

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-533600
(P2012-533600A)

(43) 公表日 平成24年12月27日(2012.12.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 41/30 (2006.01)	C07C 41/30	4H006
C07C 43/23 (2006.01)	C07C 43/23	A 4H039
C07C 43/205 (2006.01)	C07C 43/205	A
C07C 41/20 (2006.01)	C07C 41/20	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00	300

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2012-521031 (P2012-521031)
(86) (22) 出願日	平成22年7月21日 (2010.7.21)
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月19日 (2012.3.19)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/060569
(87) 國際公開番号	W02011/009888
(87) 國際公開日	平成23年1月27日 (2011.1.27)
(31) 優先権主張番号	09166121.5
(32) 優先日	平成21年7月22日 (2009.7.22)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

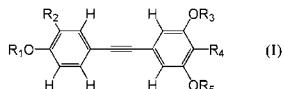
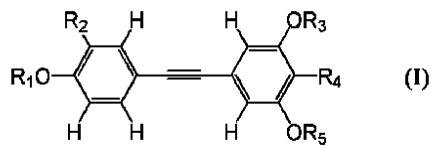
(71) 出願人	503220392 ディーエスエム アイピー アセツツ ビ ー. ブイ. オランダ国, 6411 ティーイー ヘ ーレン, ヘット オーバールーン 1
(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(74) 代理人	100148596 弁理士 山口 和弘
(74) 代理人	100123995 弁理士 野田 雅一
(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】電子豊富な置換ジフェニルアセチレンの生成方法

(57) 【要約】

本発明は、スチルベン系製剤生成の出発材料である式(I)の置換ジフェニルアセチレン(トラン)の改良された生成方法に関する。

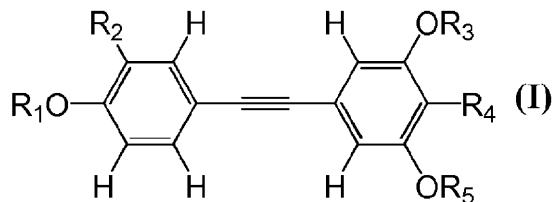


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物

【化1】



[式中、

R₁は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆アルキル；テトラヒドロピリル、または-C₂H₅-フェニルであり；

R₂はHまたはOR'₂であり、ここでR'₂は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆-アルキルまたは-C₂H₅-フェニルである；

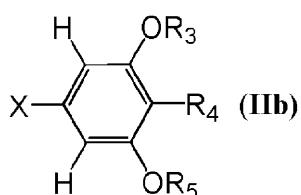
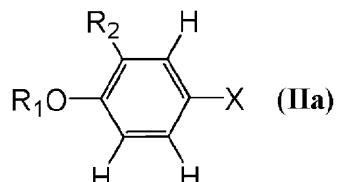
R₃は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆アルキル；テトラヒドロピリル、または-C₂H₅-フェニルであり；

R₄はHまたはOR'₄であり、ここでR'₄は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆-アルキルまたは-C₂H₅-フェニルであり；

R₅は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆アルキル；テトラヒドロピリル、または-C₂H₅-フェニルである]

の生成方法であって、式(IIa)または(IIb)の化合物

【化2】



30

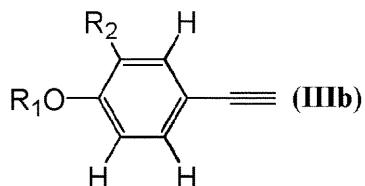
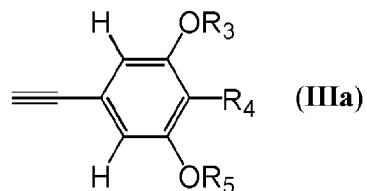
40

[式中、

置換基R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、式(I)について定義されたのと同じ意味を有し、

Xは、-I；-Br；-Cl；または-N₂である]と式(IIIa)または(IIIb)の化合物

【化3】



10

20

30

40

[式中、

置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式(I)について定義されたのと同じ意味を有する]

を反応させる方法において、

不均一系触媒系が使用されることを特徴とする方法。

【請求項2】

式(IIda)の化合物と式(IIIda)の化合物を反応させる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(IIdb)の化合物と式(IIIdb)の化合物を反応させる、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

R_1 は、H；-CH₃；-CH₂CH₃、または-CH₂-フェニルであり；
 R_2 は、HまたはOR'₂であり、ここでR'₂は-CH₃または-CH₂CH₃であり；

R_3 は、H；-CH₃；-CH₂CH₃、または-CH₂-フェニルであり；

R_4 は、HまたはOR'₄であり、ここでR'₄は-CH₃または-CH₂CH₃であり；

R_5 は、H；-CH₃；-CH₂CH₃、または-CH₂-フェニルである、
 請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

