53~7.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.3, -5.0, 21.3, 29.5, 102.9, 124.2, 128.2, 128.5, 128.6, 129.9, 132.8, 133.9, 135.4, 149.3, 168.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309.1305, found 309.1301; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V: V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=9.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=7.8$ min.

(*R*)-6-(4-溴苯基)-4-(二甲基苯基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3l**): 无色油状, 产率 64% (24.8 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 55.6$ (c 0.045, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.39 (s, 6H), 2.23 (dt, $J=8.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=16.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=16.0, 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.37~7.44 (m, 5H), 7.45~7.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.3, -5.0, 21.5, 29.4, 103.5, 122.6, 125.7, 128.2, 130.0, 131.6, 133.8, 135.2, 148.3, 168.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 387.0410, found 387.0417; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V: V=90:10$ hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=11.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=8.5$ min.

(*R*)-4-(二甲基苯基硅基)-6-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3m**): 无色油状, 产率 60% (19.6 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 48.2$ (c 0.510, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.39 (s, 6H), 2.22 (dt, $J=8.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=16.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 8.4$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36~7.42 (m, 3H), 7.49~7.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.2, -5.0, 21.3, 29.5, 102.6, 115.4, 115.6, 126.1 (d, $J=8.2$ Hz), 128.2, 129.1 (d, $J=3.1$ Hz), 130.0, 133.9, 135.4, 148.6, 161.7, 164.2, 168.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FO}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.1211, found 327.1213; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V: V=90:10$ hexanes/*i*-PrOH, 1.0 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=8.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=7.5$ min.

(*R*)-4-(甲基二苯基硅基)-6-苯基-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3n**): 无色油状, 产率 86% (31.9 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 54.8$ (c 0.456, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (s, 3H), 2.67~2.76 (m, 2H), 2.83~2.91 (m, 1H), 5.86~5.87 (m, 1H), 7.33~7.40 (m, 3H), 7.43~7.51 (m, 6H), 7.56~

7.63 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -6.6, 19.8, 29.6, 102.5, 124.3, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 130.1, 130.2, 132.7, 133.6, 133.7, 134.8, 149.7, 168.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1462, found 371.1466; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ODH, $V:V=97:3$ hexanes/*i*-PrOH, 0.2 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=76.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=82.4$ min.

(*R*)-6-(4-溴苯基)-4-(甲基二苯基硅基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-酮(**3o**): 无色油状, 产率 88% (34.2 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+59.4$ (*c* 0.590, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.65 (s, 3H), 2.59~2.72 (m, 2H), 2.80~2.87 (m, 1H), 5.80~5.82 (m, 1H), 7.31~7.47 (m, 10H), 7.51~7.59 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -6.6, 20.0, 29.4, 103.2, 122.7, 125.8, 127.0, 128.0, 128.3, 128.4, 130.2, 130.3, 131.7, 133.4, 133.5, 134.0, 134.7, 148.8, 167.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.0567, found 449.0570; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AD, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=13.9$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=12.1$ min

3.2.3 化合物 4 的制备

在氢气氛围下, 将 **3a** (0.1 mmol, 24.6 mg) 和 Pd/C (0.01 mmol, 21.3 mg, 10% Pd) 溶解于 1,4-dioxane (1.0 mL), 将反应混合物放置在冰水浴中, 继续搅拌 4 h. 反应液通过 TLC 点板监测, 反应结束时, 使用硅藻土过滤, 浓缩滤液. 粗产物使用柱层析进行纯化[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:10$], 得到目标产物 **4a**. 注意每个化合物的反应时间不同. **4b** 和 **4c** 的反应时间是 3 h, **4d** 和 **4h** 的反应时间是 5 h, **4e** 的反应时间是 10 h, **4f** 和 **4g** 的反应时间是 6 h.

(4*S*,6*S*)-6-苯基-4-(三甲基硅基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4a**): 无色油状, 产率 68% (16.9 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+92.6$ (*c* 0.243, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 9H), 1.33~1.42 (m, 1H), 1.55~1.64 (m, 1H), 2.04~2.09 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=18.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J=18.0, 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.31~7.41 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.0, 19.5, 30.7, 32.9, 84.1, 125.6, 128.3, 128.6, 140.1, 171.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1305, found 249.1309; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V:V=90:10$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=23.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=20.3$ min.

