



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111574487 A

(43)申请公布日 2020.08.25

(21)申请号 202010488025.6

(22)申请日 2020.06.02

(71)申请人 深圳市前海博扬研究院有限公司

地址 518000 广东省深圳市前海深港合作
区前湾一路1号A栋201室

(72)发明人 熊东路 易松 杨轩 龙绪俭

徐涛 肖增钧 陈林生 李斌仁

(74)专利代理机构 上海微策知识产权代理事务
所(普通合伙) 31333

代理人 史玉婷

(51)Int.Cl.

C07D 311/22(2006.01)

C07D 493/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页

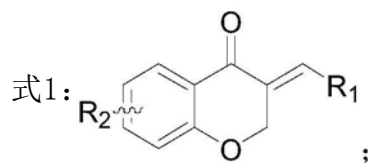
(54)发明名称

一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法及其产物

(57)摘要

本发明公开了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,采用特定的催化剂,以环外共轭的化合物为底物制备得到了手性二氢异黄酮化合物,该方法简便易行,适于大规模的工业生产,具有推广价值。

1. 一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤: 将具有如式1所示结构的化合物在手性催化剂作用下, 经过加氢还原反应, 即得手性二氢异黄酮化合物;



其中R₁、R₂分别独立地选自氢原子、烷基、芳基、烷氧基、酯基、硝基、卤素、氰基、杂环取代基中的一种;

所述手性催化剂的制备原料包括手性配体和金属化合物。

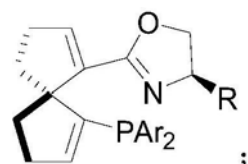
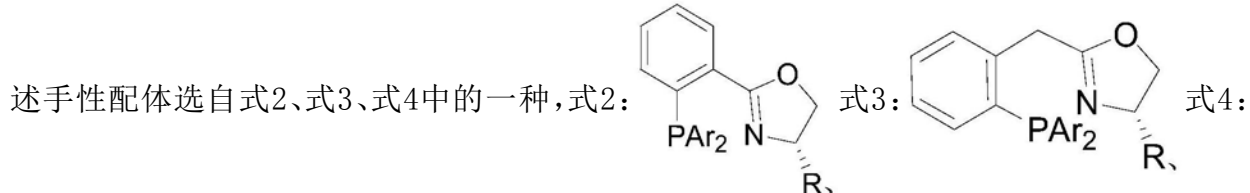
2. 如权利要求1所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述金属化合物为含铱化合物和/或含铑化合物。

3. 如权利要求2所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述含铱化合物选自 [Ir (COD) Cl]₂、[Ir (COD)₂]X、Ir (ethylene)₂ (acac)、[Ir (η²-ethylene)₂Cl]₂中的一种或多种的混合; 其中X为一价阴离子。

4. 如权利要求3所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述一价阴离子选自 BF₄⁻、ClO₄⁻、SbF₆⁻、PF₆⁻、OTf⁻、B(Y)₄⁻中的一种或多种的混合; 其中Y为二(三氟甲基)苯或氟苯。

5. 如权利要求2所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述含铑化合物为 [Rh (acac) (CO)]₂、[Rh (COD) Cl]₂、Rh (ethylene)₂ (acac) 中的一种或多种的混合。

6. 如权利要求1~5任一项所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所



其中Ar选自苯基、4-甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、4-甲氧基-3,5-二叔丁基苯基中的一种, R选自异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基、苄基中的一种。

7. 如权利要求1所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述加氢还原反应在溶剂中进行; 所述溶剂选自1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷中的一种或多种的混合。

8. 如权利要求1所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述加氢还原反应在-40~120℃下进行。

9. 如权利要求1所述的手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 其特征在于, 所述加氢还原反应在2~100bar压力下进行。

10. 一种手性二氢异黄酮化合物, 其特征在于, 其是根据权利要求1~9任一项所述的制

备方法制备得到的。

一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法及其产物

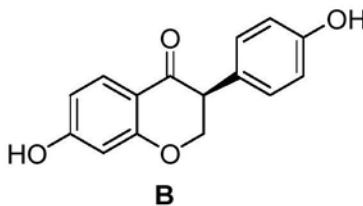
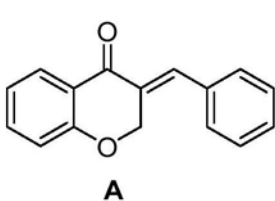
技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成领域,尤其涉及一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法及其产物。

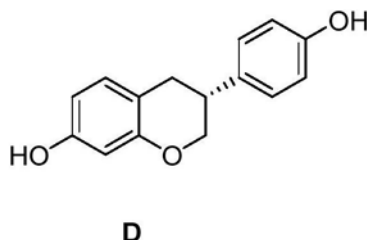
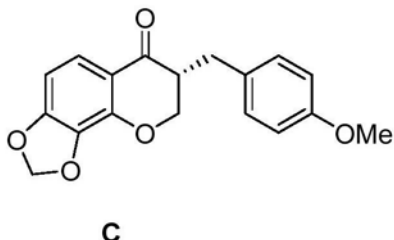
背景技术