R_1 は、H；-CH₃；または-CH₂CH₃であり；
 R_2 は、HまたはOR'₂であり、ここでR'₂は-CH₃または-CH₂CH₃であり；

R_3 は、H；-CH₃；または-CH₂CH₃であり；

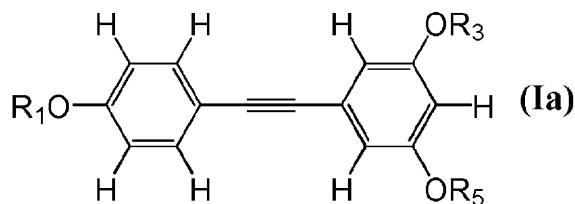
R_4 は、HまたはOR'₄であり、ここでR'₄は-CH₃または-CH₂CH₃であり；

R_5 は、H；-CH₃；または-CH₂CH₃である、
 請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

式(Ia)の化合物

【化4】



10

[式中、

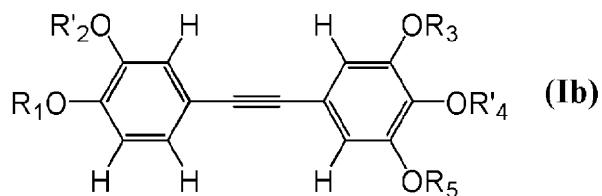
R_1 、 R_3 、および R_5 は互いに独立して、H；線状、分枝状、または環状の $C_1 \sim C_6$ -アルキル；テトラヒドロピリル、または- CH_2 -フェニルである]

に関する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

式(Ib)の化合物

【化5】



20

[式中、

R_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 は互いに独立して、H；線状、分枝状、もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキル；テトラヒドロピリル、または- CH_2 -フェニルである]

に関する、請求項1に記載の方法。

30

【請求項8】

前記触媒系が、担体に担持された触媒を含む不均一系である、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

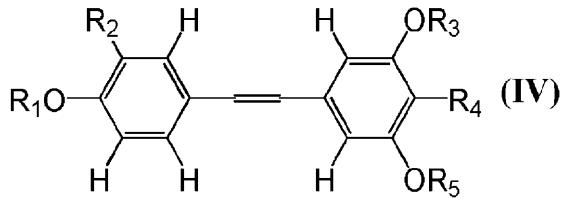
前記触媒系が、Pd/BaSO₄、Pd/CaCO₃、Pd/Al₂O₃、Pd/TiO₂、Pd/SiO₂、Pd/ZnO、およびPd/Cからなる群から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

請求項1から5のいずれか1項で定義される式(I)の化合物の水素化による、式(IV)のスチルベン

40

【化6】



50

[式中、

前記置換基 R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は、請求項 1 から 5 に記載された意味を有する]

の生成方法において、

炭酸カルシウムに担持されたパラジウムおよび鉛 (Pb) を含む不均一系触媒系が使用されることを特徴とする方法。

【請求項 11】

溶媒なしで実施される、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

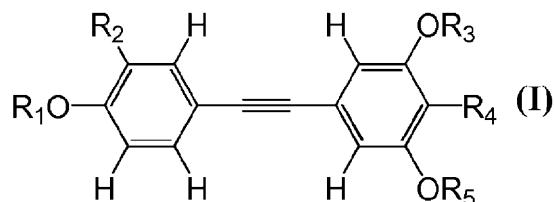
【0001】

本発明は、スチルベン生成の出発材料である電子豊富な置換ジフェニルアセチレン (トラン) の改良された生成方法に関する。

【0002】

本発明は、式 (I) の化合物の生成方法に関する。

【化1】



【0003】

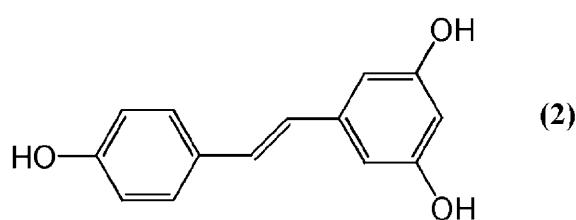
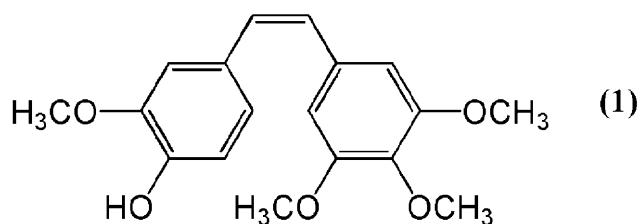
これらのトランは、フェニル環の少なくとも 1 つが少なくとも 2 つの置換基で置換されていることを特徴とする。式 (I) による化合物は、対応するスチルベンの生成の出発材料として使用することができる。スチルベンの中には、興味深い薬理学的特性を有する化合物もある。