(4*S*,6*S*)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(三甲基硅基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4b**): 无色油状, 产率 83% (26.3 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+127.9$ (*c* 0.039, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 9H), 1.35~1.44 (m, 1H), 1.49~1.59

(m, 1H), 2.05~2.11 (m, 1H), 2.38 (dd, $J=18.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J=18.4, 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J=11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.0, 19.5, 30.7, 33.0, 83.1, 122.6, 125.3, 125.6 (q, $J=3.8$ Hz), 125.9, 130.6, 137.8, 143.9, 170.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.1179, found 317.1185; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ADH, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=20.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=16.6$ min.

(4*S*,6*S*)-6-(4-(甲基)苯基)-4-(三甲基硅基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4c**): 无色油状, 产率 45% (11.8 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+198.2$ (*c* 0.101, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 1.31~1.40 (m, 1H), 1.56~1.62 (m, 1H), 2.01~2.07 (m, 1H), 2.32~2.40 (m, 4H), 2.73 (ddd, $J=18.0, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.0, 19.5, 21.2, 30.7, 32.9, 84.0, 125.6, 129.3, 137.2, 138.1, 171.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 285.1281, found 285.1277; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ADH, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=17.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=14.7$ min. 化合物 **4c** 的 NOE 谱图显示, H3 (δ : 1.32~1.40) 与 H5 (δ : 5.29) 之间有氢氢相关, 说明 H3 和 H5 在同侧, 进一步证实了化合物 **4** 的绝对构型.

(4*S*,6*S*)-6-(4-氟苯基)-4-(三甲基硅基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4d**): 无色油状, 产率 80% (21.3 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+95.9$ (*c* 0.104, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 9H), 1.32~1.40 (m, 1H), 1.52~1.61 (m, 1H), 2.04 (dtd, $J=14.4, 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=18.4, 12.4$ Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J=18.4, 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.04~7.09 (m, 2H), 7.30~7.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -3.9, 19.6, 30.7, 32.9, 83.5, 115.5, 115.7, 127.6 (d, $J=8.1$ Hz), 136.0, 171.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.1031, found 289.1029; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel IA, $V:V=97:3$ hexanes/*i*-PrOH, 0.4 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=44.5$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=39.9$ min.

(4*S*,6*S*)-6-(2-萘基)-4-(三甲基硅基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4e**): 无色油状, 产率 79% (23.6 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+414.2$ (*c* 0.066, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.05 (s, 9H), 1.38~1.47 (m, 1H), 1.62~1.71 (m, 1H), 2.12~2.18 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=18.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J=18.0, 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J=11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.47~7.52 (m, 2H), 7.84~7.88

(m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.0, 19.6, 30.8, 33.0, 84.1, 123.4, 124.5, 126.3, 126.4, 127.7, 128.1, 128.5, 133.2, 137.4, 171.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.1281, found 321.1275; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AD, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=23.4$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=19.8$ min.

(4*S*,6*S*)-4-(二甲基苯基硅基)-6-苯基四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4f**): 无色油状, 产率 67% (20.8 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+129.8$ (*c* 0.173, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.35 (s, 6H), 1.58~1.66 (m, 2H), 2.03~2.11 (m, 1H), 2.42~2.34 (m, 1H), 2.69~2.75 (m, 1H), 5.31 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.31~7.42 (m, 8H), 7.48~7.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.7, -5.6, 19.5, 30.9, 32.8, 84.1, 125.7, 128.2, 128.3, 128.6, 129.7, 133.9, 135.4, 140.0, 170.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.1281, found 333.1276; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ADH, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=26.1$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=21.6$ min.

(4*S*,6*S*)-4-(甲基二苯基硅基)-6-苯基四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4g**): 无色油状, 产率 67% (25.0 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+132.0$ (*c* 0.208, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.63 (s, 3H), 1.65~1.75 (m, 1H), 2.01~2.09 (m, 1H), 2.14~2.19 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=18.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J=18.0, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.31~7.45 (m, 11H), 7.54~7.56 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -6.9, 18.3, 31.1, 32.9, 84.0, 125.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 130.0, 133.6, 133.7, 134.7, 134.8, 139.9, 170.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 395.1438, found 395.1432; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ADH, $V:V=97:3$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=52.7$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=45.5$ min.

