



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103641808 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201310533995. 3

(22) 申请日 2006. 08. 01

(30) 优先权数据

11/194, 280 2005. 08. 01 US

(62) 分案原申请数据

200680036577. 1 2006. 08. 01

(73) 专利权人 美国基林德斯公司

地址 美国俄亥俄

专利权人 儿童医院医疗中心

(72) 发明人 K·D·R·塞特查尔 V·D·索罗金

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 311/58(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1340048 A, 2002. 03. 13,

WO 2004056349 A2, 2004. 07. 08,

CN 1340048 A, 2002. 03. 13,

Andreas Pfaltz, 等. Iridium-Catalyzed

Enantioselective Hydrogenation of Olefins.
《Adv. Synth. Catal. 》. 2003, 第 345 卷 (第 1-2
期),

审查员 原静

权利要求书2页 说明书18页 附图18页

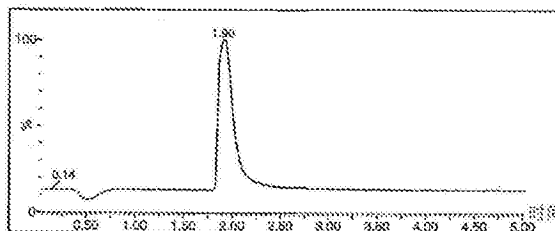
(54) 发明名称

色烯的对映选择性氢化方法

(57) 摘要

在具有手性配体的 Ir 催化剂的存在下, 通过不对称氢化色烯化合物来制备对映体色烷的方法。所述方法包括对映体雌马酚的对映选择性制备。优选的 Ir 催化剂具有手性膦噁唑啉配体。可以获得具有高立体有择性纯度的对映体色烷。

LC 踪迹-S-雌马酚



1. 对映选择性地制备 S-雌马酚的方法,所述方法包括如下步骤:

a) 提供选自下列的色烯:



其中 Z 为 H 或 PG, 且 PG 为羟基保护基团; 和

b) 在 ((4R, 5R)-(-)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基次亚膦酸酯-(1,5-COD)-铈(I)四-(3,5-双-三氟甲基)-苯基硼酸酯的存在下氢化所述色烯以形成 S-雌马酚。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在 0-150psig、在 5℃ 至室温的温度下、使用二烷基二卤化物作为溶剂进行所述氢化步骤。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 ((4R, 5R)-(-)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基次亚膦酸酯-(1,5-COD)-铈(I)四-(3,5-双-三氟甲基)-苯基硼酸酯相对于所述色烯的浓度为 0.1 至 5mol%。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述受保护的色烯通过色满-醇化合物脱水制备。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中所述色满-醇通过还原色满-酮或色烯-酮制备。

6. 对映选择性地制备 S-雌马酚的方法, 所述方法包括如下步骤:

1) 将 3-苯基-色烯-4-酮还原为 3-苯基-色满-4-酮;

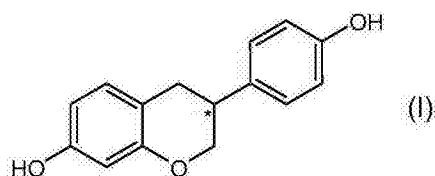
2) 将所述 3-苯基-色满-4-酮还原为 3-苯基-色满-4-醇;

3) 将所述 3-苯基-色满-4-醇脱水成 3-苯基-色烯, 所述 3-苯基-色烯选自 3-苯基-3,4-色烯和 3-苯基-2,3-色烯; 和

4) 在 ((4R, 5R)-(-)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基次亚膦酸酯-(1,5-COD)-铈(I)四-(3,5-双-三氟甲基)-苯基硼酸酯的存在下氢化所述 3-苯基-色烯以形成 S-雌马酚。

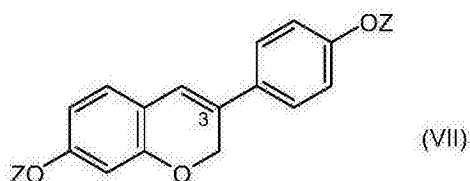
7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述 3-苯基-色烯-4-酮选自黄豆苷元、芒柄花黄素及它们的混合物。

8. 对映选择性地制备式 I 的雌马酚的方法:



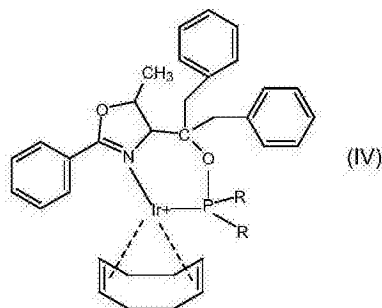
其中 * 是指手性中心, 所述方法包括:

(a) 提供式 VII 的受保护化合物:

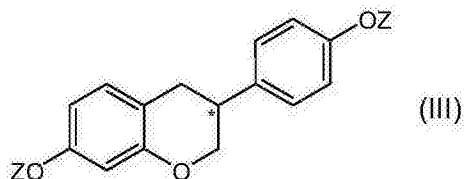


其中 Z 为羟基保护基团；

(b) 在式 IV 的手性膦噁唑啉配体催化剂存在下氢化所述式 VII 的化合物：



其中 R 为烷基、芳基、苯基、烷基芳基或芳基烷基，以形成式 III 的对映体雌马酚：



其中 * 是指手性中心且其中 Z 为羟基保护基团；和

(c) 去保护式 III 的对映体雌马酚以制备式 I 的对映体雌马酚，

其中所述式 I 的对映体雌马酚为 S- 对映体，且所述手性膦噁唑啉配体催化剂为 (4R, 5R) 对映体。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中 Z 为  烷基。

10. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述手性配体催化剂具有四-(3, 5- 双-三氟甲基)-苯基硼酸酯的抗衡离子。

色烯的对映选择性氢化方法

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 8 月 1 日的第 200680036577.1 号发明名称为“色烯的对映选择性氢化方法”的中国专利申请的分案申请。

背景技术

[0002] 异黄酮及其许多衍生物具有广泛的重要生物学性质,包括雌激素作用。在大豆中发现的异类黄酮(isoflavanoid),例如染料木黄酮和黄豆苷元作为可能有效治疗激素依赖性症状和疾病的膳食植物雌激素也引起了兴趣。在检验大豆异黄酮(通常称为植物雌激素)的雌激素活性的影响时,不仅需要考虑摄入的异黄酮及其结合物,而且还需要考虑在体内可能由其产生的生物学活性代谢物。大豆中的异黄酮黄豆苷元可以被转化为相应的色烷(chromane)S-(-)雌马酚,该化合物具有高于其前体的雌激素活性(参见 K. D. R. Setchell, N. M. Brown, E. Lydeking-Olsen. J. Nutrition, 2002, 132/12, pp3577-3584)。这种还原代谢转化是在被称为“雌马酚制造者”(equol producer)的一部分人群中发现的产生雌马酚肠微生物群落(gut microflora)作用的结果。1932 年首次从妊娠母马的尿中分离并随后在羊血浆中鉴定了雌马酚(源自红苜蓿种中发现的芒柄花黄素(formononetin))。1982 年首次在人尿中鉴定了它。雌马酚是手性中心,因此可以存在两种对映体形式。近期确定 S-(-)雌马酚是由人摄入的异黄酮通过代谢还原产生的对映体(参见 Setchell KDR, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D, Wolfe B, Nechemias L-Z, Brown N, Baraldi G, Lund TD, Handa RJ, Heubi JE)。雌激素受体- β 的潜在配体 S-雌马酚是由肠道细菌群落产生的大豆异黄酮代谢物的唯一的对映体形式(American Journal of Clinical Nutrition 2005;81:1072-1079)。

[0003] 已公开了基于黄豆苷元的转移氢化来制备外消旋(±)雌马酚(7-羟基-3-(4'-羟基苯基)-色满)的简便方法(K. Wahala, J. K. Koskimies, M. Mesilaakso, A. K. Salakka, T. K. Leino, H. Adlercreutz. J. Org. Chem., 1997, v62, p7690-7693),以及最近 J. A. Katzenellenbogen 等(Bioorganic&Medicinal Chem., 2004, 12, pp1559-1567)。已知通过使用 β -环糊精柱手性色谱解析(±)雌马酚来从外消旋混合物中分离对映体 S-和 R-雌马酚的步骤(参见 PCT 公开 W003/23056, 公开于 2004 年 1 月 29 日, 纳入本文作为参考)。然而,该方法具有某些生产率的限制,可能不适于制备商业量的对映选择性雌马酚。

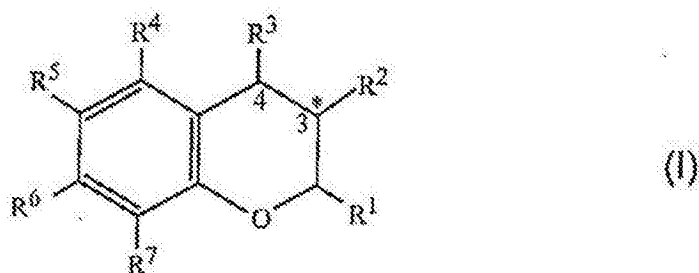
[0004] 因此,仍需要开发成本有效的方法来合成商业量的对映选择性雌马酚和相关的对映选择性色烷。

发明内容

[0005] 本发明涉及以高纯度和产率合成对映选择性雌马酚的方法。本发明通过未官能化的环烯,特别是色烯的对映选择性氢化来实现。

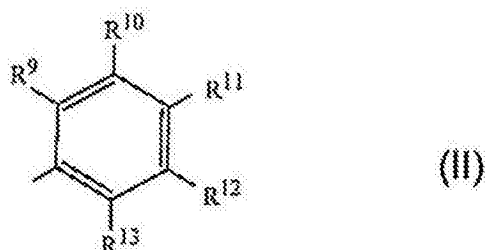
[0006] 本发明还涉及对映选择性地制备对映体色烷(化合物(I))的方法:

[0007]



[0008] 其中每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地选自 H、OH、苯基、芳基、烷基、烷基芳基、芳基烷基、 OR^8 、 $OC(O)R^8$ 、 $OS(O)R^8$ 、硫代、烷硫基、缩硫醛、烷基缩硫醛、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基和卤素，其中 R^8 为烷基和烷基芳基； R^1 、 R^2 、和 R^3 独立地选自 $-R^4$ 和

[0009]

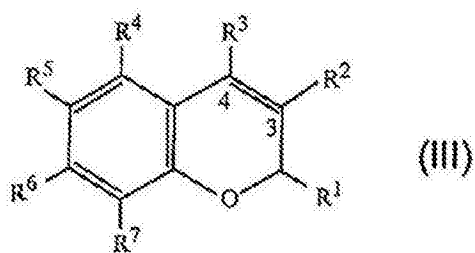


[0010] 其中每个 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、和 R^{13} 独立地选自 H 和 R^4 ；

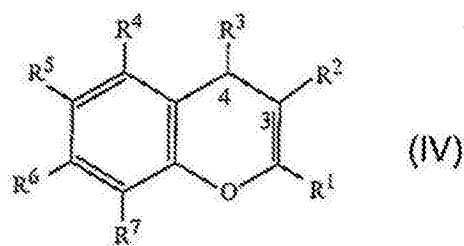
[0011] 所述方法包括如下步骤：

[0012] 1) 提供选自下列的色烯化合物：

[0013]

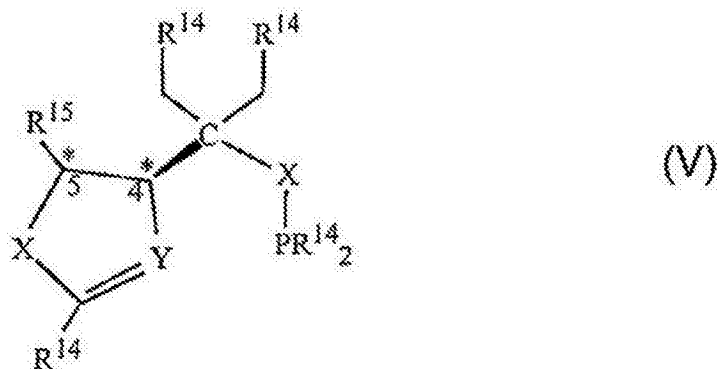


和



[0014] 2) 在具有如化合物 (V) 所示手性配体的 Ir 催化剂的存在下氢化所述色烯以形成色烷：

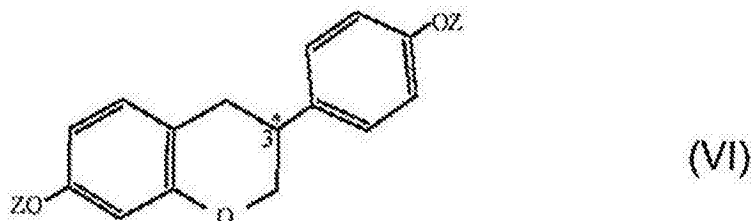
[0015]



[0016] 其中每个 Y 和 X 独立地选自 S、O 和 N，每个 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自烷基、芳基、苯基、烷基芳基、和芳基烷基。

[0017] 本发明还涉及对映选择性地制备对映体雌马酚或（化合物 (VI)）的方法：

[0018]

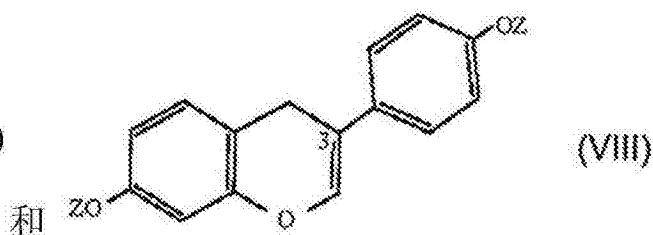
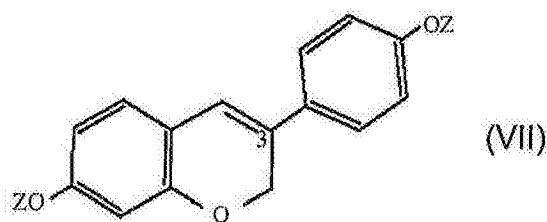


[0019] 其中 Z 为 H 或 PG, 其中 PG 为羟基保护基团;

[0020] 所述方法包括如下步骤:

[0021] 1) 提供选自下列的 3- 苯基色烯化合物:

[0022]



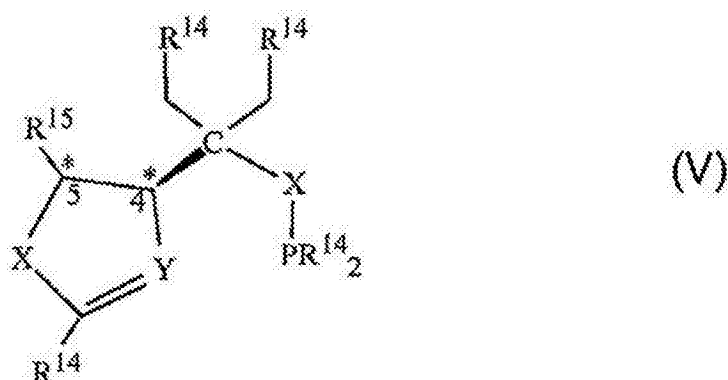
和

;

[0023] 和

[0024] 2) 在具有如化合物 (V) 所示手性配体的 Ir 催化剂的存在下氢化所述 3- 苯基色烯以形成对映体雌马酚:

[0025]



[0026] 其中每个 Y 和 X 独立地选自 S、O 和 N, 每个 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自烷基、芳基、苯基、烷基芳基、和芳基烷基。当 3- 苯基色烯化合物受保护时 (X 为 PG), 则可以任选地将受保护的对映体雌马酚化合物 (VI) 转化 (例如通过酸化) 为对映体雌马酚及其类似物。

[0027] 本发明还涉及对映选择性地制备对映体雌马酚及其类似物的方法, 所述方法包括如下步骤: 1) 将 3- 苯基色烯 -4- 酮还原为其相应的色满 -4- 酮; 2) 将所述色满 -4- 酮还原为相应的色满 -4- 醇; 3) 将所述色满 -4- 醇脱水成选自 3- 苯基 -3, 4- 色烯和 3- 苯基 -2, 3- 色烯的相应色烯; 和 4) 在具有化合物 (V) 的手性配体的 Ir 催化剂的存在下氢化所述色烯, 以形成对映体雌马酚及其类似物。

[0028] 本发明还涉及对映选择性色满的合成, 包括包含 ^{13}C 、 ^{18}O 、或 ^2H 的稳定同位素原子的对映体雌马酚, 其中在制备中间体色烯或对映选择性色满的中间步骤之一中引入所述原子。

附图说明

[0029] 图 1A、1B、1C 和 1D 分别显示本发明双 -MOM 黄豆苷元中间产物的气相色谱 - 质谱 (GC-MS) 踪迹和图谱, 以及液相色谱 - 质谱 (LC-MS) 踪迹和图谱。

[0030] 图 2A、2B、2C 和 2D 分别显示本发明色满 -4- 酮中间产物的 GC-MS 踪迹和图谱, 以及 LC-MS 踪迹和图谱。

[0031] 图 3A、3B、3C 和 3D 分别显示本发明色满 - 醇产物中间产物 (脱水) 的 GC-MS 踪迹和图谱, 以及 LC-MS 踪迹和图谱。

[0032] 图 4A、4B、4C 和 4D 分别显示本发明双 -MOM- 脱氢雌马酚 (dehydroequol) 中间产物 / 产物的 GC-MS 踪迹和图谱, 以及 LC-MS 踪迹和图谱。

[0033] 图 5A、5B、5C 和 5D 分别显示本发明 MOM 保护的 S- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱, 以及 LC-MS 踪迹和图谱。

[0034] 图 6A 和 6B 分别显示本发明 S- 雌马酚产物的 LC-MS 踪迹和图谱。

[0035] 图 7A、7B、7C 和 7D 分别显示本发明 MOM 保护的 R- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱, 以及 LC-MS 踪迹和图谱。

[0036] 图 8A 和 8B 分别显示本发明 R- 雌马酚产物的 LC-MS 踪迹和图谱。

[0037] 图 9A 和 9B 分别显示本发明 TMS- 衍生化 S- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱。

[0038] 图 9C 和 9D 分别显示本发明 TBDMS- 衍生化 S- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱。

[0039] 图 10A 和 10B 分别显示本发明 TMS- 衍生化 R- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱。

[0040] 图 10C 和 10D 分别显示本发明 TBDMS- 衍生化 R- 雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和图谱。

