



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108912077 B

(45) 授权公告日 2022.06.21

(21) 申请号 201810942158.9

(22) 申请日 2018.08.17

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108912077 A

(43) 申请公布日 2018.11.30

(73) 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所  
地址 200032 上海市徐汇区零陵路345号

(72) 发明人 丁奎岭 葛瑶 韩召斌 王正

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283  
专利代理师 薛琦 袁红

(51) Int. Cl.  
C07D 307/88 (2006.01)  
C07D 307/92 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101555259 A, 2009.10.14

Raffaella Nannei, et al. Synthesis of (+)-Spirolaxine Methyl Ether. 《J. Org. Chem.》. 2006, 第71卷第6277-6280页.

Xu Liu, et al. SpinPhox/Iridium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene Carbonyl Compounds. 《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2014, 第53卷第1978-1982页.

James M. Cabrera, et al. Enantioselective Iridium-Catalyzed Phthalide Formation through Internal Redox Allylation of Phthalaldehydes. 《Angew. Chem.》. 2018, 第130卷第1404-1407页.

审查员 童瑶

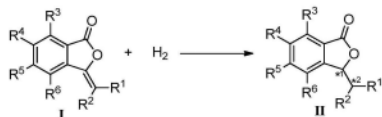
权利要求书5页 说明书25页 附图1页

## (54) 发明名称

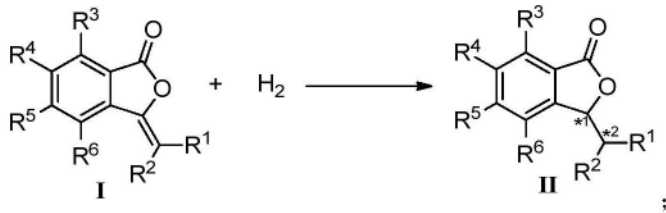
一种手性苯酞衍生物的制备方法

## (57) 摘要

本发明公开了一种如式II所示的手性苯酞衍生物的制备方法。本发明的制备方法包括以下步骤：有机溶剂中，在铱络合物的作用下，如式I所示化合物与氢气进行如下所示的氢化还原反应，即可；本发明的制备方法无需碱及添加剂的参与，反应条件温和，操作简便，底物适用范围广，无副产物形成，立体选择性好，产率高，合成效率高，经济环保，具有良好的应用前景。



1. 一种如式II所示的手性苯酐衍生物的制备方法,其特征在于,其包括下述步骤:有机溶剂中,在铱络合物的作用下,如式I所示化合物与氢气进行如下所示的氢化还原反应,即可;



其中,

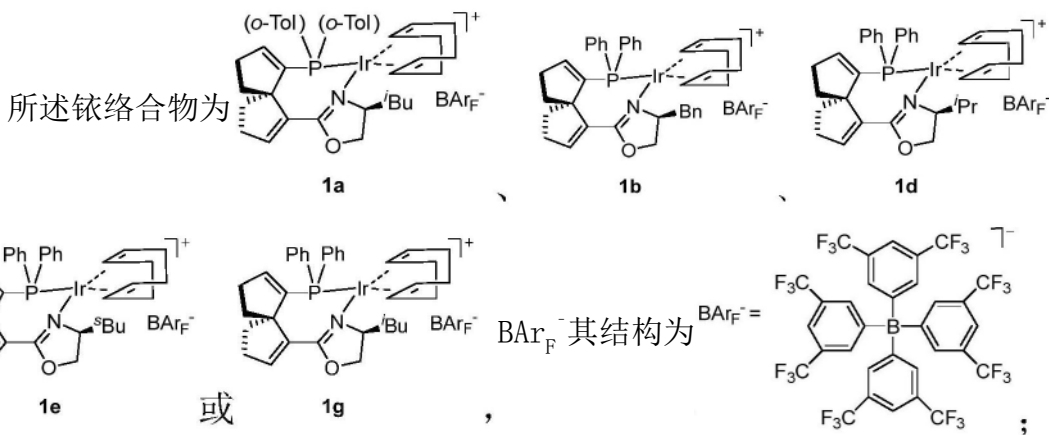
以“\*1”标记的碳原子为(R)或(S)构型的碳原子;

以“\*2”标记的碳原子为(R)、(S)构型或非手性的碳原子;

$R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自氢、 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基、 $C_4\sim C_{24}$ 的杂芳基、取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基、取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基或 $-(CH_2)_n-OR^7$ ;其中,所述杂芳基中的杂原子选自O、N和S,杂原子个数为1、2、3或4; $n$ 为1~8的整数;所述 $R^7$ 为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基;所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基选自下列基团中的一个或多个: $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基、 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基、 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基或卤素;当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同; $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自氢、卤素、羟基、 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基或 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基;

或者, $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{24}$ 的芳环;

或者, $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{24}$ 的芳环;



所述有机溶剂为二氯甲烷或1,2-二氯乙烷。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,其中,

当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基时,所述的 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷基;

和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷氧基;

和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为

$C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基时,所述的 $C_1-C_6$ 直链或支链的卤代烷基为 $C_1-C_3$ 直链或支链的卤代烷基;

和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为卤素时,所述卤素为氟、氯或溴;

和/或,当 $R^1$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基为 $C_1\sim C_{10}$ 直链的烷基;

和/或,当 $R^1$ 为 $C_4\sim C_{24}$ 的杂芳基时,所述杂芳基中的杂原子选自O、N和S,杂原子个数为1或2;

和/或,当 $R^1$ 为取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基为 $C_6\sim C_{10}$ 的芳基;

和/或,当 $R^1$ 为取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基为 $C_6\sim C_{10}$ 的芳氧基;

和/或,当 $R^1$ 为 $-(CH_2)_n-OR^7$ 时, $n$ 为1~4的整数;其中,所述 $R^7$ 为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基;

和/或,当 $R^2$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基为 $C_1\sim C_4$ 直链的烷基;

和/或,当 $R^3$ 为卤素时,所述卤素为氟、氯或溴;

和/或,当 $R^3$ 为 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基时,所述 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基为 $C_1-C_3$ 的直链或支链的卤代烷基;

和/或,当 $R^3$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷基;

和/或,当 $R^3$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷氧基;

和/或,当 $R^3$ 为 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基为 $C_6\sim C_{10}$ 的芳基;

和/或,当 $R^4$ 为卤素时,所述卤素为氟、氯或溴;

和/或,当 $R^5$ 为卤素时,所述卤素为氟、氯或溴;

和/或,当 $R^5$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷氧基;

和/或,当 $R^6$ 为卤素时,所述卤素为氟、氯或溴;

或者, $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{10}$ 的芳环;

或者, $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{10}$ 的芳环。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,其中,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基时,所述的 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基为甲基;

和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基为甲氧基;

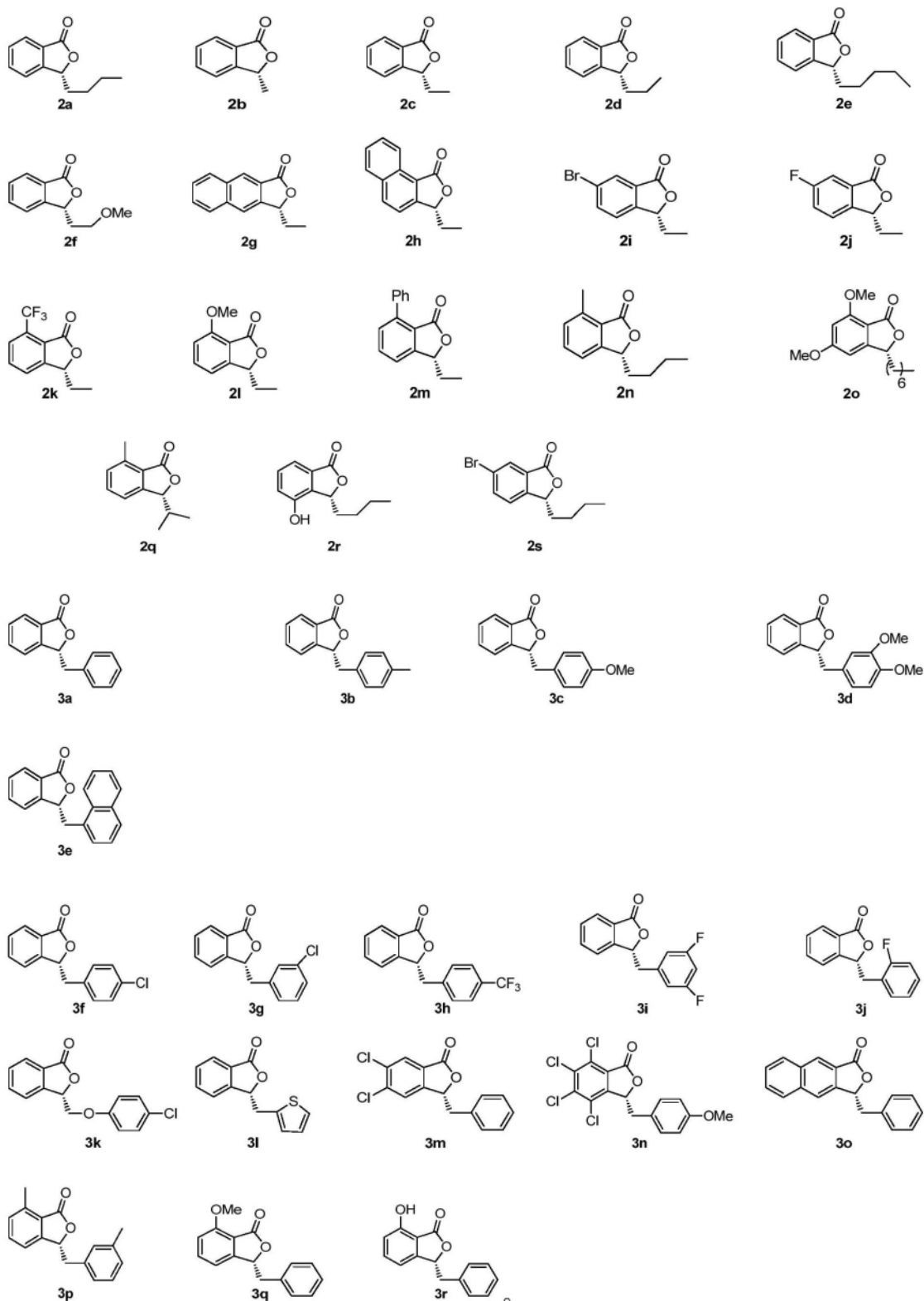
和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基时,所述的 $C_1-C_6$ 直链或支链的卤代烷基为三氟甲基;

和/或,当所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基为卤素时,所述卤素为氟或氯;

和/或,当 $R^1$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基为 $C_1\sim C_8$ 直链的烷基;

和/或,当 $R^1$ 为 $C_4\sim C_{24}$ 的杂芳基时,所述杂芳基为 $C_4\sim C_6$ 的杂芳基;

