



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102625792 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201080033819. 8

C07C 41/30 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 21

C07C 43/23 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 43/215 (2006. 01)

09166121. 5 2009. 07. 22 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/060569 2010. 07. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02011/009888 EN 2011. 01. 27

(71) 申请人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司

地址 荷兰海尔伦

(72) 发明人 尤拉·莱提诺伊斯 沃纳尔·邦拉蒂

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51) Int. Cl.

C07C 41/20 (2006. 01)

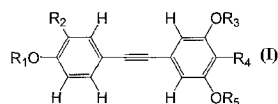
权利要求书 3 页 说明书 7 页

### (54) 发明名称

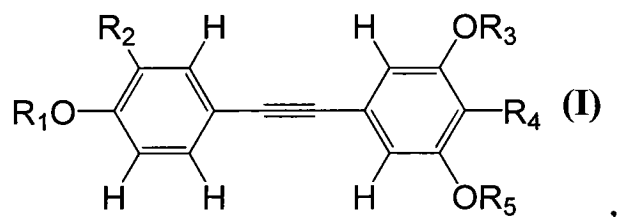
用于生产被取代的富电子二苯乙炔的方法

### (57) 摘要

本发明涉及一种用于生产式 (I) 的被取代的二苯乙炔 (二苯乙炔) 的改进方法, 所述被取代的二苯乙炔是生产二苯乙烯产品的起始物料。



## 1. 一种用于生产式 (I) 的化合物的方法



其中

$\text{R}_1$  为 H, 线性、支化或环状的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基, 四氢吡喃基, 或  $-\text{CH}_2-$  苯基;

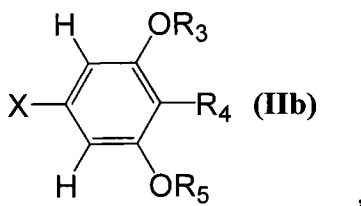
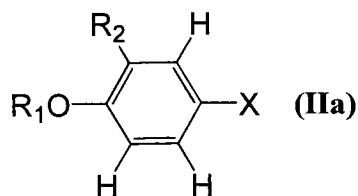
$\text{R}_2$  为 H 或  $\text{OR}'_2$ , 其中  $\text{R}'_2$  为 H,  $-\text{CH}_2-$  苯基, 或线性、支化或环状的  $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基;

$\text{R}_3$  为 H, 线性、支化或环状的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基, 四氢吡喃基, 或  $-\text{CH}_2-$  苯基;

$\text{R}_4$  为 H 或  $\text{OR}'_4$ , 其中  $\text{R}'_4$  为 H,  $-\text{CH}_2-$  苯基, 或线性、支化或环状的  $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基; 并且

$\text{R}_5$  为 H, 线性、支化或环状的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基, 四氢吡喃基, 或  $-\text{CH}_2-$  苯基;

其中式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物

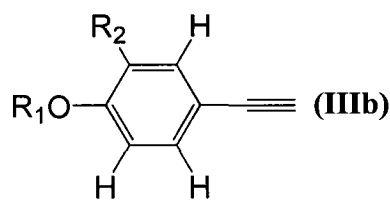
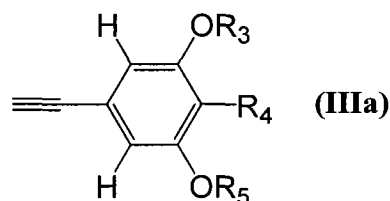


其中

所述取代基  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  具有与式 (I) 所定义的含义,

$\text{X}$  为  $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、或  $-\text{N}_2$ ,

与式 (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物反应



其中

所述取代基  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  具有与式 (I) 所定义的含义, 并且

所述方法的特征在于：使用非均相催化体系。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (IIa) 的化合物与式 (IIIa) 的化合物反应。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中式 (IIb) 的化合物与式 (IIIb) 的化合物反应。

4. 如前面任何一个权利要求所述的方法，其中

$R_1$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2-$  苯基；

$R_2$  为 H 或  $\text{OR}'_2$ ，其中  $\text{R}'_2$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

$R_3$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2-$  苯基；

$R_4$  为 H 或  $\text{OR}'_4$ ，其中  $\text{R}'_4$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；并且

