

卤盐催化的 α,β -环氧羧酸酯与异氰酸酯[3+2]环加成反应研究

王化坤 任晓龙 宣宜宁*

(广东药科大学药学院 广州 510006)

摘要 研究了一种 α,β -环氧羧酸酯与异氰酸酯之间的[3+2]环加成反应. 以溴化镁为催化剂, 通过 α,β -环氧羧酸酯与异氰酸酯发生[3+2]环加成反应, 高效地合成出手性噁唑烷-2-酮. 反应具有良好的底物适应性, 对于手性环氧化合物参与的反应, 产物对映体过量值保持良好. 产物在碱性条件下开环, 合成出紫杉醇 C-13 侧链((2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯), 光学纯度高达 97% *ee*.

关键词 不对称合成; [3+2]环加成; 噁唑烷-2-酮; 紫杉醇侧链

Study of the Halide Salt Catalyzed [3+2] Cycloaddition of α,β -Epoxy Carboxylate with Isocyanate

Wang, Huakun Ren, Xiaolong Xuan, Yining*

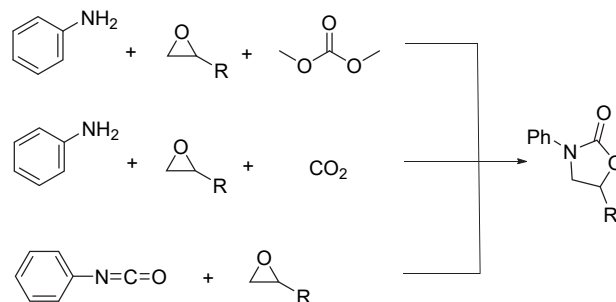
(School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006)

Abstract The [3+2] cycloaddition reaction of α,β -epoxy carboxylate and isocyanate was investigated. By employing magnesium bromide as a catalyst, efficient synthesis of chiral oxazolidin-2-ones was achieved through aforementioned [3+2] cycloaddition reaction. The reaction exhibited good substrate adaptability. For reactions involving chiral epoxide compounds, the product enantiomeric excess remains good. Furthermore, under basic conditions, taxol C-13 side chain ((2*R*,3*S*)-methyl 3-benzamido-2-hydroxy-3-phenylpropanoate) was synthesized via ring-opening reaction of the chiral oxazolidin-2-ones product with an optical purity of up to 97% *ee*.

Keywords asymmetric synthesis; [3+2] cycloaddition; oxazolidin-2-one; taxol side chain

噁唑烷-2-酮是一种十分重要的氮杂环化合物, 可广泛用于有机合成中间体以及药物分子. 例如, 利奈唑胺作为一种代表性的噁唑烷酮类抗菌药, 被广泛用于治疗革兰氏阳性菌引起的严重感染^[1]. 因此, 关于噁唑烷-2-酮合成方法的研究具有重要应用价值. 利用累积多烯化合物(包括碳二酰胺、异氰酸酯、CO₂等)与环氧化合物反应^[2], 是合成噁唑烷-2-酮的有效方法之一(Scheme 1). 例如, Roush 等^[3]报道了羟基取代的环氧化合物和异氰酸酯在碱性条件下生成噁唑烷-2-酮的方法, 并推测反应机理是异氰酸酯首先与醇羟基反应生成中间体氨基甲酸酯, 再发生分子内环氧基开环-环化生成噁唑烷-2-酮. 若环氧化合物分子中无羟基取代基, 则反应一般需要合适的催化剂催化进行, 如 *n*-Bu₃SnI-Ph₃PO^[4]、Bu₃SnI-Bu₄PI^[5]、Bu₃SnI-Ph₄SbI^[6]、(Salcen)Cr^{III}和 PPh₃O^[7]等体系催化环氧化合物与异氰酸酯反应生成噁唑烷酮. 此

外其他催化剂还有季铵盐类^[8]、镧系氯化物^[9]等.



图式 1 环氧化物合成噁唑烷-2-酮
Scheme 1 Synthesis of oxazolidin-2-ones from epoxide

但上述合成方法均存在不同程度的局限, 如存在使用有机锡等高毒性试剂、采用贵金属催化剂、催化剂合成过程复杂等缺点. 近年来, 利用简单卤盐作为催化剂

* Corresponding author. E-mail: xuanyn@mail3.sysu.edu.cn

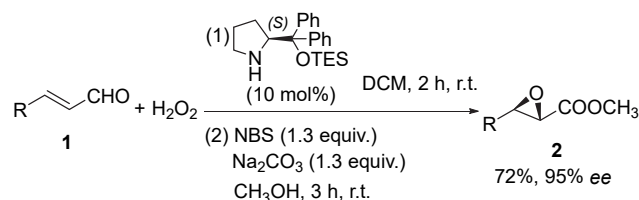
Received May 16, 2023; revised August 19, 2023; published online September 8, 2023.

Project supported by the Department of Science and Technology of Guangdong Province (No. 2017A020211027).