具体实施方式

[0041] 定义:

[0042] 术语“对映选择性”指相对于另一种对映体优先产生一种对映体的化学反应, 即其产生的反应产物中一种对映体——通常为期望的对映体——在反应产物中为至少 10% 对映体过量 (ee)。

[0043] “任选的”或“任选地”指随后所述的情况可能发生或可能不发生, 从而该描述包括其中所述情况发生的情况和所述情况不发生的情况。例如, 短语“任选地取代”指给定的原子上可能存在或可能不存在非氢取代基, 因此该描述包括其中存在非氢取代基的结构和其中不存在非氢取代基的结构。

[0044] 色烯的对映选择性氢化

[0045] 本发明的实施方案提供了制备具有包含在杂环内的手性碳原子并具有立体有择 (stereospecific) 构型的色烷或取代的色烷的方法。所得色烷化合物的一般结构由本文前述化合物 (I) 表示。

[0046] 色烷化合物 (I) 例示用 R^2 在环的 C-3 碳位取代色烷, 从而只有 C-3 碳具有手性。在这种情况下, 当 R^2 为非氢取代基并且只有 C-3 碳具有手性时, 则 R^1 和 R^3 为 H。所合成的化合物 (I) 在其手性中心 (C-3 碳位) 的立体有择构型可以由铈催化剂的手性配体的立体有择构型以及任何非氢取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 的类型和分子量确定, 所述立体有择构型在催化剂配体中通常具有至少一个, 更通常具有两个, 或更多个手性碳中心。

[0047] 用于手性选择性氢化的起始化合物是选自本文上述化合物 (III) 和 (IV) 的相应

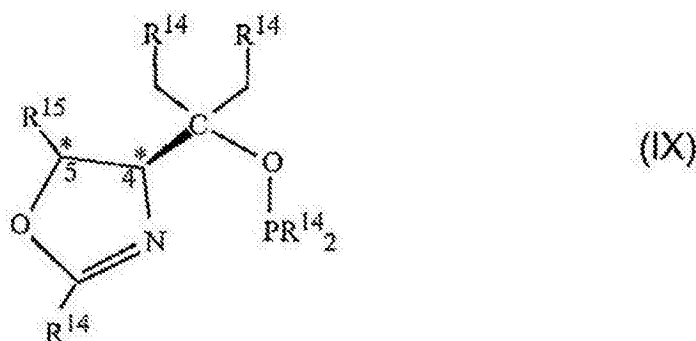
色烯。

[0048] 或者,可以在C-4位(R^3)或在C-2位(R^1)用非氢取代基取代所述色烯化合物(III)或(IV),从而选择性地分别在C-4位或C-2位提供手性。当 R^1 为非氢取代基并且只有C-2碳具有手性时,则 R^2 和 R^3 为H;当 R^3 为非氢取代基并且只有C-4碳具有手性时,则 R^1 和 R^2 为H。

[0049] 所选择的手性催化剂体系包括包含本文前面化合物(V)所示的手性配体的对映选择性铱催化剂。

[0050] 更典型的铱基催化剂包含化合物(IX)的手性磷-噁唑啉配体,其中 R^{14} 和 R^{15} 如前面所定义:

[0051]



[0052] 使用其中 R^{14} 为苯基并且 R^{15} 为甲基的优选配体化合物。

[0053] 在噁唑啉环中具有(4S, 5S)构型的磷-噁唑啉配体可以通过纳入本文作为参考的Theonine-Derived Phosphinite-Oxazoline Ligands for the Ir-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation, Adv. Synth. Catal., 2002, 344, pg. 40-44 (Menges and Pfaltz)中所述的方法由起始物料L-苏氨酸(2S, 3R)合成,也可以获自Strem Chemical, Newburyport, MA。在噁唑啉环中具有(4R, 5R)构型的磷-噁唑啉配体可以通过Menges和Pfaltz法合成,其中用D-苏氨酸(2R, 3S)代替所述起始物料L-苏氨酸。

[0054] 该方法显示出高度的立体有择性,通常形成对映体过量(ee)为至少10%,更通常为至少50%,更通常为至少90%,甚至更通常为至少95%,和高至100%,更通常为高至99.5%,更通常为高至99%的对映体色烯。

[0055] 在色烯化合物(III)或(IV)氢化之前,可以用羟基保护基团PG保护任何为羟基的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、或 R^7 。通过在二异丙基乙基胺的存在下将早期的色烯前体如黄豆苷元与甲氧基甲基氯(methoxy methylchloride)回流来使用典型的保护基团甲氧基甲基(-MOM)。在本发明的其它实施方案中,可以将具有未保护的羟基取代基的色烯不对称地氢化,通常是在改善未保护的色烯的溶解度的极性溶剂中进行,所述溶剂例如,但不限于乙酸乙酯、甲醇、THF、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)和乙酸。

[0056] 在氢化后,可以通过酸化(例如通过过量的HCl的甲醇溶液,在0°C-室温下2小时)除去保护基团。可以使用保护基团的释放速率不同的其它酸性水解试剂(例如乙酸TFA)。此步骤也称为化合物的去保护。

[0057] 色烯的氢化在极性溶剂(通常为二氯甲烷)中,在压力通常高至200psig的氢气中,在环境温度或更高的温度下进行。在催化剂浓度相对于色烯为至少约0.1mol%、更通常为至少约0.5-2mol%、更通常为高至约5mol%时,反应迅速进行(在几分钟内)。

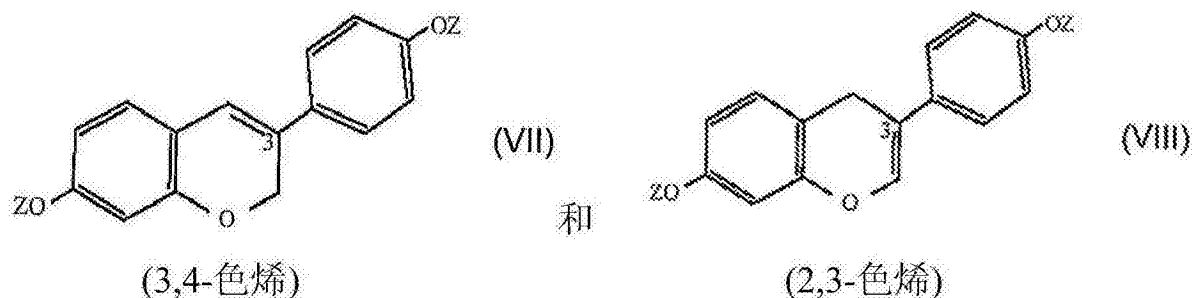
[0058] 在对映选择性氢化后,可以通过硅胶塞过滤器色谱法,通过本领域技术人员熟知的步骤将所得的对映体色烷从溶剂、反应物和催化剂中分离并纯化。可以通过¹H和¹³C NMR 分析以及质谱与联用的色谱证实产物的结构。可以通过光学二向色性 (optical dichroism) 证实产物的立体有择性。

[0059] 3- 苯基色烯的对映体有择性氢化以制备对映体雌马酚

[0060] 在本发明的另一个实施方案中,该方法用于制备对映体雌马酚 (7- 羟基-3-(4'- 羟基苯基)- 色满)。

[0061] 用于手性选择性氢化的起始化合物是选自下列的相应受保护或未保护的 3- 苯基色烯:

[0062]



[0063] 其中 Z 为 H 或 PG, 其中 PG 为羟基保护基团, 并且其中色烯 C-7 位的羟基和 3- 苯基取代基 C-4 位的羟基已经受到保护, 其中 PG 为羟基保护基团。

[0064] 所选择的手性催化剂体系包含具有如上化合物 (III) 所示配体的铱基催化剂。更典型的铱基催化剂包含本文前面化合物 (IX) 所示的膦-噁唑啉配体。优选的配体是本文前面化合物 (X) 所示的化合物。

[0065] 可用于合成中的典型溶剂包括低级烷基二卤化物如二氯甲烷、THF 和乙酸乙酯。其它可单独或组合应用的任选的溶剂包括二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸、N- 甲基吡咯烷酮 (NMP)、和甲醇。通常反应在二氯甲烷中, 在 0 至室温 (rt) 范围的温度下, 在 1 分钟至 3 小时期间内及氢气压力为 0psig (将氢鼓泡通过混合物) 至高至 150psig 下进行完全。

[0066] 据文献公开, 在使用官能化线型烯烃合成时, 使用 (4S, 5S)- 膦-噁唑啉配体仅产生 R- 构型的烷烃和 S- 构型的碳环烯烃 (A. Pfaltz, F. Menges. Adv. Synth. Catal. 2002, 344/1, pp40-44, A. Pfaltz 等 Adv. Synth. Catal. 2003, 345/1-2, pp33-. 43)。未发现关于成功地对映选择性氢化杂环烯烃的文献数据。在使用杂环烯烃合成时, 所合成杂环烷烃化合物的取代碳的立体有择性 (如 S 构型或 R 构型) 可以与催化剂配体的立体有择性一致或相反。在本发明的一个实施方案中, 在使用官能化杂环烯烃 (脱氢雌马酚化合物 (VII)) 的合成中, 使用 (4S, 5S)- 膦-噁唑啉配体仅产生 R- 构型的色烷 (R- 雌马酚), 而使用 (4R, 5R)- 膦-噁唑啉配体仅产生 S- 构型的色烷 (S- 雌马酚)。

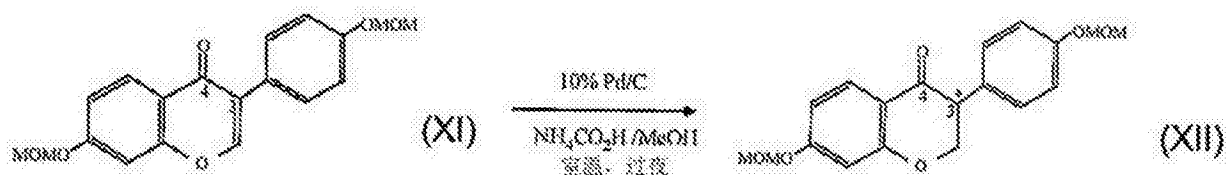
[0067] 参考实施例 9, 某种迹象表明 3- 苯基-3, 4- 色烯的氢化形成相应的 2, 3- 色烯中间体, 其然后被氢化为色烷。在这种情况下, 3- 苯基-2, 3- 色烯可能是新的、经分离的化合物, 并且可以作为可供选择的起始色烯用于本发明的对映选择性氢化方法。

[0068] 雌马酚的合成对映体可以被转化为雌马酚类似物或在 C-4' 或 C-7 位的结合物, 所述结合物选自葡萄糖苷酸、硫酸酯、乙酸酯、丙酸酯、葡萄糖苷、乙酰基-葡萄糖苷、丙二酰基-葡萄糖苷及其混合物。

[0069] 所产生的对映体雌马酚物质的对映体过量 (ee) 通常为至少 10%, 更通常为至少 50%, 更通常为至少 90%, 甚至更通常为至少 95%, 和通常为高至 100%, 更通常为高至 99.5%, 更通常为高至 99%。

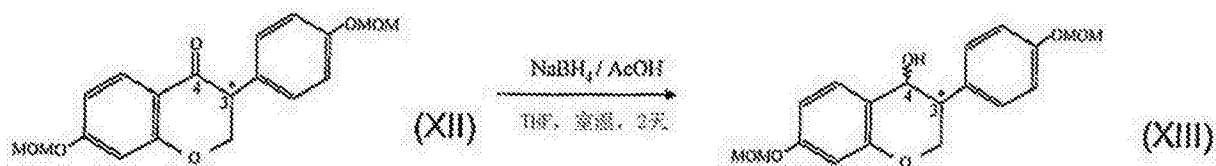
[0070] 用于合成雌马酚的可供选择的起始物质是色烯-4-酮,例如 3-苯基-色烯-4-酮,它可以天然获得和作为黄豆昔元或其甲氧基类似物芒柄花黄素购得。黄豆昔元可以通过已知的方法合成,例如纳入本文作为参考的 J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1991, 3005-3008 页中所述的方法。起始黄豆昔元可以是受保护的(例如用保护基团 PG,例如 MOM 保护)。在优选的合成路线中,将下面如化合物(XI)所示的纯化双-MOM 黄豆昔元氢化以获得如化合物(XII)所示的相应的 3-苯基-色满-4-酮的顺式-和反式混合物(1:1)。

[0071]



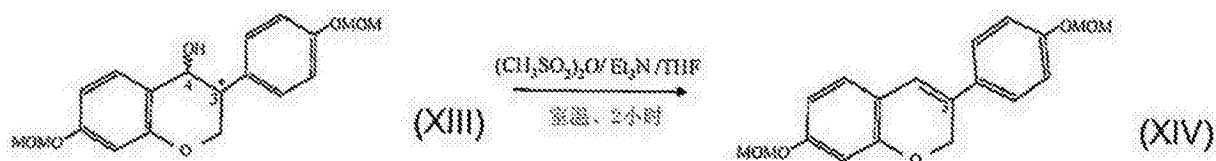
[0072] 发现 10%Pd/C 催化剂和 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ 的甲醇溶剂溶液适合于在室温下过夜将黄豆苷元转化为外消旋色满-4-酮。然后按照下列反应将分离的 3-苯基-色满-4-酮产物还原成双-MOM 黄豆苷元-醇（化合物 (XIII)）的相应的顺式-和反式-混合物（约 3.4:1）：

[0073]



[0074] 然后按照下列反应,将双-MOM 黄豆昔元-醇(色烯-醇(chromen-ol)脱水,以在杂环的3位和4位环碳之间引入双键,从而形成3,4-脱氢雌马酚(化合物(XIV)):

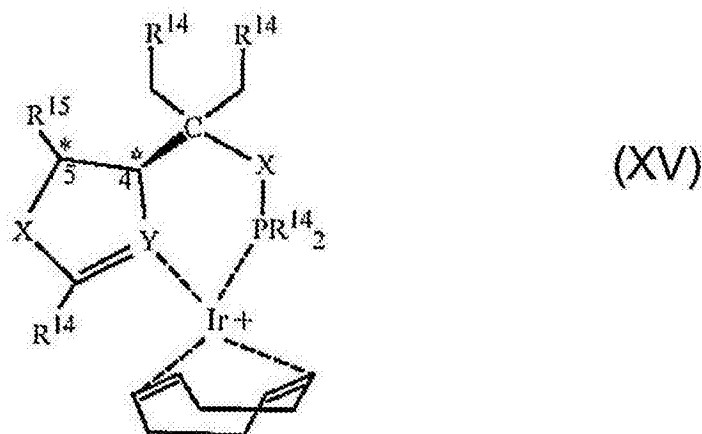
[0075]



[0076] 可以通过结晶将 3, 4-脱氢雌马酚纯化以形成白色固体(粉末), 通过在冷冻装置中以固体形式贮存可以使其稳定。

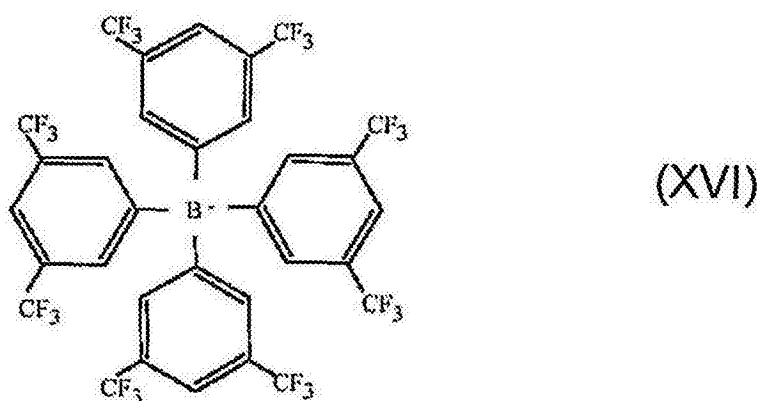
[0077] 优选的 Ir 催化剂体系包含 Ir- 配体络合物 (络合物 (XV)), 其包含如化合物 (V) 所示的配体、与 Ir 和 ((COD)Cl)₂。

[0078]



[0079] 通过在标准条件下将膦-噁唑啉配体与 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 在二氯甲烷中回流约 1 小时可以获得 Ir-配体络合物。然后如 A. Pfaltz 在 Adv. Synth. Catal. 2002, 344/1, pp40-44 中所述, 使 Ir-配体络合物与抗衡离子在含水二氯甲烷中反应以形成手性 Ir 催化剂体系。优选的铱催化剂配体包含本文前面所示的膦-噁唑啉配体化合物 (IX)。优选的抗衡离子是如化合物 (XVI) 所示的 $\text{NaB}(\text{Ar}_f)_4$:

[0080]



[0081] 当将官能团或取代基如羟基、巯基(sulphydryl)、或氨基修饰以排除受保护位置的不期望的副反应时, 将所述取代基称为“受保护的”。通过本申请并结合本领域的技术水平, 并参考标准教科书如 Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis (New York: Wiley, 1991), 将可辨认出适用于本发明化合物的保护基团。

[0082] 可用于本实施方案的羟基保护基团的非限制性实例包括但不限于: 烷基, 通常为甲基、乙基、叔丁基和苄基; 烷氧基烷基, 通常为甲氧基甲基 (“MOM”)、苄氧基甲基、对甲氧基苄基、和二甲氧基苄基; 甲硅烷基部分, 包括三烷基甲硅烷基, 如三异丙基甲硅烷基 (“TIPS”) 和三甲基甲硅烷基 (“TMS”) 部分; 酰基部分, 例如乙酰基和苯甲酰基; 四氢吡喃基和相关的部分; 甲硫基甲基; 和磺酰基部分, 例如甲磺酰基和苯磺酰基。

[0083] 可以使用常规试剂和方法除去保护基团以得到未保护的色烷或色烯。

[0084] 对映体雌马酚的应用

[0085] 所合成的立体有择性对映体雌马酚化合物 S-雌马酚和 R-雌马酚可以作为分离的对映体, 或处于外消旋 (1:1) 或非消旋混合物中, 用于制备商业和研究性产物。对映体雌马酚或由其制备的组合物或产物可以口服使用或局部、皮内、皮下、或在载体中吸入施用, 并可以包含市售或研究性食用产品、药物、OTC 药物、软膏剂、液体、乳膏剂或适合局部施用的

其它物质。典型的食品组合物每份可以包含至少 1mg, 高至 200mg 雌马酚对映体。口服给药的药物每剂量可以包含至少 1mg, 高至 200mg 雌马酚对映体。用于局部施用的产物可以包含至少 0.1 重量%, 高至 10 重量% 的雌马酚对映体。

