



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0018830
(43) 공개일자 2018년02월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 41/20 (2006.01) *C07C 41/30* (2006.01)
C09K 19/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 41/20 (2013.01)
C07C 41/30 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7003692(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년07월21일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2012-7004475
 원출원일자(국제) 2010년07월21일
 심사청구일자 2015년07월21일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/060569
- (87) 국제공개번호 WO 2011/009888
 국제공개일자 2011년01월27일
- (30) 우선권주장
 09166121.5 2009년07월22일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.
 네털란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1
- (72) 발명자
 레티노이스 올라
 프랑스 에프-68300 생-루이 뤼 데 알프 10
 본라쓰 베르너
 독일 79115 프라이부르그 륙켄바흐베그 29
- (74) 대리인
 제일특허법인

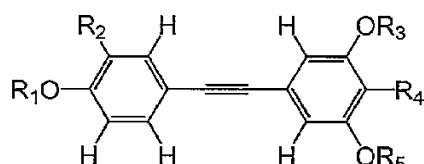
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 치환된 전자 풍부 다이페닐아세틸렌의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 스틸벤 생성물의 제조를 위한 출발 물질인 하기 화학식 I의 치환된 다이페닐아세틸렌(톨란)의 개선된 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 I



(52) CPC특허분류

C07C 2603/74 (2017.05)

C09K 2019/0444 (2013.01)

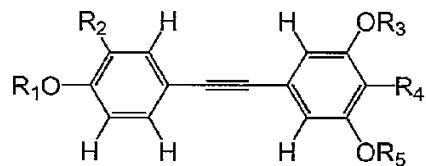
명세서

청구범위

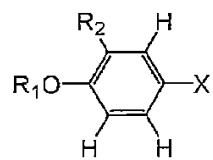
청구항 1

하기 화학식 IIa 또는 IIb의 화합물을 불균일 촉매 시스템의 존재하에 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb의 화합물과 반응시킴으로써, 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:

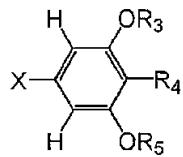
화학식 I



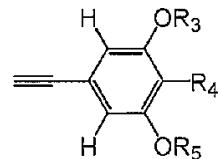
화학식 IIa



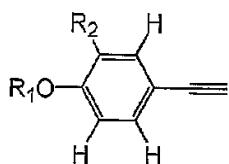
화학식 IIb



화학식 IIIa



화학식 IIIb



상기 식에서,

R₁은 H, 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 테트라하이드로페릴 또는 -CH₂-페닐이고;

R₂는 H 또는 OR'₂이고, R'₂는 H, 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬 또는 -CH₂-페닐이고;

R₃은 H, 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 테트라하이드로페릴 또는 -CH₂-페닐이고;

R₄는 H 또는 OR'₄이고, R'₄는 H, 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬 또는 -CH₂-페닐이고;

R₅는 H, 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 테트라하이드로페릴 또는 -CH₂-페닐이고;

X는 $-I$, $-Br$, $-Cl$ 또는 $-N_2$ 이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

화학식 IIa의 화합물을 화학식 IIIa의 화합물과 반응시키는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

화학식 IIb의 화합물을 화학식 IIIb의 화합물과 반응시키는 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2$ -페닐이고;

R_2 가 H 또는 OR'_2 이고, R'_2 가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_3 은 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2$ -페닐이고;

R_4 가 H 또는 OR'_4 이고, R'_4 가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_5 가 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2$ -페닐인

방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_2 가 H 또는 OR'_2 이고, R'_2 가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_3 은 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_4 가 H 또는 OR'_4 이고, R'_4 가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

R_5 가 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 인

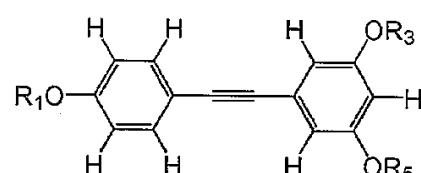
방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 화합물을 제조하는 방법:

화학식 Ia



상기 식에서,

R_1 , R_3 및 R_5 는 서로 독립적으로 H, 선형, 분지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬, 테트라하이드로페릴 또는

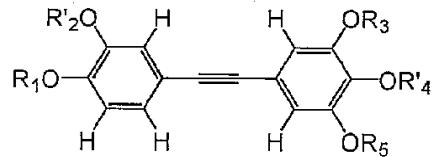
-CH₂-페닐이다.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ib의 화합물을 제조하는 방법:

화학식 Ib



상기 식에서,

R₁, R'₂, R₃, R'₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, 테트라하이드로페닐 또는 -CH₂-페닐이다.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

촉매 시스템이 담체상의 촉매를 사용하는 불균일 시스템인 방법.

청구항 9

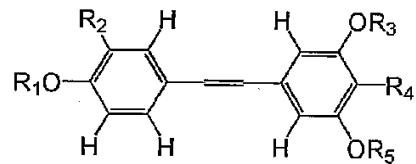
제 8 항에 있어서,

촉매 시스템이 Pd/BaSO₄, Pd/CaCO₃, Pd/Al₂O₃, Pd/TiO₂, Pd/SiO₂, Pd/ZnO 및 Pd/C로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

칼슘 카본에이트상의 팔라듐 및 납(Pb)을 포함하는 불균일 촉매 시스템을 사용하여 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 수소화시킴으로써, 하기 화학식 IV의 스틸벤을 제조하는 방법:

화학식 IV



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

용매를 사용하지 않고 수행하는 방법.

발명의 설명

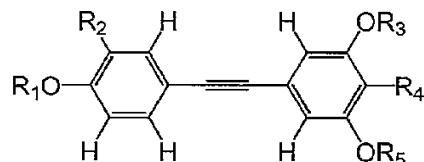
기술 분야

[0001] 본 발명은 스틸벤의 제조를 위한 출발 물질인 치환된 전자 풍부 다이페닐아세틸렌(톨란)의 개선된 제조 방법에

관한 것이다.

[0002] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[화학식 I]

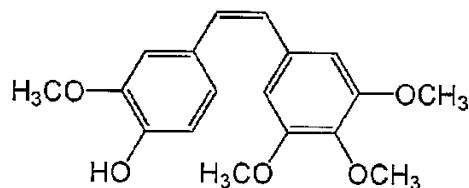


배경기술

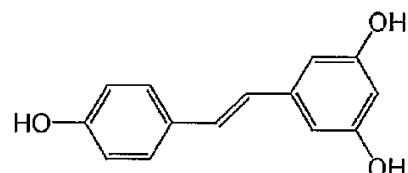
[0005] 이러한 툴란은 하나 이상의 페닐 고리가 2개 이상의 치환기로 치환됨을 특징으로 한다. 화학식 I의 화합물은 상응하는 스틸벤의 제조를 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다. 일부 스틸벤은 흥미로운 약리학적 특성을 갖는 화합물이다.

[0006] 이러한 약리학적 제품의 예로는 콤브레타스타틴 A-4(하기 화학식 1의 화합물) 및 레스베라트롤(하기 화학식 2의 화합물)이 있다:

[화학식 1]



[화학식 2]



[0011] 콤브레타스타틴 A-4는 튜불린 결합 능력이 강하고, 또한 세포독성이다.

[0012] 레스베라트롤은 건강한 특성을 갖는 널리 공지된 영양 보충제이다.

[0013] 이들 화합물은 모두 천연 공급원으로부터 추출될 수 있다. 산업적인 제품의 경우, 천연 공급원으로부터의 추출은 전혀 적합하지 않다. 따라서, 이러한 제품은 통상적으로 합성에 의해 제조된다. 따라서, 이러한 제조 방법을 간단하게 하고 최적화시키거나, 제조를 위한 신규한 합성법을 제공하는 것에 대한 요구가 항상 존재한다.