30

【0004】

これらの薬理学的製剤のうちには、例えばコンプレタスタチン A - 4 (式 (1) の化合物) およびレスベラトロール (式 (2) の化合物) がある。

【化2】



40

50

【0005】

コンブレタスタチンA-4は、チューブリン結合能力に関して強力であり、細胞毒性も示す。

【0006】

レスベラトロールは、健康特性をもつ周知の栄養補助サプリメントである。

【0007】

両化合物とも、天然供給源から抽出することができる。工業生成物には、天然供給源からの抽出は全く適していない。したがって、これらの生成物は、通常合成によって生成される。したがって、このような生成方法を単純化および最適化し、または新しい生成合成法を提供する必要がある。

10

【0008】

先行技術から、トランを得ることができるいくつかの合成法が公知である。これらの合成法のほとんどすべては、ある種の触媒方法を含むものである。原則として、2種類の触媒：

(i) 均一系触媒（これらは、反応物質と同じ相で作用する）
 (ii) 不均一系触媒（これらは、反応物質と異なる相で作用する）
 が使用される。

【0009】

式(I)によるトランの生成については、均一系触媒系を用いる合成しか述べられていない。最も顕著なもののは1つは、通常均一条件下でのパラジウム触媒が使用される菌頭カップリングである。このような触媒系は、通常、塩基およびハロゲン化銅(1)塩と組み合わせて使用される。

20

【0010】

均一系触媒が使用される菌頭カップリング反応には、いくつかの欠点がある。例えば：

- ・触媒系と反応生成物を分離する必要がある。
- ・触媒を全部除去することはほとんどできない。
- ・反応が不活性ガス雰囲気下に行われる。
- ・触媒の再利用性があまりよくない。
- ・再利用すると、収量がしばしば低下する。
- ・生成物にパラジウムおよび銅がしばしば混入している。

30

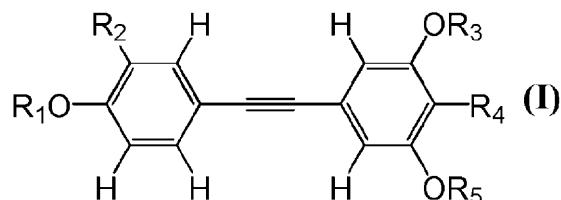
【0011】

本発明の目的は、前述のような欠点をもたない、式(I)の電子豊富なトラン化合物の生成方法を見出すことであった。驚くべきことに、不均一系触媒系が使用されると、上記の欠点が克服されることが明らかになった。

【0012】

したがって、本発明は、式(I)の化合物

【化3】



40

[式中、

R₁は、H；線状、分枝状、もしくは環状のC₁～C₆アルキル；テトラヒドロピリル、または-C₆H₄-フェニル；好ましくはH；-CH₃；-CH₂CH₃、または-CH

50

R_2 - フェニル；より好ましくは H ; - CH_3 ; または - CH_2CH_3 であり；
 R_2 は、H または OR'_2 であり、ここで R'_2 は、H ; 線状、分枝状、もしくは環状の $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは - CH_2 - フェニル；好ましくは R_2 は H または OR'_2 であり、ここで R'_2 は - CH_3 または - CH_2CH_3 であり；

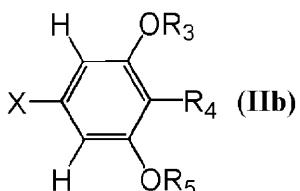
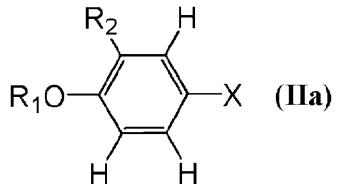
R_3 は、H ; 線状、分枝状、もしくは環状の $C_1 \sim C_6$ アルキル；テトラヒドロピリル、または - CH_2 - フェニル；好ましくは H ; - CH_3 ; - CH_2CH_3 、または - CH_2 - フェニル；より好ましくは H ; - CH_3 ; または - CH_2CH_3 であり；

R_4 は H または OR'_4 であり、ここで R'_4 は、H ; 線状、分枝状、もしくは環状の $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは - CH_2 - フェニルであり；好ましくは R_4 は H または OR'_4 であり、ここで R'_4 は - CH_3 または - CH_2CH_3 であり；

R_5 は、H ; 線状、分枝状、もしくは環状の $C_1 \sim C_6$ アルキル；テトラヒドロピリル、または - CH_2 - フェニル；好ましくは H ; - CH_3 ; - CH_2CH_3 、または - CH_2 - フェニル；より好ましくは H ; - CH_3 ; または - CH_2CH_3 である]

