

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480025470.8

[51] Int. Cl.

C07C 37/18 (2006.01)

C07C 39/21 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100348564C

[22] 申请日 2004.8.31

[21] 申请号 200480025470.8

[30] 优先权

[32] 2003.9.5 [33] EP [31] 03020123.0

[86] 国际申请 PCT/EP2004/009669 2004.8.31

[87] 国际公布 WO2005/023740 英 2005.3.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.6

[73] 专利权人 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 拉尔法·哈尔特 乌尔里克·赖默克

亚历山大·拉斯皮勒

[56] 参考文献

US - 20020128478 2002.9.12

A new efficient resveratrol synthesis. Marcel-
la Guiso, Carolina Marra, Angela Farina. tetra-
hedron letters, No. 43. 2002

审查员 王 影

[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

代理人 肖善强

权利要求书 2 页 说明书 11 页

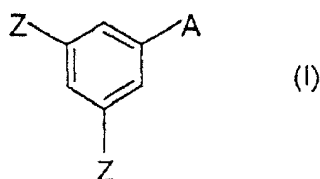
[54] 发明名称

二苯乙烯衍生物的制备方法

[57] 摘要

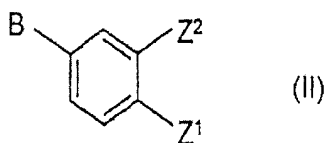
本发明公开了一种涉及 Heck 反应新的制备白
藜芦醇和 Piceatannol 和其酯的方法。本发明还公开
了此方法中的新的中间体。

1.一种制备白藜芦醇和 Piceatannol 和它们的酯的方法,该方法包括将式 I 化合物



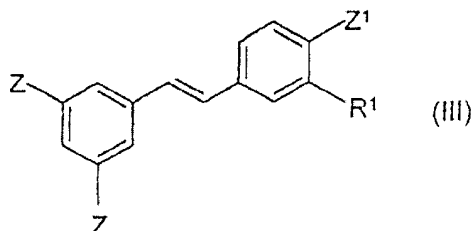
5

与式 II 化合物反应



其中, Z 和 Z¹ 分别为被保护的羟基; Z² 是氢或 Z¹; A 和 B 其中之一是乙烯基, 另一为氯或溴;

10 以得到式 III 化合物



其中 Z 和 Z¹ 如上定义, R¹ 是氢或 Z¹;

由所述式 III 化合物裂解羟基保护基得到白藜芦醇或 Piceatannol, 如果希望的话, 将所得到的白藜芦醇或 Piceatannol 转化成酯, 如果还希望的话, 将 (E)-白藜芦醇或其酯或者 (E)-Piceatannol 或其酯异构化以得到相应的 (Z)-异构体。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R¹ 和 Z² 是氢, 得到的是白藜芦醇。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中 A 是乙烯基, B 是氯或溴。

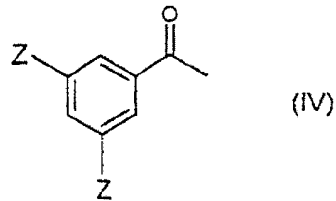
20 4. 如权利要求 1 到 3 中任意一项所述的方法, 其中所述的被保护的羟基是乙酰氧基。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述式 III 化合物中的乙酰氧基在基本上中性条件下水解。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其中采用乙酸铵实施所述水解。

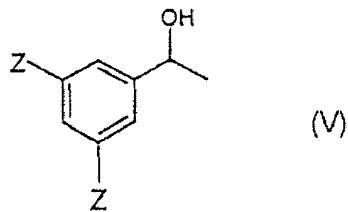
7. 如权利要求 1 所述的方法，其中 A 是乙烯基的所述式 I 化合物由式

5 IV 化合物制备



其中 Z 是被保护的羟基。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中 A 是乙烯基的所述式 I 化合物通过将所述式 IV 化合物还原得到式 V 化合物



10

其中 Z 是被保护的羟基，
并将所述式 V 化合物脱水来制备。

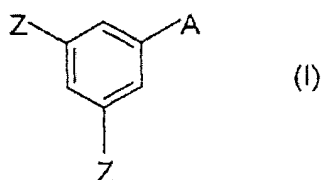
二苯乙烯衍生物的制备方法

5 本发明涉及一种新的制备苯乙烯基衍生物的方法。更具体的是，本发明涉及一种新的制备白藜芦醇和 Piceatannol 和其酯的方法。

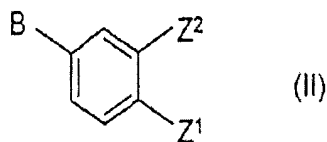
白藜芦醇 (Resveratrol) 存在于自然界中，系统名为 3,4',5-三羟基二苯乙烯，它是一种已知化合物，由于它的生物性质（参见例如国际专利申请 WO 01/607 74），所以备受关注。Piceatannol 也是一种已知化合物，系
10 统名为 3,3',4,5'-四羟基二苯乙烯。