[0014] 툴란을 수득할 수 있는 몇 개의 합성법이 종래 기술로서 공지되어 있다. 이러한 합성법의 대부분은 특정한 종류의 촉매적 방법을 포함한다. 원칙적으로, 2개의 종류의 촉매가 사용된다:

[0015] (i) 균일 촉매(이들은 반응물과 동일한 상으로 작용한다); 및

[0016] (ii) 불균일 촉매(이들은 반응물과 상이한 상으로 작용한다).

[0017] 화학식 I의 툴란의 제조의 경우, 균일 촉매 시스템을 사용하는 합성법만이 기술되어 있다. 가장 유력한 합성법 중 하나는 통상적으로 균일 조건하에서 팔라듐 촉매를 사용하는 소노가시라(Sonogashira) 커플링이다. 이러한 촉매 시스템은 통상적으로 구리(I)의 염기 및 할라이드 염과 조합으로 사용된다.

[0018] 균일 촉매가 사용되는 소노가시라 커플링은 일부 단점을 갖는다. 예를 들어:

[0019] · 촉매 시스템은 반응 생성물로부터 분리되어야 한다.

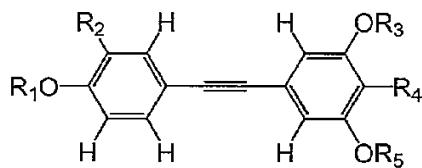
[0020] · 모든 촉매를 제거하는 것이 거의 불가능하다.

- [0021] 반응은 불활성 기체 대기하에서 수행된다.
- [0022] 촉매의 재사용 가능성이 별로 양호하지 않다.
- [0023] 재순환이 수행되는 경우, 종종 수율이 감소된다.
- [0024] 생성물이 종종 팔라듐 및 구리로 오염된다.

발명의 내용

- [0025] 본 발명의 목적은 상기 단점을 갖지 않는, 화학식 I의 전자 풍부 톨란 화합물의 제조 방법을 찾는 것이다. 놀랍게도, 불균일 촉매 시스템이 사용되는 경우, 상기 단점이 극복되는 것으로 밝혀졌다.
- [0026] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 화합물을 불균일 촉매 시스템을 사용하여 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb의 화합물과 반응시킴으로써, 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

[0027] 화학식 I



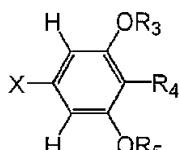
[0028]

[화학식 IIa]



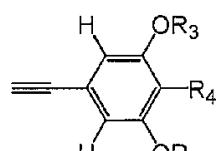
[0030]

[화학식 IIb]



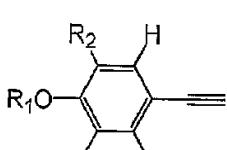
[0032]

[화학식 IIIa]



[0034]

[화학식 IIIb]



[0036]

상기 식에서,

[0038] R₁은 H; 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬; 테트라하이드로페닐 또는 -CH₂-페닐; 바람직하게는 H; -CH₃; -CH₂CH₃ 또는 -CH₂-페닐; 더욱 바람직하게는 H; -CH₃; 또는 -CH₂CH₃이고;

[0039] R₂는 H 또는 OR₂이고, R₂'는 H; 선형, 분지형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬 또는 -CH₂-페닐이고; 바람직하게는 R₂는 H 또

는 OR'_2 이고, R'_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

[0040] R_3 은 H; 선형, 분지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬; 테트라하이드로페릴 또는 $-CH_2$ -페닐; 바람직하게는 H; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2$ -페닐; 더욱 바람직하게는 H; $-CH_3$; 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

[0041] R_4 는 H 또는 OR'_4 이고, R'_4 는 H; 선형, 분지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬 또는 $-CH_2$ -페닐이고; 바람직하게는 R_4 는 H 또는 OR'_4 이고, R'_4 는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

[0042] R_5 는 H; 선형, 분지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬; 테트라하이드로페릴 또는 $-CH_2$ -페닐; 바람직하게는 H; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2$ -페닐; 더욱 바람직하게는 H; $-CH_3$; 또는 $-CH_2CH_3$ 이고;