广东省科学技术厅(No. 2017A020211027)资助项目.

合成此类化合物也有零星报道^[10-12], 反应底物均为环氧氯丙烷或其他单取代的环氧乙烷, 但对于其他结构底物, 例如含有酯基等吸电子基的环氧化合物参与的反应, 尤其是关于手性噁唑烷酮的不对称合成更有报道。

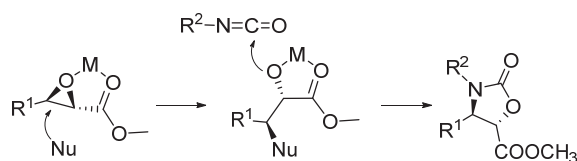
在先前的研究中, 我们曾报道了一种在有机小分子催化剂存在条件下, 经一锅反应高效、高对映选择性合成 α,β -环氧羧酸酯的方法^[13] (Scheme 2)。



图式 2 α,β -环氧羧酸酯的不对称合成

Scheme 2 Asymmetric synthesis of α,β -epoxy carboxylate

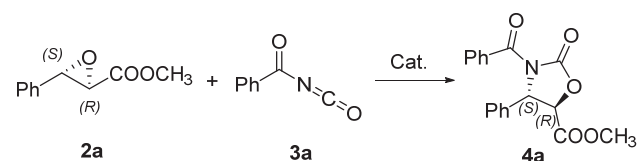
上述产物分子中同时具有环氧基和酯基。我们设想, 利用环氧基、酯基与金属离子的配位性, 可充分活化环氧底物, 有可能发展出一种合成噁唑烷酮类化合物的方法(Scheme 3)。



图式 3 实验设计

Scheme 3 Design of experiment

在此, 本文报道了一种在催化条件下, α,β -环氧羧酸酯和苯甲酰基异氰酸酯之间的[3+2]环加成反应, 合成手性噁唑烷-2-酮的方法(Scheme 4)。



图式 4 α,β -环氧羧酸酯和苯甲酰基异氰酸酯之间的[3+2]环加成反应

Scheme 4 [3+2] cycloaddition of α,β -epoxy carboxylate with benzoyl isocyanate

1 结果与讨论

首先, 以(2*R*,3*S*)-3-苯基环氧-2-甲酸甲酯和苯甲酰基异氰酸酯的反应作为模板, 对不同卤化物的催化活性进行筛选(Table 1)。

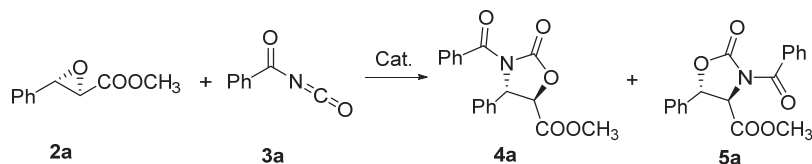
通过筛选各种催化剂发现, 采用 NaI、KI 作为催化

剂时反应产率较低(Table 1, Entries 1~2), 采用 CuI 时未得到产物(Table 1, Entry 3), 可能是因为 CuI 的可溶性较差。在溴化物中, 除 MgBr₂、LiBr 外, 四丁基溴化铵(TBAB)、CuBr、CaBr₂、AlBr₃、LiBr、NaBr、KBr 均取得较低产率(Table 1, Entries 4~11)。有趣的是, 对于 MgBr₂, 催化剂用量由 0.5 equiv. 减少至 0.2 equiv., 反应收率反而上升(Table 1, Entries 11, 13), MgI₂ 也有类似现象发生(Table 1, Entries 22~23)。这可能是因为镁离子与环氧化合物之间具有一定的配位作用, 镁离子浓度过高抑制了镁离子从中间体上的脱除, 进而影响后续反应的进行。而对于 LiBr 并没有观测到上述类似现象(Table 1, Entries 8, 24)。说明在上述反应中, 金属离子的配位能力对反应具有明显影响。除卤离子外, 金属离子也发挥了重要作用, 间接证明了我们所设计催化反应的合理性。

对反应溶剂进行了筛选(Table 1, Entries 13~19), 发现四氢呋喃(THF)是反应的最佳溶剂。对反应条件进行进一步优化, 发现在 80 °C 的条件下, 采用 0.2 equiv. 的 MgBr₂ 作为催化剂, 反应产率可进一步提高至 86% (Table 1, Entry 20)。降低 MgBr₂ 用量至 0.1 equiv. 时, 反应产率明显下降(Table 1, Entry 21)。已报道的对于其他结构的环氧化合物具有良好催化作用的催化剂, 如四丁基碘化铵(TABI)和抗坏血酸^[11]、3-羟基-*N*-辛基吡啶鎓碘化物^[12]等, 对于本反应只取得极低的产率(Table 1, Entries 25~26)。