の生成方法であって、式 (IIa) または (IIb) の化合物

【化4】

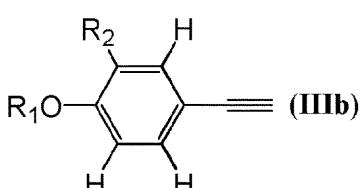
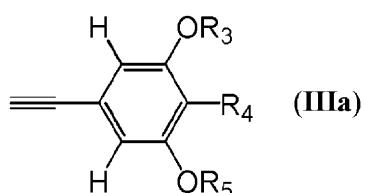


[式中、

置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 および R_5 は、式 (I) について定義されたのと同じ意味を有し、

X は、 - I ; - Br ; - Cl ; または - N_2 である]
 と式 (IIIa) または (IIIb) の化合物

【化5】



10

20

30

40

50

[式中、

置換基 R₁、R₂、R'₂、R₃、R'₄、および R₅ は、式(I)について定義されたのと同じ意味を有する]

を反応させる方法において、不均一系触媒系が使用されることを特徴とする方法に関する。

【0013】

(R₁、R₂、R'₂、R₃、R'₄、および R₅ の定義における) 線状、分枝状、および環状の C₁ ~ C₆-アルキル基はまた置換され得る。好適な置換基は、C₁ ~ C₄ アルコキシ(好ましくは -OCH₃ および -OCH₂CH₃)、およびアリールである。1つまたは複数の線状、分枝状、および環状の C₁ ~ C₆-アルキル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、C₁ ~ C₄ アルコキシ(好ましくは -OCH₃ および -OCH₂CH₃)、およびアリールからなる群から選択される。

10

【0014】

(R₁、R₂、R'₂、R₃、R'₄、および R₅ の定義における) -CH₂-フェニル基はまた置換され得る。好適な置換基は、C₁ ~ C₄ アルキル(好ましくは -CH₃ および -CH₂CH₃)、およびアリールである。1つまたは複数の -CH₂-フェニル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、C₁ ~ C₄ アルキル(好ましくは -CH₃ および -CH₂CH₃)；C₁ ~ C₄ アルコキシ(好ましくは -OCH₃ および -OCH₂CH₃)、およびアリールからなる群から選択される。

20

【0015】

本発明の好ましい実施形態は、上述された式(I)の化合物の生成方法であって、式(I I a)の化合物と式(I I I a)の化合物を反応させる生成方法である。

【0016】

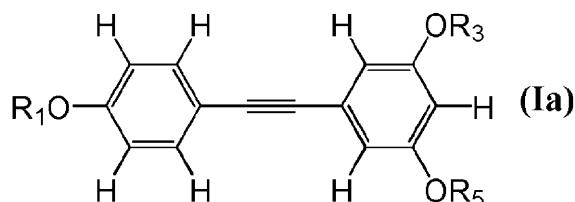
本発明の別の好ましい実施形態は、上述された式(I)の化合物の生成方法であって、式(I I b)の化合物と式(I I I b)の化合物を反応させる生成方法である。

【0017】

本発明の方法に従って生成される好ましい化合物は、式(I a)の化合物

【化6】

30



[式中、

R₁、R₃、および R₅ は互いに独立して、H；線状、分枝状、または環状の C₁ ~ C₆-アルキル；テトラヒドロピリル、または -CH₂-フェニルである]

40

である。

【0018】

好ましくは、R₁、R₃、および R₅ は互いに独立して、H；-CH₃、または -CH₂CH₃ である。より好ましくは、R₁、R₃、および R₅ は H である。さらにより好ましくは、R₁、R₃、および R₅ は CH₃ である。

【0019】

(R₁、R₃、および R₅ の定義における) 線状、分枝状、および環状の C₁ ~ C₆-アルキル基はまた置換され得る。好適な置換基は、C₁ ~ C₄ アルコキシ(好ましくは -

50

OCH_3 および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールである。1つまたは複数の線状、分枝状、および環状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ(好ましくは $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールからなる群から選択される。

【0020】

(R_1 、 R_3 、および R_5 の定義における) $-\text{CH}_2$ - フェニル基はまた置換され得る。好適な置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル(好ましくは $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールである。1つまたは複数の $-\text{CH}_2$ - フェニル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル(好ましくは $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ(好ましくは $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールからなる群から選択される。10

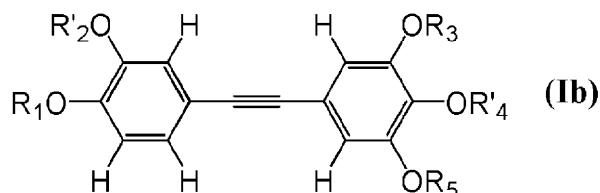
【0021】

式(I I)および(I I I)における置換基が、式(I a)の化合物における置換基と類似して定義されることとは明白である。

【0022】

本発明の方法に従って生成されるさらに好ましい化合物は、式(I b)の化合物

【化7】



[式中、

R_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 は互いに独立して、H；線状、分枝状、もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル；テトラヒドロピリル、または $-\text{CH}_2$ - フェニルである]20