[0043] X는 $-I$; $-Br$; $-Cl$; 또는 $-N_2$ 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 선형, 분지형 및 환형 C_1-C_6 알킬 기(R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R'_4 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1-C_4 알콕시(바람직하게는 $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 선형, 분지형 및 환형 C_1-C_6 알킬 기가 하나 이상의 치환기에 의해 치환되는 경우, 치환기는 C_1-C_4 알콕시(바람직하게는 $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

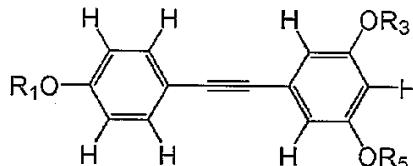
[0045] $-CH_2$ -페닐 기(R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R'_4 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1-C_4 알킬(바람직하게는 $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 $-CH_2$ -페닐 기가 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 C_1-C_4 알킬(바람직하게는 $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_3$); C_1-C_4 알콕시(바람직하게는 $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0046] 본 발명의 바람직한 양태는 화학식 IIa의 화합물이 화학식 IIIa의 화합물과 반응되는, 상기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

[0047] 본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 IIb의 화합물이 화학식 IIIb의 화합물과 반응되는, 상기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

[0048] 본 발명의 방법에 따라 제조되는 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물이다:

[화학식 Ia]



[0050]

상기 식에서,

[0052] R_1 , R_3 및 R_5 는 서로 독립적으로 H; 선형, 분지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬; 테트라하이드로페릴 또는 $-CH_2$ -페닐이다.

[0053] 바람직하게는, R_1 , R_3 및 R_5 는 서로 독립적으로 H; $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 더욱 바람직하게는 R_1 , R_3 및 R_5 는 H이다. 더욱 더 바람직하게는 R_1 , R_3 및 R_5 는 CH_3 이다.

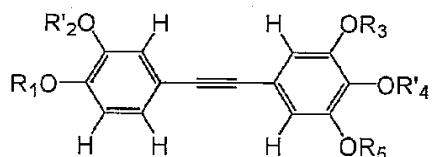
[0054] 선형, 분지형 및 환형 C_1-C_6 알킬 기(R_1 , R_3 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1-C_4 알콕시(바람직하게는 $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 선형, 분지형 및 환형 C_1-C_6 알킬 기가 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 C_1-C_4 알콕시(바람직하게는 $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0055] $-\text{CH}_2$ -페닐 기(R_1 , R_3 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1 - C_4 알킬(바람직하게는 $-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 $-\text{CH}_2$ -페닐기가 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 C_1 - C_4 알킬(바람직하게는 $-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); C_1 - C_4 알콕시(바람직하게는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0056] 화학식 II 및 III의 치환기가 화학식 Ia의 화합물의 치환기와 유사하게 정의됨이 명백하다.

[0057] 본 발명의 방법에 따라 제조되는 더욱 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ib의 화합물이다:

[0058] [화학식 Ib]



[0059]

상기 식에서,

[0061] R_1 , R_2 , R_3 , R_4' 및 R_5 는 서로 독립적으로 H ; 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬; 테트라하이드로페닐 또는 $-\text{CH}_2$ -페닐이다.

[0062] 바람직하게는 R_2 , R_3 , R_4' 및 R_5 는 서로 독립적으로 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, R_1 은 H 이다. 더욱 바람직하게는 R_2 , R_3 , R_4' 및 R_5 는 서로 독립적으로 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, R_1 은 H 이다. 가장 바람직하게는 R_1 은 H 이고, R_2 , R_3 , R_4' 및 R_5 는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[0063] 선형, 분지형 및 환형 C_1 - C_6 알킬 기(R_1 , R_2 , R_3 , R_4' 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1 - C_4 알콕시(바람직하게는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 선형, 분지형 및 환형 C_1 - C_6 알킬기가 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 C_1 - C_4 알콕시(바람직하게는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] $-\text{CH}_2$ -페닐 기(R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_4' 및 R_5 의 정의에서)는 또한 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 C_1 - C_4 알킬(바람직하게는 $-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴이다. 하나 이상의 $-\text{CH}_2$ -페닐기가 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 C_1 - C_4 알킬(바람직하게는 $-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); C_1 - C_4 알콕시(바람직하게는 $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0065] 출발 생성물 II 및 III의 치환기가 화학식 Ib의 화합물의 치환기와 유사하게 정의됨이 명백하다.