[0002] 异黄酮类化合物是由异黄酮(3-苯基色原酮)衍生的一类化合物。异黄酮类分子中C=C间双键被氢化后,则称为异黄烷酮或二氢异黄酮类。高异黄酮类化合物(homoisoflavonoids)是黄酮化合物中特殊的一类,母体结构比异黄酮多一个碳原子。这类化合物在植物中很少见,主要分布于百合科沿阶草属(*Ophiopogon*)、绵枣儿属(*Scilla*)、波罗兰属(*Eucomis*)和蓝壶花属(*Muscari*)等植物中,在豆科云实属植物金凤花(*Caesalpinia pulcherrima*)、苏木(*C. sappan*)、鹰叶刺(*C. bonducella*)等植物中也有少量发现。

[0003] 异黄酮类化合物不仅源于植物,而且有着广泛的生物活性。如:下述化合物A具有抑制生长,促进孢子形成,促进参与植物寄生虫感染机制的酶的形成,广谱的抗菌活性等。



[0004]



[0005] 二氢高异黄酮化合物是高异黄酮2,3位双键还原为单键的化合物,具有抗血管生成COX-1和COX-2抑制等多种活性。2006年,Gibbons研究组自以*Chlorophytuminomatum*中分离得到了天然化合物(S)-7,8-亚甲二氧基-4'-甲氧基二氢高异黄酮(上述化合物C),并证明该化合物对*M. fortuitum*、*M. smegmatis*、*M. phlei*、*M. aurum*四种快速增殖分枝杆菌均有抑制作用,最低抑制浓度在16-256 μ g/mL。具有R构型的化合物B,(R)-dihydrodaidzein是一种保肝剂;具有S构型的化合物D,(S)-equol可以经相应的二氢高异黄酮还原而得到,它是一种选择性雌激受体调节剂,同时它又是一种强抗氧化剂。

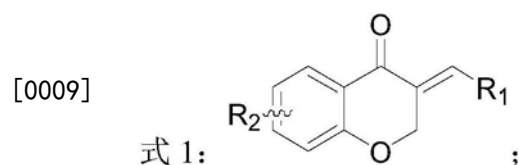
[0006] 手性二氢异黄酮化合物的合成方法有:利用氢转移的方法实现消旋的异黄酮类化合物的拆分Peter Metz (Org. Lett. 2017, 19, 11, 2981-2984);异黄酮类化合物的不对称加氢Haifeng Du (ANGEW CHEM INT ED, 2019, 59, 4498-4504);羟基烯丙基化的水杨醛进行的分子内不对称氢酰化反应Frank Glorius (ANGEW CHEM INT ED, 2011, 50, 4983-4987);异黄

酮类化合物的不对称烷基化反应Karl A.Scheidt (Org.Lett.2009,11,17,4010-4013); 硫醇对具有环外共轭烯结构的异黄酮类化合物的不对称加成反应Qi-Lin Zhou (Org.Lett.2019,21,23,9391-9395); 水杨醛对炔烃的氢酰化反应串联分子内的氧杂迈克尔加成反应Levi M.Stanley (Org.Lett.2015,17,3276-3279), 等等。

[0007] 这些不对称加氢反应因为其高反应活性、高选择性、高对应选择性、清洁、原子经济性等优点而广泛被研究。对于具有环内共轭的异黄酮类化合物的不对称还原已有报道, 而具有环外共轭的异黄酮类化合物生成手性二氢异黄酮化合物的制备方法尚且没有。

发明内容

[0008] 为了解决上述问题, 本发明的第一方面提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 包括以下步骤: 将具有如式1所示结构的化合物在手性催化剂作用下, 经过加氢还原反应, 即得手性二氢异黄酮化合物;



[0010] 其中R₁、R₂分别独立地选自氢原子、烷基、芳基、烷氧基、酯基、硝基、卤素、氰基、杂环取代基中的一种;

[0011] 所述手性催化剂的制备原料包括手性配体和金属化合物。

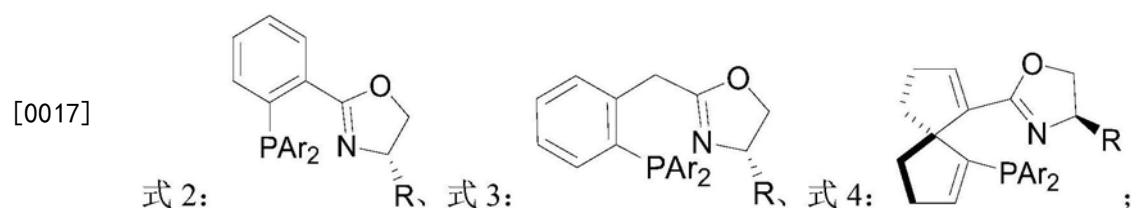
[0012] 作为一种优选的技术方案, 所述金属化合物为含铱化合物和/或含铑化合物。

[0013] 作为一种优选的技术方案, 所述含铱化合物选自[Ir(COD)Cl]₂、[Ir(COD)₂]X、Ir(ethylene)₂(acac)、[Ir(η²-ethylene)₂Cl]₂中的一种或多种的混合; 其中X为一价阴离子。

[0014] 作为一种优选的技术方案, 所述一价阴离子选自BF₄⁻、ClO₄⁻、SbF₆⁻、PF₆⁻、OTf⁻、B(Y)₄⁻中的一种或多种的混合; 其中Y为二(三氟甲基)苯或氟苯。

[0015] 作为一种优选的技术方案, 所述含铑化合物为[Rh(acac)(CO)]₂。

[0016] 作为一种优选的技术方案, 所述手性配体选自式2、式3、式4中的一种,



[0018] 其中Ar选自苯基、4-甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、4-甲氧基-3,5-二叔丁基苯基中的一种, R选自异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基、苄基中的一种。