- 和/或,当 $R^1$ 为取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基为苯基或萘基;
- 和/或,当 $R^1$ 为取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基为苯氧基;
- 和/或,当 $R^1$ 为 $-(CH_2)_n-OR^7$ 时, $n$ 为1;其中,所述 $R^7$ 为 $C_1\sim C_4$ 直链或支链的烷基;
- 和/或,当 $R^2$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基为甲基;
- 和/或,当 $R^3$ 为卤素时,所述卤素为氯;
- 和/或,当 $R^3$ 为 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基时,所述 $C_1-C_6$ 的直链或支链的卤代烷基为三氟甲基;
- 和/或,当 $R^3$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基为甲基;
- 和/或,当 $R^3$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基为甲氧基;
- 和/或,当 $R^3$ 为 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基时,所述 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基为苯基;
- 和/或,当 $R^5$ 为卤素时,所述卤素为氯;
- 和/或,当 $R^5$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基为甲氧基;
- 和/或,当 $R^6$ 为卤素时,所述卤素为氯;
- 或者, $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成苯环;
- 或者, $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成苯环。
4. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,其中,当 $R^1$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基时,所述 $C_1\sim C_{20}$ 直链的烷基为甲基、乙基、丙基、正丁基、正戊基、正己基或正庚基;
- 和/或,当 $R^1$ 为 $C_4\sim C_{24}$ 的杂芳基时,所述杂芳基为噻吩基;
- 和/或,当 $R^1$ 为 $-(CH_2)_n-OR^7$ 时,所述 $R^7$ 为甲基。
5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的如式II所示的手性苯酐衍生物为以下任一化合物:



6. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,  
 所述如式I所示化合物与所述铈络合物的摩尔比为50~10000:1;  
 和/或,所述如式I所示化合物在所述有机溶剂的摩尔浓度为0.0025M~2M;  
 和/或,所述氢化还原反应的温度为0~120℃;  
 和/或,所述氢化还原反应的氢气压力为1~100大气压;

和/或,所述氢化还原反应的时间为0.1~48小时。

7.如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,

所述如式I所示化合物与所述铈络合物的摩尔比为50~200:1;

和/或,所述如式I所示化合物在所述有机溶剂的摩尔浓度为0.025M~0.2M;

和/或,所述氢化还原反应的温度为25~60℃;

和/或,所述氢化还原反应的氢气压力为2~80大气压;

和/或,所述氢化还原反应的时间为4~24小时。

8.如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述氢化还原反应的温度为25℃。

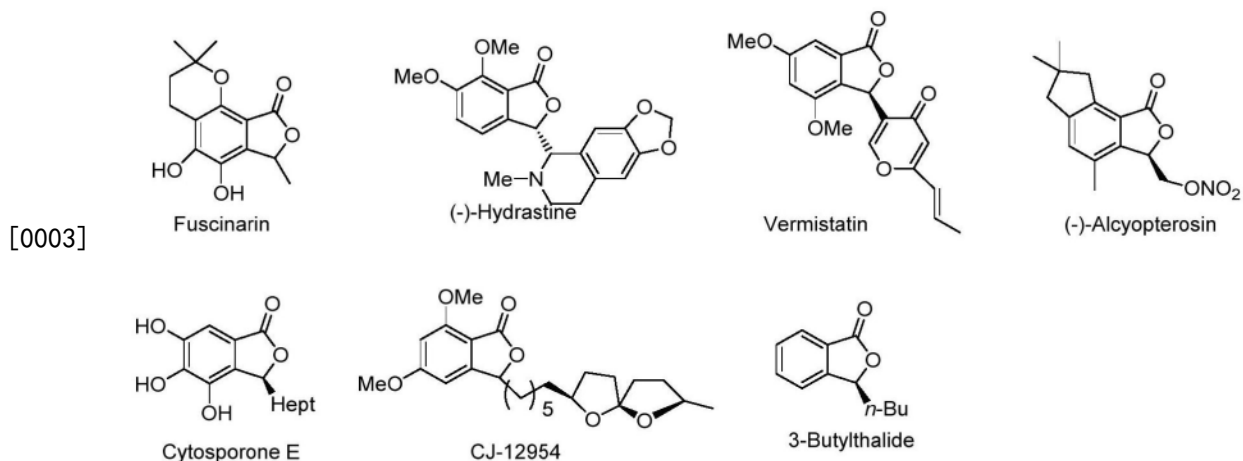
## 一种手性苯酐衍生物的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种手性苯酐衍生物的制备方法。

## 背景技术

[0002] 苯酐衍生物是指分子结构中含有苯并丁内酯这一结构单元的一类化合物,该结构单元经常出现在具有生物活性及药用价值的天然产物中,并作为关键中间体用于碳环及杂环的合成。研究表明,很多3-位取代的手性苯酐衍生物具有抗菌、抗肿瘤等多种生物活性,因此具有较好的药用价值,如下所示。例如,Fuscinarin可干扰HIV进入人类主体细胞[J.Nat.Prod.2003,66,1116]。(-)-Hydrastine具有抗癌活性并处于临床一期的试验中[J.Biol.Chem.2002,277,39777]。Vermistatin和alcyopterosin E表现出良好的细胞毒性[J.Org.Chem.2000,65,4482]。Cytosporone E[Org.Lett.2000,2,4043]和CJ-12954[Antibiot.1997,50,833]具有良好的抗菌抗肿瘤活性。(S)-3-正丁基苯酐((S)-3-Butylphthalide),作为中药中的一种有效成分,已经作为药物上市,它能够有效的预防和治疗脑缺血所引发的疾病[a) Pharm.Bull.1963,11,1317;b) Drug Metab.Dispos.2013,41,430]。



[0004] 研究表明,手性分子的生物活性常常取决于其立体化学构型,因此近些年来,光学活性的手性苯酐衍生物相关研究备受关注,相应的不对称合成方法研究也引起广泛兴趣。到目前为止,光学活性的手性苯酐化合物主要通过以下几种途径获得:

[0005] 一、外消旋苯酐化合物通过手性HPLC拆分[邹杨靖华;张迎新;冯亦璞.CN99109673.8],得到相应的光学纯手性苯酐化合物。该方法的缺陷是原子经济性较低,仪器设备操作复杂。

[0006] 二、利用手性硼氢试剂进行还原[Tetrahedron Lett.1996,37,2205]。该过程需要消耗化学计量甚至过量的手性硼氢还原试剂,价格昂贵,且对操作要求较高,难以放大合成,且产生较多副产物造成环境负担。

[0007] 三、利用生物催化不对称还原的方法[Tetrahedron Lett.1997,38,3765],但该方法底物适用性较窄,对于某种微生物催化只适用于少数特定底物的转化。

[0008] 四、通过对2-酰基取代的苯甲酸酯进行羰基的还原和内酯化串联反应合成相应的手性苯酐化合物[Tetrahedron Lett.1990,31,5509;Org.Lett.2009,20,4712;Angew.Chem.2011,123,7467;Angew.Chem.,Int.Ed.2011,50,7329]。

[0009] 五、利用在底物结构中引入手性辅基,在苯酐化合物合成的反应中进行不对称诱导,从而制备相应的手性苯酐化合物[Chem.Pharm.Bull.1991,39,3136;Synthesis 1992,681;Tetrahedron 2006,62,10400]。该类过程须经历手性辅基的引入和脱除的步骤,使得合成路线较为繁琐,且增大了工艺成本和环境污染。

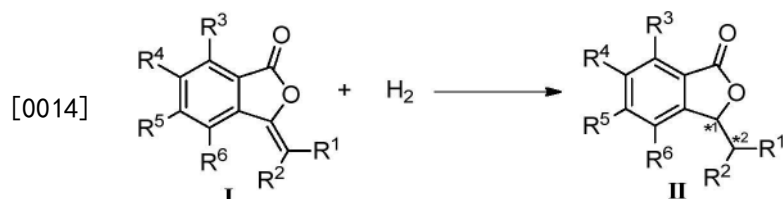
[0010] 因此,发展更加高效高选择性的手性苯酐化合物的创新不对称合成方法,具有重要的实用价值。

## 发明内容

[0011] 本发明所要解决的技术问题是克服现有的手性苯酐衍生物的不对称合成方法中原子经济性低,有副产物生成,反应条件严苛,操作复杂,底物适应性低,成本高,环境污染等缺陷,而提供了一种手性苯酐衍生物的制备方法。该方法无需碱及添加剂的参与,反应条件温和,操作简便,底物适用范围广,无副产物形成,立体选择性好,产率高,合成效率高,经济环保,具有良好的应用前景。

[0012] 本发明主要是通过以下技术方案解决上述技术问题的。

[0013] 本发明提供了一种如式II所示的苯酐衍生物的制备方法,其包括下述步骤:有机溶剂中,在铈络合物作用下,如式I所示化合物与氢气进行如下所示氢化还原反应,即可;



[0015] 其中,

[0016] 以“\*1”标记的碳原子为(R)或(S)构型的碳原子;

[0017] 以“\*2”标记的碳原子为(R)、(S)构型或非手性的碳原子;

[0018] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基、C<sub>4</sub>~C<sub>24</sub>的杂芳基、取代或未取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基、取代或未取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>7</sup>;其中,所述的杂芳基中的杂原子选自O、N和S,杂原子个数为1、2、3或4;n为1~8的整数;所述R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基;所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基和所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基中的取代基选自下列基团中的一个或多个(例如1-6,优选2-4):C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链的卤代烷基或卤素;当取代基为多个时,所述的取代基相同或不同;

[0019] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢、卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链的卤代烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷氧基或C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基;

[0020] 或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>和与其相连的碳一起形成C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳环;

[0021] 或R<sup>4</sup>与R<sup>5</sup>和与其相连的碳一起形成C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳环。

[0022] 在本发明一优选实施方案中,当所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基和所述的取代的C<sub>6</sub>~



C<sub>24</sub>的芳氧基中的取代基为C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷基,更优选甲基。

[0023] 在本发明一优选实施方案中,当所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基和所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基中的取代基为C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷氧基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷氧基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷氧基,更优选甲氧基。

[0024] 在本发明一优选实施方案中,当所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基和所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基中的取代基为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链的卤代烷基时,所述的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链的卤代烷基优选C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>直链或支链的卤代烷基,更优选三氟甲基。

[0025] 在本发明一优选实施方案中,当所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基和所述的取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基中的取代基为卤素时,所述卤素优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0026] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基优选C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基,更优选C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>直链或支链的烷基,进一步优选甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基或正庚基。

[0027] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>1</sup>为C<sub>4</sub>~C<sub>24</sub>的杂芳基时,所述的杂芳基中的杂原子选自O、N和S,杂原子个数为1或2,优选C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>的杂芳基,更优选噻吩基。

[0028] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>1</sup>为取代或未取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基时,所述C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基优选C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>的芳基,更优选苯基或萘基。

[0029] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>1</sup>为取代或未取代的C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基时,所述C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳氧基优选C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>的芳氧基,更优选苯氧基。

[0030] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>1</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>7</sup>时,n优选1~4的整数,更优选1。其中,所述R<sup>7</sup>优选C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>直链或支链的烷基,进一步优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷基,更优选甲基。

[0031] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷基,更优选甲基。

[0032] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>3</sup>为卤素时,所述卤素优选氟、氯或溴,更优选氯。

[0033] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链的卤代烷基时,所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链的卤代烷基优选C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>的直链或支链的卤代烷基,更优选三氟甲基。

[0034] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷基,更优选甲基。

[0035] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷氧基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷氧基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷氧基,更优选甲氧基。

[0036] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>3</sup>为C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基时,所述C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>的芳基优选C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>的芳基,更优选苯基。