[0066] 본 발명의 제조 방법은 불균일 촉매 시스템에 의해 촉매화된다. 촉매 시스템은 담체상의 촉매를 갖는 불균일 시스템, 예를 들어 촉매 시스템의 총 중량을 기준으로 1 내지 12중량%(wt-%), 바람직하게는 3 내지 10중량%의 팔라듐 로딩>Loading(loading)을 갖는 Pd/BaSO_4 , Pd/CaCO_3 , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, Pd/TiO_2 , Pd/SiO_2 , Pd/ZnO , Pd/C 이다. 촉매는 5 내지 $400\text{m}^2/\text{g}$, 바람직하게는 10 내지 $250\text{m}^2/\text{g}$ 의 표면적(BET)을 갖는다. 이러한 촉매는 종래 기술로서 공지되어 있고, 이에 따라 제조될 수 있다. 통상적으로, 이러한 촉매 시스템은 시판중이다. 본 발명의 방법에 있어서, 차콜상의 팔라듐(Pd/C)은 바람직한 불균일 촉매 시스템이다.

[0067] 본 발명에 따른 반응은 극성 유기 용매중에서 수행되고, 비-양성자성 용매, 예컨대 DMF, NMP, 트라이에틸아민 및 피롤리딘이 바람직하다. 선택적으로, 염기가 용매 및 리간드, 예컨대 트라이아릴포스핀, 트라이알킬포스핀 또는 아미노에탄올에 첨가될 수 있다. 또한, 용매 혼합물이 사용될 수 있음이 명백하다.

[0068] 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 적합한 반응 온도는 25 내지 150°C, 바람직하게는 50 내지 120°C이다.

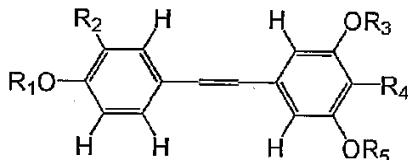
[0069] 상기 화학식 I의 화합물은 상응하는 스틸벤(화학식 IV)의 제조에 사용된다. 이러한 변형은 종래 기술로서 공지된 환원 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0070] 그러나, 놀랍게도, 불균일 수소화 촉매를 사용하여 상응하는 톨란으로부터 전자 풍부 스틸벤을 합성하기 위한

신규하고 개선된 방식이 발견되었다. 용어 "상응하는"은 화학식 I 및 화학식 IV의 모든 치환기가 동일함을 의미한다. 단지 삼중 결합만이 이중 결합으로 변형된다.

[0071] 따라서, 본 발명의 추가의 양태는 하기 화학식 IV의 화합물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물의 독창적인 수소화이다:

[화학식 IV]



[0073] 상기 식에서,

[0075] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기된 바와 동일한 의미 및 동일한 바람직한 양태를 갖는다.

[0076] 화학식 I의 화합물은 종래 기술에 기술된 환원 방법을 사용하여 상응하는 화학식 IV의 스틸벤으로 변형될 수 있다. 이러한 환원 방법은 통상적으로 화학량론적 양의 수소화 치물, 예컨대 NaBH₄ 및 LiAlH₄를 사용한다. 이러한 널리 공지된 방법은 일부 주요 결점을 갖고, 예를 들어 수소화 치물의 사용은 화학량론적 양의 폐기물의 형성을 야기한다.

[0077] 놀랍게도, 본 발명자들은 화학식 I의 화합물이 수소, 및 칼슘 카본에이트상의 팔라듐 및 납(Pb)을 포함하는 불균일 촉매 시스템의 존재하에 상응하는 스틸벤으로 환원될 수 있음을 발견하였다. CaCO₃상의 Pd/Pb 함량은 촉매 시스템의 총 중량을 기준으로 1 내지 10중량%이고, Pd/Pb 비는 1:1 내지 0.5:5이다.