[0086] 可以将对映体雌马酚、或由其制备的组合物或制剂向对象给药来治疗和 / 或预防相关的疾病及病症, 或用于减少患相关疾病及病症的倾向性。组合物或产物还可以包含一种或多种药理学可接受的佐剂、载体和 / 或赋形剂。可以由对映体雌马酚制备的其它组合物和产物、及其在治疗或预防疾病和病症中的应用公开于 2004 年 1 月 29 日公开的 PCT 公开 W02004/23056 和 2004 年 5 月 13 日公开的 PCT 公开 W02004/039327 中, 这些文献纳入本文作为参考。

[0087] 方法:

[0088] A. 合成 (4R, 5R)- 膦 - 噁唑啉配体的方法

[0089] 基本上按照授予 Pfaltz 等的美国专利 6,632,954 的实施例 A12 和 B12 合成本文前面化合物 (X) 所示的 (4R, 5R)- 膦 - 噁唑啉配体, 该文献纳入本文作为参考。尽管 Pfaltz 以 L- 苏氨酸开始并制备了 (4S, 5S)- 膦 - 噁唑啉配体, 但本方法以 D- 苏氨酸开始。

[0090] a) D- 苏氨酸甲酯的制备

[0091] 将 HCl 气体的甲醇溶液 (210ml 2N, 或 0.46mol) 置于配有磁力搅拌器、热电偶、氮管道、冷凝器和加热套的 0.5L 三颈圆底烧瓶中。在室温下将总共 25.1g (0.21mol) D- 苏氨酸 (98%, Aldrich) 添加到所述 HCl/MeOH 溶液中并将所得混合物回流过夜。使用 EtOAc/MeOH/AcOH=7:2.5:0.5 的混合物作为流动相, 通过 TLC 监测反应。当所有 D- 苏氨酸基本被消耗时 (D- 苏氨酸甲酯 $R_f=0.39$, 用茚三酮显现“胡萝卜”色 (“carrot”-hued) 斑点, D- 苏氨酸 $R_f=0.19$, 用茚三酮显现红色斑点) 停止反应。在旋转蒸发器 (rotavap) 上除去溶剂以得到 39.49g (产率 110%) 玻璃状物质, 将其不经纯化用于下一步骤。

[0092] b) N- 苯甲酰基 -D- 苏氨酸甲酯的制备

[0093] 将粗 D- 苏氨酸甲酯 (39.49g) 溶于 300ml 甲醇中, 然后将其转移到配有热电偶、磁力搅拌器和冷却冰浴的 1L 三颈圆底烧瓶中。将溶液冷却到 12°C, 将总共 64.1g (0.63mol, 3 当量) 添加到烧瓶中, 然后冷却到 -10°C。将总共 30.9g (0.21mol) 苯甲酰氯添加到溶液中并将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。在这段时间后, 在旋转蒸发器上除去溶剂以得到粘性半固体。将总共 300ml 冷水添加到残余物中并用乙酸乙酯 (2×300ml) 萃取有机物质。分离有机相, 用盐水 (200ml) 洗涤并用硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂以得到 52.02g (104%) 澄清的黄色油, 其在 EtOAc/己烷 =6:4 中 $R_f=0.39$ 。从 200ml 醚中结晶所得的油以得到白色固体, 将其滤出, 用己烷 (2×100ml) 洗涤并抽吸干燥。在真空干燥器中进一步干燥得到 42.35g (2 步产率 84.7%)。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.25 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.42 (d, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (dq, $J=2.6\text{Hz}$, $J=6.3\text{Hz}$, 1H, CH-O), 4.78 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, CH-N), 7.2 (bd, $J=9.0\text{Hz}$, 1H, NH), 7.40 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, Ph), 7.43 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H, Ph), 7.82 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, Ph)。

[0095] $^{13}\text{C APT NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , δ): 19.94, 52.47, 57.79, 67.97, 127.14, 128.48, 131.80, 133.56, 168.07, 171.49。

[0096] c) (4R, 5R,)-5- 甲基 -2- 苯基 -4, 5- 二氢噁唑 -4- 羧酸甲酯的制备

[0097] 将过量的亚硫酰氯 (75mL) 置于配有热电偶、磁力搅拌器、碱洗气器和冷却干冰 / 丙酮浴的 250ml 圆底烧瓶中并冷却到 -35°C 。将固体 N- 苯甲酰基 -D- 苏氨酸甲酯 (25.75g, 0.108mol) 分次添加到烧瓶中, 同时将反应温度保持在 -20°C 。在完成添加后, 将所得混合物缓慢温热到室温并再搅拌 1 小时。将反应在 $\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下保持过夜, 然后在 $\sim 30^{\circ}\text{C}$ 及真空下除去过量的亚硫酰氯。用饱和冷碳酸氢钠 (1.5L) 洗涤所得的油, 用二氯甲烷 ($3 \times 200\text{ml}$) 萃取, 用硫酸钠干燥有机相。在旋转蒸发器上除去溶剂以获得 22.93g 澄清的油。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{己烷}=1:1$ 作为洗脱液, 在 $13 \times 9\text{cm}$ 硅胶塞上纯化该油, 以得到 19.88g (产率 83.6%) 澄清的油, 其缓慢结晶成白色固体 (在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{己烷}=1:1$ 中 $R_f=0.17$)。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.40 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.97 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH-N}=\text{C}$), 5.05 ($J=6.0\text{Hz}$, $J=10.2\text{Hz}$, 1H, CH-O), 7.41 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, Ph), 7.50 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H, Ph), 7.43 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H, Ph), 8.00 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, Ph)。

[0099] $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , δ): 16.13, 51.96, 71.67, 77.55, 127.17, 128.21, 128.44, 131.69, 166.06, 170.31。

[0100] d) (4R, 5R)-2-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)-1,3-二苯基-丙-2-醇的制备

[0101] 将 8.61g (39.27mmol) (4R, 5R)-5-甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-羧酸甲酯的 200mL 无水二乙醚溶液置于配有热电偶、氮管道、磁力搅拌器和冷却干冰 / 丙酮浴的 200ml 三颈圆底烧瓶中。在 -78°C 下通过注射器将总共 120ml (120mmol, 3 当量) 1M 苄基氯化镁的二乙醚溶液添加到反应中。除去冷却浴, 使反应混合物在 2 小时内温热到室温并在该温度下搅拌一小时。将所得乳状溶液倒在氯化铵的冷水溶液 (1.2L) 上并用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。用水 (200mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。在用硫酸钠干燥后, 减压蒸发溶剂以得到 16.95g 澄清的油。使用己烷 / 乙酸乙酯 = 25/1 混合物作为洗脱液, 在硅胶柱上纯化粗产物, 得到 13.75g (产率 86%) 作为白色泡沫 / 粉末的纯物质, 在 EtOAc / 己烷 = 1:9 中 $R_f=0.49$ 。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.70 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.10 (s, 1H, OH), 2.67 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H, CH_2), 2.92 ($J=13.8\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.11 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.17 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.10 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H, $\text{CH-N}=\text{C}$), 4.81 (dq, $J=6.9\text{Hz}$, $J=9.3\text{Hz}$, 1H, CH-O), 7.20-7.30 (m, 13H, Ph), 8.05 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, Ph)。

[0103] $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3 , δ): 16.70, 42.22, 42.75, 71.81, 76.13, 79.34, 126.42, 128.08, 128.10, 128.23, 130.95, 131.31, 137.11, 137.22, 164.06。

[0104] e) (4R, 5R)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)-2-苯乙基]-二苯基-次亚膦酸酯 (phosphinite) 的制备

[0105] 将 6.64g (16.44mmol) (4R, 5R)-2-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)-1,3-二苯基-丙-2-醇的 200ml 无水戊烷溶液置于配有热电偶、氮管道、磁力搅拌器和冷却干冰 / 丙酮浴的 500mL 三颈圆底烧瓶中。在 -78°C 下将总共 13mL (20.8mmol, 1.26 当量) 1.6M 正丁基锂的己烷溶液添加到烧瓶中, 然后添加 4.32g (37.17mmol, 2.26 当量) N, N', N'-四甲基乙二胺。除去冷却浴, 在 1 小时内将混合物温热到 0°C 并且再搅拌 1.5 小时。在这段时间后, 将总共 4.10g (18.58mmol) 二苯基氯化膦添加到反应中, 使所得混合物温热到室温。在该温度下搅拌 3 小时后, 在旋转蒸发器上除去溶剂, 获得米白色 (off-white) 半固体。将粗产物溶于最少量的二氯甲烷中, 然后使用 EtOAc / 己烷 = 1:20 作为洗脱液通过硅胶塞纯化, 得到

8.78g(产率 96%) 白色泡沫,其在 EtOAc/ 己烷=1:9 中 $R_f=0.56$ 。使用硅胶柱和 EtOAc/ 己烷=1:50 再次纯化分离的泡沫以得到 5.56g(产率 61%) 纯产物,为松散的白色粉末。

[0106] f) 四[3,5-双-(三氟甲基)-苯基]-硼酸钠的制备(如 D.L. Reger, T. D. Wright, CA. Little, J. J. S. Lamba, M. D. Smith 在 Inorg. Chem., 2001, 40, 3810-3814 中所述)

[0107] 步骤 f-1:将总共 3.49g(31.7mmol, 1 当量) 四氟硼酸钠、4.98g(205mmol, 6.45 当量) 和 600mL 无水醚加入配有顶部搅拌器(overhead stirrer)、加料漏斗、热电偶、冷凝器、氮管道和加热套的 2L4 颈圆底烧瓶中。添加二溴乙烷($\sim 1\text{mL}$),轻微加热烧瓶以引发反应。除去加热,在 30min 内滴加 50.94g(174mmol, 5.47 当量) 3,5-双-(三氟甲基)-溴苯的 100mL 醚溶液,这使得溶液轻微回流。一旦添加了所有溴化物,就用加热套加热反应以将回流再持续 1 小时。然后除去加热,在室温下将所得混合物搅拌过夜。在这段时间后,将反应混合物倒在碳酸钠的冷溶液(77g Na_2CO_3 的 950mL 水溶液)上并搅拌 30min。分离顶部棕色有机层,用醚($2\times 300\text{mL}$) 萃取底部乳状水层。用硫酸钠干燥合并的有机相并在室温下与 17g 炭搅拌 2 小时。通过硅藻土垫过滤混合物,在旋转蒸发器上除去醚以获得 32.4g 棕色半固体。将所得粗产物溶于 800mL 苯中,通过用 Dean-Stark 分水器共沸蒸馏 3 小时除去水。将溶剂体积减至约 200mL,将残余物在冰浴上冷却以形成固体和深棕色油的混合物。滤出非均匀混合物,用苯($3\times 50\text{mL}$) 洗涤,然后用己烷($1\times 100\text{mL}$) 洗涤。将分离的固体在抽吸和氮流下干燥以获得 13.28(产率 47%) 白色固体,其在 EtOAc 中 $R_f=0.15$ 。

[0108] 步骤 f-2:手性(4R,5R)-铱络合物:(通过与 A. Pfaltz 在 Adv. Synth. Catal. 2002, 344/1, pp40-44 中所述 4S,5S-铱络合物的合成法相似的方法):将 5.49g(9.88mmol, 1.82 当量) (4R,5R)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基-次亚膦酸酯的 150mL 二氯甲烷溶液置于配有热电偶、磁力搅拌器、冷凝器、氮管道和加热套的 500mL 三颈圆底烧瓶中。将总共 3.65g(5.43mmol, 1 当量) 铱络合物 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 分次添加到烧瓶中并将形成的红色溶液回流 2 小时。除去加热套,将 10.25g(11.56mmol, 1.17 当量) 固体四[3,5-双-(三氟甲基)-苯基]-硼酸钠添加到反应混合物中。将所得混合物剧烈搅拌 5min,然后用 130mL 水稀释。将非均匀混合物再搅拌 15min 并分离层。用二氯甲烷($2\times 100\text{mL}$) 萃取水相,用硫酸钠干燥合并的有机层。减压蒸发除去溶剂以得到 19.05g 橙色泡沫。使用 CH_2Cl_2 / 己烷=1:1 作为洗脱液通过硅胶塞(366g SiO_2) 纯化所得粗物质。在旋转蒸发器上除去溶剂,以得到 14.81g(产率 79%) 作为亮橙色粉末的催化剂,其在 CH_2Cl_2 / 己烷中的 $R_f=0.28$ 。

[0109] B. TMS 和 TBDMS 衍生方法

[0110] a. TMS:将 20 μg R-雌马酚和 S-雌马酚放入独立的衍生瓶中并在氮下干燥。使用玻璃吸管将六滴 Tri-Sil 试剂添加到各瓶中,在 65 $^{\circ}\text{C}$ 下将内容物加热 30 分钟。将经处理的样品在氮下干燥并在 50 μL 己烷中重组(reconstitute)。然后使样品运行经过 GC/MS。

[0111] b. TBDMS:将 20 μg R-雌马酚和 S-雌马酚放入独立的衍生瓶中并在氮下干燥。将 100 μL 量乙腈和 100 μL 量 MTBSTFA+1%t-BDMCS 添加到各瓶中,在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下将内容物加热 1 小时。将经处理的样品在氮下干燥并在 50 μL 己烷中重组。然后使样品运行经过 GC/MS。

[0112] C. GC/MS 和 LC/MS 分析

[0113] GCMS:使用配有 HP 气相色谱 5890 系列 II 的 VG Autospec 扇形磁场质谱仪分析产

物和中间产物。使用固体玻璃针注射器将样品注射到J&WScientific DB1柱(0.25mm I.D., 0.25 μ m膜)上,使用氦作为载气。温度梯度从225℃开始1.0min,然后逐渐升至310℃,保持10min后进行下一次注射。使用EI+磁扫描装置来获取质量范围为100–900的所有样品的完全扫描(fullscan)踪迹和谱图。

[0114] LCMS:使用配有Waters Acquity UPLC的Water Quattro Micro API串联质谱仪分析产物和中间产物。将使用水、2mM乙酸铵(流动相A)和含有0.1%甲酸的甲醇、2mM乙酸铵(流动相B)的双流动相体系保持在50/50等度。rheodyne注射器恰好垂直在探针前,使得直接回路注射到仪器中。在ESI+下建立具有3.5kV毛细管电压(capillary potential)、锥孔(cone)18V、碰撞气体(collision gas)18、质量范围100–500的MS实验以获取所有产物的完全扫描踪迹和谱图。

[0115] 实施例

[0116] 实施例1:MOM-保护的色烯-酮(双-MOM黄豆苷元,7-甲氧基甲氧基-3-(4'-甲氧基甲氧基-苯基)-2H-色烯-4-酮)的合成

[0117] 在配有热电偶、顶部搅拌器、加热套、加料漏斗和氮管道的12L4-颈圆底烧瓶中,将总共329g(1.29mol)97%黄豆苷元(获自LLC Laboratories)与4.5L二氯甲烷混合。将所得白色悬浮液冷却到8℃,将总共655.8g(5.07mol,3.9当量)二异丙基乙基胺(DIEA)添加到瓶中。在20min后,通过加料漏斗在8℃下将总共373g(4.63mol,3.59当量)氯甲基甲基醚(MOM-Cl)添加到混合物中。除去冰浴,以加热套置换冰浴并在2小时内温热到室温。将瓶温度保持在40℃,将反应保持(通常过夜)在该温度直到根据TLC(在EtOAc/己烷=1:1中,黄豆苷元 R_f =0.23,单-MOM R_f =0.38,双-MOM黄豆苷元 R_f =0.62)显示黄豆苷元和单-MOM中间体消失为止。将所得澄清的棕色溶液冷却到室温,在搅拌下缓慢倒在4L水、1kg冰、1L饱和碳酸氢钠和3L二氯甲烷的冷混合物上,该混合物在配有强力顶部搅拌器和热电偶的20L塑料桶中制得。在该整理过程中所得溶液的pH必须保持碱性以避免产物的降解。分离有机相,水相用二氯甲烷(2×1L)反萃取。将有机层合并,用水(2×3L)、碳酸氢钠(3L)洗涤并用硫酸钠(500g)干燥。减压除去溶剂以得到431g(产率97%)作为黄色固体的产物。通过从3.5L热(56℃)乙酸乙酯中结晶然后过滤并随后用EtOAc/己烷=3:1(2L)洗涤来纯化该物质。将分离的固体在35℃真空烘箱中干燥过夜以得到340.6g(分离产率77%)作为白色固体的双-MOM-黄豆苷元。从母液中分离第二部分(总共66.31g产物),以得到合并产率为91.78%的双-MOM-黄豆苷元。

[0118] 根据方法部分所述的GC-MS方法获得双-MOM-黄豆苷元产物的气相色谱-质谱(GC-MS)踪迹和谱图,并分别示于图1A和1B中。根据方法部分所述的LC-MS方法获得双-MOM-黄豆苷元产物的液相色谱-质谱(LC-MS)踪迹和谱图,并分别示于图1C和1D中。

[0119] ^1H NMR和 ^{13}C NMR数据如下所示。

[0120] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.21(d, 1H, J =9.3Hz), 7.92(s, 1H), 7.48(d, 2H, J =9.0Hz), 7.07(m, 4H), 5.26(s, 2H, OCH_2O), 5.20(s, 2H, CH_2O), 3.50(s, 3H, CH_3O), 3.48(s, 3H, CH_3O)。

[0121] ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3): 175.697, 161.337, 157.543, 152.228, 130.045, 127.716, 125.329, 124.690, 119.076, 116.147, 115.370, 102.969, 94.280, 56.290, 55.861。

[0122] 实施例2:将色烯-酮氢化成色满-酮(7-甲氧基甲氧基-3-(4'-甲氧基甲氧基-苯基)色满-4-酮)

[0123] 将总共 336.5g (0.983mol) 双-MOM- 黄豆苷元和 3.3L 甲醇加入配有冷凝器、热电偶、底部搅拌器、加热套和氮管道的 12L4- 颈圆底烧瓶中。在搅拌下将固体甲酸铵 (309.4g, 4.906mol, 5 当量) 添加到烧瓶中, 将所得浆在室温下搅拌 20min。在氮气氛下将总共 23.2g (6.89wt%) 干 10%Pd/C 小心转移到瓶内并将反应温度保持在 45℃。通过 TLC (在 EtOAc/ 己烷 =2:8 中, 双-MOM- 黄豆苷元 R_f =0.22, 产物 R_f =0.29) 监测反应直到所有起始物质消失为止 (通常需要 5 小时)。通过硅藻土 (142g) 过滤温 (~ 30℃) 反应混合物以除去催化剂, 用 2L 二氯甲烷洗涤过滤器。将有机滤液合并, 减压除去溶剂以得到黄色固体, 将其从甲醇-己烷中重结晶以得到 241.2g (产率 71.3%) 作为白色固体的产物。从母液中分离另外的量 (36.94g), 以得到合并产率为 82.2% 的产物。