[0019] 作为一种优选的技术方案, 所述加氢还原反应在溶剂中进行; 所述溶剂选自1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷中的一种或多种的混合。

[0020] 作为一种优选的技术方案, 所述加氢还原反应在-40~120℃下进行。

[0021] 作为一种优选的技术方案, 所述加氢还原反应在2~100bar压力下进行。

[0022] 本发明的第二方面提供了一种手性二氢异黄酮化合物, 其是根据如上所述的制备方法制备得到的。

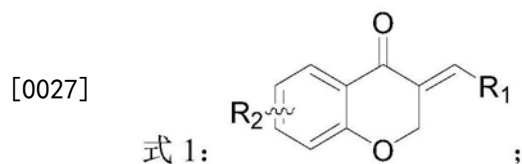
[0023] 有益效果：本发明提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法，采用特定的催化剂，以环外共轭的化合物为底物制备得到了手性二氢异黄酮化合物，该方法简便易行，适于大规模的工业生产，具有推广价值。

具体实施方式

[0024] 结合以下本发明的优选实施方法的详述以及包括的实施例可进一步地理解本发明的内容。除非另有说明，本文中使用的所有技术及科学术语均具有与本申请所属领域普通技术人员的通常理解相同的含义。如果现有技术中披露的具体术语的定义与本申请中提供的任何定义不一致，则以本申请中提供的术语定义为准。

[0025] 在本文中使用的，除非上下文中明确地另有指示，否则没有限定单复数形式的特征也意在包括复数形式的特征。还应理解的是，如本文所用术语“由…制备”与“包含”同义，“包括”、“包括有”、“具有”、“包含”和/或“包含有”，当在本说明书中使用时表示所陈述的组合物、步骤、方法、制品或装置，但不排除存在或添加一个或多个其它组合物、步骤、方法、制品或装置。此外，当描述本申请的实施方式时，使用“优选的”、“优选地”、“更优选的”等是指，在某些情况下可提供某些有益效果的本发明实施方案。然而，在相同的情况下或其他情况下，其他实施方案也可能是优选的。除此之外，对一个或多个优选实施方案的表述并不暗示其他实施方案不可用，也并非旨在将其他实施方案排除在本发明的范围之外。

[0026] 为了解决上述问题，本发明的第一方面提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法，包括以下步骤：将具有如式1所示结构的化合物在手性催化剂作用下，经过加氢还原反应，即得手性二氢异黄酮化合物；



[0028] 其中R₁、R₂分别独立地选自氢原子、烷基、芳基、烷氧基、酯基、硝基、卤素、氰基、杂环取代基中的一种。

[0029] 本文中的术语“加氢还原反应”是指反应物与氢气作用，将不饱和键转化为饱和键的反应。

[0030] 式1所示结构中羰基与碳碳双键组成了环外共轭结构，其中的碳碳双键被氢气还原，即可制备得到二氢异黄酮化合物。

[0031] 在一些优选的实施方式中，所述R₁选自氢原子、烷基、芳基中的一种；进一步优选的，所述R₁为芳基。

[0032] 在一些优选的实施方式中，所述R₂选自氢原子、烷基、杂环取代基中的一种。

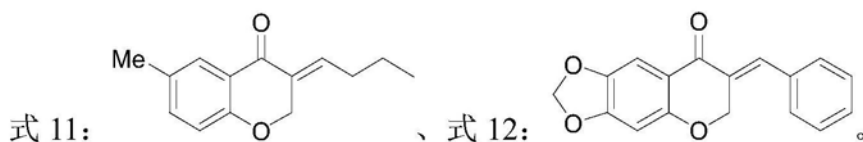
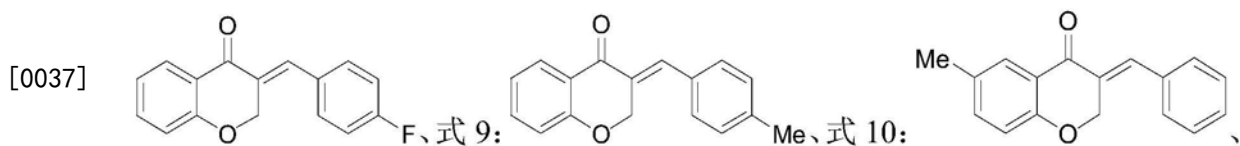
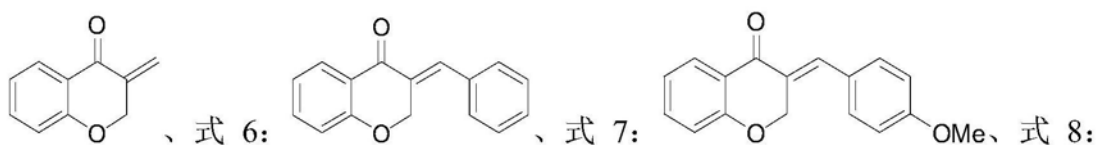
[0033] 作为烷基，可举例甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。

[0034] 本申请中的芳基为取代芳基或未取代芳基，在一些优选的实施方式中，所述芳基选自苯基、4-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3-甲氧苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-甲苯基、3-甲苯基、2-甲苯基、4-乙苯基、3-乙苯基、2-乙苯基中的一种；进一步优选的，所述芳基选自苯基、4-甲氧苯基、4-氟苯基、4-甲苯基中的一种。