である。

【0023】

好ましくは、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 は互いに独立して、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_1 はHである。より好ましくは、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 は互いに独立して、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_1 はHである。最も好ましくは、 R_1 はHであり、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 は $-\text{CH}_3$ である。30

【0024】

(R_1 、 R'_2 、 R_3 、 R'_4 、および R_5 の定義における) 線状、分枝状、および環状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル基はまた置換され得る。好適な置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ(好ましくは $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールである。1つまたは複数の線状、分枝状、および環状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ(好ましくは $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールからなる群から選択される。40

【0025】

(R_1 、 R_2 、 R'_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、および R_5 の定義における) $-\text{CH}_2$ - フェニル基はまた置換され得る。好適な置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル(好ましくは $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールである。1つまたは複数の $-\text{CH}_2$ - フェニル基が少なくとも1つの置換基で置換されている場合、置換基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル(好ましくは $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ(好ましくは $-\text{OCH}_3$ および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、およびアリールからなる群から選択される。

【0026】

20

30

40

50

出発生成物(II)および(III)における置換基が、式(Ib)の化合物における置換基と類似して定義されることは明白である。

【0027】

本発明の生成方法は、不均一系触媒系によって触媒される。この触媒系は、担体に担持された触媒、例えばPd/BaSO₄、Pd/CaCO₃、Pd/Al₂O₃、Pd/TiO₂、Pd/SiO₂、Pd/ZnO、Pd/Cを含む不均一系であり、パラジウム添加量は、触媒系の全重量に基づいて1～12重量%(wt-%)、好ましくは3～10wt-%である。触媒の表面積(BET)は5～400m²/g、好ましくは10～250m²/gである。これらの触媒は、先行技術から公知であり、したがってそれに応じて調製することができる。通常、このような触媒系は市販されている。本発明による方法では、チャコール担持パラジウム(Pd/C)が好ましい不均一系触媒系である。

10

【0028】

本発明による反応は、極性有機溶媒中で実施され、好ましいのは、DMF、NMP、トリエチルアミン、ピロリジンなどの非プロトン性溶媒である。場合によっては、溶媒に、塩基、およびトリアリールホスフィン、トリアルキルホスフィン、またはアミノエタノールのようなリガンドを添加することができる。溶媒混合物も使用できることは明白である。

20

【0029】

式(I)の化合物の生成方法の好適な反応温度は、25～150、好ましくは50～120である。

20

【0030】

以上に記載および定義された式(I)の化合物は、対応するスチルベン(式(IV))の製造に使用される。このような変換は、先行技術から公知の還元方法に従って行うことができる。

【0031】

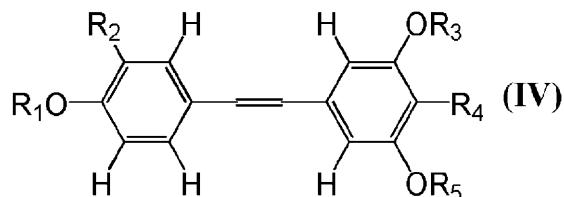
しかし、驚くべきことに、不均一系水素化触媒を使用する、電子豊富なスチルベンの対応するトランからの新規で改善された合成方式が見出された。「対応する」という用語は、式(I)および式(IV)における置換基はすべて、同一であるということを意味するものである。唯一、三重結合が二重結合に変換されているだけである。

30

【0032】

したがって、本発明の別の実施形態は、式(IV)の化合物

【化8】



40

[式中、置換基R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、上記に定義したものと同じ意味および同じ優先傾向を有する]

を製造するための式(I)による化合物の発明的な水素化である。

【0033】

先行技術に記載された還元方法を使用して、式(I)の化合物を式(IV)の対応するスチルベンに変換することができる。このような還元方法では、通常、NaBH₄およびLiAlH₄のようなヒドリド錯体が化学量論量使用されている。これらの周知の方法には、いくつかの重大な欠点がある。例えば、ヒドリド錯体の使用によって、化学量論量の廃棄物が生成される。

50

【0034】

驚くべきことに、本発明者らは、水素ならびに炭酸カルシウムに担持されたパラジウムおよび鉛（Pb）を含む不均一系触媒系の存在下で、式（I）の化合物を対応するスチルベンに還元できることを見出した。CaCO₃に担持されたPd/Pbの含有量は、触媒系の全重量に基づいて1～10wt-%の範囲であり、Pd/Pb比は1：1～0.5～5の範囲である。