[0078] 화학식 1 및 2의 스틸벤을 생성하는, 불균일 촉매 시스템을 사용하는 수소화가 매우 바람직하다.

[0079] 수소화 방법에 있어서 H₂ 압력은 1.1 내지 10bar, 바람직하게는 1.1 내지 6bar일 수 있다. 수소화 방법에 있어서 반응 온도는 25 내지 80°C이고, 바람직하게는 30 내지 60°C이다.

[0080] 수소화 방법은 유기 용매, 바람직하게는 극성 유기 용매, 특히 바람직하게는 C₂-C₆ 알콜중에서 수행될 수 있다. 또한, 용매 혼합물이 사용될 수 있음이 명백하다. 그러나, 어떠한 용매도 사용하지 않고 수소화를 수행하는 것도 가능하다. 이러한 수소화는 용매를 사용하는 수소화보다 더욱 바람직하다.

[0081] 하기 실시예는 본 발명을 설명한다. 달리 정의되지 않는 한, 백분율은 중량%로 표시되고, 온도는 °C이다.

실시예

실시예 1: 4'-하이드록시-3,5-다이메톡시다이페닐아세틸렌의 합성

[0085] 3ml의 피롤리딘(99%)을 격막, 자기 교반기 및 아르곤 공급기가 장착된 10ml 유리관에 위치시켰다. 용액을 실온에서 30분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. 이어서, (표 1에 제시된 양의) 4-할로페놀(99%), 10.8mg(0.04mmol)의 트라이페닐포스핀(97%) 및 248.2mg(1.5mmol)의 1-에틴일-3,5-다이메톡시벤젠을 첨가하였다. 이어서, 35mg의 건조된 차콜상의 팔라듐(10%)을 첨가하였다.

[0086] 혼합물을 85°C(알루미늄 블록 온도)에서 17시간 동안 아르곤하에 교반하였다. 반응 용액을 실온까지 냉각한 후, 10ml의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 이어서, 혼탁액을 막 필터(0.45μm)로 여과하였다.

[0087] 용액을 12ml의 염산 용액(10%, 34.3mmol)으로 처리하였다. 이어서, 10ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출함으로써, 추출을 수행하였다. 주황색 용액을 나트륨 설페이트로 건조한 후, 40°C 및 180mbar에서 농축하였다. 진한 황색 조절 물질을 5:95의 비의 에틸 아세테이트:n-헵탄을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 수거하고, 40°C 및 90mbar에서 농축하였다. 단리된 분획을 GC-MS 및 NMR로 분석하였다.

[0088] ¹H-NMR (300 MHz, *d*-클로로포름) δ 3.75-3.85 (m, 6H, OCH₃), 4.97 (s, 1H, OH), 6.35-6.44 (m, 2H, ArH), 6.60 (dd, J=2.28, 15.80 Hz, 1H, ArH), 6.74-6.77 (m, 2H, ArH), 7.17-7.20 (m, 2H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, *d*-클로로포름)

로로퓸) δ 55.40 (OCH₃), 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).

표 1

[0089]

할로페놀의 유형 및 농도; 4'-하이드록시-3,5-다이메톡시다이페닐아세틸렌의 수율

실시예	4-할로페놀	4-할로페놀[mg, mmol]	수율[%]
1a	4-클로로페놀	130.9, 1.02	35
1b	4-브로모페놀	174.9, 1.01	28

[0090]

실시예 2: 3,4',5-트라이메톡시-Z-스틸벤의 합성

[0091]