[0035] 作为杂环取代基，可举例1,3-二恶茂、呋喃、四氢呋喃、环氧乙烷、环氧丙烷、吡喃、

吡啶、咪唑、吡咯等。

[0036] 作为具有如式1所示结构的化合物的实例,可举例式5~式12,式5:



[0038] 在一些优选的实施方式中,所述手性催化剂的制备原料包括手性配体和金属化合物。

[0039] 本文中的术语“手性”是指一个物体不能与其镜像相重合。

[0040] 本文中的术语“手性催化剂”为手性配体与金属离子组成的金属络合物。

[0041] 在一些优选的实施方式中,所述金属化合物为含铱化合物和/或含铑化合物。

[0042] 在一些优选的实施方式中,所述含铱化合物选自 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{X}$ 、 $\text{Ir}(\text{ethylene})_2(\text{acac})$ 、 $[\text{Ir}(\eta^2\text{-ethylene})_2\text{Cl}]_2$ 中的一种或多种的混合;其中X为一价阴离子。

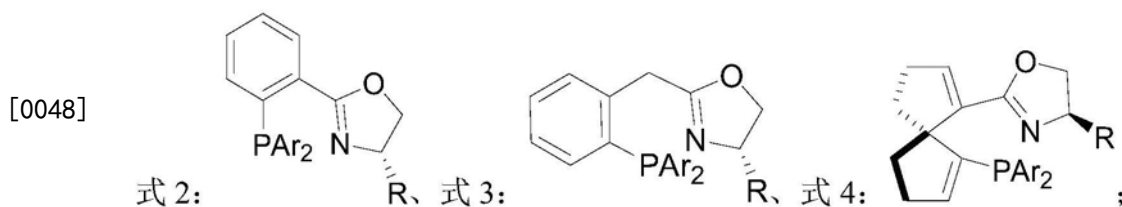
[0043] 上述化合物中的COD为1,5-环辛二烯,ethylene为乙烯,acac为乙酰丙酮;上述化合物中, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为双(1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体(CAS号:12112-67-3), $\text{Ir}(\text{ethylene})_2(\text{acac})$ 为二(乙烯)乙酰丙酮铱(I), $[\text{Ir}(\eta^2\text{-ethylene})_2\text{Cl}]_2$ 为二氯四(乙烯)二铱(I)(CAS号:39722-81-1)。

[0044] 在一些优选的实施方式中,所述一价阴离子选自 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 SbF_6^- 、 PF_6^- 、 OTf^- 、 $\text{B}(\text{Y})_4^-$ 中的一种或多种的混合;其中Y为二(三氟甲基)苯或氟苯。

[0045] 上述阴离子中, BF_4^- 为四氟化硼离子, ClO_4^- 为高氯酸根离子, SbF_6^- 为六氟化锑离子、 PF_6^- 为六氟化磷离子, OTf^- 为三氟甲磺酸离子, $\text{B}(\text{Y})_4^-$ 为四[3,5-二(三氟甲基)苯]硼离子(缩写为 BArF^-)或四(4-氟苯)硼离子。

[0046] 在一些优选的实施方式中,所述含铑化合物为 $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})]_2$ (二羰基乙酰丙酮铑(I),CAS号:14874-82-9)。

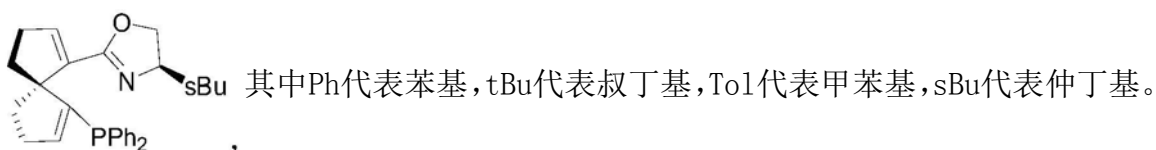
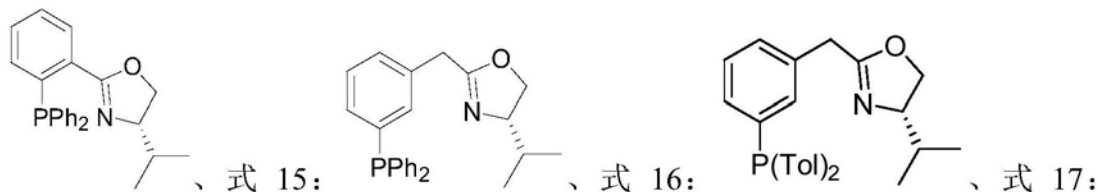
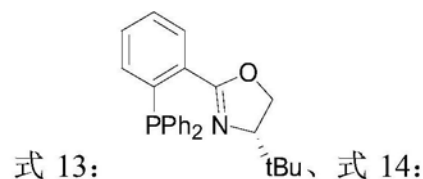
[0047] 在一些优选的实施方式中,所述手性配体选自式2、式3、式4中的一种,