在获得最佳反应条件后, 对底物进行了拓展, 研究了各种取代的手性(2*R*,3*S*)以及消旋的 3-苯基环氧-2-甲酸甲酯与芳基异氰酸酯的反应(Table 2), 发现大多能以较高的产率(最高达 94%)获得相应的噁唑烷酮。底物环氧羧酸酯中苯环存在间位、对位取代时, 反应耐受性良好(Table 2, Entries 3~9), 而邻位有取代基时产率相对较低(Table 2, Entry 2)。无论是给电子取代基如甲基、甲氧基(Table 2, Entries 9~10), 还是强吸电子取代基硝基、氰基以及三氟甲基取代的底物(Table 2, Entries 6~8), 都能以良好的产率获得相应产物。当苯环被芳杂环如吡啶代替时(Table 2, Entry 11), 反应仍能顺利进行, 但产率较低(38%)。对于不同结构的苯甲酰基异氰酸酯, 无论是给电子取代基如 4-甲氧基, 还是吸电子取代基如 4-三氟甲基(Table 2, Entries 12~13), 反应都能取得较高产率。苯基异氰酸酯作为底物时, 产率稍低, 但仍获得 45% 的产率。对于手性环氧化合物参与的反应, 产物都具有优良的对映选择性(93%~98% ee)。比较原料与产物的对映体过量值, 发现产物的对映体过量值保持良好。

表 1 催化剂的筛选^a
Table 1 Screening of catalysts



Entry	Cat. (x/equiv.)	Solvent	Temp./°C	Time/h	Total yield ^b /%
1	NaI (0.5)	THF	25	8	29
2	KI (0.5)	THF	25	8	4
3	CuI (0.5)	THF	25	8	Trace
4	TBAB (0.5)	THF	25	8	6
5	CuBr (0.5)	THF	25	8	25
6	CaBr ₂ (0.5)	THF	25	8	3
7	AlBr ₃ (0.5)	THF	25	8	5
8	LiBr (0.5)	THF	25	8	42
9	NaBr (0.5)	THF	25	8	Trace
10	KBr (0.5)	THF	25	8	Trace
11	MgBr ₂ (0.5)	THF	25	8	54
12	MgI ₂ (0.5)	THF	25	8	32
13	MgBr ₂ (0.2)	THF	25	8	77
14	MgBr ₂ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	25	8	55
15	MgBr ₂ (0.2)	CH ₂ ClCH ₂ Cl	25	8	63
16	MgBr ₂ (0.2)	CH ₃ CN	25	8	70
17	MgBr ₂ (0.2)	Et ₂ O	25	8	30
18	MgBr ₂ (0.2)	Toluene	25	8	60
19	MgBr ₂ (0.2)	DMF	25	8	72
20	MgBr ₂ (0.2)	THF	80	4	86
21	MgBr ₂ (0.1)	THF	80	4	48
22	MgI ₂ (0.5)	THF	80	4	52
23	MgI ₂ (0.2)	THF	80	4	61
24	LiBr (0.2)	THF	25	8	2
25	3-羟基-N-辛基吡啶 鎓碘化物 ^c (0.1)	THF	80	10	9
26	TBAI (0.2) 抗坏血酸(0.1)	THF	80	8	16

^a Reaction conditions: 0.3 mmol of methyl 3-phenyloxirane-2-carboxylate and 0.45 mmol of benzoyl isocyanate were added to 1 mL of THF at -20 °C. The reactions in Entries 1~19 were carried out at room temperature, while those in Entries 20~26 were heated at 80 °C under reflux. ^b Total yield of **4a** and **5a**: after the reaction, dimethyl terephthalate was added as an internal standard and the yield was determined by ¹H NMR analysis. ^c Obtained by dissolving hydroxypyridine and 1-iodooctane in isopropanol and refluxing for 8 h.

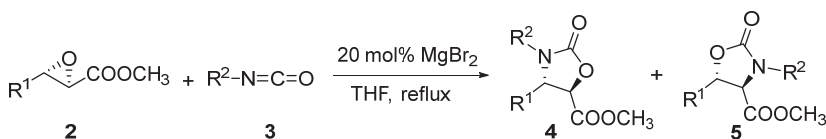
反应可能的机理如 Scheme 5 所示, 首先 3-苯基环氧-2-甲酸甲酯与溴化镁配位, 随后溴离子主要进攻 3 位碳, 使 3-苯基环氧-2-甲酸甲酯开环形成 **B₁**, **B₁** 与异氰酸酯反应形成中间体 **C₁**, 再通过分子内取代闭环形成主产物 **4**, 同时释放出催化剂溴化镁. 副产物 **5** 可能是溴离子亲核进攻 2 位碳产生^[14]. 为了验证机理, 用等物质的量的 3-苯基环氧-2-甲酸甲酯与溴化镁反应 8 h, 反应液用高分辨质谱可顺利检测到相应中间体 **B** 的离子峰信号. ¹H NMR 也检测到有微量 **B** 的水解产物产生^[15]. 尽管其他机理尚不能完全排除, 但以上实验充分证明了上述反应机理的合理性.