$R_5$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2-$  苯基；

5. 如权利要求 1 至 3 中任意一项所述的方法，其中

$R_1$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

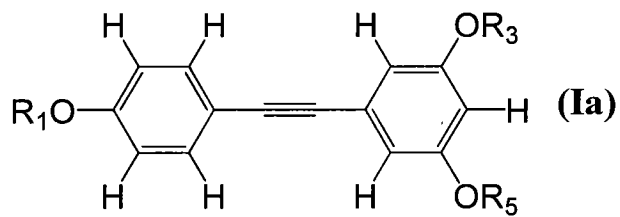
$R_2$  为 H 或  $\text{OR}'_2$ ，其中  $\text{R}'_2$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

$R_3$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

$R_4$  为 H 或  $\text{OR}'_4$ ，其中  $\text{R}'_4$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；并且

$R_5$  为 H、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

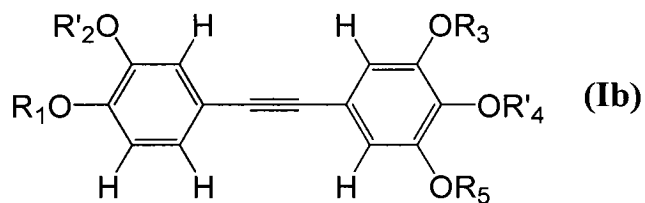
6. 如权利要求 1 所述的方法，对于式 (Ia) 的化合物来说



其中

$R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  彼此独立地为 H，线性、支化或环状的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - 烷基，四氢吡喃基，或  $-\text{CH}_2-$  苯基。

7. 如权利要求 1 所述的方法，对于式 (Ib) 的化合物来说



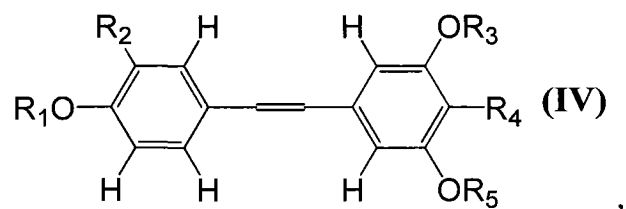
其中

$R_1$ 、 $\text{R}'_2$ 、 $R_3$ 、 $\text{R}'_4$  和  $R_5$  彼此独立地为 H，线性、支化或环状的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - 烷基，四氢吡喃基，或  $-\text{CH}_2-$  苯基。

8. 如前面任何一个权利要求所述的方法，其中所述催化体系是在载体上具有催化剂的非均相体系。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述催化体系选自由  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$ 、 $\text{Pd}/\text{CaCO}_3$ 、 $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Pd}/\text{TiO}_2$ 、 $\text{Pd}/\text{SiO}_2$ 、 $\text{Pd}/\text{ZnO}$  和  $\text{Pd}/\text{C}$  组成的组。

10. 一种用于生产式 (IV) 的二苯乙烯的方法



其中

所述取代基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  的含义与权利要求 1 至 5 中一样,所述式 (IV) 的二苯乙烯是通过权利要求 1 至 5 中所定义的式 (I) 化合物的氢化得到的,所述方法的特征在于:使用在碳酸钙上包含钨和铅 (Pb) 的非均相催化体系。

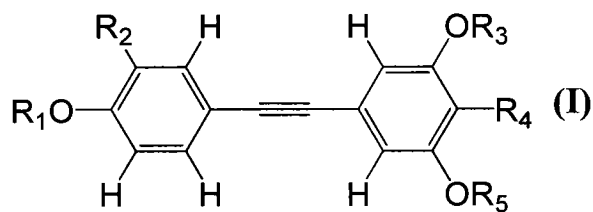
11. 如权利要求 10 所述的方法,其无溶剂的条件下进行。

## 用于生产被取代的富电子二苯乙炔的方法

[0001] 本发明涉及一种用于生产被取代的富电子二苯乙炔 (diphenylacetylene 或 tolane) 的改进方法,所述被取代的富电子二苯乙炔是生产二苯乙烯 (stilbene) 产品的起始物料。