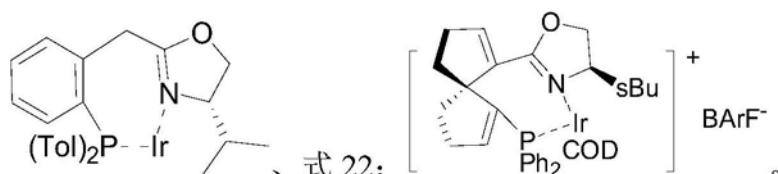
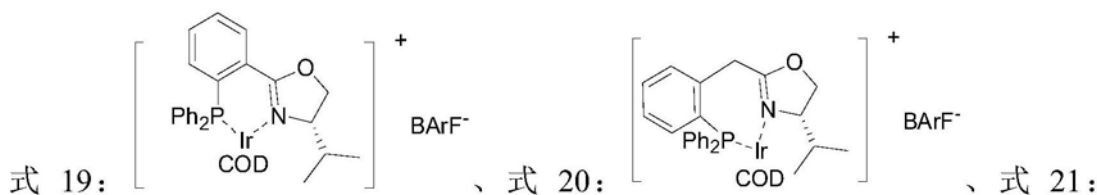
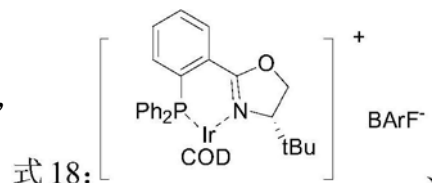
[0049] 其中Ar选自苯基、4-甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、4-甲氧基-3,5-二叔丁基苯基中的一种,R选自异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基、苄基中的一种。

[0050] 在一些优选的实施方式中,所述R选自异丙基、仲丁基、叔丁基中的一种。

[0051] 作为手性配体的实例,可举例式13~式17,



[0052] 作为手性催化剂的实例,可举例式18~式22,



[0053] 本申请中手性催化剂的制备方法包括以下步骤:在惰性气体保护下,将摩尔比1:1的手性配体与金属化合物加入适量溶剂中,常温反应2~4h,纯化,即得。

[0054] 以式18手性催化剂的制备方法为例,包括以下步骤:在充满氩气的手套箱中,将式13手性配体0.25mmol、[Ir(COD)Cl]₂(Ir的物质的量为0.25mmol)、NaBARF(0.375mmol,化学名:四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸钠,CAS号:79060-88-1)加入到带有磁力搅拌子的Schlenk管中,并加入3mL二氯甲烷,此反应在常温下反应3h,通过薄层色谱法确定无配体反应完全,催化剂经过柱层析色谱进一步纯化,流动相为二氯甲烷/石油醚。

[0055] 本文中的术语“薄层色谱法”,系将适宜的固定相涂布于玻璃板、塑料或铝基片上,成均匀薄层,待点样、展开后,根据比移值(Rf)与适宜的对照物按同法所得的色谱图的比移值(Rf)作对比,用以进行药品的鉴别、杂质检查或含量测定的方法。薄层色谱法是快速分离和定性分析少量物质的一种很重要的实验技术,也用于跟踪反应进程。本申请中薄层色谱法监控反应的具体方法可为本领域技术人员熟知的操作。

[0056] 本文中的术语“柱层析”是根据样品混合物中各组分在固定相和流动相中分配系

数不同,经多次反复分配将组分分离开来的技术。本申请中柱层析的具体方法可为本领域技术人员熟知的操作。

[0057] 发明人在仔细的研究中发现,铱元素和铑元素由于原子核对外层电子的束缚较弱,易缺失电子,其相应的络合物可作为亲电试剂催化加氢反应进行;手性配体同时具有氮和磷时,与金属的结合力增强,催化剂的性能更为稳定,且环状基团与支链烷基所带来的位阻使反应物更易与金属离子产生相互作用,反应速率明显加快,产率和产物纯度同样得到提高;此外手性配体与反应物结合形成具有手性的中间产物,氢只能从特定位置与反应物相互作用,使最终产物也具备手性。

[0058] 在一些优选的实施方式中,所述加氢还原反应在溶剂中进行;所述溶剂选自1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷中的一种或多种的混合。

[0059] 在一些优选的实施方式中,所述加氢还原反应在 $-40\sim 120^{\circ}\text{C}$ 下进行;进一步优选的,所述加氢还原反应在 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下进行;更进一步的,所述加氢还原反应在 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

[0060] 在一些优选的实施方式中,所述加氢还原反应在 $2\sim 100\text{bar}$ 压力下进行;进一步优选的,所述加氢还原反应在 $2\sim 50\text{bar}$ 压力下进行;更进一步的,所述加氢还原反应在 $2\sim 10\text{bar}$ 压力下进行。

[0061] 本申请中加氢还原反应的反应进度通过薄层色谱法进行监控,以判断反应终点,待反应完全后通过柱层析进行分离。

[0062] 在一些优选的实施方式中,所述柱层析中使用的硅胶目数为 $200\sim 300$ 目。

[0063] 在一些优选的实施方式中,所述柱层析中使用的流动相石油醚/乙酸乙酯,体积比为 $(2\sim 10):1$ 。

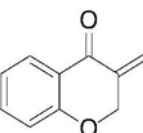
[0064] 本发明的第二方面提供了一种手性二氢异黄酮化合物,其是根据如上所述的制备方法制备得到的。

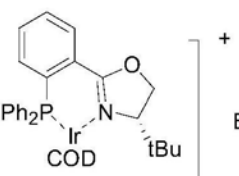
[0065] 实施例

[0066] 下面通过实施例对本发明进行具体描述。有必要在此指出的是,以下实施例只用于对本发明作进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,该领域的专业技术人员根据上述本发明的内容做出的一些非本质的改进和调整,仍属于本发明的保护范围。