接下来, 又对上述反应进行了应用研究. 将产物 (4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯在碱性条件下开环, 可一步合成紫杉醇 C-13 侧链 **6** ((2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯)^[16] (Scheme 6). 因此, 以肉桂醛为原料, 总共经过三步反应即可以以较好的产率(总产率为 30%)和高对映选择性 (97% *ee*)合成紫杉醇 C-13 侧链^[17].

2 结论

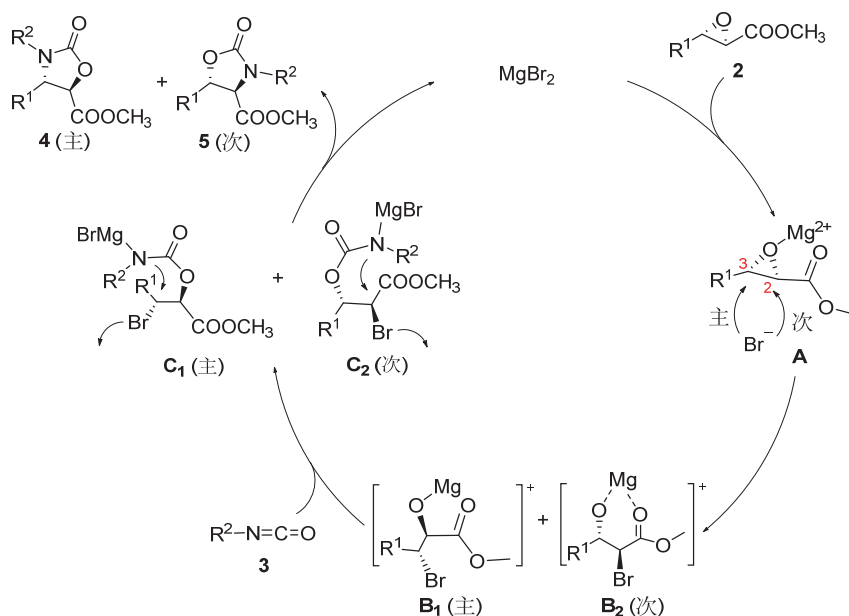
总之, 研究了一种有效的卤盐催化的 α,β -环氧羧酸酯与异氰酸酯的[3+2]环加成反应, 以高对映选择性合

表 2 3-苯基环氧-2-甲酸甲酯与异氰酸酯的反应^a
Table 2 Reaction of methyl 3-phenyloxirane-2-carboxylate with isocyanates

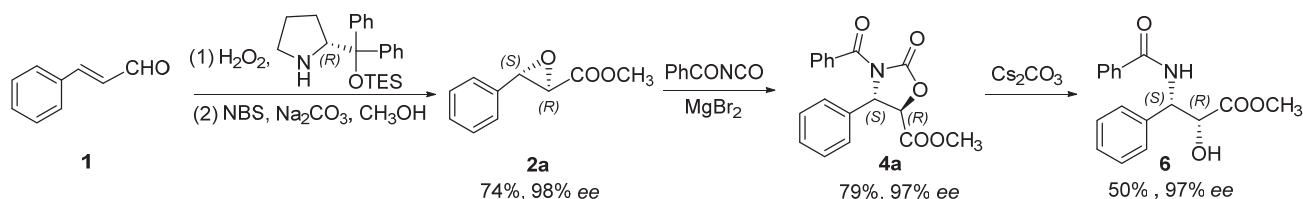


Entry	R ¹	ee ^b /%	R ² (3)	Main product	Total yield ^c /%	4 : 5 ^d	ee ^e /%
1	C ₆ H ₅ (2a)	98	C ₆ H ₅ CO (3a)	4a	86	92 : 8	97
2	2-ClC ₆ H ₄ (2b)	97	C ₆ H ₅ CO (3a)	4b	65	82 : 18	93
3	3-ClC ₆ H ₄ (2c)	95	C ₆ H ₅ CO (3a)	4c	90	80 : 20	93
4	4-ClC ₆ H ₄ (2d)	99	C ₆ H ₅ CO (3a)	4d	94	87 : 13	93
5	4-BrC ₆ H ₄ (2e)	96	C ₆ H ₅ CO (3a)	4e	94	91 : 9	95
6	4-NCC ₆ H ₄ (2f)	98	C ₆ H ₅ CO (3a)	4f	69	79 : 21	97
7	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (2g)	98	C ₆ H ₅ CO (3a)	4g	70	80 : 20	98
8	4-CF ₃ C ₆ H ₄ (2h)	98	C ₆ H ₅ CO (3a)	4h	80	78 : 22	97
9	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (2i)	97	C ₆ H ₅ CO (3a)	4i	70	95 : 5	97
10 ^f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ (2j)	—	C ₆ H ₅ CO (3a)	4j	72	87 : 13	—
11 ^f	2-Pyridyl (2k)	—	C ₆ H ₅ CO (3a)	4k	38	>20 : 1	—
12	C ₆ H ₅ (2a)	98	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO (3b)	4l	71	91 : 9	97
13	C ₆ H ₅ (2a)	98	4-F ₃ CC ₆ H ₄ CO (3c)	4m	80	94 : 6	98
14	C ₆ H ₅ (2a)	98	C ₆ H ₅ (3d)	4n	45	83 : 17	97