【0035】

非常に好ましいのは、不均一系触媒系を使用する水素化であり、式（1）および（2）のスチルベンを生じる。

【0036】

水素化プロセスにおけるH₂圧力は、1.1バール～10バール、好ましくは1.1バール～6バールとすることができます。水素化プロセスにおける反応温度は、25から80になり、好ましいのは30～60である。

10

【0037】

水素化プロセスは有機溶媒中で実施することができる。好ましいのは、極性有機溶媒であり、特に好ましいのは、C₂～C₆のアルコールである。溶媒混合物も使用できることは明白である。しかし、いずれの溶媒も用いることなく水素化を実施することも可能である。このような水素化は、溶媒を使用する水素化より好ましい。

【0038】

次の実施例は、本発明を例示するものである。別段の定義のない場合、百分率は重量百分率で表され、温度は摂氏度で表される。

20

【0039】

[実施例1：4'-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシジフェニルアセチレンの合成]

3m1のピロリジン（99%）を、セプタム、マグネットスターラー、およびアルゴン供給源を備えた10m1のガラス管に入れた。溶液を、アルゴンで30分間室温で脱気した。次いで、（表1に示す量）の4-ハロフェノール（99%）、10.8mg（0.04mmol）のトリフェニルホスフィン（97%）、および248.2mg（1.5mmol）の1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼンを添加した。その後、35mgのチャコール担持乾燥パラジウム（10%）を添加した。

【0040】

30

混合物を、アルゴン下に85（アルミブロック温度）で17時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、次いで10m1の酢酸エチルを添加した。その後、懸濁液をメンブランフィルター（0.45μm）で濾過した。

【0041】

溶液を12m1の塩酸溶液（10%、34.3mmol）で処理した。次いで、抽出を、10m1の酢酸エチルで2回抽出することによって行った。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後40、180ミリバールで濃縮した。暗黄色粗物質を、酢酸エチル：n-ヘプタンを5：95の比で用いてクロマトグラフィーにより精製した。分画を回収し、40、90ミリバールで濃縮した。単離された分画をGC-MSおよびNMRで分析した。

40

¹H-NMR 300MHz, d - クロロホルム) 3.75 - 3 - 8.5 (m, 6H, OCH₃), 4.97 (s, H, OH), 6.35 - 6.44 (m, 2H, ArH), 6.60 (dd, J = 2.28 15.80Hz, 1H, ArH), 6.74 - 6.77 (m, 2H, ArH)、7.17 - 7.20 (m, 2H, ArH)。¹³C-NMR 75MHz, d - クロロホルム) 55.40 (OCH₃), 88.32 (C), 92.02 (C), 104.45 (C), 109.22 (CH), 116.65 (2×CH), 115 (C), 124.9 (CH), 130.52 (CH), 160.52 (C), 160.96 (2×C)。

【0042】

【表1】

表1:ハロフェノールの種類および濃度;4'-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシジフェニルアセチレンの収率

実施例	4-ハロフェノール	4-ハロフェノール [mg, mmol]	収率 [%]
1a	4-クロロフェノール	130.9, 1.02	35
1b	4-ブロモフェノール	174.9, 1.01	28

10

【0043】

[実施例2:3,4',5-トリメトキシ-Z-スチルベンの合成]

0.25 g の 3,4',5-トリメトキシジフェニルアセチレン (99%)、25 mg の炭酸カルシウム担持パラジウム (5% Pd、3.5% Pb を含む) を、20 g のエタノール (99%) と共に 37 mL のガラスフラスコに入れた。ガラスライナーを閉じ、攪拌を 500 rpm で開始した。オートクレーブを 5 バールの N₂ で 3 回フラッシュした。攪拌機を止めた。圧力確認のため、オートクレーブを 5 バールの H₂ で 10 分間加圧した。圧力を開放した。攪拌機を 1000 rpm に作動させ、オートクレーブを 内部温度 60 に加熱した。オートクレーブを 2 バールの H₂ で 加圧し、攪拌機を 1000 rpm にセットした。反応混合物を、2 バールの H₂ 下にて 60 で 3.3 分間攪拌した。次いで、オートクレーブを開いた。内容物を吸引し、0.45 μm のフィルターで 濾過し、4 mL のエタノールで洗浄した。

【0044】

混合物を 40、120 ミリバールで濃縮した。単離された粗生成物を GC / MS および NMR で分析した。GC / MS により算出された全収率は 45% であった。