[0002] 本发明涉及用于生产式 (I) 化合物的方法

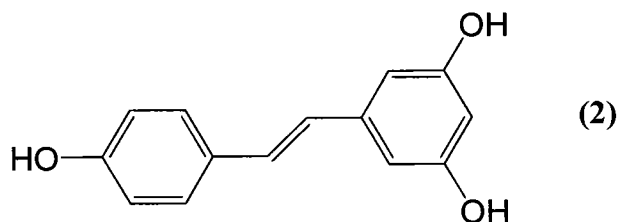
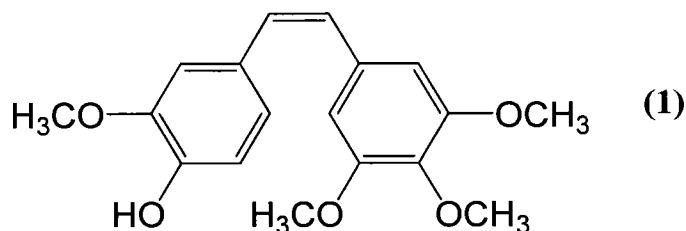
[0003]



[0004] 这些二苯乙炔的特征为:苯环中的至少一个被至少两个取代基取代。式 (I) 的化合物可以用作生产相应的二苯乙烯的起始物料。一些二苯乙烯是具有令人感兴趣的药学性能的化合物。

[0005] 这些药物产品的实例为例如康普立停 A-4 (combretastatin A-4, 式 (1) 的化合物) 和白藜芦醇 (式 (2) 的化合物)。

[0006]



[0007] 康普立停 A-4 在微管蛋白结合能力方面很有效并且它还是细胞毒素。

[0008] 白藜芦醇是一种众所周知的具有保健性能的营养补剂。

[0009] 两种化合物都可以从天然源中提取。对于工业生产来说,从天然源提取根本不合适。所以,这些产品通常是合成生产的。因而总是需要使所述生产方法简化并最优化,或提供生产用的新型合成法。

[0010] 现有技术中已知几种可得到二苯乙炔的合成法。这些合成法中的大部分包含一些催化方法。大体上使用两类催化剂:

[0011] (i) 均相催化剂 (它们在与反应物相同的相中起作用)

[0012] (ii) 非均相催化剂 (它们在与反应物不同的相中起作用)

[0013] 对于生产式 (I) 的二苯乙炔,仅描述了使用均相催化体系的合成法。其中一个最

重要的合成法是 Sonogashira 偶联反应,其通常在均相条件下使用钯催化剂。这种催化体系通常与碱和铜(I)的卤化盐组合使用。

[0014] 其中使用均相催化剂的 Sonogashira 偶联反应有一些缺点,例如:

[0015] ● 需要从反应产物中分离催化体系;

[0016] ● 几乎不可能除去所有的催化剂;

[0017] ● 反应在惰性气氛下进行;

[0018] ● 催化剂的可重用性不是很好;

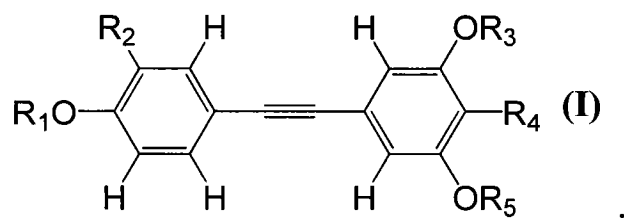
[0019] ● 进行再循环时,通常得到降低的产率;

[0020] ● 产物通常被钯和铜污染。

[0021] 本发明的目的是寻找一种没有上述缺点的用于生产式(I)的富电子二苯乙炔的方法。令人惊讶地发现,使用非均相催化体系时,克服了上述缺点。

[0022] 因此,本发明涉及一种用于生产式(I)的化合物的方法

[0023]



[0024] 其中

[0025]  $R_1$  为 H, 线性、支化或环状的  $C_1-C_6$  烷基, 四氢吡喃基 (tetrahydropyryl), 或  $-CH_2-$  苯基; 优选为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  或  $-CH_2-$  苯基; 更优选为 H、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ;

[0026]  $R_2$  为 H 或  $OR'_2$ , 其中  $R'_2$  为 H,  $-CH_2-$  苯基, 或线性、支化或环状的  $C_1-C_6$ -烷基; 优选地  $R_2$  为 H 或  $OR'_2$ , 其中  $R'_2$  为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ;

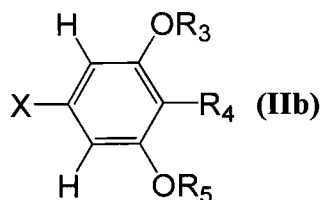
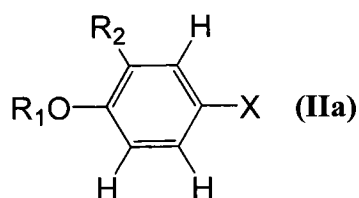
[0027]  $R_3$  为 H, 线性、支化或环状的  $C_1-C_6$  烷基, 四氢吡喃基 (tetrahydropyryl), 或  $-CH_2-$  苯基; 优选为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  或  $-CH_2-$  苯基; 更优选为 H、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ;