[0037] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>4</sup>为卤素时,所述卤素优选氟、氯或溴。

[0038] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>5</sup>为卤素时,所述卤素优选氟、氯或溴,更优选氯。

[0039] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷氧基时,所述C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>直链或支链的烷氧基优选C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直链或支链的烷氧基,更优选甲氧基。

[0040] 在本发明一优选实施方案中,当R<sup>6</sup>为卤素时,所述卤素优选氟、氯、溴或碘,更优选氯。

[0041] 在本发明一优选实施方案中,  $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成 $C_1\sim C_{10}$ 的芳环, 优选苯环。

[0042] 在本发明一优选实施方案中,  $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成 $C_1\sim C_{10}$ 的芳环, 优选苯环。

[0043] 在本发明一优选实施方案中, 其中,

[0044]  $R^1$ 选自氢、 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基、 $C_4\sim C_{24}$ 的杂芳基、取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基、取代或未取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基或 $-(CH_2)_n-OR^7$ ; 其中, 所述的杂芳基中的杂原子选自O、N和S, 杂原子个数为1、2、3或4;  $n$ 为1~8的整数; 所述 $R^7$ 为 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基; 所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基和所述的取代的 $C_6\sim C_{24}$ 的芳氧基中的取代基选自下列基团中的一个或多个(例如1-6, 优选2-4):  $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷基、 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链的烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 的直链或支链的卤代烷基或卤素; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

[0045]  $R^2$ 选自氢或 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基;

[0046]  $R^3$ 选自氢、卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 的直链或支链的卤代烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基或 $C_6\sim C_{24}$ 的芳基;

[0047]  $R^4$ 选自氢或卤素;

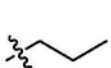
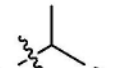
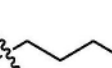
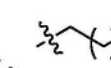
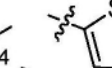
[0048]  $R^5$ 选自氢、卤素或 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷氧基;

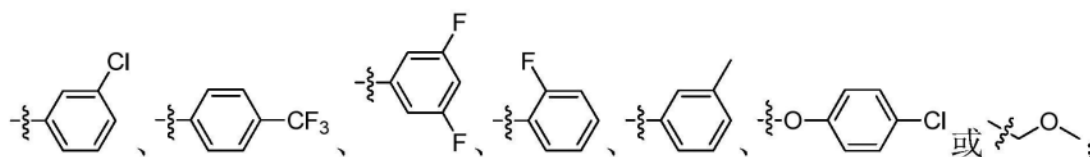
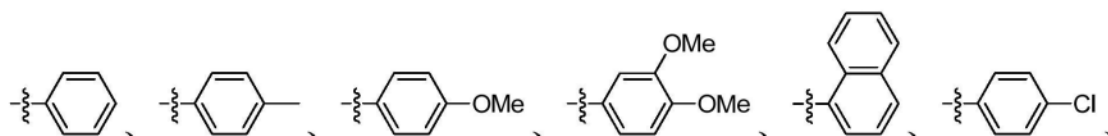
[0049]  $R^6$ 选自氢、卤素或羟基。

[0050] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{24}$ 的芳环;

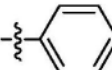
[0051] 或 $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成 $C_6\sim C_{24}$ 的芳环。

[0052] 在本发明一优选实施方案中, 其中,

[0053]  $R^1$ 选自  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、、、、、、



[0054]  $R^2$ 选自  $-H$ 或 $-CH_3$ ;

[0055]  $R^3$ 选自  $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或;

[0056]  $R^4$ 选自  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $Br$ ;

[0057]  $R^5$ 选自  $-H$ 、 $-Cl$ 或 $-OCH_3$ ;

[0058]  $R^6$ 选自  $-H$ 、 $-OH$ 或 $-Cl$ ;

[0059] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 和与其相连的碳一起形成苯环;

[0060] 或 $R^4$ 与 $R^5$ 和与其相连的碳一起形成苯环。

[0061] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$ 为 $C_1\sim C_{20}$ 直链或支链的烷基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为

氢。

[0062] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为  $C_4 \sim C_{24}$  的杂芳基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0063] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0064] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为  $-(CH_2)_n-OR^7$ ,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0065] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^4$  为卤素,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0066] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  为  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链的卤代烷基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0067] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0068] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0069] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷氧基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0070] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0071] 在本发明的一选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  和  $R^5$  各自独立地为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷氧基,  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^6$  为氢。

[0072] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  为氢,  $R^6$  为羟基。

[0073] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^3$  与  $R^4$  和与其相连的碳一起形成苯环,  $R^2$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0074] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^4$  与  $R^5$  和与其相连的碳一起形成苯环,  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^6$  为氢。

[0075] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^2$ 、 $R^3$  为氢,  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为卤素。

[0076] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳氧基,  $R^2$  为氢,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为卤素。

[0077] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^4$  与  $R^5$  和与其相连的碳一起形成苯环,  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^6$  为氢。

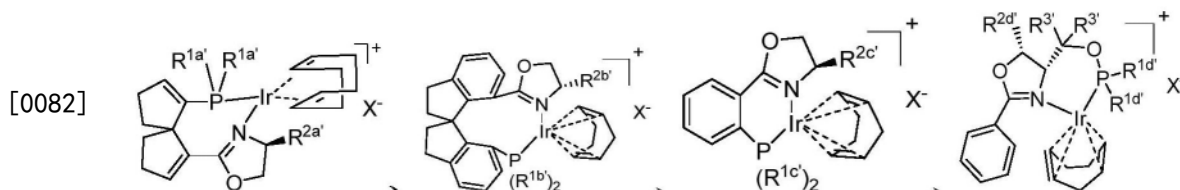
[0078] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0079] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^3$  为  $C_1 \sim C_{20}$  直链或支链的烷氧基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0080] 在本发明一优选实施方案中,  $R^1$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基,  $R^3$  为羟基,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  为氢。

[0081] 本发明中, 所述铈络合物作为催化剂, 优选含有手性膦-氮双齿配体的铈络合物, 进一步优选含有手性膦-噁唑啉配体的铈络合物, 更优选如下所示的含有手性膦-噁唑啉配

体的铱络合物中的一种或多种：



[0083] 其中,  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  和  $R^{1d'}$  独立地选自  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基、 $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基、取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基或金刚烷基；所述取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基的取代基为  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基；所述的取代基的个数为一个或多个(例如1-6, 优选2-4)；当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同；

[0084]  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$ 、 $R^{2d'}$  和  $R^3$  独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基、 $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基、 $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷氧基、 $C_6 \sim C_{36}$  的芳基或  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基烷基；

[0085]  $X^-$  选自  $BAr_F^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $BF_4^-$ 、 $CF_3SO_3^-$  或  $Cl^-$ 。

[0086] 本发明一优选实施方案中,  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  和  $R^{1d'}$  独立地选自  $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基或取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基。

[0087] 在本发明一优选实施方案中,  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  和  $R^{2d'}$  独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基、 $C_6 \sim C_{36}$  的芳基或  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基烷基。

[0088] 在本发明一优选实施方案中, 当所述的取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基的取代基为  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基时, 所述的  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基优选  $C_1 \sim C_4$  直链或支链的烷基, 更优选甲基、叔丁基。

[0089] 在本发明一优选实施方案中, 当  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  或  $R^{1d'}$  独自地为  $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基时, 所述  $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基优选  $C_3 \sim C_6$  的环烷基, 更优选环己基。

[0090] 在本发明一优选实施方案中, 当  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  或  $R^{1d'}$  独自地为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基时, 所述  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基优选  $C_6 \sim C_{10}$  的芳基, 更优选苯基。

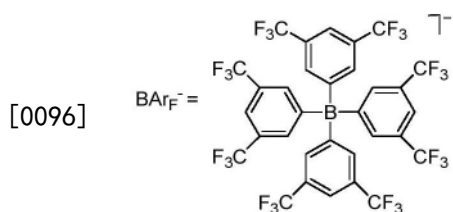
[0091] 在本发明一优选实施方案中, 当  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  或  $R^{2d'}$  独自地为  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基时, 所述  $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基优选  $C_1 \sim C_4$  直链或支链的烷基, 更优选异丙基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0092] 在本发明一优选实施方案中, 当  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  或  $R^{2d'}$  独自地为  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基时, 所述  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基优选  $C_6 \sim C_{10}$  的芳基, 更优选苯基。

[0093] 在本发明一优选实施方案中, 当  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  或  $R^{2d'}$  独自地为  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基烷基时, 所述  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基烷基优选  $C_6 \sim C_{10}$  的芳基烷基, 更优选苄基。

[0094] 在本发明一优选实施方案中,  $R^3$  为氢。

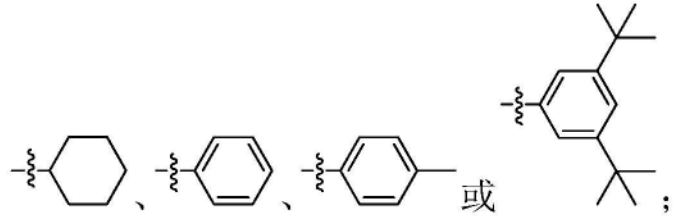
[0095] 本发明一优选实施方案中, 所述  $X^-$  优选  $BAr_F^-$  {Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate}, 其结构如下所示：



[0097] 本发明的一优选实施方案中, 其中,

- [0098]  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  和  $R^{1d'}$  独立地选自  $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基或取代或未取代的  $C_6 \sim C_{24}$  的芳基；  
 [0099]  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  和  $R^{2d'}$  独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$  直链或支链的烷基、 $C_6 \sim C_{36}$  的芳基或  $C_6 \sim C_{36}$  的芳基烷基；  
 [0100]  $R^3$  为氢。  
 [0101] 本发明的一优选实施方案中，其中，