^a Reaction conditions: 0.6 mmol of methyl 3-phenyl epoxy-2-carboxylate **2** and 0.9 mmol of isocyanate were added to 2 mL of THF at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was heated and refluxed at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h. ^b The ee values of α,β -epoxycarboxylates were determined by chiral HPLC analysis. ^c The total yield was determined by ¹H NMR using dimethyl terephthalate as an internal standard. ^d The ratio of products **4** to **5** was determined by ¹H NMR analysis of the crude products of the reaction mixture. ^e The ee values of product **4** were determined by chiral HPLC analysis. ^f The substrate is racemic.



图式 5 可能的反应机理
Scheme 5 Possible reaction mechanism



图式 6 紫杉醇 C-13 侧链合成路线
Scheme 6 Synthetic route to the Taxol C-13 side chain

成出手性噁唑烷-2-酮, 产物经开环可一步合成出紫杉醇 C-13 侧链。反应具有原料简单易得、反应条件温和、步骤简短等特点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用泰克 X-5 熔点仪测定; 旋光度由 Rudolph Autopol I 旋光仪(Rudolph research analytical, Hackettstown, NJ, USA)测定; ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 通过 Bruker Advance 400 MHz 型核磁共振仪测定, 以 TMS (δ 0.00)或 CDCl_3 (δ 7.26)为 ^1H NMR 内标, CDCl_3 (δ 77.16)为 ^{13}C NMR 内标; 红外光谱(IR)用 Thermo IS50 光谱仪测定; 高分辨质谱用 AB SCIEX X500 QTOF 质谱测定. *ee* 值采用 Daicel Chiralcel AD-H 或 OD-H 柱、正己烷/异丙醇溶液为洗脱剂, 经 SHIMADZU LC-20A 高效液相色谱仪测定. 柱层析使用 200~300 目硅胶, 硅胶购买自烟台江友硅胶开发有限公司. 薄层色谱(TLC)在预涂硅胶 GF254 玻片上进行, 并通过紫外线照射或 I_2 染色进行可视化. 所有商用试剂均购自阿拉丁、毕得等公司. 除另有说明外, 所用溶剂直接使用市售分析纯溶剂, 无需进一步处理。

3.2 实验方法

3.2.1 底物 2 和 3 的合成

底物 2 和 3 根据相关文献报道的方法^[13,18-20]来制备。

3.2.2 3-芳基-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(4a~4n)的合成

在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 将溴化镁(0.12 mmol, 0.2 equiv.)加入到无水四氢呋喃(2 mL)中, 搅拌 5 min 后加入(2*R*,3*S*)-3-苯基-2-环氧甲酸甲酯(0.6 mmol, 1 equiv.), 然后缓慢滴加芳基异氰酸酯(0.9 mmol, 1.5 equiv.). 将混合物加热到 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 回流, 反应 4 h, TLC 监测反应. 反应结束后减压蒸馏除去溶剂, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯)得到 3-芳基-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(4a~4n)。

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(4a): 白色固体, 产率 79%. m.p. $128.5\sim129.1\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.98$ (*c* 0.25, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.66 (m, 2H), 7.58~7.53 (m, 1H), 7.46~7.37 (m, 7H), 5.65 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.56, 166.91, 151.18, 136.99, 131.77, 131.36, 128.43, 128.28, 128.16, 127.02, 125.01, 76.57, 60.18, 51.95; IR (KBr) ν : 2920, 2853, 1791, 1768, 1687, 1600, 1491, 1446, 1310, 1188, 1106 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$ [*M*+*Na*] $^+$ 348.0843, found 348.0850; 对映体过量值由