[0028]  $R_4$  为 H 或  $OR'_4$ , 其中  $R'_4$  为 H,  $-CH_2-$  苯基, 或线性、支化或环状的  $C_1-C_6$ -烷基; 优选地  $R_4$  为 H 或  $OR'_4$ , 其中  $R'_4$  为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ; 并且

[0029]  $R_5$  为 H, 线性、支化或环状的  $C_1-C_6$  烷基, 四氢吡喃基 (tetrahydropyryl), 或  $-CH_2-$  苯基; 优选为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  或  $-CH_2-$  苯基; 更优选为 H、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ;

[0030] 其中式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物

[0031]

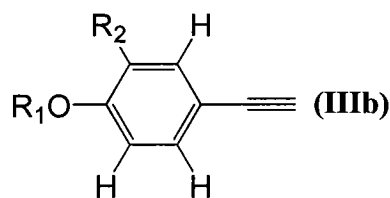
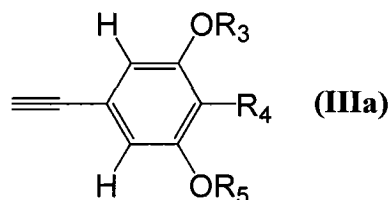


[0032] 其中

[0033] 取代基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  具有与式 (I) 所定义的含义, 并且 X 为  $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$  或  $-N_2$ ,

[0034] 与式 (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物反应

[0035]



[0036] 其中

[0037] 取代基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  具有与式 (I) 所定义的含义, 其特征在于: 使用非均相的催化体系。

[0038] 线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ -烷基 (在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  的定义中) 也可以被取代。合适的取代基为  $C_1$ - $C_4$  烷氧基 (优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ) 和芳基。如果一个或多个线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ -烷基被至少一个取代基取代, 那么该取代基选自  $C_1$ - $C_4$  烷氧基 (优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ) 和芳基组成的组。

[0039]  $-CH_2-$  苯基 (在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  的定义中) 也可以被取代。合适的取代基为  $C_1$ - $C_4$  烷基 (优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ ) 和芳基。如果一个或多个  $-CH_2-$  苯基被至少一个取代基取代, 那么该取代基选自  $C_1$ - $C_4$  烷基 (优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ )、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基 (优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ) 和芳基组成的组。

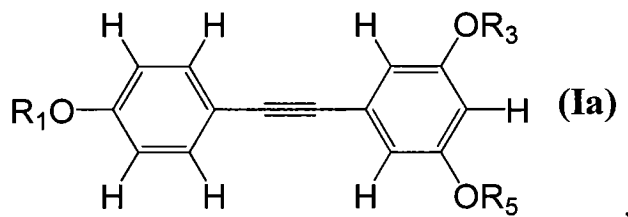
[0040] 本发明一个优选的实施方式是用于生产上述式 (I) 的化合物的方法, 其中式 (IIa) 的化合物与式 (IIIa) 的化合物反应。

[0041] 本发明另一个优选的实施方式是用于生产上述式 (I) 的化合物的方法, 其中式

(IIb) 的化合物与式 (IIIb) 的化合物反应。

[0042] 根据本发明的方法生产的优选的化合物是式 (Ia) 的化合物

[0043]



[0044] 其中

[0045]  $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  彼此独立地为 H；线性、支化或环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基；四氢吡喃基 (tetrahydropyryl)；或  $-CH_2-$  苯基。

[0046] 优选地， $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  彼此独立地为 H、 $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ 。更优选地， $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  为 H。还要更优选地， $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  为  $CH_3$ 。

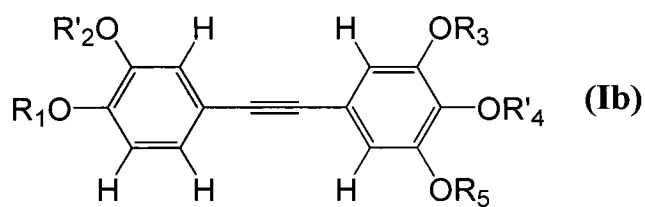
[0047] 线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基（在  $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  的定义中）也可以被取代。合适的取代基为  $C_1$ - $C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基。如果一个或更多个线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基被至少一个取代基取代，那么该取代基选自  $C_1$ - $C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基组成的组。