- [0102]  $R^{1a'}$ 、 $R^{1b'}$ 、 $R^{1c'}$  和  $R^{1d'}$  独立地选自

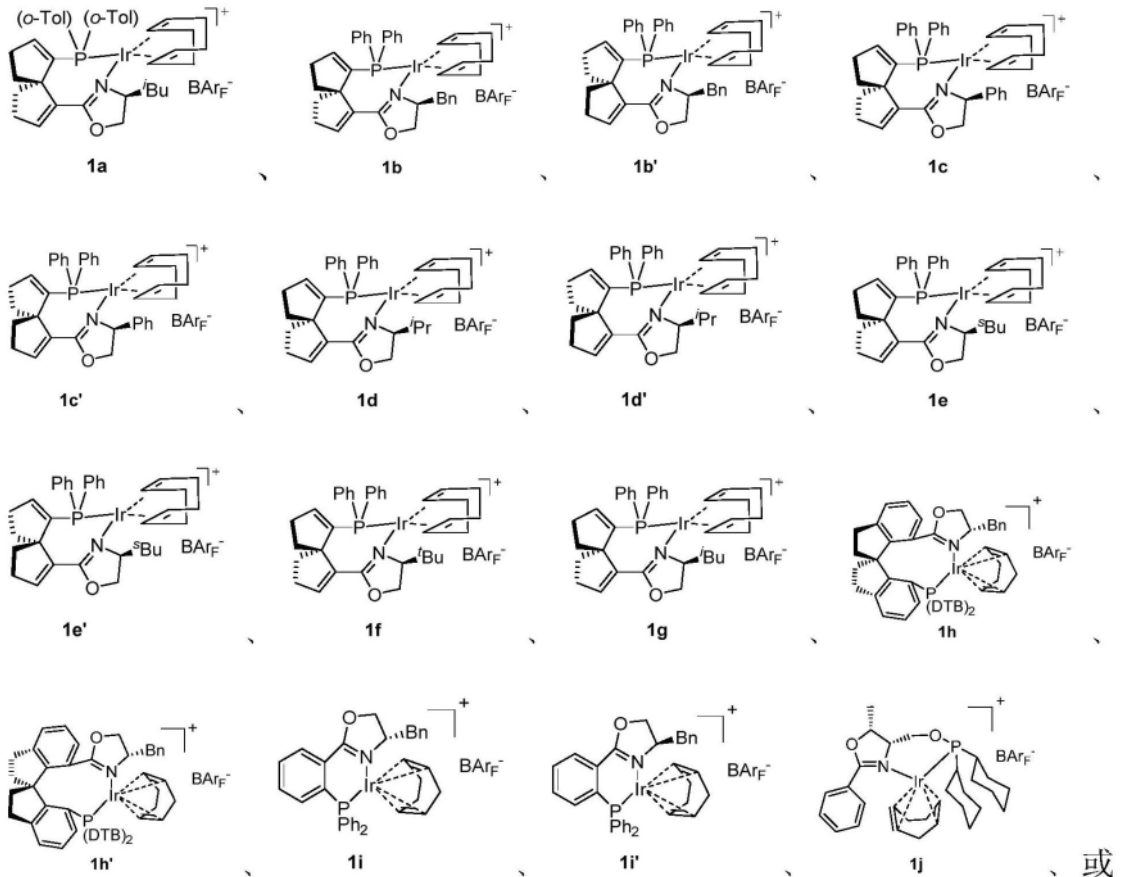


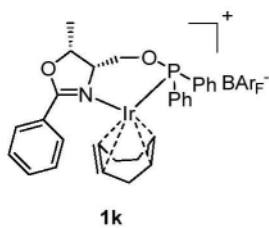
- [0103]  $R^{2a'}$ 、 $R^{2b'}$ 、 $R^{2c'}$  和  $R^{2d'}$  独立地选自 -H、、；  
 或 ；

- [0104]  $R^3$  为 -H。

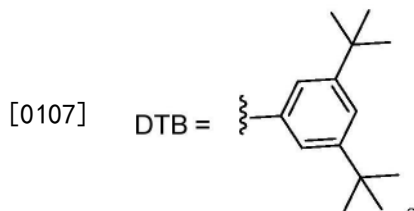
- [0105] 在本发明的一优选实施方案中， $R^{1a'}$  为取代或未取代的  $C_6 \sim C_{10}$  的芳基， $R^{2a'}$  为  $C_1 \sim C_4$  直链或支链的烷基。

- [0106] 本发明中，所述铱络合物可为以下任一铱络合物：





其中,DTB指的是3,5-二叔丁基苯基,其结构如下所示:



[0108] 在本发明一优选实施方案中,所述铱络合物为铱络合物1a。

[0109] 本发明中,所述如式I所示化合物与所述铱络合物的摩尔比可为本领域上述氢化还原反应常规的摩尔比,优选50~10000:1,进一步优选50~200:1。

[0110] 本发明中,所述有机溶剂为醇类溶剂、醚类溶剂、卤代烃类溶剂和芳香类溶剂中的一种或多种。所述醇类溶剂优选乙醇、异丙醇和叔丁醇中的一种或多种。所述醚类溶剂优选乙醚、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙二醇二甲醚和叔丁基甲基醚中的一种或多种。所述卤代烃类溶剂优选二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿中的一种或多种。所述芳香类溶剂优选甲苯、氯苯、苯和二甲苯中的一种或多种。

[0111] 在本发明一优选实施方案中,所述有机溶剂优选卤代烃类溶剂,例如二氯甲烷。

[0112] 本发明中,所述如式I所示化合物在所述溶剂的摩尔浓度可为本领域上述反应常规的摩尔浓度,优选0.0025M~2M,更优选0.025M~0.2M。

[0113] 本发明中,所述氢化还原反应的温度可为本领域上述氢化还原反应常规的温度,优选0~120℃,更优选25~60℃,进一步优选25℃。

[0114] 本发明中,所述氢化还原反应的氢气压力可为本领域上述氢化还原反应常规的氢气压力,优选1~100大气压,更优选2~80大气压,例如2、5、10、30、50、60或80大气压。

[0115] 本发明中,所述氢化还原反应的时间可为本领域上述氢化还原反应常规的反应时间,优选0.1~48小时,更优选4~24小时。

[0116] 本发明中,所述氢化还原反应在加料阶段优选在惰性气体氛围中进行,所述惰性气体优选氩气或氮气。

[0117] 本发明中,所述氢化还原反应包括下列步骤:惰性气体氛围中,向氢化瓶中加入铱络合物和如式I所示化合物,抽换气后加入溶剂。将体系置于高压装置中,置换氢气,充至相应的反应压力,反应即可。

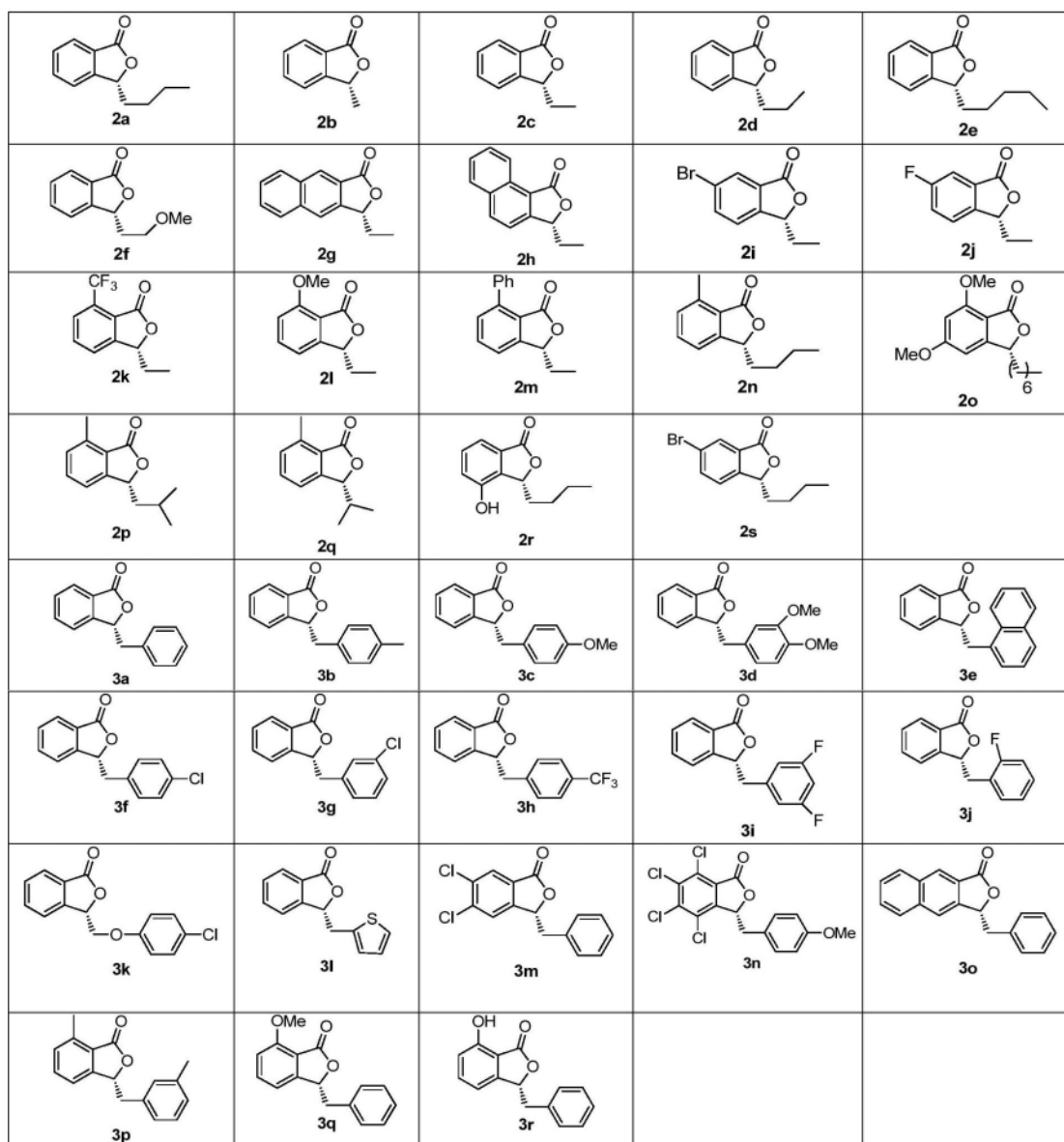
[0118] 本发明中,所述氢化还原反应的后处理包括下列步骤:反应结束后,放出氢气,浓缩,柱层析纯化。

[0119] 本发明中,转化率根据<sup>1</sup>H NMR判断。

[0120] 本发明所获得的如式II所示的手性苯酐衍生物如表1所示:

[0121] 表1

[0122]



[0123] 本发明中,所述铈络合物及其配体市售可得或依照文献的报道完成 [Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345-5349; Angew. Chem. 1998, 110, 3047; Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2897; J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12886]。

[0124] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0125] 若无特殊说明,本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0126] 本发明中所用的术语“转化效率”(或简称效率)是指在化学反应中已消耗掉的反应物的量与初始加入的该反应物总量的百分比率。对于本发明中的反应,转化率是在特定条件下在某一反应时间内,所消耗的苯酐衍生物的摩尔数与初始加入的苯酐衍生物总量的摩尔数比值,用百分数表示。

[0127] 本发明的积极进步效果在于:

[0128] (1) 苯酐衍生物是一种非常重要的天然产物和有机合成中间体。他们中的大部分都具有显著的生物活性,其中3-丁基苯酐(2a)已经作为治疗心脑血管疾病的药物上市,溴代-3-丁基苯酐(2s)是在研二期临床心血管药物BZP的合成前体。因此,高效构建光学纯的

3-取代苯酞衍生物具有重要意义；

[0129] (2) 本发明首次通过对亚烷基苯酞衍生物的环外双键直接不对称氢化, 实现了手性苯酞的高效合成, 不仅大大缩减了路线降低了反应成本, 提高了合成效率; 而且反应过程不使用添加剂, 绿色环保;

[0130] (3) 本发明中, 不对称氢化反应的起始原料合成简便, 均只需一步反应, 简单高效;

[0131] (4) 本发明的氢化过程中, 不需要外加任何碱或添加剂, 条件温和, 底物官能团兼容性好;

[0132] (5) 本发明方法操作简便, 能够高选择性高产率的制备得到高光学纯度的3-取代手性苯酞衍生物, 底物适用性较好, 通常没有副反应发生;

[0133] (6) 本发明方法不产生废料, 经济环保。

### 附图说明

[0134] 图1为铱络合物1a的X-射线单晶衍射结构图。

### 具体实施方式

[0135] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。以下实施例中未注明的具体实验条件通常按照本领域技术人员熟知的常规操作条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0136] 实施例1: 铱络合物及其配体的制备