[0067] 实施例1

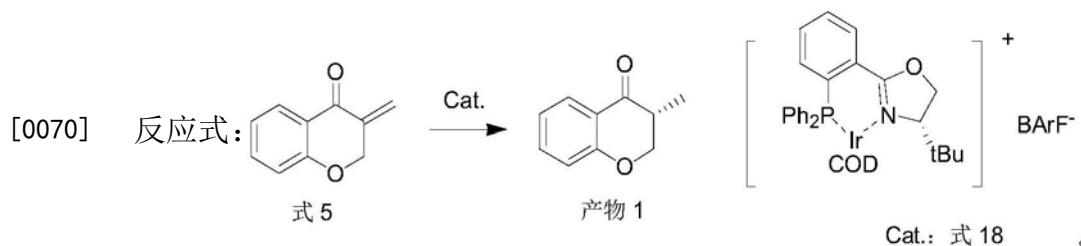
[0068] 实施例1提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0069] 在充满氩气的手套箱中,将式5:  ($0.25\text{mmol}, 1\text{equiv}$)、手性催化剂式

18:  $^{+} \text{BArF}^{-}$ (铱含量相当于底物的 $2.5\text{wt}\%$) 加入到 5mL 的反应试管中,并加

甲苯 1mL ,此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜,该反应釜用氢气置换三次,最后一次让压力充至 2bar ,封好反应管然后加热至 25°C 反应,通过薄层色谱法判断反应终点,待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为 200 目,流动相为石油醚:乙酸乙酯 $=6:1$,得到产物1。收率为

94%，对映选择性为98%。



[0071] 产物1的结构确证如下:

[0072] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, 1H, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.46 (ddd, 1H, $J=1.7, 7.2, 8.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.01 (dt, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, Ar-H), 6.96 (dd, 1H, $J=0.6, 8.3\text{Hz}$, Ar-H), 4.50 (dd, 1H, $J=5.2, 11.5\text{Hz}$, C-H), 4.15 (t, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, C-H), 2.83–2.90 (m, 1H, C-H), 1.22 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, C-H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 194.8, 161.7, 135.6, 127.3, 121.3, 120.5, 117.7, 72.2, 40.7, 10.6;

[0073] HRMS (ESI+): m/z (%) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 163.0754, found: 163.0753;

[0074] HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, hexane/ i -PrOH=95/5, flow rate=1.0mL/min) $t_1=8.8\text{min}$ (major), $t_2=10.4\text{min}$.

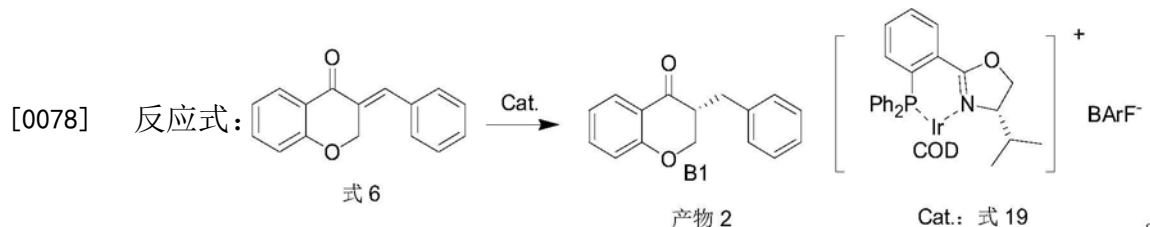
[0075] 实施例2

[0076] 实施例2提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0077] 在充满氩气的手套箱中,将式6: (0.25mmol, 1equiv)、手性催化

剂式19: (铱含量相当于底物的2.5wt%) 加入到5mL的反应试管

中,并加甲苯1mL,此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜,该反应釜用氢气置换三次,最后一次让压力充至2bar,封好反应管然后加热至25℃反应,通过薄层色谱法判断反应终点,待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为200目,流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1,得到产物2。收率为92%,对映选择性为96%。



[0079] 产物2的结构确证如下:

[0080] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, 1H, $J=1.4, 7.7\text{Hz}$, Ar-H), 7.49 (ddd, 1H, $J=1.7, 7.2, 8.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.32–7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.04 (dt, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, Ar-H), 6.97 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, Ar-H), 4.38 (dd, 1H, $J=4.3, 11.5\text{Hz}$, C-H), 4.18 (dd, 1H, $J=8.3, 11.5\text{Hz}$, C-H), 3.30 (dd, 1H, $J=4.6, 14.1\text{Hz}$, C-H), 2.91–2.96 (m, 1H, C-H), 2.72

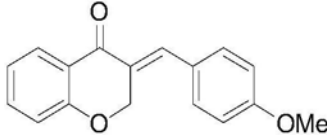
(dd, 1H, $J=10.3, 13.8\text{Hz}$, C-H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 193.8, 161.5, 138.2, 135.9, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.5, 126.6, 121.4, 120.5, 117.8, 69.4, 47.6, 32.4;

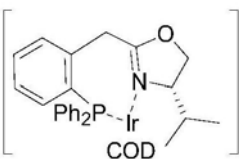
[0081] HRMS (ESI^+): m/z (%) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 239.1067, found: 239.1065;

[0082] HPLC (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/ i -PrOH=150/1, flow rate=1.0mL/min) $t_1=26.4\text{min}$, $t_2=29.0\text{min}$ (major).