HPLC 使用 OD-H 柱测定 [*V*(*n*-hexane) : *V*(*i*-PrOH) = 80 : 20, λ =254 nm, 1.0 mL/min]; t_{R} (minor enantiomer)=35.0 min, t_{R} (major enantiomer)=24.7 min, 97% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(2-氯苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(4b): 白色固体, 产率 53%. m.p. $195.4\sim197.7\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.17$ (*c* 0.09, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.70 (m, 2H), 7.60~7.54 (m, 1H), 7.50~7.32 (m, 6H), 5.98 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.56, 167.99, 152.16, 133.81, 132.98, 132.69, 132.32, 130.90, 130.60, 129.39, 128.18, 127.82, 76.43, 59.86, 53.63; IR (KBr) ν : 2958, 2923, 2854, 1794, 1769, 1685, 1600, 1575, 1480, 1445, 1310, 1188, 1106 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{Na}$ [*M*+*Na*] $^+$ 382.0453, found 382.0455; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [*V*(*n*-hexane) : *V*(*i*-PrOH) = 85 : 15, λ =254 nm, 1.0 mL/min]; t_{R} (minor enantiomer)=24.5 min, t_{R} (major enantiomer)=15.3 min, 93% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(3-氯苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(4c): 白色固体, 产率 72%. m.p. $137.6\sim140.5\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -5.86$ (*c* 0.3, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70~7.66 (m, 2H), 7.60~7.54 (m, 1H), 7.48~7.31 (m, 6H), 5.62 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.65, 167.78, 151.76, 139.33, 135.56, 133.10, 132.22, 130.91, 129.72, 129.35, 128.23, 126.54, 124.27, 77.35, 61.20, 53.64; IR (KBr) ν : 2959, 2923, 2852, 1798, 1753, 1697, 1599, 1475, 1436, 1287, 1186, 1094 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{Na}$ [*M*+*Na*] $^+$ 382.0453, found 382.0450; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [*V*(*n*-hexane) : *V*(*i*-PrOH) = 80 : 20, λ =254 nm, 1.0 mL/min]; t_{R} (minor enantiomer)=24.5 min, t_{R} (major enantiomer)=19.6 min, 93% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-氯苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(4d): 白色固体, 产率 82%. m.p. $134.4\sim136.5\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -9.72$ (*c* 0.22, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69~7.64 (m, 2H), 7.59~7.54 (m, 1H), 7.47~7.38 (m, 6H), 5.62 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.68, 167.81, 151.80, 135.83, 135.48, 133.10, 132.27, 129.82, 129.34, 128.22, 127.68, 77.43, 61.21, 53.66; IR (KBr) ν : 2963, 2920, 2851, 1787, 1761, 1687, 1599, 1493, 1444, 1260, 1188, 1086, 1013 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{Na}$ [*M*+*Na*] $^+$ 382.0453, found 382.0453; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定

[$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 85 : 15$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 41.9 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 28.6 \text{ min}$, 93% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-溴苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4e**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 95.0 ~ 96.7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 12$ (*c* 0.23, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 ~ 7.63 (m, 2H), 7.60 ~ 7.54 (m, 3H), 7.47 ~ 7.41 (m, 2H), 7.35 ~ 7.30 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.68, 167.79, 151.79, 136.36, 133.11, 132.78, 132.25, 129.34, 128.22, 127.95, 123.60, 77.37, 61.27, 53.58; IR (KBr) ν : 2962, 2918, 2850, 1784, 1759, 1688, 1598, 1491, 1443, 1290, 1187, 1099, 1009 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ 425.9948, found 425.9951; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 85 : 15$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 45.9 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 30.9 \text{ min}$, 95% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-氰基苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4f**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 46.7 ~ 47.8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 15.76$ (*c* 0.23, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 ~ 7.71 (m, 2H), 7.69 ~ 7.63 (m, 2H), 7.61 ~ 7.51 (m, 3H), 7.48 ~ 7.40 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.66, 167.52, 151.53, 142.26, 133.41, 133.35, 131.89, 129.41, 128.30, 127.07, 118.07, 113.59, 76.94, 61.29, 53.84; IR (KBr) ν : 2957, 2920, 2231, 1794, 1763, 1692, 1610, 1492, 1321, 1173, 1083 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ 373.0795, found 373.0799; 对映体过量值由其衍生产物 (2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-3-(4-氰基苯基)-2-羟基丙酸甲酯 **5f** 测得, 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 90 : 10$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 27.9 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 25.7 \text{ min}$, 97% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-硝基苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4g**): 白色固体, 产率 56%. m.p. 122.0 ~ 129.9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 12.47$ (*c* 0.27, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 ~ 8.28 (m, 2H), 7.71 ~ 7.56 (m, 5H), 7.49 ~ 7.39 (m, 2H), 5.74 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.66, 167.46, 151.48, 148.58, 144.04, 133.39, 131.85, 129.42, 128.31, 127.35, 124.85, 76.89, 61.55, 53.86; IR (KBr) ν : 2958, 2922, 2852, 1793, 1761, 1694, 1602, 1518, 1493, 1310, 1177, 1085 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ 393.0693, found 393.0711; 对映体过量值由其衍生产物 (2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-2-羟基-3-(4-硝基苯基)丙酸甲酯 **5g** 测得. 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 85 : 15$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 19.7 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 17.5 \text{ min}$, 98% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4h**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 97.7 ~ 104.9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 19.79$ (*c* 0.10, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 ~ 7.67 (m, 4H), 7.61 ~ 7.42 (m, 5H), 5.70 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.70, 167.69, 151.71, 141.18, 133.23, 132.09, 131.31, 129.39, 128.99, 128.27, 126.70, 126.65, 77.23, 61.28, 53.76; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ : -62.86; IR (KBr) ν : 2960, 2921, 2852, 1789, 1767, 1686, 1621, 1447, 1426, 1317, 1107, 1066 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ 416.0716, found 416.0719; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 85 : 15$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 37.6 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 22.3 \text{ min}$, 97% *ee*.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-甲基苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4i**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 71.0 ~ 73.1 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 0.9$ (*c* 0.42, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 ~ 7.64 (m, 2H), 7.58 ~ 7.20 (m, 8H), 5.61 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.72, 168.10, 153.17, 152.10, 139.42, 134.42, 132.87, 132.59, 130.20, 129.30, 128.14, 126.15, 77.81, 62.36, 53.53, 21.33; IR (KBr) ν : 2957, 2925, 2853, 1792, 1749, 1695, 1600, 1583, 1515, 1446, 1289, 1184, 1092 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^{+}$ 362.0999, found 362.0999; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 [$V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 80 : 20$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 mL/min]; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 30.3 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 20.3 \text{ min}$, 97% *ee*.