[0048]  $-CH_2-$  苯基（在  $R_1$ 、 $R_3$  和  $R_5$  的定义中）也可以被取代。合适的取代基为  $C_1$ - $C_4$  烷基（优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ ）和芳基。如果一个或更多个  $-CH_2-$  苯基被至少一个取代基取代，那么该取代基选自  $C_1$ - $C_4$  烷基（优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ ）、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基组成的组。

[0049] 很明显，式 (II) 和 (III) 中的取代基与式 (Ia) 化合物中的定义类似。

[0050] 根据本发明的方法生产的其他优选的化合物是式 (Ib) 的化合物

[0051]



[0052] 其中

[0053]  $R_1$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  彼此独立地为 H；线性、支化或环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基；四氢吡喃基；或  $-CH_2-$  苯基。

[0054] 优选地， $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  彼此独立地为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ，而  $R_1$  为 H。更优选地， $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  彼此独立地为  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ，而  $R_1$  为 H。最优选地， $R_1$  为 H 而  $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  为  $-CH_3$ 。

[0055] 线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基（在  $R_1$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  的定义中）也可以被取代。合适的取代基为  $C_1$ - $C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基。如果一个或更多个线性、支化和环状的  $C_1$ - $C_6$ - 烷基被至少一个取代基取代，那么该取代基选自  $C_1$ - $C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基组成的组。

[0056]  $-CH_2-$  苯基（在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R'_4$  和  $R_5$  的定义中）也可以被取代。合适的取



代基为  $C_1-C_4$  烷基（优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ ）和芳基。如果一个或更多个  $-CH_2-$  苯基被至少一个取代基取代，那么该取代基选自  $C_1-C_4$  烷基（优选  $-CH_3$  和  $-CH_2CH_3$ ）、 $C_1-C_4$  烷氧基（优选  $-OCH_3$  和  $-OCH_2CH_3$ ）和芳基组成的组。

[0057] 很明显，式 (II) 和 (III) 起始原料中的取代基与式 (Ib) 化合物中的定义类似。

[0058] 本发明生产用的方法是通过非均相催化体系来催化。催化体系是催化剂在载体上的非均相体系，例如  $Pd/BaSO_4$ 、 $Pd/CaCO_3$ 、 $Pd/Al_2O_3$ 、 $Pd/TiO_2$ 、 $Pd/SiO_2$ 、 $Pd/ZnO$ 、 $Pd/C$ ，其中基于催化体系的总重量，钯的负载量为 1-12 重量-% (wt-%)，优选为 3-10wt-%。催化剂的比表面积 (BET) 为  $5-400m^2/g$ ，优选为  $10-250m^2/g$ 。这些催化剂是现有技术中已知的，因而可以相应地制备。通常这些催化体系是可商购的。在本发明的方法中，碳上钯 ( $Pd/C$ ) 是一种优选的非均相催化体系。

[0059] 本发明的反应在极性有机溶剂中进行，优选地在非质子性溶剂中进行，如 DMF、NMP、三乙胺和吡咯烷。可选地，碱和配体（如三芳基膦、三烷基膦或氨基乙醇）可以被添加到溶剂中。很明显也可以使用溶剂混合物。

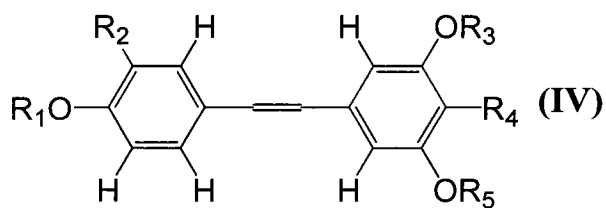
[0060] 生产式 (I) 化合物的方法所用的合适的反应温度为  $25^\circ C - 150^\circ C$ ，优选为  $50^\circ C - 120^\circ C$ 。

[0061] 上面所描述和定义的式 (I) 的化合物被用于制备相应的二苯乙烯（式 (IV)）。这种转变可以通过现有技术中已知的还原过程来进行。

[0062] 但已令人惊讶地发现了使用非均相加氢催化剂由相应的二苯乙炔来合成富电子的二苯乙烯的新型和改进方法。术语“相应的”表示式 (I) 和式 (IV) 中的所有取代基都是相同的。只有三键转变为双键。