【0045】

GC / MS : 保持時間 : 19.46 分、面積 (%) : 56.0% ; M : M + 270, 239, 255。

¹H - NMR 300 MHz, d - クロロホルム) 3.66 ppm (s, 6H, OCH₃) , 3.77 ppm (s, 3H, OCH₃) , 6.31 ppm (t, J = 2.2 Hz, 1H, CH) , 6.43 ppm (d, J = 2.2 Hz, 3H, ArH) , 6.48 (dd, J = 14.5, J = 12 Hz 1H, H) , 6.75 - 6.77 ppm (m, 2H, ArH) , 7.20 - 7.22 ppm (m, 2H, ArH)。¹³C - NMR 75 MHz、d - クロロホルム) 55.22 (3 × OCH₃) , 99.69 (CH) , 106.64 (2 × CH) , 113.55 (2 × CH) , 128.70 (CH) , 129.58 (C) , 130.17 (CH) , 130.29 (2 × CH) , 139.50 (C) , 158.77 (C) , 160.59 (2 × C)。

【0046】

[実施例3:3,4',5-トリメトキシジフェニルアセチレンの合成]

5 mL のピロリジン (99%) を、セプタム、磁気攪拌子、およびアルゴン供給源を備えた 10 mL のガラス管に入れた。ピロリジンを、アルゴンで 30 分間室温で脱気した。その後、240 mg の 4-ヨードアニソール (98%、1.01 mmol、1.00 当量)、12 mg のトリフェニルホスфин (97%、0.044 mmol、0.044 当量)、40 mg のチャコール担持パラジウム (10%、0.038 mmol、0.037 当量)、および最後に 249.3 mg の 1-エチニル-3,5-ジメトキシベンゼン (98%、1.51 mmol、1.50 当量) を、用意されたピロリジンに添加した。

【0047】

混合物を、アルゴン下に 85 (アルミブロック温度) で 17 時間攪拌した。反応溶液

20

30

40

50

を室温に冷却し、次いで 10 ml の酢酸エチルを添加した。その後、懸濁液をメンブランフィルター (0.45 μm) で濾過した。

【0048】

その溶液を 20 ml の飽和塩化アンモニウム溶液で処理した。次いで、抽出を、20 ml の酢酸エチルで2回抽出によって行った。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後 40 、 180 ミリバールで濃縮した。暗黄色粗物質を、酢酸エチル : n - ヘプタンを 5 : 95 の比で用いてクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む分画を回収し、40 、 90 ミリバールで濃縮した。精製された生成物を G C - M S および N M R で分析した。収率は、4 - ヨードアニソールに基づいて 75 % であった。

【0049】

G C / M S : 保持時間 : 21.61 分、面積(%) : 99.10% ; M : M + 268 , 253 , 225 , 210 , 195 , 182 , 167 , 152 , 139 。

¹ H - N M R 300 MHz, d - クロロホルム) 3.82 ppm (s , 6 H , OCH₃) , 3.85 ppm (s , 3 H , OCH₃) , 6.47 (t , J = 2.31 Hz , 1 H , ArH) , 6.70 ppm (d , J = 2.31 Hz , 2 H , ArH) , 6.88 - 6.89 ppm (m , 2 H , ArH) , 7.48 - 7.52 ppm (m , 2 H , ArH) 。 ¹³ C - N M R 75 MHz, d - クロロホルム) 55.30 (OCH₃) , 56.42 (2 × OCH₃) , 88.10 (C) , 89.00 (C) , 101.57 (C) , 109.22 (2 × CH₃) , 114.02 (2 × CH₃) , 115.20 (C) , 124.91 (CH) , 133.12 (2 × CH) , 159.71 (C) , 160.55 (2 × C) 。

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/060569

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/060569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C41/20 C07C41/30 C07C43/23 C07C43/215 ADD.
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JEFFREY J L ET AL: "An approach to the synthesis of dimeric resveratrol natural products via a palladium-catalyzed domino reaction", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 17, 29 April 2009 (2009-04-29), pages 1969-1972, XP025972752, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/J.TETLET.2009.02.067 [retrieved on 2009-02-14] Scheme 3; page 1971, column 1</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