除其它文献以外，WO 01/60774 和 Tetrahedron Letter 43 (2002) 597-598 中已经公开了白藜芦醇的制备方法。后一参考文献描述了如下方法，其中，通过多步反应由 3,5-二羟基苯甲醛开始，包括 3,5-二羟基苯乙烯与 4-乙酰氧基-碘化苯的 Heck 反应制备白藜芦醇，产率为 70%。本发明的方法使用更易得到的原料且进行的反应步骤更少，产率更高，因此为制备白
15 藜芦醇和 Piceatannol 和其衍生物（例如酯），提供了一种技术上更吸引人的方法。

一方面，本发明涉及一种制备白藜芦醇和 Piceatannol 和其酯的方法，该方法包括将式 I 化合物

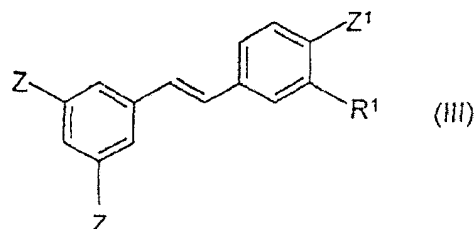


20 与式 II 的化合物反应



其中，Z 和 Z¹ 分别为被保护的羟基；Z² 是氢或 Z¹；且 A 和 B 其中之一是乙烯基，另一为氯或溴；

以得到式 III 化合物



其中 Z 和 Z¹ 如上定义，R¹ 是氢或 Z¹；

由式 III 的化合物裂解羟基保护基得到白藜芦醇或 Piceatannol，如果希望的话，将所得到的白藜芦醇或 Piceatannol 转化成酯，如果还希望的话，将 (E)-白藜芦醇或其酯或者 (E)-Piceatannol 或其酯异构化以得到相应的 (Z)-异构体。

此处使用的术语“白藜芦醇”和“Piceatannol”指 (E) 和 (Z) 异构体和其混合物。在优选的方面，本发明涉及 (E) 异构体的制备方法。更优选的是，本发明涉及 (E) 白藜芦醇的制备方法。

被保护的羟基 Z 和 Z¹ 上的保护基团可以是任何可解离的保护基团。这种保护基团实例是吸电子基团，例如酰基，比如直链的或分枝的烷酰基，具体的是乙酰基，或芳酰基，例如苯甲酰；碳酸酯基，比如甲氧基羰基、乙氧基羰基和苄氧基羰基；氨基甲酸酯基，例如甲基氨基甲酰基；和磺酸酯，例如甲苯磺酸酯和甲烷磺酸酯。保护基团 Z 和 Z¹ 另外的实例是非吸电子基团，比如缩醛基，例如甲氧基亚甲基、乙氧基亚乙基、甲氧基甲基、苄氧基甲基、四羟基吡喃基、1-乙氧基乙基和 1-甲氧基-1-甲基乙基，或甲硅烷醚，比如三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基。引入和解离这些保护基团的技术是本领域所已知的，参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts (des.) *Protective Group in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley 1999 246-287 和其中引用的文献。

式 I 化合物与式 II 化合物的反应可以在本身已知的 Heck 反应条件下实施。合适的是，使用约等摩尔量的式 I 化合物和式 II 化合物。作为反应溶剂，可以使用任意惰性有机溶剂，这种溶剂的实例是有机溶剂，例如烃，比如甲苯；醚，比如二氧杂环己烷；腈，比如乙腈；酮，比如丙酮和酰胺，比如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。而且，该反应适合在碱的存在

下实施，该碱可以是无机碱，例如碳酸盐和碳酸氢盐，比如碳酸钠和碳酸氢钠、叔磷酸盐，例如 K_3PO_4 ，或可以是有机碱，例如胺，比如三乙基胺或二异丙基乙基胺或碱金属的乙酸盐，比如乙酸钠。分别根据反应物 I 和反应物 II 以至少等摩尔量使用碱。而且，根据 Heck 反应的通用条件，可以加入催化剂，该催化剂包括钯源，比如乙酸钯或 $Pd(dba)_2$ 和稳定配合剂，例如膦，比如三邻甲苯基膦，或铵盐，例如四丁基氯化铵。而且，已证明钯催化剂和环状钯 (palladacycle)，例如肟衍生的钯配合物或反式-二(μ -乙酸)-二[(*o*-甲苯膦基)苄基]钯 II (参见 *Advanced Synthesis and Catalysis* 344 (2002), 172-183 和 *Journal of Organometallic Chemistry* 576 (1999), 23-41) 是适宜的钯源。