[0063] 因此，本发明的另一个实施方式是通过本发明式 (I) 的化合物的氢化来制备式 (IV) 的化合物

[0064]



[0065] 其中取代基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  的含义和优选项与上面所定义的一样。

[0066] 使用现有技术中所描述的还原过程可以将式 (I) 的化合物转变为式 (IV) 的相应的二苯乙烯。这种还原过程通常使用化学计量量的络合氢化物（如  $NaBH_4$  和  $LiAlH_4$ ）。这些众所周知的方法的一些主要缺点为，例如络合氢化物的使用导致形成化学计量量的废弃物。

[0067] 令人惊讶地，我们发现式 (I) 的化合物可以在氢和碳酸钙上含有钯和铅 (Pb) 的非均相催化体系的存在下还原为相应的二苯乙烯。基于催化体系的总重量， $CaCO_3$  上  $Pd/Pb$  的含量在 1-10wt-% 之间变化，而  $Pd/Pb$  的比率在 1 : 1 到 0.5 : 5 之间变化。

[0068] 非常优选的是使用能产生式 (1) 和 (2) 的二苯乙烯的非均相催化体系的氢化过程。

[0069] 氢化过程中  $H_2$  压力可以为 1.1bar-10bar，优选为 1.1bar-6bar。氢化过程的反应温度为  $25^\circ C - 80^\circ C$ ，优选为  $30-60^\circ C$ 。

[0070] 氢化过程可以在有机溶剂中进行,优选极性有机溶剂,特别优选  $C_2-C_6$  醇。很明显也可以使用溶剂混合物。但是也可以不用任何溶剂来进行氢化。这样的氢化与使用溶剂的氢化相比更优选。

[0071] 下面的实施例用于说明本发明。除非另外规定,百分比表示重量百分比,温度表示摄氏度。

## 实施例

[0072] 实施例 1 :4'-羟基-3,5-二甲氧基二苯乙炔的合成

[0073] 将 3ml 吡咯烷 (99%) 放入装有隔膜、磁力搅拌器和氩气供应系统的 10ml 玻璃管中。用氩气在室温下使溶液排气 30 分钟。然后加入 (量如表 1 所示的) 4-卤代苯酚 (99%), 10.8mg (0.04mmol) 三苯基膦 (97%) 和 248.2mg (1.5mmol) 1-乙炔基-3,5-二甲氧基苯。之后加入 35mg 干燥的碳上钯 (10%)。

[0074] 混合物在氩气中在 85°C (铝块的温度) 下搅拌 17 小时。将反应溶液冷却到室温,随后加入 10ml 乙酸乙酯。之后用薄膜过滤器 (0.45  $\mu$ m) 过滤悬浮液。

[0075] 用 12ml 盐酸溶液 (10%, 34.3mmol) 来处理所述溶液。然后进行萃取:用 10ml 的乙酸乙酯萃取两次。用硫酸钠干燥有机溶液,之后在 40°C 和 180mbar 下浓缩。用比率为 5 : 95 的乙酸乙酯 / 正庚烷通过色谱法来提纯深黄色粗产物。收集级分并在 40°C 和 90mbar 下浓缩。分离出的级分通过 GC-MS 和 NMR 分析。

[0076]  $^1H$ -NMR (300MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  3.75-3.85 (m, 6H,  $OCH_3$ ), 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)。  $^{13}C$ -NMR (75MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  55.40 ( $OCH_3$ ), 88.32 (C), 92.02 (C), 104.45 (C), 109.22 (CH), 116.65 (2xCH), 115 (C), 124.9 (CH), 130.52 (CH), 160.52 (C), 160.96 (2xC)。

[0077] 表 1 : 卤代苯酚的类型和浓度; 4'-羟基-3,5-二甲氧基二苯乙炔的产率

[0078]

| 实施例 | 4- 卤代苯酚 | 4- 卤代苯酚 [mg, mmol] | 产率 [%] |
|-----|---------|--------------------|--------|
| 1a  | 4- 氯代苯酚 | 130.9, 1.02        | 35     |
| 1b  | 4- 溴代苯酚 | 174.9, 1.01        | 28     |