3-苯甲酰基-2-氧代-4-(4-甲氧基苯基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(消旋)(**4j**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 103.1 ~ 105.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 ~ 7.52 (m, 3H), 7.46 ~ 7.34 (m, 4H), 6.97 ~ 6.91 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.76, 168.11, 160.37, 152.07, 132.90, 132.59, 129.30, 128.15, 127.70, 114.90, 77.84, 61.36, 55.50, 53.52; IR (KBr) ν : 2959, 2852, 1785, 1756, 1687, 1613, 1515, 1441, 1177, 1102

cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 356.1129, found 356.1135.

3-苯甲酰基-2-氧代-4-(2-吡啶基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(消旋)(**4k**): 无色油状液体, 产率 38%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.73~8.70 (m, 1H), 7.84~7.78 (m, 1H), 7.73~7.68 (m, 2H), 7.59~7.35 (m, 5H), 5.58 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.25, 169.11, 154.83, 151.79, 150.48, 137.55, 132.78, 132.30, 129.35, 128.08, 124.60, 121.46, 77.19, 61.21, 53.60; IR (KBr) ν : 2961, 2852, 1787, 1755, 1686, 1612, 1515, 1441, 1289, 1252, 1177, 1100, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.0975, found 327.0967.

(4*S*,5*R*)-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4l**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 136.1~139.3 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10.0$ (c 0.09, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75~7.67 (m, 2H), 7.46~7.34 (m, 5H), 6.96~6.89 (m, 2H), 5.66 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.08, 167.93, 163.75, 152.35, 137.46, 132.13, 129.53, 129.37, 126.23, 124.43, 77.71, 61.83, 55.61, 53.52; IR (KBr) ν : 2958, 2919, 2851, 1792, 1772, 1680, 1605, 1511, 1456, 1299, 1182, 1102, 1023 cm^{-1} ; HRMS(ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 356.1129, found 356.1138; 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 $[V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 80 : 20, \lambda = 254 \text{ nm}, 1.0 \text{ mL/min}]$; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 23.3 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 28.8 \text{ min}$, 97% *ee*.

(4*S*,5*R*)-2-氧代-4-苯基-3-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4m**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 114.5~116.6 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -4.12$ (c 0.097, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77~7.67 (m, 4H), 7.48~7.33 (m, 5H), 5.64 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 167.93, 167.54, 151.92, 137.04, 135.86, 134.24, 133.98, 129.69, 129.65, 129.45, 126.12, 125.25, 125.22, 77.79, 61.63, 53.68; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.19; IR (KBr) ν : 2924, 2859, 1794, 1769, 1690, 1491, 1411, 1314, 1187, 1107, 1065 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 394.0897, found 394.0902; 对映体过量值由 HPLC 使用 AD-H 柱测定 $[V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 85 : 15, \lambda = 254 \text{ nm}, 1.0 \text{ mL/min}]$; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 19.9 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 22.9 \text{ min}$, 98% *ee*.

(4*S*,5*R*)-2-氧代-3,4-二苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4n**): 无色油状液体, 产率 37%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.6$ (c 0.55, CHCl_3);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55~7.27 (m, 10H), 5.71 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.98, 136.80, 129.29, 129.20, 128.77, 128.70, 127.85, 124.21, 75.89, 52.87, 49.43; IR (KBr) ν : 3331, 2951, 1724, 1599, 1529, 1443, 1198, 1108, 1016 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 298.1074, found 298.1069. 对映体过量值由 HPLC 使用 OD-H 柱测定 $[V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 80 : 20, \lambda = 254 \text{ nm}, 1.0 \text{ mL/min}]$; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 20.9 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 18.0 \text{ min}$, 97% *ee*.