[0124] 色满-4- 酮产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 2A 和 2B 中。色满-4- 酮产物的 LC-MS 踪迹和谱图分别示于图 2C 和 2D 中。

[0125] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据如下所示。

[0126] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 9.0 (d, 1H, J =9.0Hz), 7.95 (dd, 2H, J =9.0Hz, J =2.4Hz), 7.00 (dd, 2H, J =9.0Hz, J =2.4Hz), 6.70 (dd, 1H, J =8.7Hz, J =2.1Hz), 6.62 (d, 1H, J =2.4Hz), 5.20- (s, 2H, OCH_2O), 5.15 (s, 2H, OCH_2O), 4.62 (d, 1H, CH_2O , J =0.6Hz), 4.60 (d, 1H, CH_2O , J =2.7Hz), 3.87 (dd, 1H, CH, J =7.8Hz, J =6.0Hz), 3.47 (s, 3H, CH_3O), 3.45 (s, 3H, CH_3O)。

[0127] ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 190.98, 163.441, 163.174, 156.686, 129.560, 129.423, 128.516, 94.312, 94.029, 71.782, 56.290, 55.853, 51.145。

[0128] 实施例 3: 将色满- 酮还原成作为顺式和反式异构体混合物的色满- 醇 (7- 甲氧基甲氧基-3-(4'- 甲氧基甲氧基- 苯基) 色满-4- 醇)

[0129] 将总共 25.33g (0.67mol) 固体硼氢化钠加入配有热电偶、顶部搅拌器、冷却冰/ 甲醇浴、加料漏斗和氮管道的 12L4- 颈圆底烧瓶中。将总共 3L 干 THF 添加到烧瓶中并将所得悬浮液冷却到 1.4℃。将冰乙酸 (52.54g, 0.875mol) 的 200mL THF 溶液缓慢添加到烧瓶中, 将混合物在 10℃ 下搅拌 20min。将反应物冷却到 -4℃ 并将 230.1g (0.668mol) 双- 色满-4- 酮的 1.3L THF 溶液添加到烧瓶中。将反应物在室温下缓慢搅拌三天并通过 TLC 监测直到所有起始酮消失为止。通过添加 12L 冷饱和氯化铵溶液使反应骤冷 (quench), 分离有机层, 用二氯甲烷 (2×1L) 萃取水相。合并的有机相用水 (1×3L) 洗涤并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂以得到 229.7g (产率 99.2%) 作为无色粘性油的产物 (顺式- 反式 =3:1 异构体的混合物)。该物质不经任何纯化用于下一步骤。

[0130] 色满- 醇产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 3A 和 3B 中。色满- 醇产物的 LC-MS 踪迹和谱图分别示于图 3C 和 3D 中。各质谱分析给出色满- 醇产物 MW 为 328, 而实际的 MW 为 346, 差别为 18。由于 NMR 数据证实了产物的结构, 因此相信色满- 醇产物可能在质谱分析的样品电离过程中脱水, 从而导致失去一个水分子, 这引起质谱分析中的带电分子离子显示质量降低 18a. m. u.。

[0131] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据如下所示。

[0132] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 反式异构体): 7.32 (d, 1H, J =8.7Hz), 7.12 (dd, 2H, J =8.7Hz, J =2.1Hz), 6.98 (dd, 2H, J =8.4Hz, J =1.8Hz), 6.63 (dd, 1H, J =8.4Hz, J =2.7Hz), 6.54 (d, 1H, J =2.4Hz), 5.12 (s, 4H, OCH_2O), 4.81 (dd, 1H, CHOH , J =7.5Hz, J =5.1Hz), 4.30 (dd, 1H, CH_2O , J =10.8Hz, J =3.3Hz), 4.18 (dd, 1H, CH_2O , J =11.4Hz, J =8.4Hz), 3.44 (s, 6H, CH_3O), 3.04 (ddd, 1H, CH,

J=11.4Hz, J=8.3Hz, J=3.3Hz), 2.27 (d, 1H, OH)。

[0133] 对于顺式异构体: 7.20-7.10 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.68-6.52 (m, 2H), 5.14 (s, 2H, OCH₂O), 5.13 (s, 2H, OCH₂O), 4.68 (br. s, 1H), 4.51 (dd, 1H, J=12.0Hz, J=10.5Hz), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.45 (s, 6H, CH₃O), 3.23 (ddd, 1H, J=11.7Hz, J=6.6Hz, J=3.3Hz)。

[0134] ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, 反式异构体): 157.964, 156.443, 131.971, 129.366, 129.204, 128.921, 118.331, 116.608, 109.489, 109.327, 103.810, 94.337, 94.304, 69.023, 68.069, 55.910, 55.877, 46.186。

[0135] 实施例4: 将色满-醇脱水成色烯双-MOM-脱氢雌马酚(7-甲氧基甲氧基-3-(4'-甲氧基甲氧基-苯基)-2H-色烯)

[0136] 将 227.7g (0.658mol) 上述醇(顺式-反式异构体混合物)的溶液溶于 3.5L THF 中并转移到配有热电偶、顶部搅拌器、冷却冰/甲醇浴、加料漏斗和氮管道的 12L 4-颈圆底烧瓶中。在 -8°C 下将总共 667.3g (6.58mol) Et₃N 添加到醇溶液中, 然后添加 222.7g (1.28mol) 甲磺酸酐的 1.5L THF 溶液。使反应物温热到室温, 同时通过 HPLC 监测并搅拌直到所有醇消失为止(约 2 小时)。通过添加 10L 冷水使反应骤冷。分离有机层, 用二氯甲烷萃取水相(2×2L)。合并的有机层用水(2×3L)洗涤并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂以形成粘性半固体物质。将所得混合物用己烷(1.5L)稀释并在冰上冷却。滤出沉淀的固体, 用己烷(2×1L)洗涤并在氮下干燥以得到 136g (产率 63%) 作为白色固体的双-MOM-脱氢雌马酚。从母液中分离另外 10g, 以得到合并产率为 69% 的总共 146g 产物。使用二氯甲烷作为洗脱液, 在硅胶塞上再纯化分离的烯烃(131.6g), 以得到 124.8g (回收率 94.8%) 作为白色固体的双-MOM-脱氢雌马酚。该物质用于不对称氢化。

[0137] 双-MOM-脱氢雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 4A 和 4B 中。双-MOM-脱氢雌马酚产物的 LC-MS 踪迹和谱图分别示于图 4C 和 4D 中。

[0138] ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据如下所示。

[0139] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.33 (dd, 2H, J=8.7Hz, J=2.1Hz), 7.03 (dd, 2H, J=8.7Hz, J=1.8Hz), 6.97 (d, 1H, J=9.0Hz), 6.67 (s, 1H, HC=C), 6.59 (dd, 2H, J=7.2Hz, J=2.4Hz), 5.17 (s, 2H, OCH₂O), 5.14 (s, 2H, OCH₂O), 5.09 (d, 2H, OCH₂C=C, J=1.2Hz), 3.46 (s, 6H, CH₃O)。

[0140] ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 157.883 (C7), 156.855 (C9), 154.153 (C4'), 130.596 (C10), 128.816 (C3), 127.360 (C8), 125.750 (C6), 118.323 (C4), 117.401 (C1'), 116.390 (C3'), 109.319 (C5), 103.842 (C2'), 94.377 (OCH₂O), 94.329 (OCH₂O), 67.171 (C2), 55.958 (CH₃O)。

[0141] 实施例5: 将双-MOM-脱氢雌马酚对映选择性氢化为 MOM-保护的 S-雌马酚((S)-7-(甲氧基甲氧基)-3-(4'-甲氧基甲氧基)-苯基色满)

[0142] 将 60.48g (0.184mol) 双-MOM-脱氢雌马酚和 3.10g (0.0018mol, 1mol%) ((4R, 5R)-(-)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基次亚膦酸酯-(1,5-COD)-铈(1)四-(3,5-双-三氟甲基)-苯基硼酸酯的 1.3L 二氯甲烷溶液置于配有磁力搅拌器、热电偶、气体输入管和减压阀的 2L 玻璃反应器中。用氮置换空气然后用氢冲洗(purge), 保持 60psig 氢压力。用 TLC(在乙酸乙酯/己烷=1:9 中, 起始双-MOM-脱氢雌马酚 R_f=0.26, 在电热板(hotplate)上用 PMA 显示绿色斑点, 双-MOM-雌马酚 R_f=0.28, 用 PMA 显示紫色斑点)监测反应混合物。可以用 GC-MS(使用 HP5890 和 MS5972, DB-5MS 柱, 长度 30m, 0.25mm ID, 0.25 μm 膜, He 载气, 流速 1.7mL/min。

温度程序:50℃ 1min,20℃ /min 至 300℃,在 300℃下保持 5min,运行时间为 18.5min。产物保留时间为 15.77min,起始物料保留时间为 16.41min) 监测反应。

[0143] 将反应在 60psig 氢压力下保持 110min 直到所有起始物料被消耗掉为止。立即用氮置换氢并用冷氯化铵溶液(1L 饱和氯化铵和 2kg 冰)使澄清的红色溶液骤冷。有机物用二氯甲烷(2×1L)萃取,合并的有机相用 2L 水洗涤并用硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂,使用乙酸乙酯/己烷=2:8 混合物作为洗脱液在硅胶上纯化红色的油,以得到 42.8g(产率 70.3%)作为白色固体的双-MOM-雌马酚,其熔点为 37-38℃。

[0144] MOM-保护的 S-雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 5A 和 5B 中。MOM-保护的 S-雌马酚产物的 LC-MS 踪迹和谱图分别示于图 5C 和 5D 中。

[0145] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据如下所示。

[0146] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.16(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.02(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.9(s, 1H), 6.59(dd, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.58(s, 1H), 5.17(s, 2H, CH_2O), 5.14(s, 2H, CH_2O), 4.30(ddd, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, $J=4.2\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 3.96(t, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 3.47(s, 6H, CH_3O), 3.17(m, 1H, CH), 2.93(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, CH_2)。

[0147] ^{13}C NMR(75Mhz, CDCl_3): 156.653(C7), 156.265(C9), 154.938(C4'), 134.681(C10), 130.151(C8), 128.330(C6), 116.576(C3'), 115.532(C1'), 109.020(C5), 104.344(C2'), 94.571(OCH_2O), 94.498(OCH_2O), 71.022(C2), 55.950(CH_3O), 55.918(CH_3O), 37.893(C3), 31.891(C4)。

[0148] 实施例 6:将双-MOM-S-雌马酚去保护成 S-雌马酚((S)-3-(4-羟苯基)-色满-7-醇)

[0149] 将 42.17g(0.128mol) (S)-双-MOM-雌马酚的 200mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 混合物溶液置于配有磁力搅拌器、热电偶、冷却冰浴和氮管道的 1L3-颈圆底烧瓶中。将总共 200mL10wt%HCl 的 MeOH 溶液(0.438mol, 3.4 当量)缓慢添加到双-MOM-雌马酚的预冷(4.8℃)溶液中。使反应混合物温热到室温并通过 TLC 监测直到所有起始物料转化为 S-雌马酚为止(在乙酸乙酯/己烷=2:8 中,双-MOM-雌马酚 $R_f=0.58$,单-MOM-雌马酚 $R_f=0.28$, S-雌马酚 $R_f=0.10$)。在室温下 6 小时后观察到完全的去保护。减压除去溶剂,所沉淀的固体用 500ml 冰冷的水处理,用乙酸乙酯(2×400mL)萃取,合并的有机相用稀碳酸氢钠(400mL)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,将溶剂体积减至约 100mL。用 400mL 己烷小心稀释所得黄色溶液,将所得澄清的溶液在冰浴上冷却同时搅拌。将所沉淀的白色固体滤出,用己烷(3×200mL)洗涤并在真空烘箱中干燥过夜以获得 25.24g 作为白色固体的 S-雌马酚。从母液中获得另外 3.54g 产物。获得总共 28.78g(分离产率 93%)作为白色固体的 S-雌马酚,其熔点为 162℃。发现合成 S-雌马酚的化学 HPLC 和旋光纯度相应地为 96.69% 和 100%ee。

[0150] 使用反相 HPLC 测定化学纯度:

[0151] 柱:Waters Symmetry C18,3.5 微米颗粒,4.6×75mm

[0152] 流动相 A:0.1%TFA 的水溶液

[0153] 流动相 B:0.1%TFA 的乙腈溶液

[0154] 梯度:在 16 分钟内从 5%B 至 100%B,在 16 分钟时返回初始条件

[0155] 检测波长=280nm

[0156] 注射体积=5 微升

- [0157] 保留时间 :7.87min
- [0158] HPLC 纯度 :96.69%。
- [0159] 通过手性 HPLC 确定旋光纯度 :
- [0160] 柱 :Chiracel OJ, 4.6×250mm
- [0161] 等度 :75%(0.2% 磷酸的水溶液), 25% 乙腈
- [0162] 流速 :0.75mL/min
- [0163] 检测波长 :215nm
- [0164] 保留时间 :54.28min
- [0165] 手性纯度 :100%ee
- [0166] 旋光度 : $[\alpha] = -19.1^{\circ}\text{C}$
- [0167] 已报告的由含水乙醇结晶的 S-雌马酚的旋光度为 $[\alpha] = -21.5^{\circ}\text{C}$ (The Merck Index, 1996, 第 12 版, p618)。
- [0168] S-雌马酚产物的 LC-MS 踪迹和谱图分别示于图 6A 和 6B 中。
- [0169] ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据如下所示。
- [0170] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 9.32 (s, 1H, OH), 9.21 (s, 1H, OH), 7.09 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.72 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.30 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J=2.1$), 6.21 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.15 (ddd, 1H, CH_2O , $J=10.5\text{Hz}$, $J=1.80\text{Hz}$), 3.88 (t, 1H, CH_2O , $J=10.2\text{Hz}$), 3.00 (m, 1H, CH), 2.78 (m, 2H, CH_2)。
- [0171] ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : 156.515 (C7), 156.151 (C4'), 154.557 (C9), 131.711 (C10), 130.134 (C8), 128.346 (C6), 115.321 (C3'), 112.627 (C1'), 108.048 (C5), 102.547 (C2'), 70.309 (C2), 37.197 (C3), 31.324 (C4)。
- [0172] 然后根据方法部分所述的方法将所得 S-雌马酚产物转化为 TMS 衍生物和 TBDMS 衍生物, 以改善 S-雌马酚化合物在质谱分析过程中的挥发性。TMS-衍生 S-雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 9A 和 9B 中。TBDMS-衍生 S-雌马酚产物的 GC-MS 踪迹和谱图分别示于图 9C 和 9D 中。
- [0173] 实施例 7 : 将双-MOM-脱氢雌马酚对映选择性氢化成 MOM-保护的 R-雌马酚 ((R)-7-(甲氧基甲氧基)-3-(4-甲氧基甲氧基)-苯基色满)
- [0174] 将 14.02g (42.69mmol) 双-MOM-脱氢雌马酚和 0.650g (0.378mmol, 0.88mol%) ((4S, 5S)-(-)-O-[1-苄基-1-(5-甲基-2-苯基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-2-苯基乙基]-二苯基次亚膦酸酯-(1,5-COD)-铈(1)四-(3,5-双-三氟甲基)-苯基硼酸酯(购自 Strem) 的 300mL 二氯甲烷溶液置于配有磁力搅拌器、热电偶、气体输入管和减压阀的 2L 玻璃反应器中。用氮置换空气, 然后用氢冲洗, 保持 60psig 氢压力。用 TLC (在乙酸乙酯/己烷=1:9 中, 起始双-MOM-脱氢雌马酚 $R_f=0.26$, 在电热板上用 PMA 显示绿色斑点, 双-MOM-雌马酚 $R_f=0.28$, 用 PMA 显示紫色斑点) 监测反应混合物。将反应在 60psig 氢压力和室温下保持 35min 直到所有起始物料被消耗掉为止。立即用氮置换氢并尽可能快地用冷氯化铵溶液 (30g NH_4Cl , 50g 冰的 300mL 水溶液) 使澄清的红色溶液骤冷。有机物用二氯甲烷 (2×200mL) 萃取, 合并的有机相用 300mL 水洗涤并用硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去溶剂, 使用乙酸乙酯/己烷=2:8 (2L) 和 3:7 (1.5L) 混合物作为洗脱液在硅胶塞 (400g SiO_2) 上纯化红色的油, 以得到 14.00g (产率 99.2%) 黄色的油, 其缓慢结晶成米白色固体, 熔点为

37-38℃。将该物质不经任何纯化用于下一步骤。

[0175] MOM-保护的R-雌马酚产物的GC-MS踪迹和谱图分别示于图7A和7B中。MOM-保护的R-雌马酚产物的LC-MS踪迹和谱图分别示于图7C和7D中。

[0176] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 和 ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 类似于双-MOM-S-雌马酚。

[0177] 实施例8:将双-MOM-R-雌马酚去保护为R-雌马酚((R)-3-(4-羟苯基)-色满-7-醇)

[0178] 将14.0g(42.37mmol) (R)-双-MOM-雌马酚的70mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1混合物溶液置于配有磁力搅拌器、热电偶、冷却冰浴和氮管道的0.5L3-颈圆底烧瓶中。将总共80mL10wt%HCl的MeOH溶液(175.3mmol, 4.1当量)缓慢添加到双-MOM-雌马酚的预冷(6.3℃)溶液中。使反应混合物温热到室温并通过TLC监测直到所有起始物料转化为R-雌马酚为止(在乙酸乙酯/己烷=2:8中, 双-MOM-雌马酚 R_f =0.58, 单-MOM-雌马酚 R_f =0.28, R-雌马酚 R_f =0.10)。在室温下6小时后观察到完全的去保护。减压除去溶剂, 所沉淀的固体(28.3g)用325mL冰冷的水处理, 用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。合并的有机相用稀碳酸氢钠(10g NaHCO_3 的200mL水溶液)洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上除去溶剂以获得12.5g米白色固体。使用EtOAc/己烷=3:7混合物(3L)作为洗脱液, 使该固体通过硅胶层(200g硅胶)。将溶剂体积减至高至约100mL, 添加10g炭。将所得混合物搅拌10min, 滤出炭, 将己烷添加到滤液中使产物沉淀。将所沉淀的物质滤出, 用己烷(2×50mL)洗涤并在真空烘箱中干燥以获得4.25g(产率41%)作为白色固体的R-雌马酚, 其熔点为163℃。没有尝试从母液中回收另外量的R-雌马酚。使用与S-雌马酚所述相同的方法测定化学和旋光纯度, 发现为98.31%(保留时间7.82min)和98.6%ee(保留时间57.82min)。