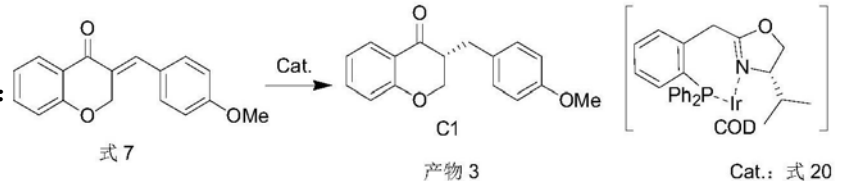
[0083] 实施例3

[0084] 实施例3提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 包括以下步骤:

[0085] 在充满氩气的手套箱中, 将式7:  (0.25mmol, 1equiv)、手性

催化剂式20:  $^+$ BArF^- (铱含量相当于底物的2.5wt%) 加入到5mL的反应试

管中, 并加甲苯1mL, 此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜, 该反应釜用氢气置换三次, 最后一次让压力充至2bar, 封好反应管然后加热至25℃反应, 通过薄层色谱法判断反应终点, 待反应完全通过柱层析分离, 硅胶为200目, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=6:1, 得到产物3。收率为96%, 对映选择性为98%。

[0086] 反应式: 
式7 $\xrightarrow{\text{Cat.}}$ 产物3
Cat.: 式20。

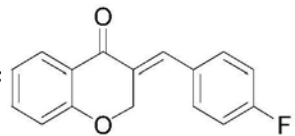
[0087] 产物3的结构确证如下:

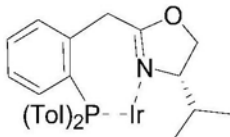
[0088] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J=14.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J=15.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.07 (m, 2H), 7.07-6.71 (m, 4H), 4.35-3.99 (m, 2H), 3.92-3.60 (m, 4H), 3.00 (dd, $J=24.8, 15.5\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=24.8, 15.5\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 194.79 (s), 160.31 (s), 159.28 (s), 135.49 (s), 131.57 (s), 129.78 (s), 127.77 (s), 121.62 (s), 121.33 (s), 116.44 (s), 114.74 (s), 70.22 (s), 56.08 (s), 44.81 (s), 33.57 (s);

[0089] HRMS (ESI^+): m/z (%) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 268.1101, found: 268.1101.

[0090] 实施例4

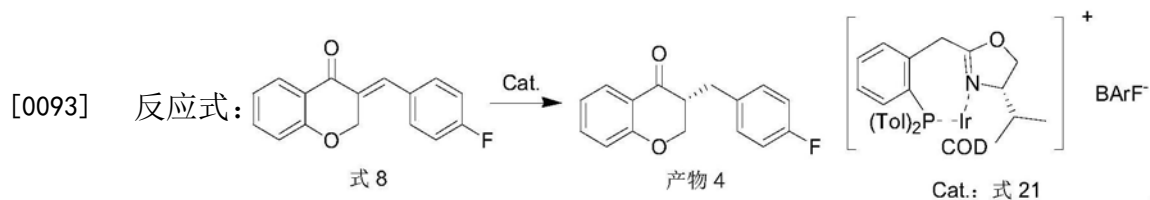
[0091] 实施例4提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法, 包括以下步骤:

[0092] 在充满氩气的手套箱中, 将式8:  (0.25mmol, 1equiv)、手性催

化剂式21:  (铱含量相当于底物的2.5wt%) 加入到5mL的反应试管中, 并加

甲苯1mL, 此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜, 该反应釜用氢气置换三次, 最后一次让

压力充至2bar,封好反应管然后加热至40℃反应,通过薄层色谱法判断反应终点,待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为200目,流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1,得到产物4。收率为96%,对映选择性为97%。



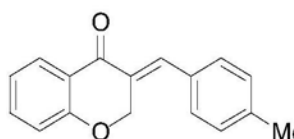
[0094] 产物4的结构确证如下:

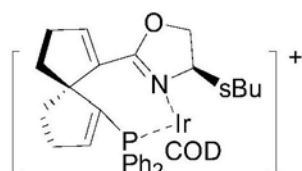
[0095] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J=14.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J=15.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.07 (m, 4H), 7.07-6.80 (m, 2H), 4.11 (ddd, $J=38.4, 26.1, 14.0\text{Hz}$, 2H), 3.82 (dd, $J=24.2, 13.9\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=24.7, 13.7\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=24.8, 13.8\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 194.79 (s), 163.53 (s), 161.51 (s), 160.31 (s), 135.49 (s), 134.96 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 130.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$), 127.77 (s), 121.62 (s), 121.33 (s), 116.44 (s), 115.96 (s), 115.80 (s), 70.22 (s), 44.81 (s), 33.57 (s). ^{19}F NMR (472MHz, Chloroform) δ -115.50 (s);

[0096] HRMS (ESI $^+$): m/z (%) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 256.0900, found: 256.0903.