3.2.3 (2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯(**6**)的合成

将无水甲醇(4 mL)加入到(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-氧代-4-苯基噁唑烷-5-甲酸甲酯(**4a**) (0.25 mmol, 1 equiv.) 的四氢呋喃(2 mL)溶液中, 将混合物在室温下搅拌, 然后加入 Cs_2CO_3 (0.125 mmol, 0.5 equiv.), 在室温下反应, TLC 监测反应, 约 1~2 h 反应结束, 停止反应后, 用稀盐酸中和混合物至中性, 减压蒸馏除去溶剂, 柱层析纯化 $[V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 2 : 1]$ 得到(2*R*,3*S*)-3-苯甲酰胺-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯(**6**), 白色固体, 产率 50%. m.p. 186.1~188.9 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[21] 183~185 $^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -35.9$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.68~7.64 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 1H), 7.36~7.30 (m, 4H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.21~7.18 (m, 1H), 6.91 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=4.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 173.53, 167.04, 138.82, 134.18, 131.93, 128.89, 128.79, 128.10, 127.20, 127.04, 73.36, 54.97, 53.43; IR (KBr) ν : 3491, 3362, 2957, 1731, 1643, 1517, 1287, 1257, 1108 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300.1230, found 300.1216; 对映体过量值由 HPLC 使用 AD-H 柱测定 $[V(n\text{-hexane}) : V(i\text{-PrOH}) = 80 : 20, \lambda = 254 \text{ nm}, 1.0 \text{ mL/min}]$; $t_{\text{R}}(\text{minor enantiomer}) = 12.2 \text{ min}$, $t_{\text{R}}(\text{major enantiomer}) = 11.1 \text{ min}$, 97% *ee*.

辅助材料(Supporting Information) 原料 **2a**~**2k** 和 **3a**~**3d** 的制备, 底物 **2** 与 **3** 反应的机理研究过程, 化合物 **4a**~**4n** 以及 **6** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 **4h**、**4m** 的 ^{19}F NMR、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) Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Drugs* **2000**, 59, 7.
(b) Bassetti, M.; Baguneid, M.; Bouza, E.; Dryden, M.; Nathwani, D.; Wilcox, M. *Clin. Microbiol. Infect.* **2014**, 20, 3.

- [2] (a) Wang, B. S.; Elageed, E. H. M.; Zhang, D. W.; Yang, S. J.; Wu, S.; Zhang, G. R.; Gao, G. H. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 278.
(b) Wang, B. S.; Luo, Z. J.; Elageed, E. H. M.; Wu, S.; Zhang, Y. Y.; Wu, X. P.; Xia, F.; Zhang, G. R.; Gao, G. H. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 830.
(c) Xu, B.; Wang, P.; Lv, M.; Yuan, D.; Yao, Y. M. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2466.
(d) Chen, F.; Li, M.; Wang, J. J.; Dai, B.; Liu, N. *J. CO₂ Util.* **2018**, *28*, 181.
(e) Seo, U. R.; Chung, Y. K. *Green Chem.* **2017**, *19*, 803.
(f) Zhou, M. X.; Zheng, X. Z.; Wang, Y. R.; Yuan, D.; Yao, Y. M. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5783.
- [3] Roush, W. R.; James, R. A. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 141.
- [4] Shibata, I.; Baba, A.; Iwasaki, H.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2177.
- [5] Baba, A.; Seki, K.; Matsuda, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1925.
- [6] Fujiwara, M.; Baba, A.; Tomohisa, Y.; Matsuda, H. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1963.
- [7] Paddock, R. L.; Adhikari, D.; Lord, R. L.; Baik, M.; Nguyen, S. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15187.
- [8] Speranza, G. P.; Peppel, W. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1922.
- [9] Qian, C. T.; Zhu, D. M. *Synlett* **1994**, 129.
- [10] Zhang, X. X.; Chen, W. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 527.
- [11] Yingcharoen, P.; Natongchai, W.; Poater, A.; D'Elia, V. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 5544.
- [12] Rostami, A.; Ebrahimi, A.; Sakhaee, N.; Golmohammadi, F.; Al-Harrasi, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 40.
- [13] Xuan, Y. N.; Lin, H. S.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1815.
- [14] Righi, G.; Rumboldt, G.; Bonini, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13401.
- [15] For the details of the mechanism research, see supporting information.
- [16] (a) Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665.
(b) Wani, M. C.; Horwitz, S. B. *Anti-Cancer Drugs* **2014**, *25*, 482.
(c) Baloglu, E.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1068.
- [17] Afońkin, A. A.; Kostrikin, L. M.; Shumeiko, A. E.; Popov, A. F.; Matveev, A. A.; Matvienko, V. N.; Zabudkin, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 2149.
- [18] Mamedov, V. A.; Mamedova, V. L.; Syakaev, V. V.; Voronina, J. K.; Mahrous, E. M.; Korshin, D. E.; Latypov, S. K.; Sinyashin, O. G. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131478.
- [19] Agarwal, K. C.; Knaus, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 65.
- [20] McGrew, L. A.; Sweeny, W.; Campbell, T. W.; Foldi, V. S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3002.
- [21] Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

(Cheng, F.)