[0179] S-雌马酚产物的LC-MS踪迹和谱图分别示于图8A和8B中。

[0180] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 和 ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 类似于S-雌马酚。

[0181] 然后根据方法部分所述的方法将所得R-雌马酚产物转化为TMS衍生物和TBDMS衍生物, 以改善R-雌马酚化合物在质谱分析过程中的挥发性。TMS-衍生R-雌马酚产物的GC-MS踪迹和谱图分别示于图10A和10B中。TBDMS-衍生R-雌马酚产物的GC-MS踪迹和谱图分别示于图10C和10D中。

[0182] 实施例9:2,3-脱氢雌马酚中间产物的合成

[0183] 根据实施例6, 使用1mol%铱催化剂和60psig氢压力将60g双-MOM-3,4-脱氢雌马酚氢化成对映选择性的雌马酚。在氢化过程中, 定期将反应混合物取样并通过GC-MS分析(HP5890和MS5972, 使用柱DB-5MS, 长度30m, 0.25mm OD, 0.25微米膜, He载气, 流速1.7mL/min。温度程序如下:50℃1min, 以20℃/min将温度升至300℃, 然后在300℃下保持5min。总运行时间为18.5min。在GC-MS中, 雌马酚产物的保留时间为15.77min, 起始物料脱氢雌马酚的保留时间为16.41min)。

[0184] 在运行时间中, 通过GC-MS观察到与起始物料3,4-脱氢雌马酚和产物S-雌马酚不同的中间产物峰。中间产物具有与起始物料相同的分子量(MW)。合成路线的合理假设导致推断出中间产物为2,3-脱氢雌马酚。下面表1显示起始物料(3,4-脱氢雌马酚)、中间产物(2,3-脱氢雌马酚)和最终产物(S-雌马酚)在样品中的质量比和测定的分子量。

[0185] 表1:重量比

[0186]

	时间: ↓	3, 4- 脱氢雌马酚	2, 3- 脱氢雌马酚	S- 雌马酚
MW : →		328	328	330
质量比 :	0	100	0	0
	20	45	16	38
	60	6	0.6	93
	110	0	0	100*

[0187] * 包括踪迹产物分解物质

[0188] 实施例 10 : 双 -MOM-3, 4- 脱氢雌马酚 [3-(4- 羟基苯基)-2H- 色烯-7- 醇] 的去保护

[0189] 在 0℃ 将 0.42g (1.28mmol) 7- 甲氧基甲氧基-3-(4- 甲氧基甲氧基- 苯基)-2H- 色烯 (双 -MOM- 脱氢雌马酚) 的 20ml 二氯甲烷溶液与 8ml 10% HCl/MeOH (17.3mmol, 13.5 当量) 混合。将所得溶液在该温度下保持两天, 通过 TLC 监测反应直到所有起始物料消失为止 (在 EtOAc/ 己烷 = 3:7 中, 双 -MOM- 脱氢雌马酚 $R_f=0.65$, 脱氢雌马酚 $R_f=0.14$)。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物, 残余物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (200mL) 骤冷。分离有机层, 水相用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。合并有机层, 用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 以得到 0.32g (产率 104%) 粉色固体。将该固体溶于最小量的乙酸乙酯中, 并使用乙酸乙酯/ 己烷 = 1:2 和 1:1.5 混合物作为洗脱液在硅胶塞上纯化。收集包含脱氢雌马酚的馏分并浓缩以得到白色固体。将分离的固体溶于乙酸乙酯 (约 15mL) 中, 过滤并将己烷 (约 15mL) 小心地添加到溶液中以产生结晶。将所沉淀的固体过滤, 用己烷 (2×20mL) 洗涤并在氮下干燥以得到 0.139g (产率 45%) 脱氢雌马酚, 其为带有淡粉色的白色固体。从滤液中回收第二部分 (80mg), 以得到总共 0.219g (分离产率 71%) 脱氢雌马酚产物 (7- 羟基-3-(4- 羟基苯基)-2H- 色烯)。

[0190] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 5.02 (s, 2H, CH_2), 6.25 (bs, 1H, C=C-H), 6.33 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 6.75 (s, 1H, ArH), 6.77 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.93 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, ArH), 7.33 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 9.58 (bs, 2H, OH)。

[0191] ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): 66.264, 102.296, 108.525, 114.739, 115.426, 116.688, 125.587, 127.124, 127.254, 127.448, 153.691, 157.016, 158.019。