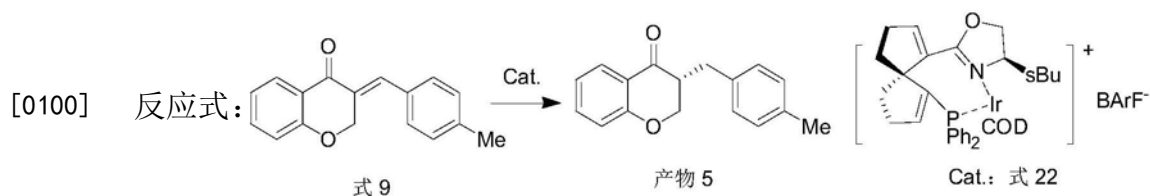
[0097] 实施例5

[0098] 实施例5提供了一种手性二氢异黄酮化物的制备方法,包括以下步骤:

[0099] 在充满氩气的手套箱中,将式9:  (0.25mmol, 1equiv)、手性

催化剂式22:  (铱含量相当于底物的2.5wt%) 加入到5mL的反应

试管中,并加甲苯1mL,此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜,该反应釜用氢气置换三次,最后一次让压力充至2bar,封好反应管然后加热至40℃反应,通过薄层色谱法判断反应终点,待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为200目,流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1,得到产物5。收率为97%,对映选择性为99%。



[0101] 产物5的结构确证如下:

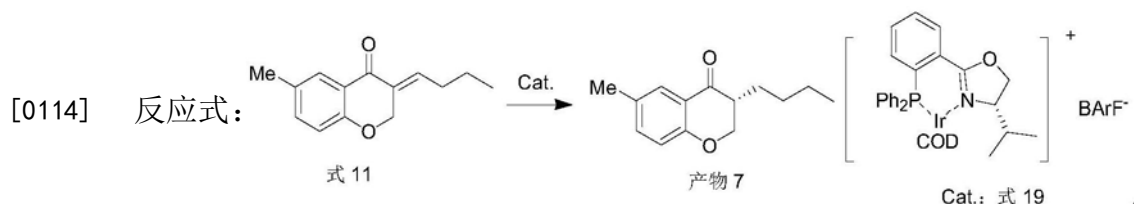
[0102] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J=14.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J=15.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-6.74 (m, 6H), 4.35-3.97 (m, 2H), 3.82 (dd, $J=24.2, 14.0\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=24.8, 15.2\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=24.8, 15.3\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 194.79 (s), 160.31 (s), 136.54 (s), 135.49 (s), 135.24 (s), 129.67 (s), 129.06 (s), 127.77

[0105] 实施例6提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0112] 实施例7提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

13

待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为200目,流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1,得到产物7。收率为94%,对映选择性为98%。



[0115] 产物7的结构确证如下:

[0116] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=15.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=24.5, 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J=24.6, 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.69 (p, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.45-1.18 (m, 4H), 0.89 (t, $J=12.7\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 196.95 (s), 160.22 (s), 137.61 (s), 130.25 (s), 127.23 (s), 119.91 (s), 116.95 (s), 70.07 (s), 44.47 (s), 32.21 (s), 30.17 (s), 23.62 (s), 21.21 (s), 14.00 (s);

[0117] HRMS (ESI^+): m/z (%) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 218.1307, found: 218.1309.

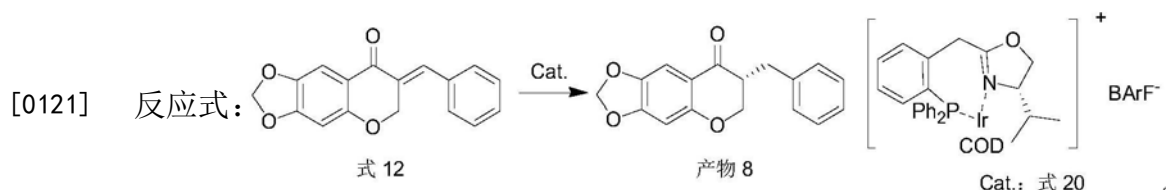
[0118] 实施例8

[0119] 实施例8提供了一种手性二氢异黄酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0120] 在充满氩气的手套箱中,将式12: (0.25mmol, 1equiv)、手性

催化剂式20: BARF^- (铱含量相当于底物的2.5wt%) 加入到5mL的反应试

管中,并加甲苯1mL,此管被装入一充满氩气的不锈钢反应釜,该反应釜用氢气置换三次,最后一次让压力充至2bar,封好反应管然后加热至25℃反应,通过薄层色谱法判断反应终点,待反应完全通过柱层析进分离,硅胶为200目,流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1,得到产物8。收率为90%,对映选择性为98%。



[0122] 产物8的结构确证如下:

[0123] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.19 (dt, $J=8.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.17 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=12.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J=12.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=12.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=12.4, 7.7\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 197.08 (s), 154.92 (s), 150.22 (s), 146.28 (s), 139.00 (s), 129.07 (d, $J=3.7\text{Hz}$), 126.80 (s), 116.61 (s), 106.98 (s), 101.66 (s), 96.25 (s), 68.93 (s), 46.76 (s), 34.08 (s);

[0124] HRMS (ESI⁺):m/z (%) calcd for C₁₇H₁₅O₄ ([M+H]⁺):282.0892, found:282.0893.

[0125] 根据实施例1~8可以得知,本发明提供的一种手性二氢异黄酮的制备方法采用特定的催化剂,以环外共轭的化合物为底物制备得到了手性二氢异黄酮化合物,该方法简便易行,适于大规模的工业生产,具有推广价值。

[0126] 前述的实例仅是说明性的,用于解释本发明所述方法的一些特征。所附的权利要求旨在要求可以设想的尽可能广的范围,且本文所呈现的实施例仅是根据所有可能的实施例的组的选择的实施的说明。因此,申请人的用意是所附的权利要求不被说明本发明的特征的示例的选择限制。在权利要求中所用的一些数值范围也包括了在其之内的子范围,这些范围中的变化也应在可能的情况下解释为被所附的权利要求覆盖。