0.25g의 3,4',5-트라이메톡시다이페닐아세틸렌(99%) 및 25mg의 칼슘 카본에이트상의 팔라듐(3.5% Pb를 갖는 5% Pd)을 20g의 에탄올(99%)과 함께 37mℓ 유리 플라스크에 위치시켰다. 유리-라이너를 닫고, 500rpm으로 교반을 시작하였다. 오토클레이브를 5bara N₂로 3회 플러싱(fushing)하였다. 교반기를 멈췄다. 오토클레이브를 압력을 체크를 위해 10분 동안 5bara H₂로 가압하였다. 압력을 풀었다. 교반기를 1,000rpm까지 켜고, 오토클레이브를 60℃ 내부 온도까지 가열하였다. 오토클레이브를 2bara H₂로 가압하고, 교반기를 1,000rpm으로 설정하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3.3분 동안 2bara H₂하에 교반하였다. 이어서, 오토클레이브를 개방하였다. 내용물을 서킹(sucking)하고, 0.45μm 필터상에서 여과하고, 4mℓ의 에탄올로 세척하였다.

[0092]

혼합물을 40℃ 및 120mbar에서 농축하였다. 단리된 조질 생성물을 GC/MS 및 NMR로 분석하였다. GC/MS에 의해 계산된 총 수율은 45%였다.

[0093]

GC/MS: 체류 시간: 19.46분, 면적%: 56.0%; M: M+ 270, 239, 255.

[0094]

¹H-NMR (300 MHz, d-클로로퓸) δ 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-클로로퓸) δ 55.22 (3xOCH₃), 99.69 (CH), 106.64 (2xCH), 113.55 (2xCH), 128.70 (CH), 129.58 (C), 130.17 (CH), 130.29 (2xCH), 139.50 (C), 158.77 (C), 160.59 (2xC).

[0095]

실시예 3: 3,4',5-트라이메톡시다이페닐아세틸렌의 합성

[0096]

5mℓ의 피롤리딘(99%)을 격막, 자기 교반기 막대 및 아르곤 공급기가 장착된 10mℓ 유리관에 위치시켰다. 피롤리딘을 실온에서 30분 동안 아르곤으로 털기시켰다. 이어서, 240mg의 4-요오도아니솔(98%, 1.01mmol, 1.00당량), 12mg의 트라이페닐포스핀(97%, 0.044mmol, 0.044당량), 40mg의 차콜상의 팔라듐(10%, 0.038mmol, 0.037당량) 및 마지막으로 249.3mg의 1-에틴일-3,5-다이메톡시벤젠(98%, 1.51mmol, 1.50당량)을 제공된 피롤리딘에 첨가하였다.

[0097]

혼합물을 85℃(알루미늄 블록 온도)에서 17시간 동안 아르곤하에 교반하였다. 반응 용액을 실온까지 냉각한 후, 10mℓ의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 이어서, 혼탁액을 막 필터(0.45μm)로 여과하였다.

[0098]

용액을 20mℓ의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 처리하였다. 이어서, 20mℓ의 에틸 아세테이트로 2회 추출함으로써, 추출을 수행하였다. 유기 용액을 나트륨 살레이트로 건조한 후, 40℃ 및 180mbar에서 농축하였다. 진한 황색 조질 물질을 5:95의 비의 에틸 아세테이트:n-헵탄을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 40℃ 및 90mbar에서 농축하였다. 정제된 생성물을 GC-MS 및 NMR로 분석하였다. 수율은 4-요오도아니솔을 기준으로 75%였다.

[0099]

GC/MS: 체류 시간: 21.61분, 면적%: 99.10%; M: M+ 268, 253, 225, 210, 195, 182, 167, 152, 139.

[0100]

¹H-NMR (300 MHz, d-클로로퓸) δ 3.82 ppm (s, 6H, OCH₃), 3.85 ppm (s, 3H, OCH₃), 6.47 (t, J=2.31 Hz, 1H, ArH), 6.70 ppm (d, J=2.31 Hz, 2H, ArH), 6.88–6.89 ppm (m, 2H, ArH), 7.48–7.52 ppm (m, 2H, ArH). ¹³C-NMR (75 MHz, d-클로로퓸) δ 55.30 (OCH₃), 56.42 (2xOCH₃), 88.10 (C), 89.00 (C), 101.57 (C), 109.22

(2xCH₃), 114.02 (2xCH₃), 115.20 (C), 124.91 (CH), 133.12 (2xCH), 159.71 (C), 160.55 (2xC).