GC 踪迹-双-MOM 黄豆苷元

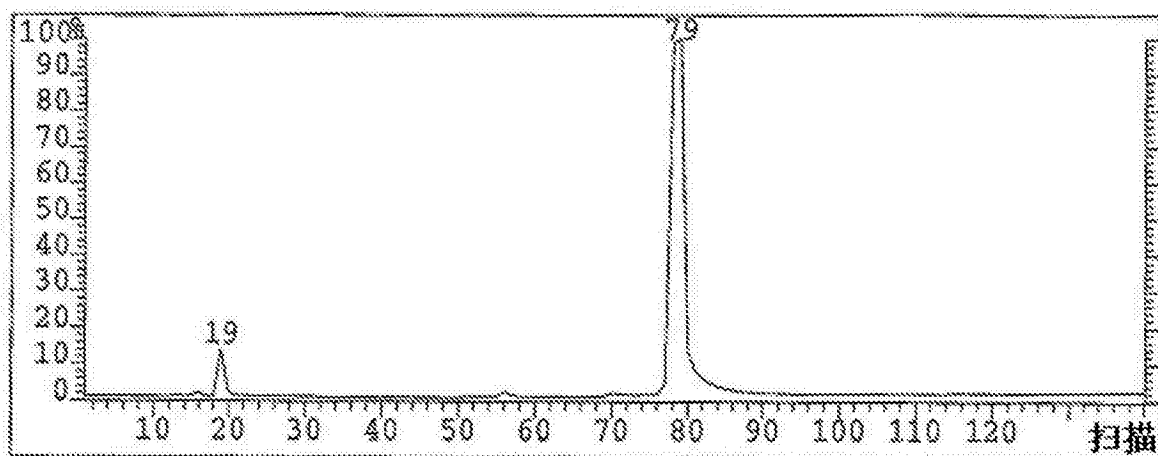


图 1A

谱图-双-MOM 黄豆苷元

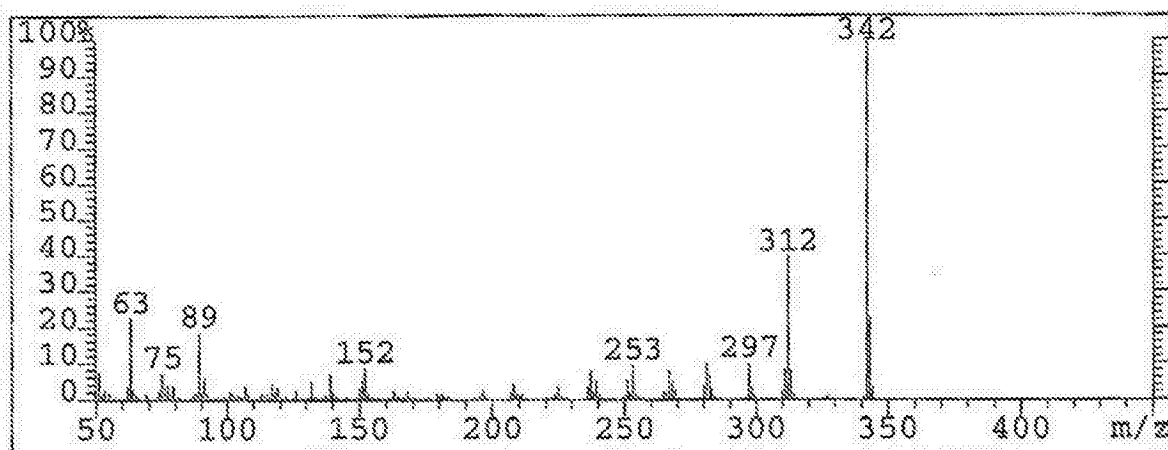


图 1B

LC 踪迹-双-MOM 黄豆苷元

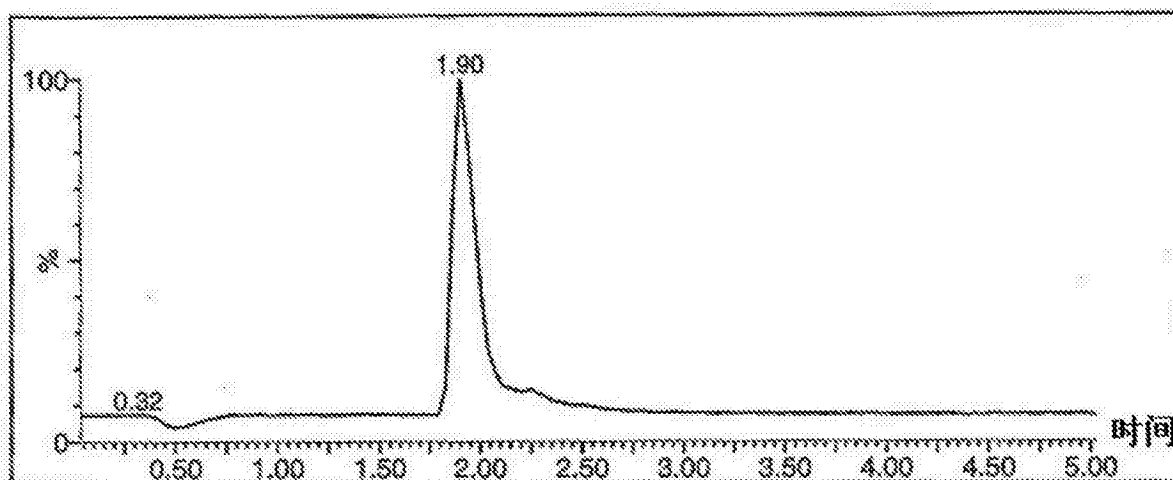


图 1C

谱图-双-MOM 黄豆苷元

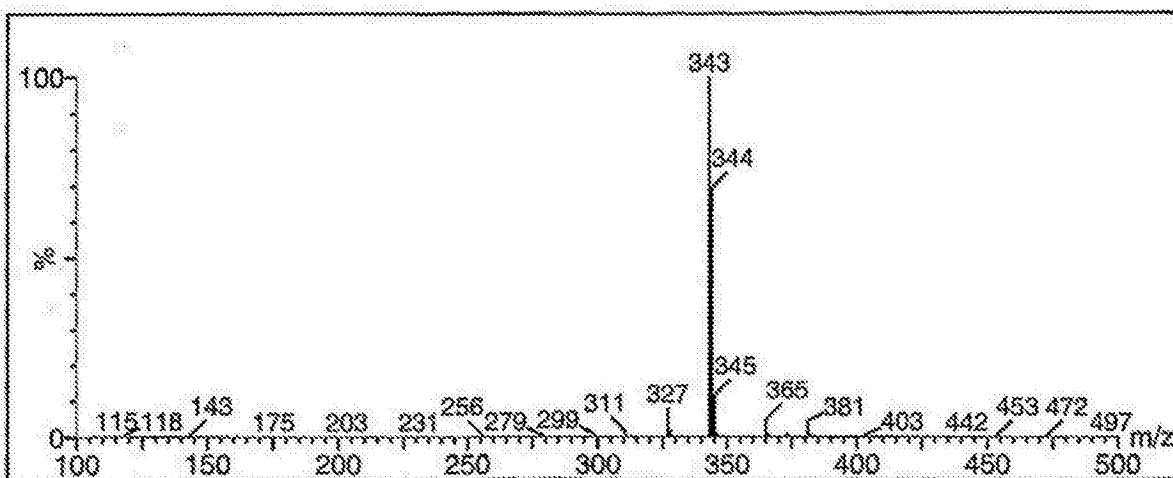


图 1D

GC 踪迹-色满-4-酮

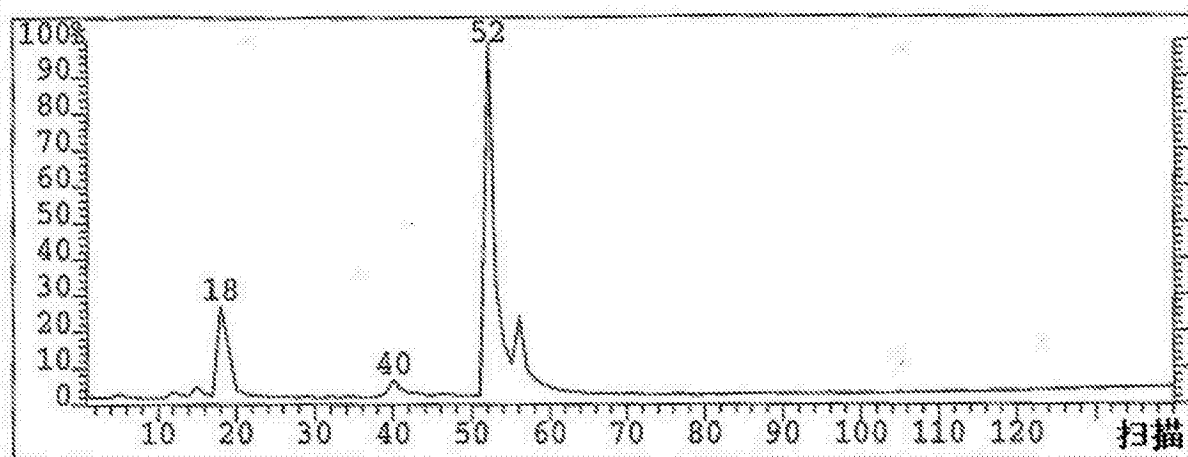


图 2A

谱图-色满-4-酮

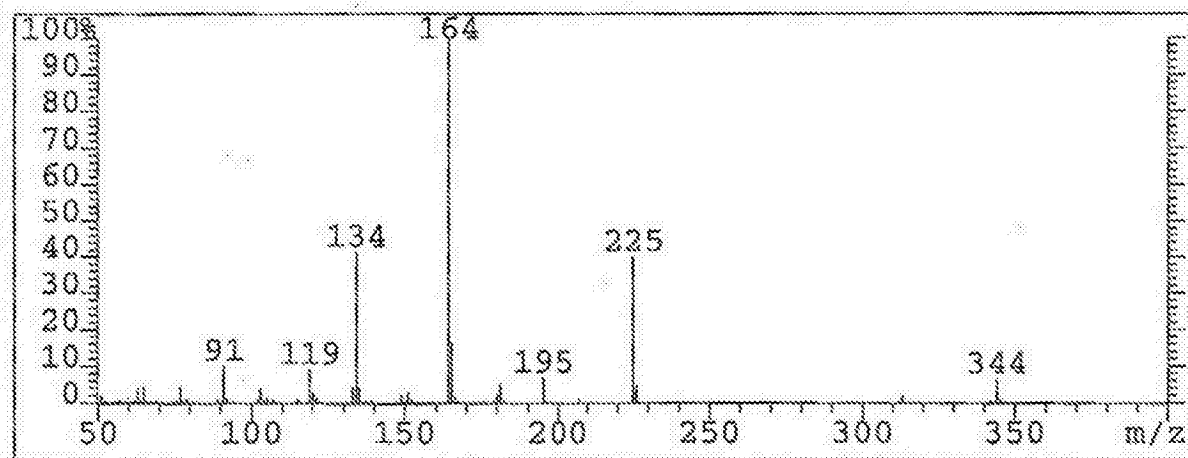


图 2B

LC 踪迹-色满-4-酮

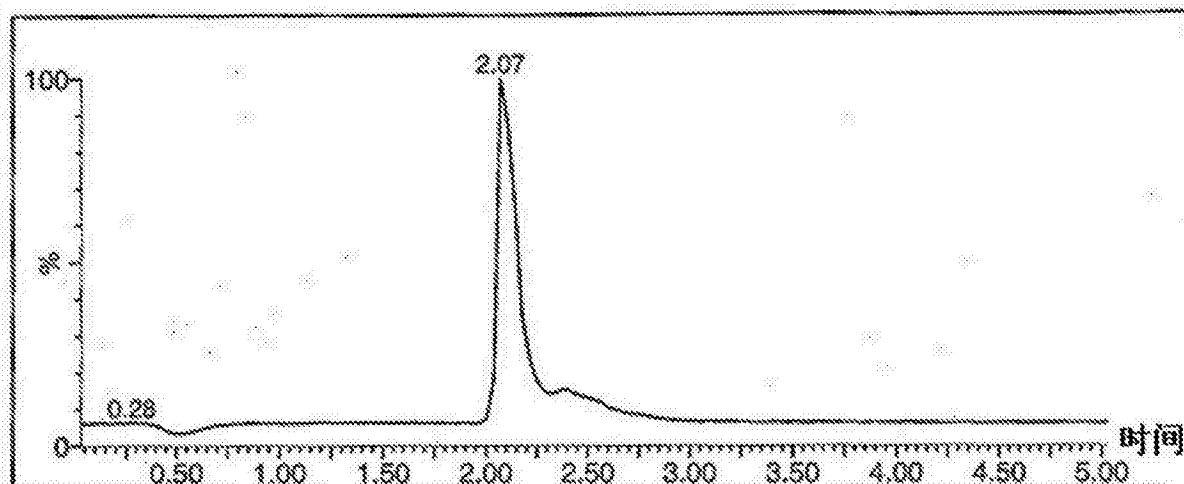


图 2C

谱图-色满-4-酮

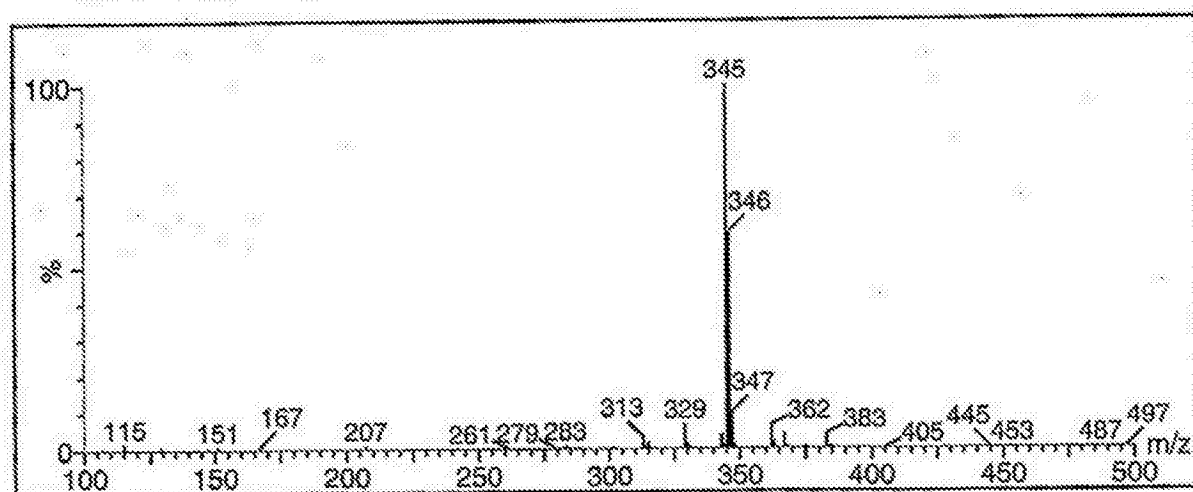


图 2D

GC 踪迹-色满-醇

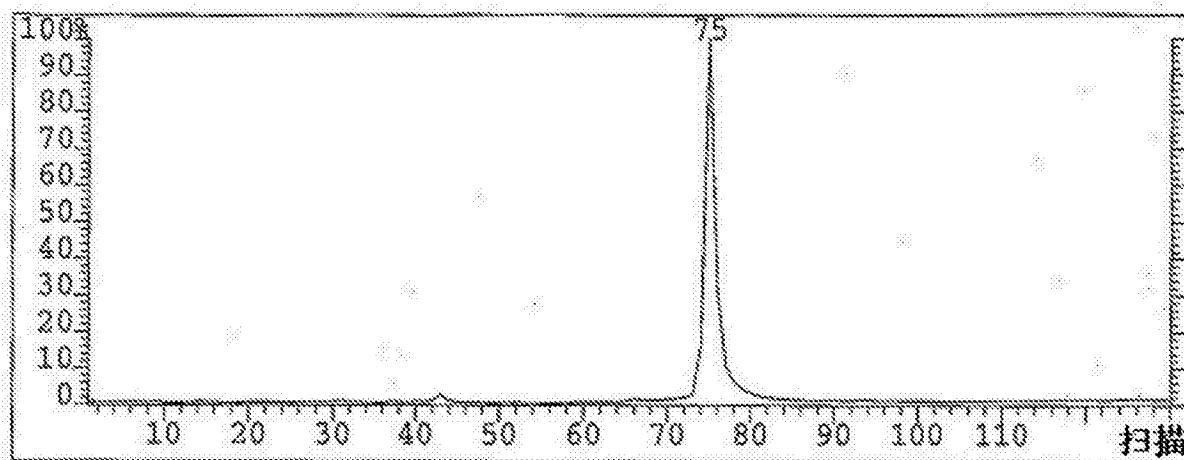


图 3A

谱图-色满-醇

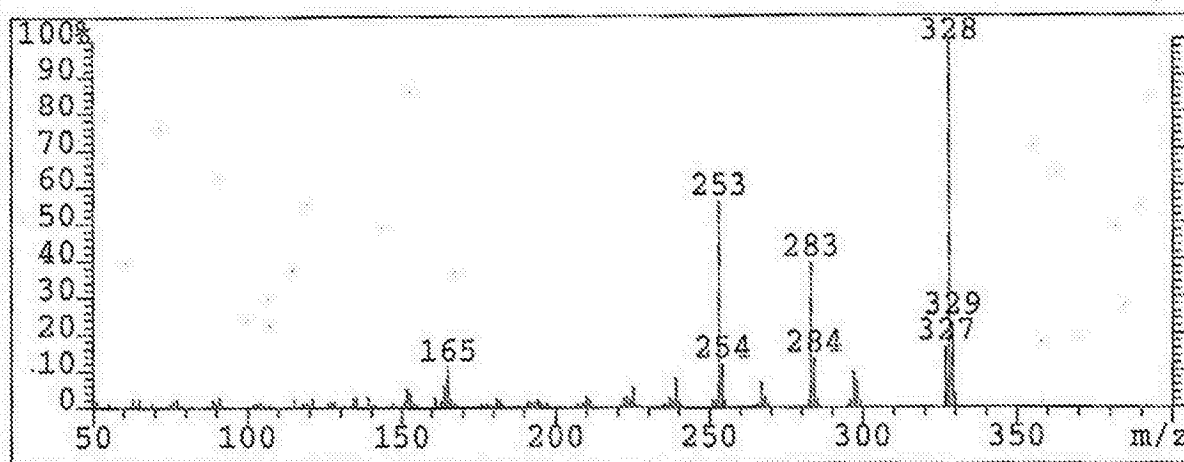


图 3B

LC 踪迹-色满-醇

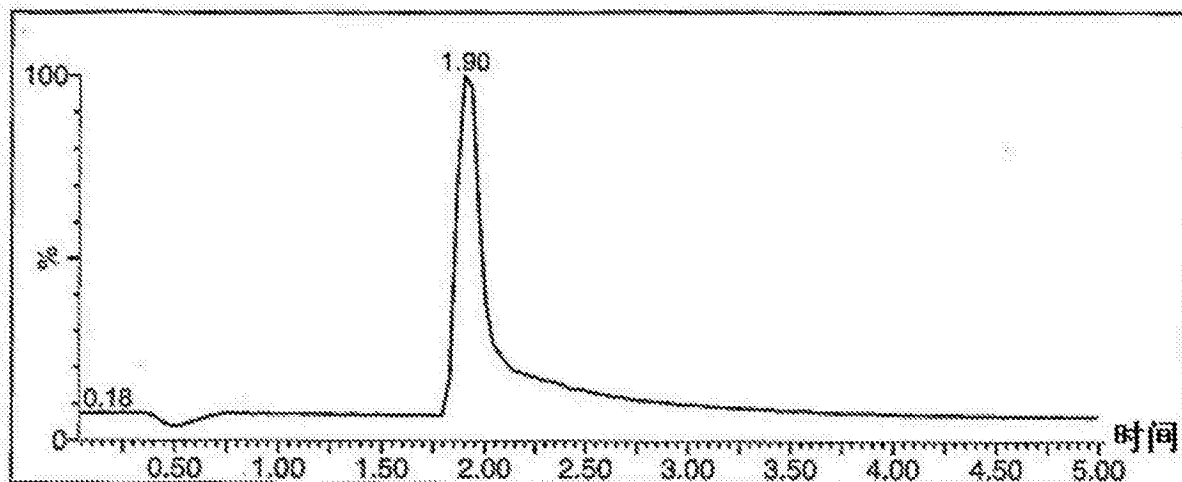


图 3C

谱图-色满-醇

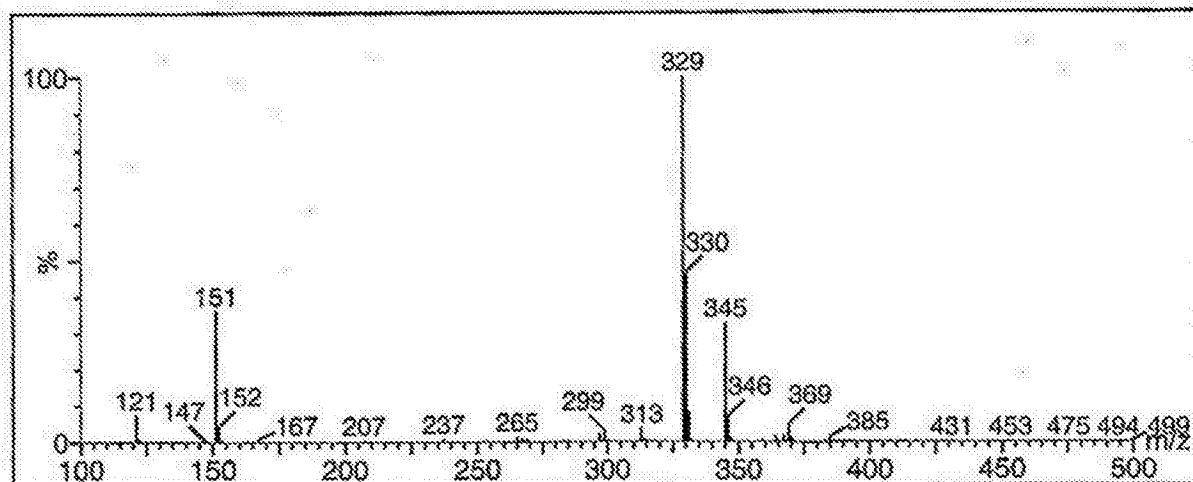


图 3D