8 August 2011

19/08/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kiernan, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/060569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAN, S. ET AL.: "One-pot preparation of arylalkynes by a tandem catalytic iodination of arenes and palladium-catalyzed coupling of iodoarenes with terminal alkynes", J. ORG. CHEM., vol. 71, 2006, pages 4349-4352, XP002644259, page 4351, column 1; table 3; compound 4c -----	1-9
Y	HADFIELD J A ET AL: "PREPARATION AND EVALUATION OF DIARYLALKYNES AS ANTITUMOUR AGENTS", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 28, no. 8, 1998, pages 1421-1431, XP009073158, ISSN: 0039-7911, DOI: DOI:10.1080/00397919808006841 page 1428; compounds 5,10 page 1423, paragraph 2 -----	1-9
Y	LARA-OCHOA, F. ET AL.: "A new synthesis of combretastatins A-4 and AVE-8062A", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 39, 2007, pages 7007-7010, XP022218642, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/J.TETLET.2007.07.151 page 7009; table 2 -----	1-9
Y	LAWRENCE, N.J. ET AL.: "The synthesis of (E) and (Z)-combrestatins A-4 and a phenanthrene from Combretum caffrum", SYNTHESIS, vol. 9, 1999, pages 1656-1660, XP002644260, Scheme 2; page 1657 -----	1-9
Y	ZHANG, G.: "Easy copper-, ligand- and amine-free Sonogashira coupling reaction catalyzed by palladium on carbon at low catalyst loading and by exposure to air", SYNLLETT, vol. 4, 2005, pages 619-622, XP002644261, abstract page 621; example 15; table 2 -----	1-9
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/060569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THATHAGAR, M.B. ET AL.: "One-pot Pd/C catalysed 'domino' HALEX and Sonogashira reactions: a ligand- and Cu-free alternative", ORG. BIOMOL. CHEM., vol. 4, 2006, pages 111-115, XP002644262, abstract page 113; example 8; table 3 -----	1-9
Y	FÜRSTNER, A. ET AL.: "Ethynylation of aryl halides by a modified Suzuki reaction: Application to the synthesis of combretastatin A-4, A-5 and lunularic acid", LIEBIGS ANN., vol. 12, 1996, pages 2107-2113, XP000002656398, Scheme 4, 5; page 2109 page 2111, column 2, paragraph 2; compound 24 page 2112, column 1, last paragraph; compound 29 -----	10,11
Y	GIRAUD, A. ET AL.: "One-pot hydrosilylation-protodesilylation of functionalized diarylalkynes: a highly selective access to Z-stilbenes. Application to the synthesis of combretastatin A-4", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 49, no. 7, 2008, pages 1107-1110, XP022423181, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2007.12.057 page 1107, column 1, last paragraph -----	10,11
Y	MU, F. ET AL.: "Synthesis, anticancer activity, and inhibition of tubulin polymerization by conformationally restricted analogues of lavendustin A", J. MED. CHEM., vol. 46, no. 9, 2003, pages 1670-1682, XP000002656399, Scheme 6, step b; Scheme 7, step a; page 1674 page 1679, column 1, paragraph 2-4; compounds 13a-c page 1681, column 2, paragraph 4; compound 35 ----- -/-	10,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/060569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATI, H.N. ET AL.: "Synthesis and biological evaluation of cis-combretastatin analogs and their novel 1,2,3-triazole derivatives", HETERO CYCLIC COMMUNICATIONS, vol. 11, no. 2, 2005, pages 117-120, XP009075980, ISSN: 0793-0283 Scheme 1; page 118 -----	10,11
Y	FELDMAN, K.S.: "Cyclization Pathways of a (Z)-Stilbene -Derived Bis(orthoquinone monoketal)", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 62, no. 15, 1997, pages 4983-4990, XP002340712, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J09704220 Scheme 2; page 4984 page 4988, column 1, paragraph 3; compound 10 -----	1-11
T	"Lindlar-Katalysator", Wikipedia, 2011, XP55004301, Retrieved from the Internet: URL: http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Spezial:Buch&bookcmd=download&collection_id=1f68c1855bec86ed&writer=r1&return_to=Lindlar-Katalysator [retrieved on 2011-08-08] the whole document -----	
Y	HAN, S.Y. ET AL.: "A new synthesis of stilbene natural product piceatannol", BULL. KOREAN CHEM. SOC., vol. 29, no. 9, 2008, pages 1800-1802, XP55004308, Scheme 1; page 1800; table 1 -----	1-9
A		10,11

International Application No. PCT/ EP2010/ 060569

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9

Process for the preparation of tolane derivatives of formula (I) by coupling a compound of formula (IIa) or (IIb) with a phenylacetylene derivative of formula (IIIa) or (IIIb) in the presence of a heterogeneous catalytic system

2. claims: 10, 11

Process for the preparation of stilbene derivatives of formula (IV) by hydrogenation of tolane derivatives of formula (I) in the presence of a heterogeneous catalytic system comprising palladium and lead on calcium carbonate

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,S,E,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 レチノワ , ウラ
フランス , エフ - 6 8 3 0 0 サン - ルイ , リュ デ アルプ 10
(72)発明者 ボンラス , ワーナー
ドイツ , 7 9 1 1 5 フライブルク , ルッケンバッハヴェグ 29
F ターム(参考) 4H006 AA02 AC11 AC23 AC24 BA25 BA32 BA48 BA61 BB70 BD70
BE20 GP03
4H039 CA21 CA31 CB10 CD10 CD20