[0137] 铱络合物1a~1g及其配体的合成依据文献的报道完成[Angew.Chem.Int.Ed.2009, 48, 5345-5349], 其制备方法如下所示:

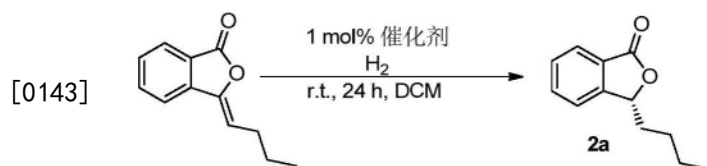
[0138] 在惰性气体, 如氮气或氩气气氛下, 将1当量的 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  (其中所述的cod代表1,5-环辛二烯) 与1~1.2当量的双齿膦-噁唑啉配体在二氯甲烷中回流两小时, 冷至室温, 加入1.3当量的 $\text{NaBAR}_f$ , 室温下剧烈搅拌1h, 加入水, 室温搅拌1h。分出二氯甲烷层, 水相用二氯甲烷萃取三次。蒸去溶剂, 残余物经柱层析可得相应的铱络合物1a-1g。

[0139] 铱络合物1h~1i' 及其配体的合成依据文献的报道完成[a) Angew.Chem.1998, 110, 3047; Angew.Chem.Int.Ed.1998, 37, 2897; b) J.Am.Chem.Soc.2006, 128, 12886]。

[0140] 铱络合物1j~1k由TCI处购买得到。

[0141] 实施例2: 2a的合成

[0142] 在氩气氛围下, 向一10mL氢化瓶中加入铱络合物0.002mmol, 苯酞衍生物底物0.2mmol, 抽换气后加入二氯甲烷2.0mL。在手套箱中, 将体系置于高压釜中。高压釜置换氢气三次后, 充至相应的反应压力, 在25℃下反应24h。反应结束后, 小心放出氢气, 取少量样品经 $^1\text{H}$  NMR判断转化率。反应体系经硅胶短柱过滤除去金属, 用高效液相测定产物的对映选择性。产率和ee值见表2(负值表示产物构型相反)。



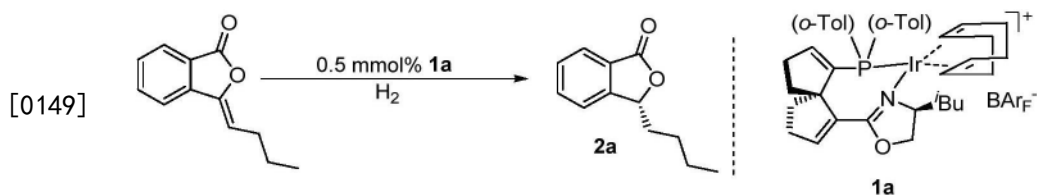


[0144] 表2

	序号	催化剂	氢气压力(atm)	转化率 (%)	产物的 ee(%)
[0145]	1	<b>1b</b>	50	> 99	88
	2	<b>1b'</b>	50	92	-11
	3	<b>1c</b>	50	> 99	67
	4	<b>1c'</b>	50	33	-33
	5	<b>1d</b>	50	80	87
	6	<b>1d'</b>	50	93	7
	7	<b>1e</b>	50	> 99	87
	8	<b>1e'</b>	50	91	3
	9	<b>1f</b>	50	47	73
	10	<b>1g</b>	50	> 99	88
[0146]	11	<b>1a</b>	50	> 99	91
	12	<b>1a</b>	30	> 99	93
	13	<b>1h</b>	30	14	23
	14	<b>1h'</b>	30	0	-
	15	<b>1i</b>	30	58	33
	16	<b>1i'</b>	30	60	-32
	17	<b>1j</b>	30	76	-81
	18	<b>1k</b>	30	89	rac

[0147] 实施例3:2a的合成

[0148] 在氩气氛围下,向一10mL氢化瓶中加入铱络合物1a 0.002mmol,苯酐衍生物底物0.4mmol,抽换气后加入溶剂2.0mL。在手套箱中,将体系置于高压釜中。高压釜置换氢气三次后,充至相应的反应压力,在相应的反应温度下反应指定的时间。反应结束后,小心放出氢气,取少量样品经<sup>1</sup>H NMR判断转化率。反应体系经硅胶短柱过滤除去金属,用高效液相测定产物的对映选择性。产率和ee值见表3。

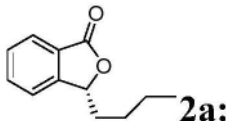


[0150] 表3

序号	溶剂	温度 (°C)	氢气压力 (atm)	反应时间 (h)	转化率 (%)	产物的 ee 值 (%)
1	DCM	25	10	4	> 99	95
2	DCM	25	5	4	> 99	95
3	DCM	25	2	24	> 99	95
4	DCM	60	5	4	> 99	95
[0151] 5	THF	25	5	4	N.D.	-
6	PhCH <sub>3</sub>	25	5	4	40	94
7	CHCl <sub>3</sub>	25	5	4	10	87
8	DCE	25	5	4	100	94
9	PhCl	25	5	4	9	88
10	CCl <sub>4</sub>	25	5	4	N.R.	-
11	CH <sub>3</sub> OH	25	5	4	N.R.	-
12	Et <sub>2</sub> O	25	5	4	12	90

[0152] 实施例4:2a的合成

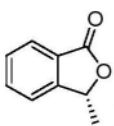
[0153] 在氩气氛围下,向一10mL氢化瓶中加入铈络合物1a 0.002mmol,苯酐衍生物底物0.4mmol,抽换气后加入二氯甲烷2.0mL。在手套箱中,将体系置于高压釜中。高压釜置换氢气三次后,充至10atm,在25°C下反应24h。反应结束后,小心放出氢气,取少量样品经<sup>1</sup>H NMR判断转化率。反应体系经浓缩,快速柱层析纯化,得到相应的苯酐化合物2a,产率98%,ee95%。

[0154]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +48.17$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.46 (dd, J=7.9, 4.1Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H)。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel AD-H column,正己烷:异丙醇=98:2,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda = 210$ nm,  $t_R = 12.3$ min (major),  $t_R = 15.6$ min (minor)。

[0155] 实施例5:2b的合成

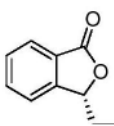
[0156] 操作同实施例4,产率86%,ee 86%。

[0157]  白色固体, 熔点51-52℃,  $[\alpha]_D^{20} = +6.13$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.56 (q, J=6.7Hz, 1H), 1.63 (d, J=6.7Hz, 3H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OJ-H column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=0.7mL/min, 紫外检测波长λ=254nm, t<sub>R</sub>=14.7min (minor), t<sub>R</sub>=16.8min (major).

[0158] 实施例6:2c的合成

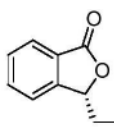
[0159] 操作同实施例4, 产率93%, ee 96%。

[0160]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = 42.40$ . <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.88 (d, J=7.7Hz,

1H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.44 (dd, J=7.1, 4.4Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IA column, 正己烷: 异丙醇=95:5, 流速=0.5mL/min, 紫外检测波长λ=210nm, t<sub>R</sub>=19.7min (major), t<sub>R</sub>=21.5min (minor).

[0161] 实施例7:2d的合成

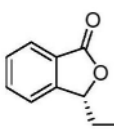
[0162] 操作同实施例4, 产率94%, ee 91%。

[0163]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +47.60$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.44 (dd, J=8.3, 4.0Hz, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.57-1.39 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5, 3H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel AD-H column, 正己烷: 异丙醇=98:2, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长λ=254nm, t<sub>R</sub>=13.2min (major), t<sub>R</sub>=15.0min (minor).

[0164] 实施例8:2e的合成

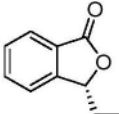
[0165] 操作同实施例4, 产率95%, ee 94%。

[0166]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +42.70$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ7.91-7.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.71-7.61 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.55-7.48 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.46-7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.50-5.42 (dd, J=8.0, 4.1Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.57-1.22 (m, 6H), 0.94-0.82 (m, 3H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OD-3column, 正己烷: 异丙醇=95:5, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长λ=220nm, t<sub>R</sub>=7.4min (minor), t<sub>R</sub>=8.5min (major).

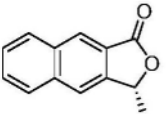
[0167] 实施例9:2f的合成

[0168] 操作同实施例4, 产率95%, ee 89%。

[0169]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +62.07$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dt,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (td,  $J=7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 5.63 (dd,  $J=9.4, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.41, 149.95, 133.96, 129.05, 125.78, 125.63, 121.81, 78.35, 68.20, 58.82, 35.35. IR (film)  $\nu$  2924, 2877, 2815, 1756, 1613, 1466, 1388, 1286, 1115, 1051, 859, 758,  $740\text{cm}^{-1}$ . HRMS-ESI (m/z) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3^+$ , 193.0859; found, 193.0860  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IA column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ ,  $t_R=8.6\text{min}$  (major),  $t_R=12.3\text{min}$  (minor).

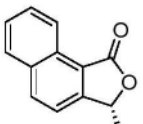
[0170] 实施例10: 2g的合成

[0171] 操作同实施例4, 产率100%, ee 95%。

[0172]  白色固体, 熔点104-105 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +85.47$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.61 (dd,  $J=6.9, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.04 (t,  $J=7.4$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.54, 143.39, 136.13, 133.08, 129.83, 128.86, 128.14, 126.83, 124.10, 120.51, 82.34, 28.23, 8.79. IR (film)  $\nu$  2967, 2917, 2871, 2849, 1746, 1612, 1454, 1228, 1172, 1087, 1053, 829, 783,  $536\text{cm}^{-1}$ . HRMS-ESI (m/z) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ , 219.0910; found, 219.0911  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IA column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=10.3\text{min}$  (major),  $t_R=11.8\text{min}$  (minor).

[0173] 实施例11: 2h的合成

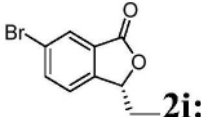
[0174] 操作同实施例4, 产率100%, ee 95%。

[0175]  白色固体, 熔点64-65 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +32.27$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR

(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06-8.93 (m, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.50 (dd,  $J=7.2, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.00 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.93, 151.31, 135.33, 133.23, 129.13, 128.89, 128.35, 127.13, 123.42, 120.31, 118.37, 81.42, 27.24, 8.81. IR (film)  $\nu$  2971, 2916, 2870, 2850, 1739, 1576, 1454, 1225, 1108, 963, 795, 766,  $528\text{cm}^{-1}$ . HRMS-ESI (m/z) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ , 219.0910; found, 219.0911  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IC-3column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=24.9\text{min}$  (minor),  $t_R=27.5\text{min}$  (major).