GC 踪迹-双-MOM 脱氢雌马酚

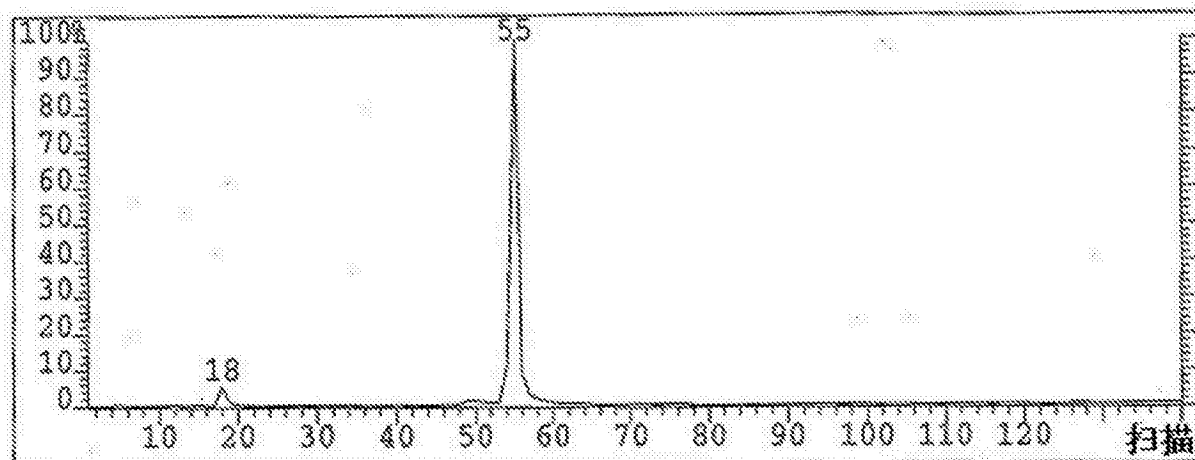


图 4A

谱图-双-MOM 脱氢雌马酚

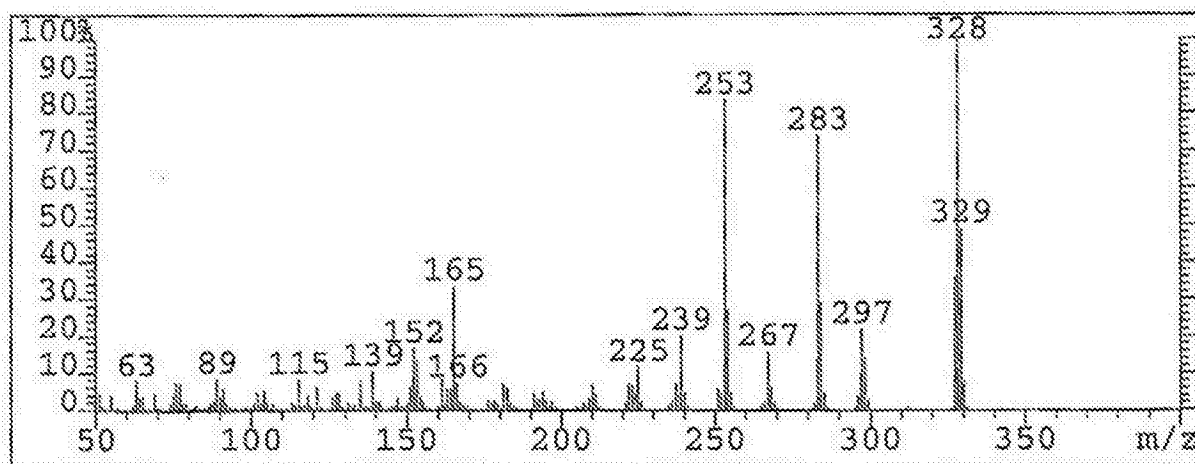


图 4B

LC 踪迹-双-MOM 脱氢雌马酚

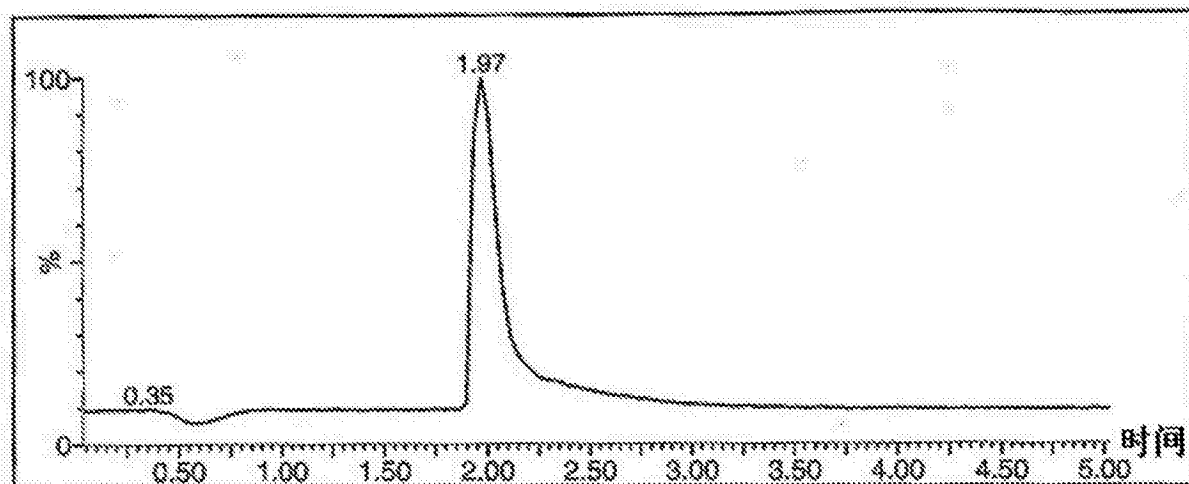


图 4C

谱图-双-MOM 脱氢雌马酚

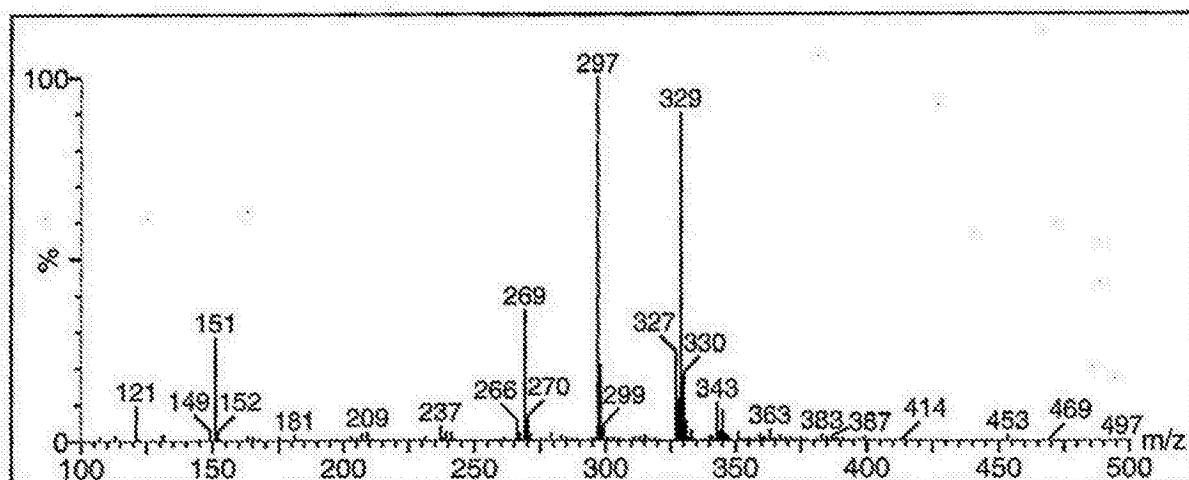


图 4D

GC 踪迹-MOM 保护的 S-雌马酚

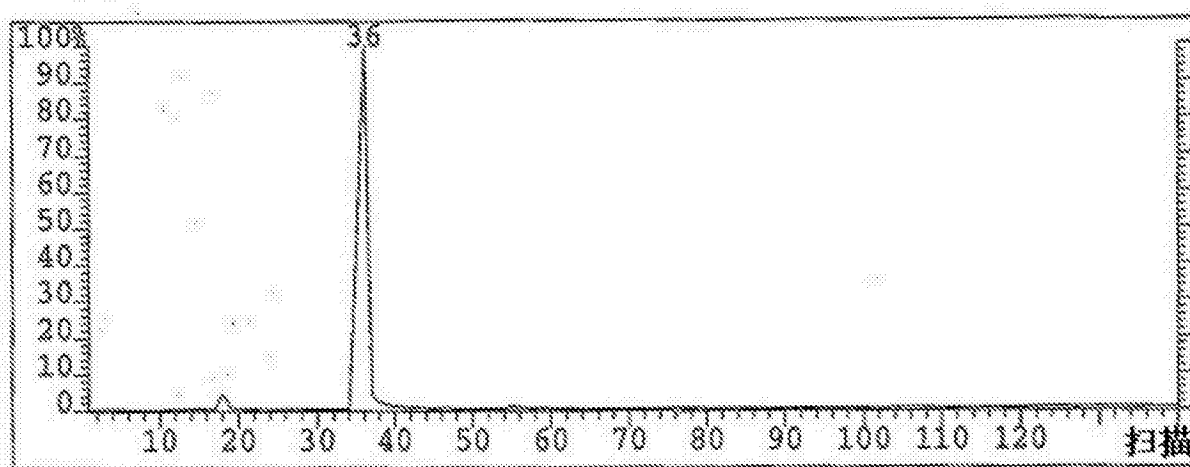


图 5A

谱图-MOM 保护的 S-雌马酚

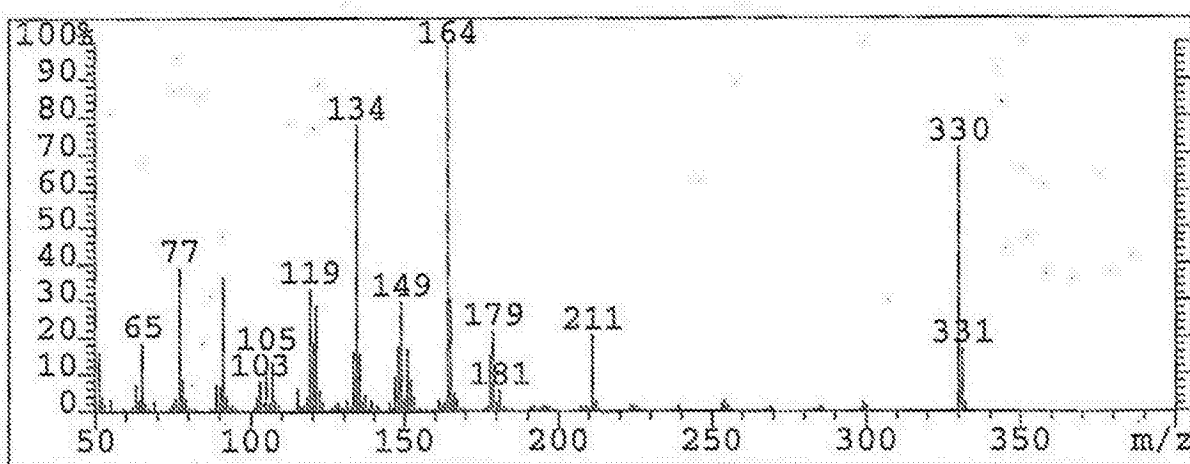


图 5B

LC 踪迹-MOM 保护的 S-雌马酚

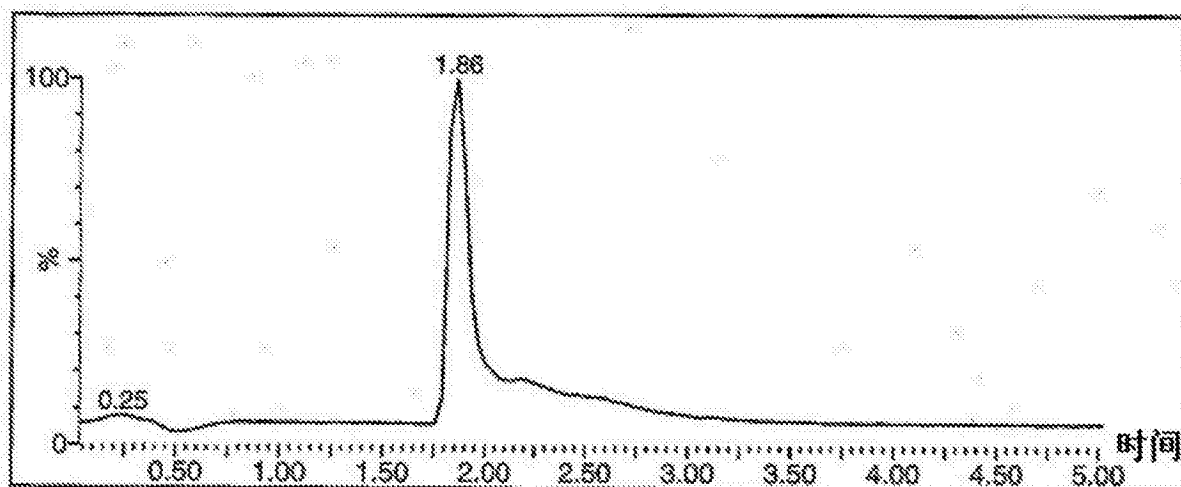


图 5C

谱图-MOM 保护的 S-雌马酚

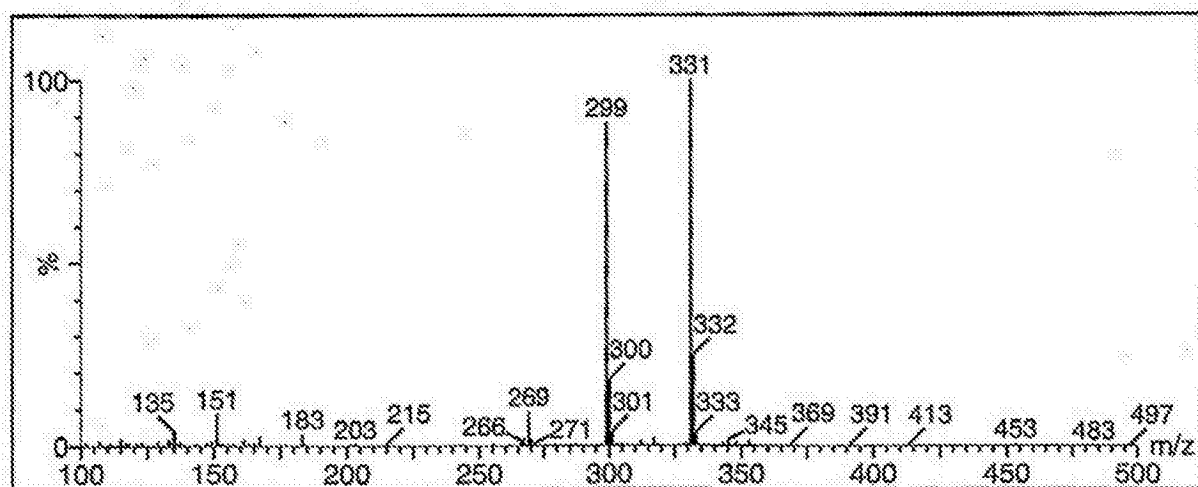


图 5D

LC 踪迹-S-雌马酚

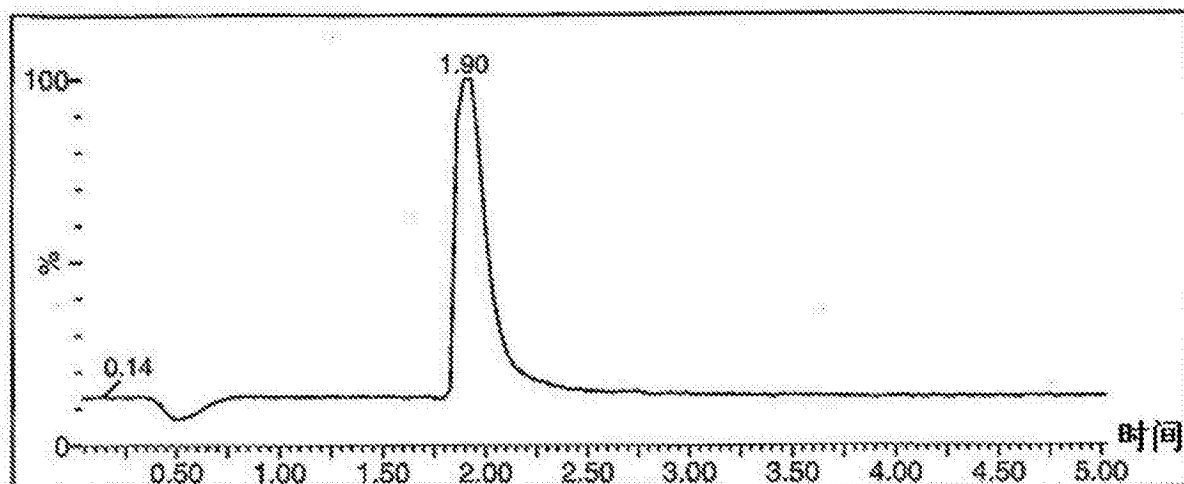


图 6A

谱图-S-雌马酚

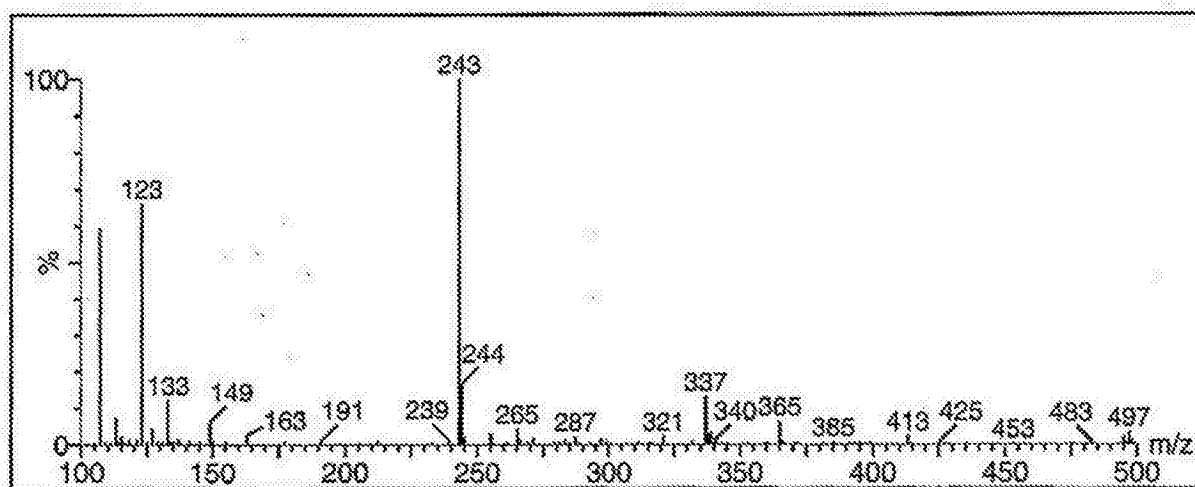


图 6B

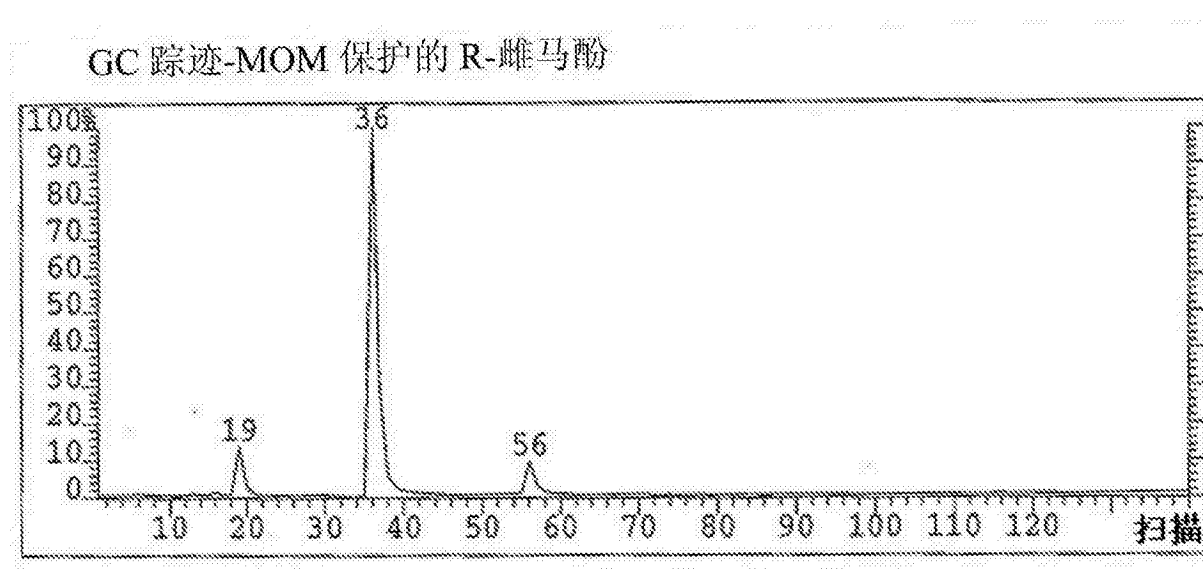


图 7A

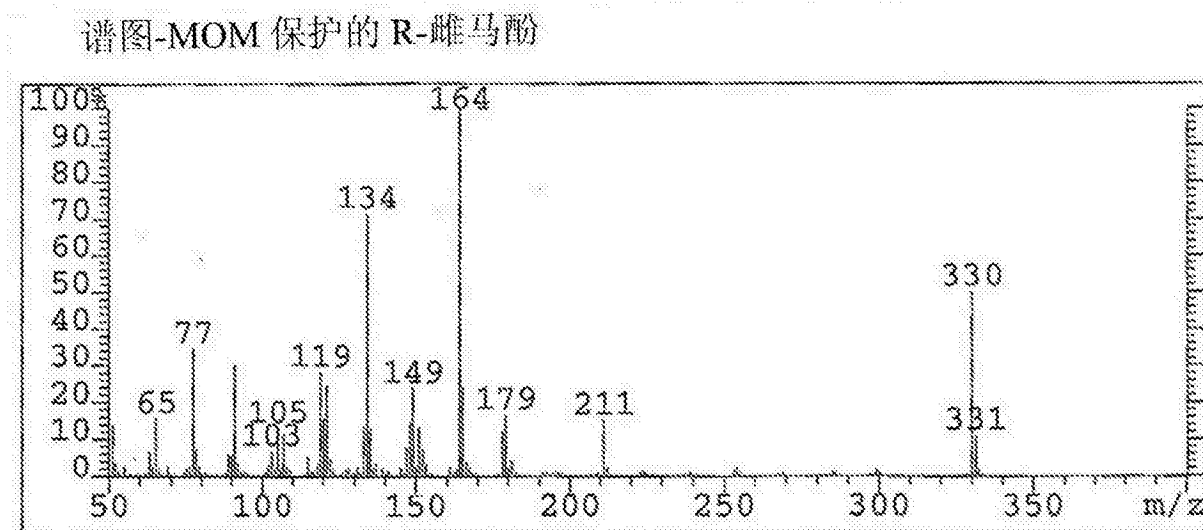