[0079] 实施例 2 :3,4',5-三甲氧基-顺式-二苯乙烯的合成

[0080] 将 0.25g 3,4',5-三甲氧基二苯乙炔 (99%)、25mg 碳酸钙上的钯 (5% Pd 和 3.5% Pb) 和 20ml 乙醇 (99%) 放入 37ml 的玻璃烧瓶中。合上玻璃衬里并以 500rpm 的速度开始搅拌。高压釜用 5bar 的  $N_2$  冲洗三次。关闭搅拌器。用 5bar 的  $H_2$  使高压釜加压 10 分钟来检查压力。然后释放压力。将搅拌器开启至 1000rpm,并使高压釜加热至 60°C 的内部温度。用 2bar 的  $H_2$  使高压釜加压并将搅拌器设为 1000rpm。反应混合物在 2bar  $H_2$  和 60°C 下搅拌 3.3 分钟。随后打开高压釜。吸取其内含物,通过 0.45  $\mu$ m 的过滤器过滤,并用 4ml 乙醇洗涤。

[0081] 混合物在 40°C 和 120mbar 下浓缩。通过 GC/MS 和 NMR 来分析分离的粗产物。通过

GC/MS 计算的总产率为 45%。

[0082] GC/MS :保留时间 :19.46min ;面积% :56.0% ;M :M+270,239,255。

[0083]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  3.66ppm(s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77ppm(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.31ppm(t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H, CH), 6.43ppm(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 3H, ArH), 6.48(dd,  $J = 14.5$ ,  $J = 12\text{Hz}$  1H, H), 6.75-6.77ppm(m, 2H, ArH), 7.20-7.22ppm(m, 2H, ArH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  55.22( $3\times\text{OCH}_3$ ), 99.69(CH), 106.64( $2\times\text{CH}$ ), 113.55( $2\times\text{CH}$ ), 128.70(CH), 129.58(C), 130.17(CH), 130.29( $2\times\text{CH}$ ), 139.50(C), 158.77(C), 160.59( $2\times\text{C}$ )。

[0084] 实施例 3 :3,4',5-三甲氧基二苯乙炔的合成

[0085] 将 5ml 吡咯烷 (99%) 放入装有隔膜、磁力搅拌器和氩气供应系统的 10ml 玻璃管中。用氩气在室温下使吡咯烷排气 30 分钟。然后加入 240mg 4-碘代苯甲醚 (98%, 1.01mmol, 1.00 当量)、12mg 三苯基膦 (97%, 0.044mmol, 0.044 当量)、40mg 碳上钯 (10%, 0.038mmol, 0.037 当量), 最后将 249.3mg 1-乙炔基-3,5-二甲氧基苯 (98%, 1.51mmol, 1.50 当量) 加入上述吡咯烷中。

[0086] 混合物在氩气中在 85°C (铝块的温度) 下搅拌 17 小时。将反应溶液冷却到室温, 随后加入 10ml 乙酸乙酯。之后用薄膜过滤器 (0.45  $\mu\text{m}$ ) 过滤悬浮液。

[0087] 用 20ml 饱和的氯化铵溶液来处理所述溶液。然后进行萃取 :用 20ml 的乙酸乙酯萃取两次。用硫酸钠干燥有机溶液, 之后在 40°C 和 180mbar 下浓缩。用比率为 5 : 95 的乙酸乙酯 / 正庚烷通过色谱法来提纯深黄色粗产物。收集含级分的产物并在 40°C 和 90mbar 下浓缩。分离出的产物通过 GC-MS 和 NMR 分析。基于 4-碘代苯甲醚的产率为 75%。

[0088] GC/MS :保留时间 :21.61min ;面积% :99.10% ;M :M+268,253,225,210,195,182,167,152,139。

[0089]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  3.82ppm(s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85ppm(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.47(t,  $J = 2.31\text{Hz}$ , 1H, ArH), 6.70ppm(d,  $J = 2.31\text{Hz}$ , 2H, ArH), 6.88-6.89ppm(m, 2H, ArH), 7.48-7.52ppm(m, 2H, ArH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  55.30( $\text{OCH}_3$ ), 56.42( $2\times\text{OCH}_3$ ), 88.10(C), 89.00(C), 101.57(C), 109.22( $2\times\text{CH}_3$ ), 114.02( $2\times\text{CH}_3$ ), 115.20(C), 124.91(CH), 133.12( $2\times\text{CH}$ ), 159.71(C), 160.55( $2\times\text{C}$ )。