[0176] 实施例12: 2i的合成

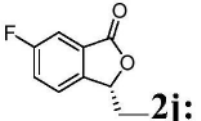
[0177] 操作同实施例4,产率95%,ee 95%。

[0178]  白色固体,熔点64-65°C,  $[\alpha]_D^{20} = +42.73$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.41 (dd, J=7.1, 4.3Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.98, 148.27, 136.95, 128.57, 128.32, 123.32, 122.94, 82.16, 27.44, 8.71。IR (film)  $\nu$  2971, 2920, 2877, 2850, 1749, 1462, 1413, 1341, 1287, 1120, 867, 754, 528cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 240.9859; found, 240.9860 [M+H]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IC-3column,正己烷:异丙醇=85:15,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =21.6min (major),  $t_R$ =23.4min (minor)。

[0179] 实施例13:2j的合成

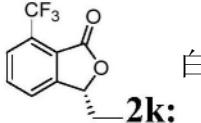
[0180] 操作同实施例4,产率95%,ee 95%。

[0181]  白色固体,熔点68-69°C,  $[\alpha]_D^{20} = +50.97$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (dd, J=7.2, 2.1Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 5.43 (dd, J=6.7, 4.7Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>F-C</sub>=3.8Hz), 163.07 (d, <sup>1</sup>J<sub>F-C</sub>=248.2Hz), 145.21 (d, <sup>4</sup>J<sub>F-C</sub>=2.3Hz), 128.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>F-C</sub>=9.1Hz), 123.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>F-C</sub>=8.3Hz), 121.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-C</sub>=24.3Hz), 111.94 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-C</sub>=23.5Hz), 82.19, 27.68, 8.77。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -111.66-111.72 (m)。IR (film)  $\nu$  2920, 2850, 1752, 1482, 1311, 1286, 1260, 1225, 1187, 1109, 956, 875, 785, 553cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 181.0659; found, 181.0659 [M+H]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IA column,正己烷:异丙醇=97:3,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =10.5min (major),  $t_R$ =13.8min (minor)。

[0182] 实施例14:2k的合成

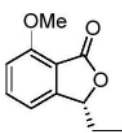
[0183] 操作同实施例4,产率96%,ee 88%。

[0184]  白色固体,熔点91-92°C,  $[\alpha]_D^{20} = +34.93$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92-7.73 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 5.46 (dd, J=7.3, 4.1Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.01 (t, J=7.4, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.53, 152.10, 133.91, 128.53 (q, J=35.1Hz), 126.64 (q, J=5.6Hz), 126.52, 123.44, 122.17 (q, J=273.6Hz), 81.47, 27.58, 8.84。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -61.0。IR (film)  $\nu$  2987, 2921, 2852, 1761, 1490, 1333, 1286, 1206, 1171, 1068, 880, 823, 800, 723, 552, 520cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 248.0894; found, 248.0893 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IC-3column,正己烷:异丙醇=90:10,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =20.8min (major),  $t_R$ =25.2min (minor)。

[0185] 实施例15:2l的合成

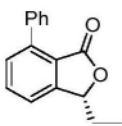
[0186] 操作同实施例4,产率100%,ee 90%。

[0187]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +44.93$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

7.59 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=12.6, 7.9Hz, 2H), 5.33 (dd, J=7.2, 4.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 168.79, 158.49, 152.59, 136.17, 113.70, 113.37, 110.54, 81.13, 55.96, 27.65, 8.76。IR (film)  $\nu$ 2969, 2935, 2845, 1748, 1602, 1485, 1355, 1317, 1241, 1199, 1090, 1069, 963, 776, 688, 593, 490cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, 193.0859; found, 193.0860 [M+H]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel ID-3column,正己烷:异丙醇=85:15,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =26.9min (minor),  $t_R$ =29.4min (major)。

[0188] 实施例16:2m的合成

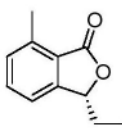
[0189] 操作同实施例4,产率100%,ee 91%。

[0190]  白色固体,熔点82-83℃,  $[\alpha]_D^{20} = +21.67$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.69 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 5.43 (dd, J=7.2, 4.2Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 169.44, 151.13, 142.67, 136.48, 133.75, 130.83, 129.56, 128.32, 127.97, 122.27, 120.51, 80.75, 27.83, 8.91。IR (film)  $\nu$ 2921, 2876, 2851, 1745, 1593, 1467, 1236, 1200, 1097, 1067, 963, 756, 694, 579cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 239.1067; found, 239.1067 [M+H]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OD-H column,正己烷:异丙醇=90:10,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =9.2min (minor),  $t_R$ =13.0min (major)。

[0191] 实施例17:2n的合成

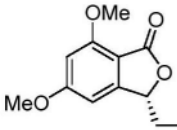
[0192] 操作同实施例4,产率100%,ee 88%。

[0193]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +41.93$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ 7.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.38 (dd, J=7.9, 4.0Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.1Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (110MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 170.86, 150.65, 139.61, 133.62, 130.55, 123.57, 119.00, 80.39, 34.57, 26.86, 22.44, 17.37, 13.86。IR (film)  $\nu$ 2956, 2929, 2865, 1748, 1602, 1479, 1346, 1302, 1237, 1201, 1082, 907, 782, 685cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 205.1223; found, 205.1225 [M+H]<sup>+</sup>。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IC-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =214nm,  $t_R$ =19.9min (minor),  $t_R$ =21.4min (major)。

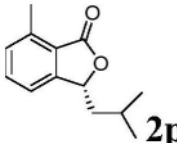
[0194] 实施例18:2o的合成

[0195] 操作同实施例4,产率98%,ee 92%。

[0196]  白色固体,熔点81-82℃,  $[\alpha]_D^{20} = +60.67$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.41 (dd, J=8.1, 2.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.47-1.14 (m, 10H), 0.84 (t, J=6.6Hz, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 170.82, 162.24, 154.83, 131.18, 128.44, 104.65, 98.28, 80.70, 55.80, 55.56, 32.87, 31.64, 29.18, 29.01, 24.66, 22.54, 14.01。 IR (film)  $\nu$ 2919, 2850, 1752, 1625, 1501, 1462, 1332, 1291, 1154, 1109, 951, 840, 768, 684, 549cm<sup>-1</sup>。 HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, 293.1747; found, 293.1747 [M+H]<sup>+</sup>。 HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, 293.1747; found, 293.1747 [M+H]<sup>+</sup>。 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OD-H column,正己烷:异丙醇=97:3,流速=0.7mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =214nm,  $t_R$ =13.4min (minor),  $t_R$ =16.4min (major)。

[0197] 实施例19:2p的合成

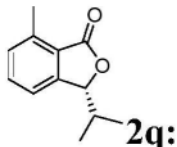
[0198] 操作同实施例4,产率95%,ee 68%。

[0199]  白色固体,熔点45-46℃,  $[\alpha]_D^{20} = +36.67$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.43 (dd, J=10.0, 3.5Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.7Hz, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 170.87, 151.20, 139.67, 133.58, 130.51, 123.34, 118.95, 78.96, 44.44, 25.14, 23.36, 21.82, 17.37。 IR (film)  $\nu$ 2957, 2923, 2871, 1735, 1601, 1469, 1348, 1309, 1204, 1166, 1050, 781, 578, 493cm<sup>-1</sup>。 HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 205.1223; found, 205.1223 [M+H]<sup>+</sup>。 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IC-3column,正己烷:异丙醇=90:10,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =12.3min (minor),  $t_R$ =14.1min (major)。

[0200] 实施例20:2q的合成

[0201] 操作同实施例4,产率94%,ee 92%。

[0202]  白色固体,熔点54-55℃,  $[\alpha]_D^{20} = +49.97$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 5.30 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.9Hz, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 171.05, 149.43, 139.60, 133.53, 130.62, 124.13, 119.34, 84.62, 32.37, 18.84, 17.42, 15.46。 IR (film)  $\nu$ 2965, 2920, 2851, 1739, 1600, 1475, 1355, 1293, 1258, 1205, 1053, 917, 826, 749, 640, 585cm<sup>-1</sup>。 HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 191.1067; found, 191.1067 [M+H]<sup>+</sup>。 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OJ-3column,正己

烷:异丙醇=97:3,流速=0.5mL/min,紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ , $t_{\text{R}}=16.7\text{min}$  (minor), $t_{\text{R}}=18.2\text{min}$  (major).

[0203] 实施例21:2r的合成

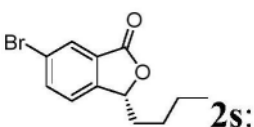
[0204] 操作同实施例4,产率96%,ee 92%。

[0205]  白色固体,熔点192-193 $^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+111.93$  (c 0.5,actone).  $^1\text{H}$

NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.80-7.63 (br, 1H), 7.47 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 6.89 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.27 (dd,  $J=14.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (dd,  $J=14.2, 6.2\text{Hz}$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 171.74, 156.45, 149.35, 136.62, 134.73, 129.64, 128.54, 127.23, 115.47, 113.66, 111.26, 82.57, 40.66. IR (film)  $\nu$ 3527, 3415, 3032, 2921, 2824, 2698, 1721, 1604, 1472, 1271, 1072, 912, 942, 755, 692, 502 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-EI (m/z) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3^+$ , 240.0793; found, 240.0786  $[\text{M}]^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel ID-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=0.6mL/min,紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ , $t_{\text{R}}=22.5\text{min}$  (minor), $t_{\text{R}}=27.5\text{min}$  (major).

[0206] 实施例22:2s的合成

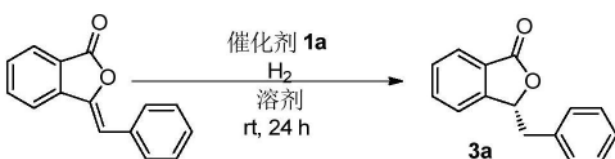
[0207] 操作同实施例4,产率97%,ee 95%。

[0208]  白色固体,熔点63-64 $^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+43.33$  (c 1.0, $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR

(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.98 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (dd,  $J=7.9, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.51-1.28 (m, 4H), 0.88 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 169.01, 148.70, 136.98, 128.61, 128.22, 123.37, 122.93, 81.35, 34.22, 26.76, 22.37, 13.84. IR (film)  $\nu$ 2958, 2925, 2861, 1739, 1464, 1415, 1343, 1257, 1200, 1126, 1052, 961, 638 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-ESI (m/z) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_2^+$ , 269.0172; found, 269.0172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IA-3column,正己烷:异丙醇=90:10,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda=254\text{nm}$ , $t_{\text{R}}=7.9\text{min}$  (major), $t_{\text{R}}=8.4\text{min}$  (minor).