(4*S*,6*S*)-4-(二甲基苯基硅基)-6-(4-氟苯基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**4h**): 无色油状, 产率 55%; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+164.5$ (*c* 0.152, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.34 (s, 6H), 1.53~1.59 (m, 2H), 2.01~2.05 (m, 1H), 2.32~2.39 (m, 1H), 2.67~2.74 (m, 1H), 5.26~5.29 (m, 1H), 7.01~7.07 (m, 2H), 7.26~7.30 (m, 2H), 7.36~7.43 (m, 3H), 7.46~7.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.7, -5.6, 19.6, 30.8, 32.8, 83.5, 115.5, 115.7, 127.6, 127.7, 128.3, 129.9, 134.0, 135.3, 135.8 (d, $J=2.9$ Hz), 170.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FNaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.1187, found 351.1181; 99% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel AZH, $V:V=90:10$ hexanes/*i*-PrOH, 0.7 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=30.3$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=23.2$ min.

3.2.3 化合物 5 的制备

在冰水浴下, 将化合物 **4h** (0.1 mmol)溶解在 DMF (1.0 mL)中, 并用微量进样器将 TBAF (0.4 mmol, 4.0 equiv., $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in THF)缓慢滴加入该混合物中. 继续在冰水浴下搅拌 10 min 后, 将反应管移至 160 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴锅中, 并继续搅拌直至化合物 **4h** 消失(TLC 点板监测). 反应结束后, 使用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭该反应, 并使用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩后将粗产物通过柱层析进行提纯[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:5$], 得到目标产物 **5**. 化合物 **5** 的构型是通过与文献[14]进行比对得出的, 由此确定了化合物 **4a~4h** 的绝对构型.

(*S*)-6-(4-氟苯基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(**5**): 无色油状, 产率 53%. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}-60$ (*c* 0.167, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79~1.89 (m, 1H), 1.96~2.03 (m, 2H), 2.12~2.18 (m, 1H), 2.53~2.61 (m, 1H), 2.68~2.75 (m, 1H), 5.32 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.03~7.09 (m, 2H), 7.30~7.34 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217.0635, found 217.0635; 90% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel ADH, $V:V=95:5$ hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min), $t_{\text{R}}(\text{major})=24.6$ min, $t_{\text{R}}(\text{minor})=22.0$ min. 其绝对构型是由 Xie 课题组的工作确定^[14]. 在他的工作中, HPLC 的条件: Chiralcel AD-H 色谱柱, 洗脱剂为 $V(\text{异丙醇}):V(\text{正己烷})=10:90$, 温度为 35 $^{\circ}\text{C}$, 流速为 1.0 mL/min, $t_{\text{R}}=20.58$ min 对应 (*R*)-enantiomer, $t_{\text{R}}=22.60$ min 对应 (*S*)-enantiomer.

3.2.4 化合物 6 的制备

在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将化合物 **3k** (0.15 mmol, 26.6 mg)、对溴苄胺(15 mol%, 5.50 mg)和 4 Å MS (50.0 mg)溶解在 DCM (0.50 mL)中, 搅拌均匀后, 缓慢向反应体系中滴加 DBU (0.15 mmol, 22.5 μL), 将反应体系升温至 30 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌过夜(TLC 监测). 反应结束后, 使用旋转蒸发仪将体系中的溶剂除去, 然后通过柱层析进行纯化[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:10$], 得到目标产物 **6**, 其结构表征与文献[11b]一致.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2m**、**3a~3o**、**4a~4g**、**5** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HPLC 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 995.
(b) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293.
(c) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063.