图 7B

LC 踪迹-MOM 保护的 R-雌马酚

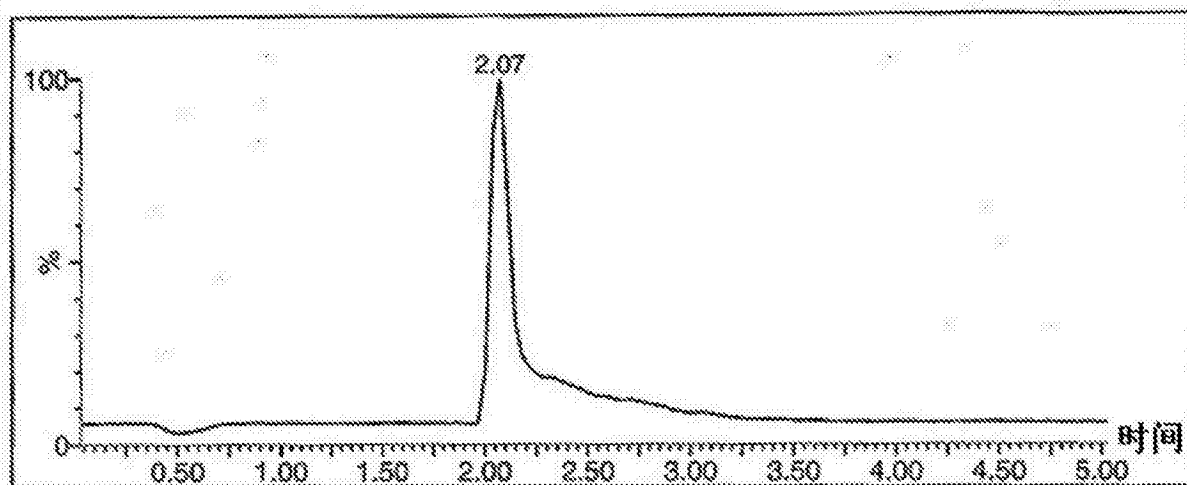


图 7C

谱图-MOM 保护的 R-雌马酚

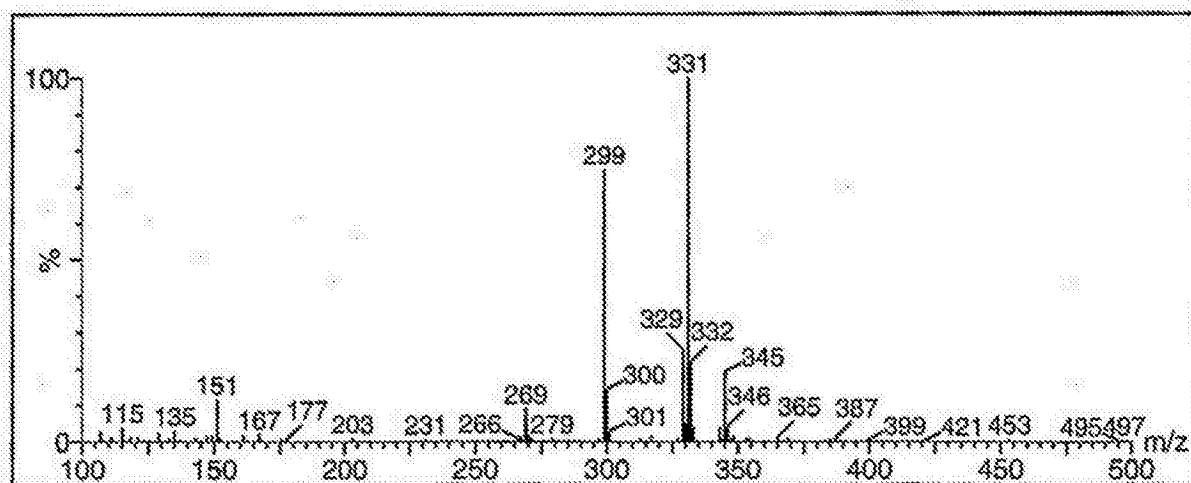


图 7D

LC 踪迹-R-雌马酚

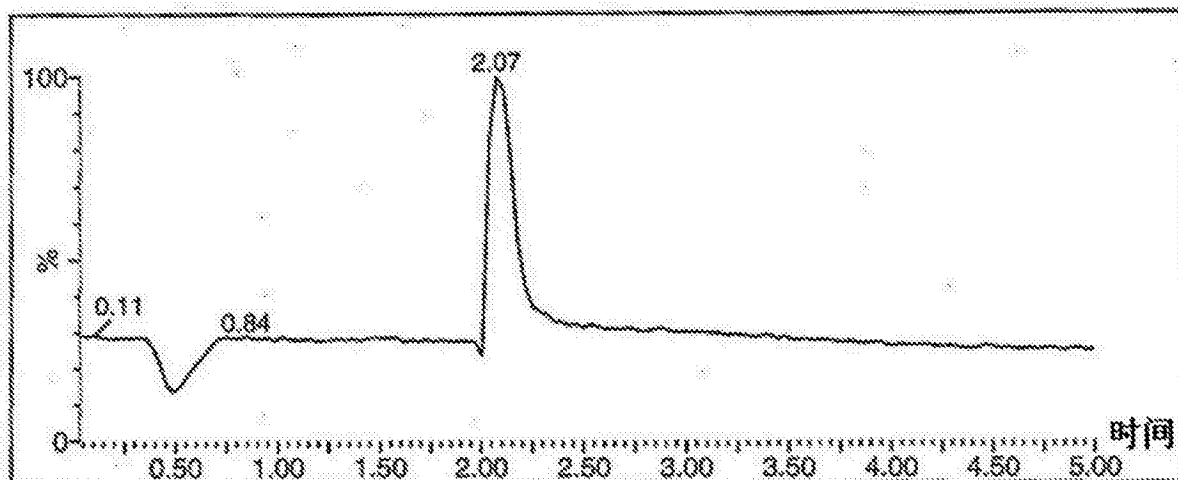


图 8A

谱图-R-雌马酚

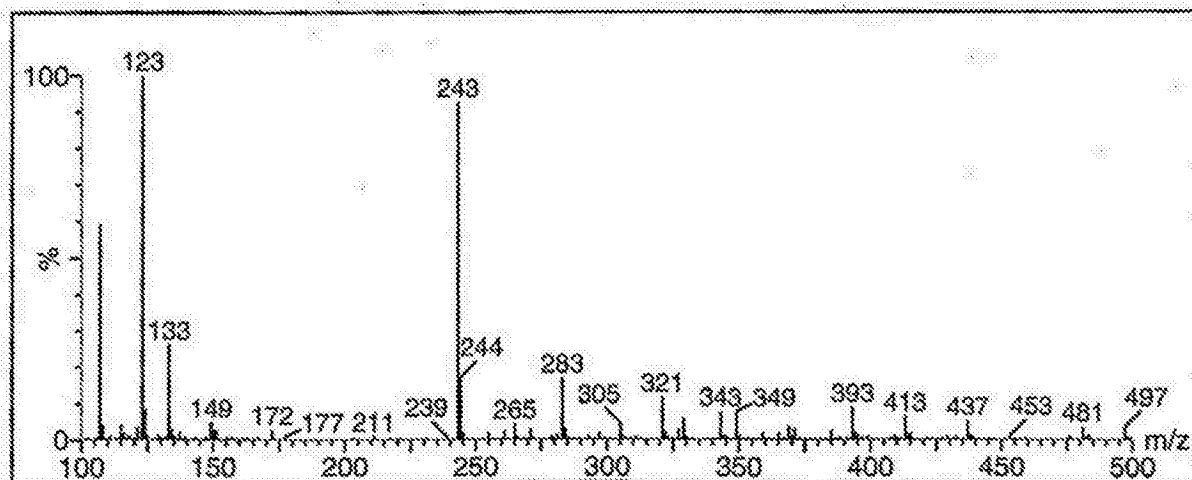


图 8B

GC 踪迹-S-雌马酚-TMS 衍生物

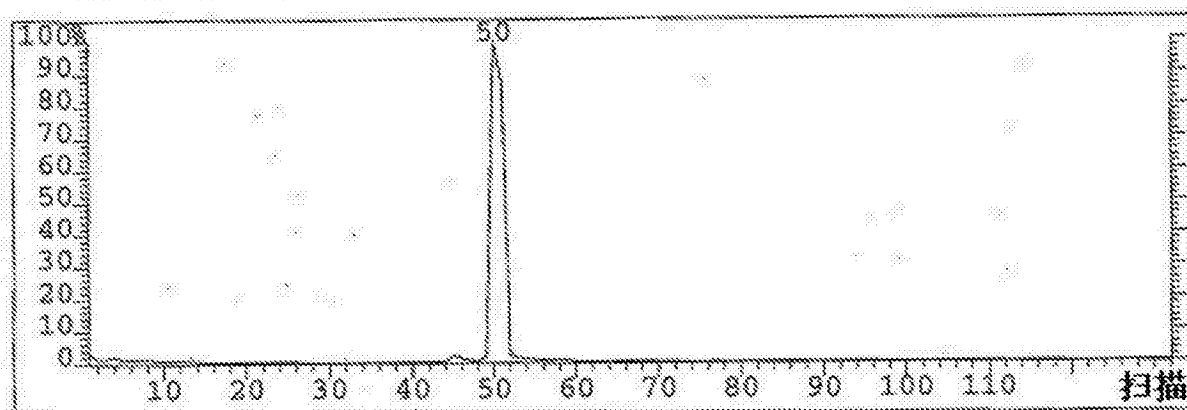


图 9A

谱图-S-雌马酚-TMS 衍生物

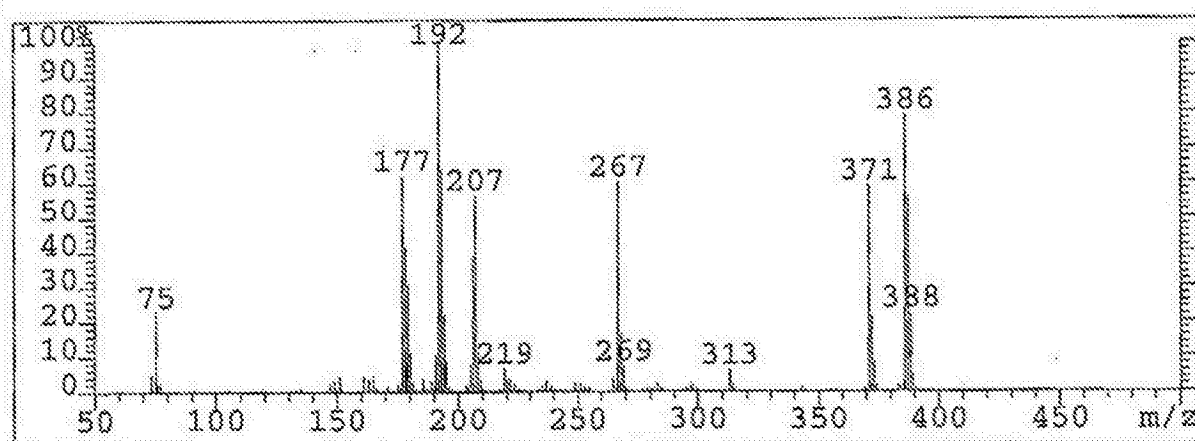


图 9B

GC 踪迹-S-雌马酚-TBDMS 衍生物

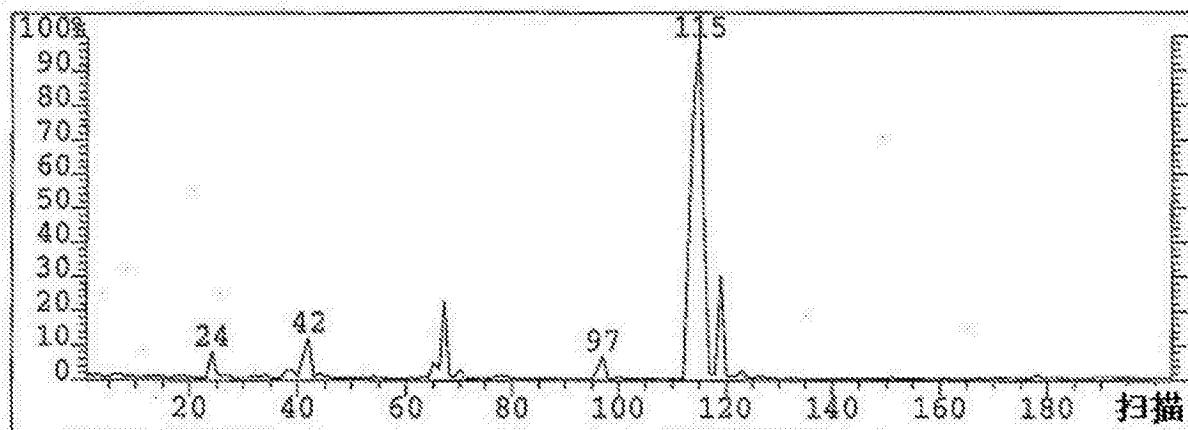


图 9C

谱图-S-雌马酚-TBDMS 衍生物

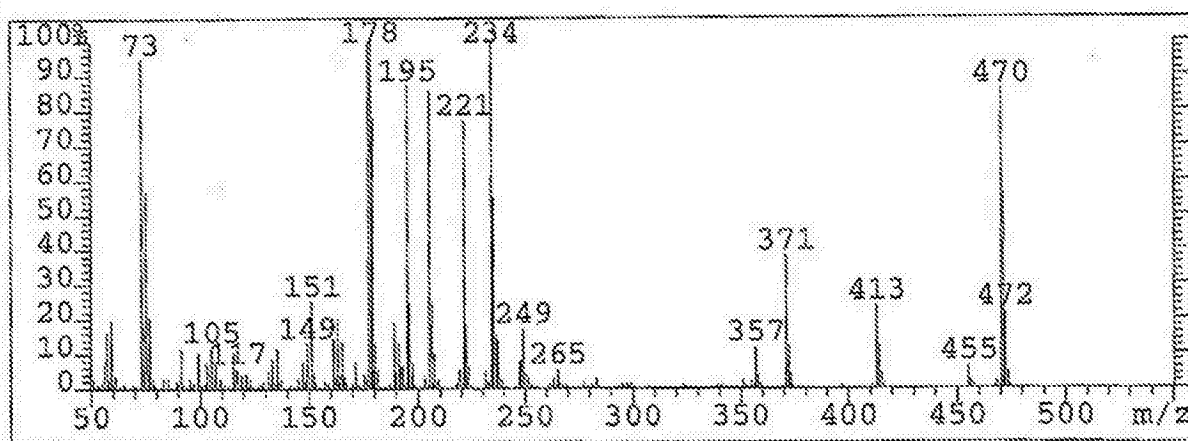


图 9D

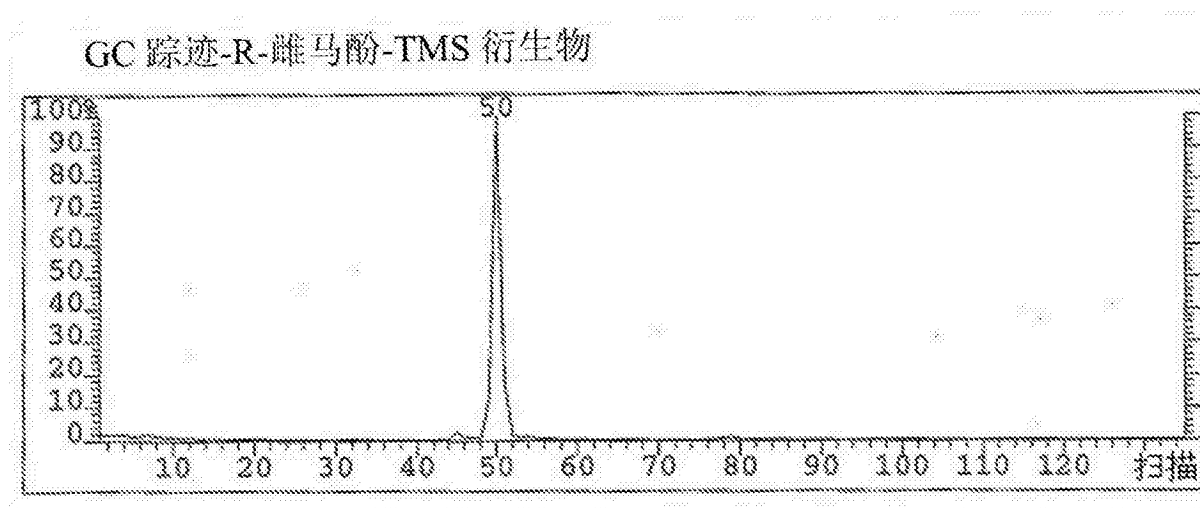


图 10A

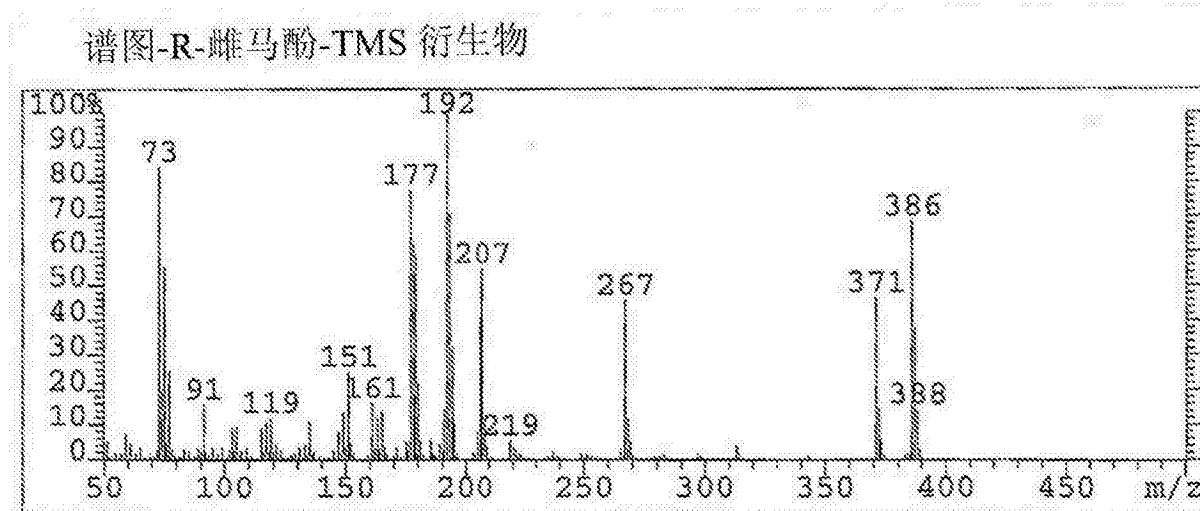


图 10B

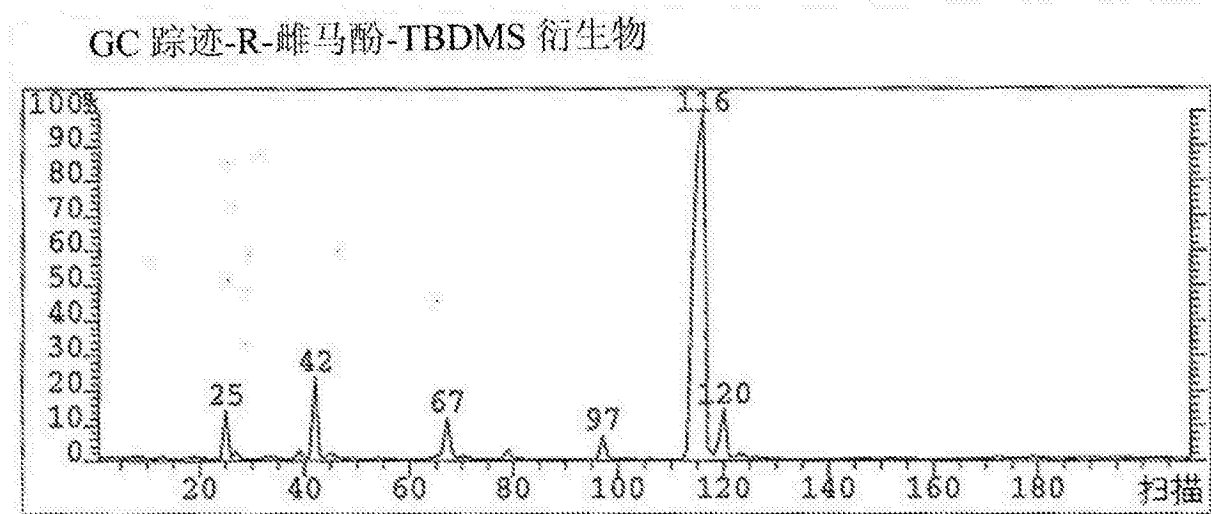


图 10C

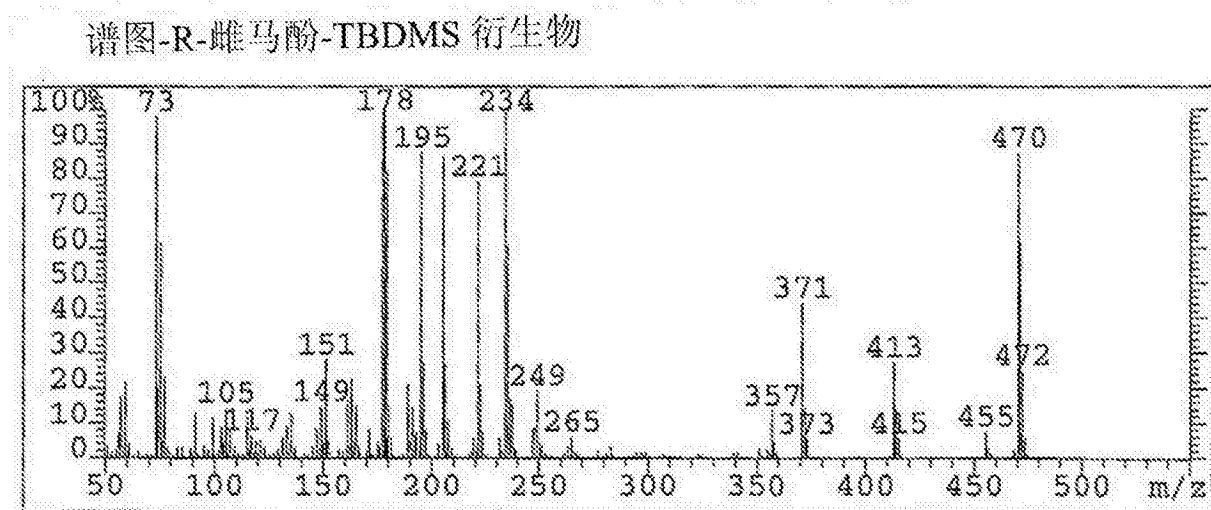


图 10D