[0209] 实施例23:3a的合成

[0210] 在氩气氛围下,向一10mL氢化瓶中加入铈络合物1a 0.002mmol,相应量的苯酞衍生物底物及添加剂,抽换气后加入溶剂。在手套箱中,将体系置于高压釜中。高压釜置换氢气三次后,充至相应的反应压力,在25 $^{\circ}\text{C}$ 下反应24h。反应结束后,小心放出氢气,取少量样品经 $^1\text{H}$  NMR判断转化率。反应体系经硅胶短柱过滤除去金属,用高效液相测定产物的对映选择性。产率和ee值见表4。

[0211] 



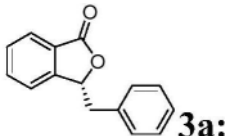
[0212] 表4

序号	催化剂用量 (mol%)	氢气压 力(atm)	溶剂	添加剂	转化率 (%)	ee (%)
1	0.5	30	2.0 mL DCM	-	75	96
2	1	50	2.0 mL DCM	-	89	97
3	2	50	2.0 mL DCM	-	94	97
4	2	80	2.0 mL DCM	-	97	97
[0213] 5	2	60	2.0 mL DCM	0.1 eq TFA	28	94
6	2	60	1.0 mL PhCH <sub>3</sub> + 1.0 mL DCM	-	34	88
7	2	80	4.0 mL DCM	-	100(100)	97
8	2	60	4.0 mL DCM	-	100(100)	97
9	1	80	8.0 mL DCM	-	100(100)	97

[0214] 注:括号中的数据为分离收率

[0215] 实施例24:3a的合成

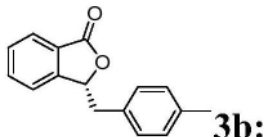
[0216] 在氩气氛围下,向一10mL氢化瓶中加入铱络合物1a 0.002mmol,苯酐衍生物底物0.1mmol,抽换气后加入溶剂4.0mL。在手套箱中,将体系置于高压釜中。高压釜置换氢气三次后,充至80atm,在25℃下反应24h。反应结束后,小心放出氢气,取少量样品经<sup>1</sup>H NMR判断转化率。反应体系经浓缩,快速柱层析纯化,得到相应的苯酐化合物3a,产率100%,ee 97%。

[0217]  白色固体,熔点60-61℃,  $[\alpha]_D^{20} = +51.27$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 6.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.33-7.14 (m, 6H), 5.69 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.28 (dd, J=14.1, 6.6Hz, 1H), 3.16 (dd, J=14.0, 6.2Hz, 1H)。氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel IA-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=0.5mL/min,紫外检测波长λ=210nm,  $t_R = 24.5$ min (major),  $t_R = 27.3$ min (minor)。

[0218] 实施例25:3b的合成

[0219] 操作同实施例24,产率100%,ee 98%。

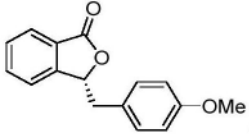
[0220]  白色固体,熔点93-94℃,  $[\alpha]_D^{20} = +33.60$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。 <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 5.67 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14.1, 6.5Hz,

1H), 3.11 (dd, J=14.1, 6.3Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OJ-3column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=19.3\text{min}$  (major),  $t_{\text{R}}=24.2\text{min}$  (minor).

[0221] 实施例26: 3c的合成

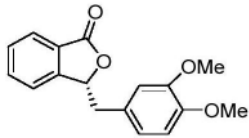
[0222] 操作同实施例24, 产率98%, ee 97%。

[0223]  白色固体, 熔点114-115°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+34.50$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 5.65 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, J=14.2, 6.4Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14.2, 6.3Hz, 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OB-H column, 正己烷: 异丙醇=70:30, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=19.8\text{min}$  (minor),  $t_{\text{R}}=24.6\text{min}$  (major).

[0224] 实施例27: 3d的合成

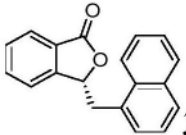
[0225] 操作同实施例24, 产率97%, ee 96%。

[0226]  白色固体, 熔点77-78°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+34.87$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.67 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.68 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (dd, J=14.2, 6.1Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14.2, 6.2Hz, 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OD-H column, 正己烷: 异丙醇=80:20, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=16.1\text{min}$  (minor),  $t_{\text{R}}=18.6\text{min}$  (major).

[0227] 实施例28: 3e的合成

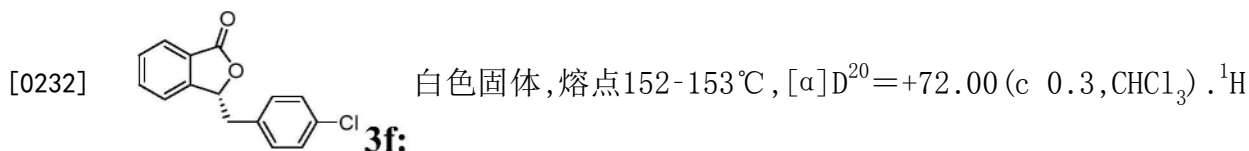
[0228] 操作同实施例24, 产率98%, ee 94%。

[0229]  白色固体, 熔点145-146°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+19.8$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 5H), 7.38 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.86 (t, J=7.0Hz, 1H), 3.81 (dd, J=14.3, 6.9Hz, 1H), 3.48 (dd, J=14.3, 7.1Hz, 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel AD-H column, 正己烷: 异丙醇=95:5, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=14.8\text{min}$  (major),  $t_{\text{R}}=16.9\text{min}$  (minor).

[0230] 实施例29: 3f的合成

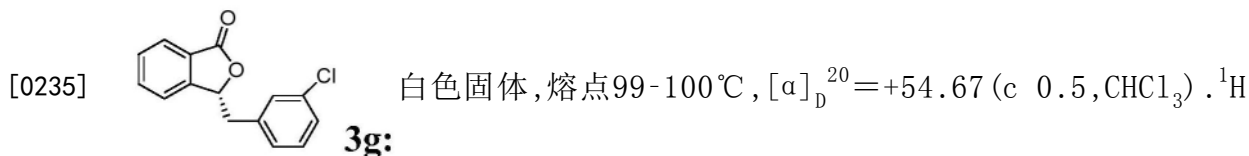
[0231] 操作同实施例24, 产率83%, ee 95%。



NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.68 (t, J=6.1Hz, 1H), 3.21 (d, J=6.1Hz, 2H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OD-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda=210\text{nm}$ ,  $t_R=23.3\text{min}$  (minor),  $t_R=24.6\text{min}$  (major).

[0233] 实施例30:3g的合成

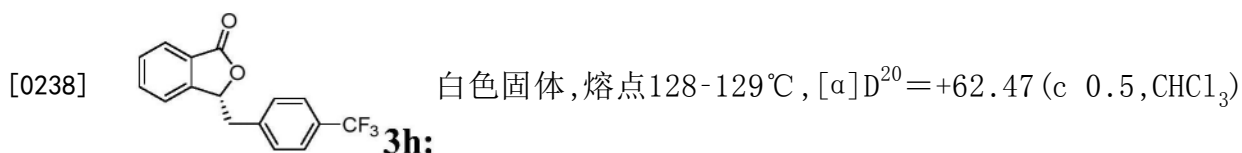
[0234] 操作同实施例24,产率79%,ee 95%。



NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.86-7.66 (m, 1H), 7.65 (td, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.68 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.19 (d, J=6.3Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.03, 148.69, 137.06, 134.24, 133.91, 129.76, 129.65, 129.37, 127.86, 127.36, 126.12, 125.80, 122.08, 80.74, 40.46. IR (film)  $\nu$  2957, 2850, 1749, 1466, 1348, 1260, 1101, 983, 781, 761, 742, 598, 491 cm<sup>-1</sup>. HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 259.0520; found, 259.0522 [M+H]<sup>+</sup>. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OD-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ ,  $t_R=25.7\text{min}$  (minor),  $t_R=27.4\text{min}$  (major).

[0236] 实施例31:3h的合成

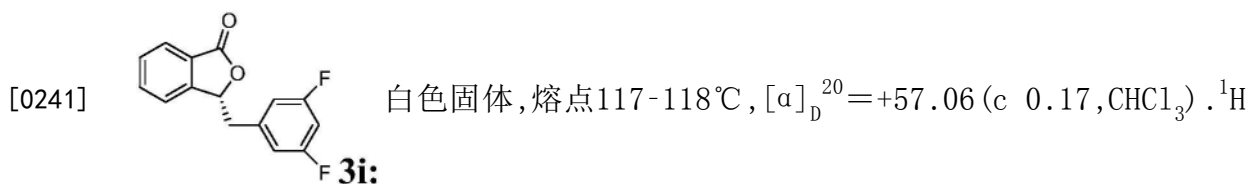
[0237] 操作同实施例24,产率64%,ee 93%。



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 3H), 5.71 (dd, J=6.8, 5.4Hz, 1H), 3.34 (dd, J=14.3, 5.4Hz, 1H), 3.24 (dd, J=14.3, 6.9Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -62.54. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel OJ-3column,正己烷:异丙醇=90:10,流速=1.0mL/min,紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=19.3\text{min}$  (minor),  $t_R=21.3\text{min}$  (major).

[0239] 实施例32:3i的合成

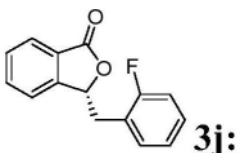
[0240] 操作同实施例24,产率49%,ee 92%。



NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.64 (m, 3H), 5.67 (dd,  $J=7.1, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (dd,  $J=14.4, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.15 (dd,  $J=14.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.61. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OJ-3column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=21.8\text{min}$  (minor),  $t_{\text{R}}=23.8\text{min}$  (major).

[0242] 实施例33: 3j的合成

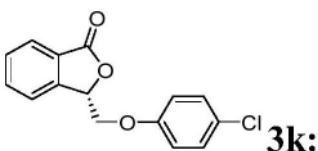
[0243] 操作同实施例24, 产率100%, ee 97%。

[0244]  白色固体, 熔点140-141 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+38.43$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$

NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (dt,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (td,  $J=7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.42 (m, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.73 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.33-3.19 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117.28-117.53 (m).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.15, 161.03 (d,  $^1J_{\text{F-C}}=245.6\text{Hz}$ ), 148.89, 133.82, 132.03 (d,  $^4J_{\text{F-C}}=4.3\text{Hz}$ ), 129.27, 129.09 (d,  $^3J_{\text{F-C}}=8.2\text{Hz}$ ), 126.10, 125.61, 124.16 (d,  $^3J_{\text{F-C}}=3.7\text{Hz}$ ), 122.46, 122.43 (d,  $^2J_{\text{F-C}}=15.2\text{Hz}$ ), 115.32 (d,  $^2J_{\text{F-C}}=22.0\text{Hz}$ ), 80.03 (d,  $^4J_{\text{F-C}}=1.8\text{Hz}$ ), 34.08 (d,  $^4J_{\text{F-C}}=1.7\text{Hz}$ ). IR (film)  $\nu$  2958, 2919, 2850, 1759, 1643, 1493, 1462, 1348, 1228, 1102, 982, 800, 693, 621 $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-ESI (m/z) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FO}_2^+$ , 243.0816; found, 243.0817 [M+H] $^+$ . 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel AD-H column, 正己烷: 异丙醇=95:5, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=11.5\text{min}$  (major),  $t_{\text{R}}=14.1\text{min}$  (minor).

[0245] 实施例34: 3k的合成

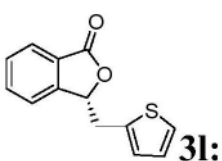
[0246] 操作同实施例24, 产率98%, ee 80%。

[0247]  白色固体, 熔点104-105 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-6.73$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.77 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 4.34 (dd,  $J=9.9, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (dd,  $J=9.9, 5.2\text{Hz}$ , 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel AD column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_{\text{R}}=17.4\text{min}$  (major),  $t_{\text{R}}=20.2\text{min}$  (minor).

[0248] 实施例35: 3l的合成

[0249] 操作同实施例24, 产率40%, ee 95%。

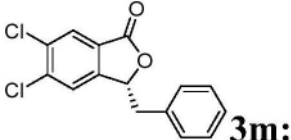
[0250]  白色固体, 熔点84-85 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+20.33$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR

(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (td,  $J=7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.24 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (dd,  $J=5.1, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H),

5.70 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.47 (d, J=6.1Hz, 2H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel ID-3column, 正己烷: 异丙醇=70:30, 流速=0.7mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=7.15\text{min}$  (major),  $t_R=9.65\text{min}$  (minor).