- (d) Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486.
(e) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
(f) Zhang, H. J.; Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8540.
(g) Denmark, S. E.; Ambrosi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 982.
(h) Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631.
(i) Cui, Y. M.; Lin, Y.; Xu, L. W. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *330*, 37.
- [2] (a) Patai, S.; Rappoport, Z.; Ojima, I. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Chichester, Wiley, **1989**.
(b) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, New York, Wiley, **1999**.
- [3] Cash, G. G. *Pestic. Sci.* **1997**, *49*, 29.
- [4] (a) Mutahi, M. W.; Nittoli, T.; Guo, L.; Sieburth, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7363.
(b) Bains, W.; Tacke, R. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, *6*, 526.
(c) Pooni, P. K.; Showell, G. A. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1169.
(d) Gately, S.; West, R. *Drug Dev. Res.* **2007**, *68*, 156.
(e) Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 388.
(f) Min, G. K.; Hernandez, D.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 457.
- [5] (a) Jensen, J. F.; Svendsen, B. Y.; la Cour, T. V.; Pedersen, H. L.; Johannsen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4558.
(b) Tang, X.; Xie, L.; Chen, Y.; Tian, P.; Lin, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2011 (in Chinese).
(唐小齐, 谢立波, 陈雅丽, 田平, 林国强, 有机化学, **2016**, *36*, 2011.)
(c) Cheng, B.; Lu, P.; Zhang, H.; Cheng, X.; Lu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9439.
(d) Guo, J.; Shen, X.; Lu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 615.
(e) Dai, Z.; Yu, Z.; Bai, Y.; Li, J.; Peng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1177 (in Chinese).
(代自男, 余泽浩, 白赢, 厉嘉云, 彭家建, 有机化学, **2020**, *40*, 1177.)
(f) Liu, Y.; Dong, X.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1096 (in Chinese).
(刘元华, 董秀琴, 张绪穆, 有机化学, **2020**, *40*, 1096.)
- [6] (a) Zhang, Y. Z.; Zhu, S. F.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 8624.
(b) Chen, D.; Zhu, D. X.; Xu, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1498.
(c) Zhang, H.; Li, L.; Shen, F.; Cai, T.; Shen, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 873 (in Chinese).
(张慧苗, 李灵芝, 沈方旗, 蔡涛, 沈润溥, 有机化学, **2020**, *40*, 873.)
- [7] (a) Shintani, R.; Moriya, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16440.
(b) Shintani, R.; Otomo, H.; Ota, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7305.
(c) Zhang, Q.; An, K.; Liu, L. C.; Zhang, Q.; Guo, H.; He, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6319.
(d) Su, B.; Harting, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12137.
- [8] (a) Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757.
(b) Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810.
(c) Kacprzynski, M. A.; Kazane, S. A.; May, T. L.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3187.
(d) Zhao, K.; Loh, T. P. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 16764.
- [9] (a) Chang, K. J.; Rayabarpur, D. K.; Yang, F. Y.; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126.
(b) Ohmura, T.; Tamiguchi, H.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13682.
(c) Lee, K. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898.
(d) Gilles, P.; Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042.
(e) Pace, V.; Rae, J. P.; Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5150.
(f) Kitanosono, T.; Zhu, L.; Liu, C.; Xu, P.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15422.
- [10] O'Brien, J. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7712.
- [11] (a) Zhang, Y. X.; Huang, J.; Guo, Y. Y.; Li, L.; Fu, Z. Q.; Huang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4594.
(b) Zhang, Y. X.; Huang, X.; Guo, J. C.; Wei, C. L.; Gong, M. H.; Fu, Z. Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9545.
- [12] (a) Florence, G. J.; Gardner, N. M.; Paterson, I. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 342.
(b) Mondon, M.; Gesson, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 41.
(c) Chiu, P.; Leung, L. T.; Ko, C. B. B. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1066.
- [13] Selected reviews on NHC catalysis:
(a) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
(b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
(c) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336.
(d) Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686.
(e) Douglas, J.; Churchill, G.; Smith, A. D. *Synthesis* **2012**, *44*, 2295.
(f) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906.
(g) De Sarkar, S.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 4664.
(h) FHvire, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142.
(i) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
(j) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
(k) Menon, R. S.; Biju, A. T.; Nair, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040.
(l) Menon, R. S.; Biju, A. T.; Nair, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 444.
(m) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583.
(n) Chen, X. Y.; Gao, Z. H.; Ye, S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 690.
(o) Ohmiya, H. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862.
(p) Chen, X.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167.
- [14] Hua, Y. Y.; Bin, H. Y.; Wei, T.; Cheng, H. A.; Lin, Z. P.; Fu, X. F.; Li, Y. Q.; Xie, J. H.; Yan, P. C.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 818.
- [15] (a) Brink, B. D.; DeFrancisco, J. R.; Hillner, J. A.; Linton, B. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5258.
(b) Pradhan, N.; Paul, S.; Deka, S. J.; Roy, A.; trivedi, V.; Manna, D. *ChemSelect* **2017**, *2*, 5511.

(Li, L.; Fan, Y.)