[0251] 实施例36: 3m的合成

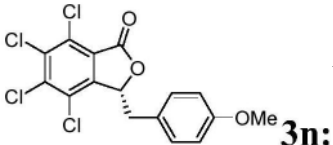
[0252] 操作同实施例24, 产率93%, ee 97%。

[0253]  Yellow solid, 熔点160-161°C,  $[\alpha]_D^{20}=+52.40$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 3H), 5.65 (t, J=6.5Hz, 1H), 3.30 (dd, J=14.1, 6.4Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14.1, 6.5Hz, 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel OJ-3column, 正己烷: 异丙醇=85:15, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=24.7\text{min}$  (major),  $t_R=29.3\text{min}$  (minor).

[0254] 实施例37: 3n的合成

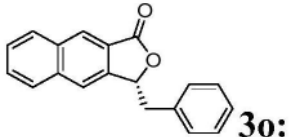
[0255] 操作同实施例24, 产率97%, ee 97%。

[0256]  Yellow solid, 熔点183-184°C,  $[\alpha]_D^{20}=+151.43$  (c1.0, CHCl<sub>3</sub>).

CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.06-6.98 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.65 (dd, J=5.5, 3.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.8, 3.4Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14.8, 5.5Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 164.66, 158.78, 146.31, 138.94, 135.27, 131.30, 130.54, 126.57, 125.40, 123.88, 113.96, 55.13, 36.33. IR (film)  $\nu$ 2960, 2919, 2848, 1891, 1644, 1573, 1465, 1332, 1084, 1033, 801, 731, 567cm<sup>-1</sup>. HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup>, 412.9276; found, 412.9284 [M+Na]<sup>+</sup>. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IA column, 正己烷: 异丙醇=70:30, 流速=0.7mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=230\text{nm}$ ,  $t_R=9.9\text{min}$  (minor),  $t_R=10.8\text{min}$  (major).

[0257] 实施例38: 3o的合成

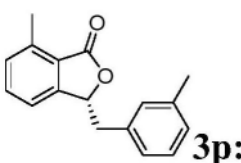
[0258] 操作同实施例24, 产率95%, ee 95%。

[0259]  白色固体, 熔点177-178°C,  $[\alpha]_D^{20}=+45.80$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.68-7.51 (m, 3H), 7.37-7.17 (m, 5H), 5.84 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.1, 6.7Hz, 1H), 3.23 (dd, J=14.1, 6.2Hz, 1H). 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IA column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=0.7mL/min, 紫外检测波长 $\lambda=214\text{nm}$ ,  $t_R=18.6\text{min}$  (major),  $t_R=21.1\text{min}$  (minor).

[0260] 实施例38: 3p的合成

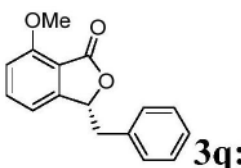
[0261] 操作同实施例24, 产率100%, ee 97%。

[0262]  白色固体,熔点97-98°C,  $[\alpha]_D^{20} = +18.17$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.59 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.1, 6.0Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.49, 149.80, 139.68, 138.15, 135.38, 133.39, 130.74, 130.38, 128.40, 127.81, 126.62, 123.65, 119.59, 80.48, 41.16, 21.39, 17.38. IR (film)  $\nu$  2970, 2918, 1743, 1598, 1470, 1350, 1313, 1260, 1202, 1069, 982, 782, 693, 743, 627cm<sup>-1</sup>. HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 253.1223; found, 253.1224 [M+H]<sup>+</sup>. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel IC-3column, 正己烷: 异丙醇=90:10, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =21.0min (major),  $t_R$ =25.6min (minor).

[0263] 实施例39: 3q的合成

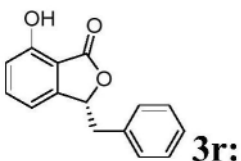
[0264] 操作同实施例24, 产率80%, ee 96%。

[0265]  无色液体,  $[\alpha]_D^{20} = +26.33$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 6.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.60 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28-3.09 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.26, 158.45, 151.88, 135.91, 135.05, 129.64, 128.42, 127.02, 113.86, 113.63, 110.65, 80.11, 55.92, 40.81. IR (film)  $\nu$  3028, 2920, 2846, 1751, 1602, 1485, 1314, 1284, 1240, 1200, 1075, 1033, 994, 797, 693, 600, 512cm<sup>-1</sup>. HRMS-ESI (m/z) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, 255.1016; found, 255.1016 [M+H]<sup>+</sup>. 氢化产物的ee值由手性HPLC测定, 条件: 手性柱类型Chiralcel AD-3column, 正己烷: 异丙醇=97:3, 流速=1.0mL/min, 紫外检测波长 $\lambda$ =220nm,  $t_R$ =44.4min (minor),  $t_R$ =47.6min (major).

[0266] 实施例40: 3r的合成

[0267] 操作同实施例24, 产率96%, ee 94%。

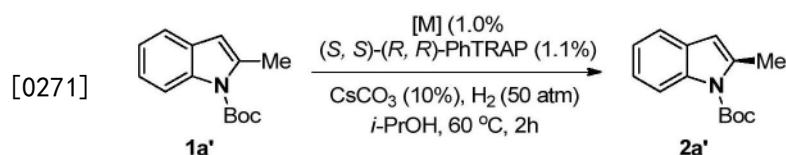
[0268]  白色固体,熔点192-193°C,  $[\alpha]_D^{20} = +111.93$  (c 0.5, actone). <sup>1</sup>H

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80-7.63 (br, 1H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.70 (t, J=6.5Hz, 1H), 3.27 (dd, J=14.2, 6.7Hz, 1H), 3.16 (dd, J=14.2, 6.2Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.74, 156.45, 149.35, 136.62, 134.73, 129.64, 128.54, 127.23, 115.47, 113.66, 111.26, 82.57, 40.66. IR (film)  $\nu$  3527, 3415, 3032, 2921, 2824, 2698, 1721, 1604, 1472, 1271, 1072, 912, 942, 755, 692, 502cm<sup>-1</sup>. HRMS-EI (m/z) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, 240.0793; found, 240.0786 [M]<sup>+</sup>. 氢化产物

的ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型Chiralcel ID-3column,正己烷:异丙醇=95:5,流速=0.6mL/min,紫外检测波长 $\lambda=220\text{nm}$ , $t_{\text{R}}=22.5\text{min}$ (minor), $t_{\text{R}}=27.5\text{min}$ (major)。

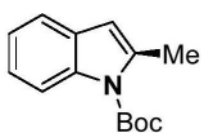
[0269] 对比例1:2a'的合成

[0270] 在氮气氛围下,将催化剂前体(5.0 $\mu\text{mol}$ ), (S,S)-(R,R)-PhTRAP(4.4mg,5.5 $\mu\text{mol}$ ), 碳酸铯(16.3mg,50 $\mu\text{mol}$ ) 加到干燥的2-丙醇(1.0ml)中,室温搅拌10min。通过套管将所得悬浮液转移至1a'(0.50mmol)中。将混合物移入充满氮气的50mL不锈钢高压釜中,将氢气引入高压釜中直至压力计指示超过50atm,然后小心地将压力释放至1atm。重复该过程四次,最后用氢气将高压釜内部加压至50atm,将反应混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时,减压蒸发所得混合物。经 $^1\text{H}$  NMR分析残余物以确定2a'的产率,并使其通过短硅胶柱(乙酸乙酯/己烷=1/10)以除去催化剂。当残余物含有大量1a'时,用MPLC纯化,用高效液相测定产物的对映选择性。产率和ee值见表5。



[0272] 表5

序号	[M]	产率, %	ee, %
		( $^1\text{H}$ NMR)	(HPLC)
[0273] 1	[Rh(nbd) $_2$ ]SbF $_6$	100	78 (R)
2	[RhCl(cod)] $_2$	100	73 (R)
3	[IrCl(cod)] $_2$	14	28 (S)
4	[RuCl $_2$ ( <i>p</i> -cymene)] $_2$	100	92 (R)

[0274]  无色油状物,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44.6$  (c 0.52, CHCl $_3$ ), lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39$

(c 0.0101, CHCl $_3$ ) for 97% ee (S);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl $_3$ , TMS)  $\delta$  1.29 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.57 (s, 9H), 2.60 (dd, J=2.1, 15.9Hz, 1H), 3.34 (dd, J=9.6, 15.9Hz, 1H), 4.50 (br, 1H), 6.93 (dt, J=0.9, 7.4Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.72 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR (100MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  21.1, 28.5, 35.7, 55.2, 80.6, 115.3, 122.2, 124.9, 127.3, 130.0, 141.6, 152.3. ee值由手性HPLC测定,条件:手性柱类型CHIRALCEL OC(4.6mm $\phi$   $\times$  250mm),正己烷:异丙醇=996:4,流速=0.5mL/min,紫外检测波长 $\lambda=254\text{nm}$ , (S) $_{t_1}=14.3\text{min}$ , (R) $_{t_2}=15.7\text{min}$ .

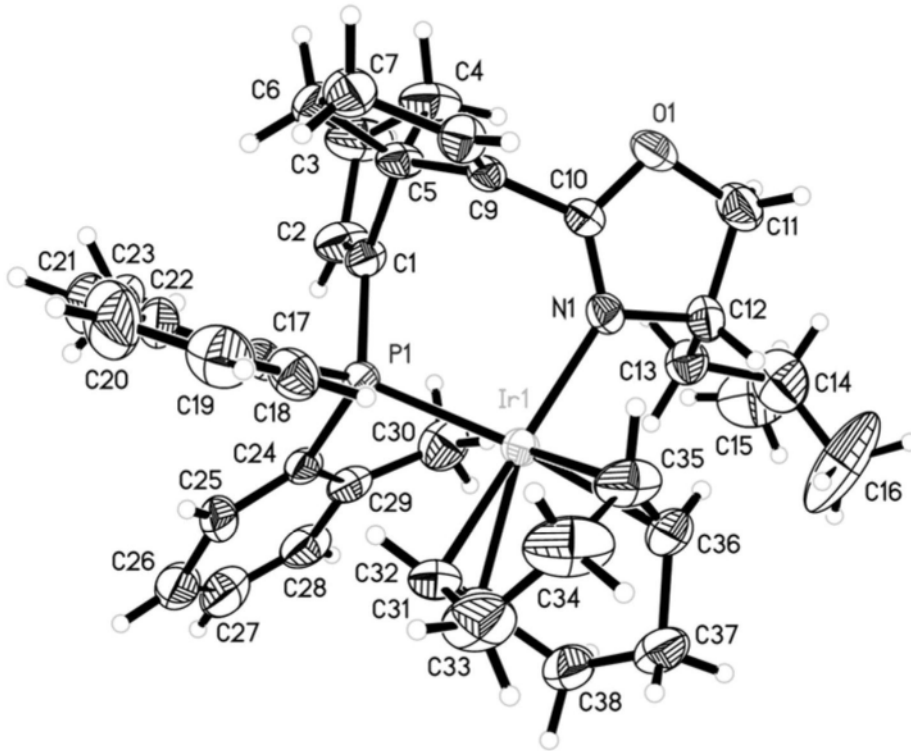


图1