该反应适于在常压或高压下、在高温下 (例如不高于适当压力下的使用溶剂的沸点温度)、且在惰性气氛 (例如氩气) 中实施。

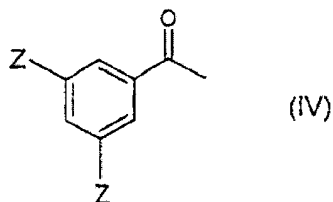
通过解离保护基团式 III 所得到的化合物可以转化成白藜芦醇，如果希望的话，通过酯化羟基，可以转化成白藜芦醇酯。被保护羟基的 Z 和 Z¹ 的解离可以通过以上所引用的本身已知的方法来完成。解离被保护羟基 (例如乙酰氧基) 可以通过例如碱水解，比如在高温下用醇式碱金属氢氧化物处理来完成。在本发明的优选的方面中，被保护羟基是乙酰氧基，其在基本上中性条件下水解。用乙酸铵处理式 III 化合物，其中 Z 和 Z¹ 或 Z、Z¹ 和 R¹ 是乙酰氧基，可以实现这种水解，例如通过在大约室温下或不高于沸点高温下将乙酸铵水溶液 (不高于 60%) 加到式 III 化合物的例如甲醇或乙醇的适当溶剂的溶液中，可参见 *Tetrahedron* 59 (2003) 1049-1054。解离保护基团以后，通过酸化 (碱水解后) 和用例如乙酸乙酯的有机溶剂萃取可以从反应混合物中分别离析出白藜芦醇和 Piceatannol。如果希望的话，白藜芦醇和 Piceatannol 通过采用适当的酸酯化可以转化成酯或者通过本身已知的方法转化成其活性衍生物或者它可以进行异构化。

白藜芦醇和 Piceatannol 的酯分别可以由未取代或取代的直链或分枝的具有 1 到 26 个碳原子的烷基衍生，或者由未取代或取代的直链或分枝的具有 1 到 26 个碳原子的脂族、芳烷基或芳族羧酸衍生。

尽管通过本发明的方法得到的(E)-白藜芦醇或(E)-Piceatannol 是唯一的

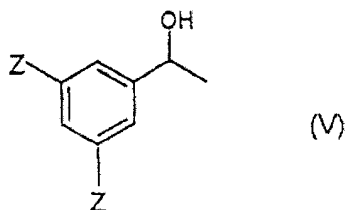
反应产物或基本上唯一的反应产物，如果希望的话，通过已知的方法(E)-异构体可以异构化成(Z)-异构体，参见例如 Agric. Food Chem. 43; 1995; 1820-1823。

在本发明的另一方面中，在以上反应中使用的式 I 化合物由式 IV 化合物制备。



其中 Z 如上定义。

更具体的是，根据本发明的这个方面，式 I 化合物通过还原式 IV 化合物得到式 V 化合物



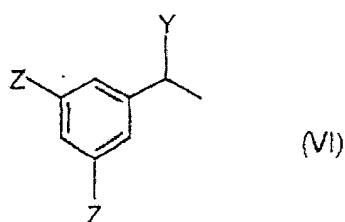
10

其中 Z 如上定义，
并将式 V 化合物脱水来制备。

可以通过催化氢化，例如采用贵金属催化剂，比如炭负载 Pd 或 Pt，或者活化 Ni 催化剂，比如 Raney Ni 在醇（例如甲醇）中的溶液，将式 IV 化合物还原以形成式 V 化合物。氢化反应条件不是严格限制的，该氢化反应可以在常压或高压下实施。合适的是，在贵金属催化剂的存在下使用 H₂ 在高氢气压力下，例如高达 200 bar，具体的是，在约 10 bar 到约 30 bar 氢气，和在约 20°C 到约 50°C 的温度下实施氢化。式 V 化合物是新化合物，它同样也是本发明的目的。通过传统的方法，例如通过反应溶液硅胶色谱可以将其离析。式 IV 化合物是已知的，或者可以由已知的二羟基苯乙酮以本身已知的方式通过保护羟基来制备，见上。通过本身已知的醇转化成烯烃的过程，式 V 化合物可以转化成式 I 化合物。合适的是，式 V 化合物的羟基首先转化成离去基团生成式 VI 的化合物

15

20



其中 Y 是离去基团，Z 如上定义，

接着消去该离去基团。在此反应步骤中离去基团实例是卤素，例如氯或溴；或酯基，具体的是磺酸基，比如对甲苯磺酸基或甲磺酸基，或羧酸酯基，比如乙酰氧基；或碳酸酯；或黄原酸酯。采用传统的方法可以引入和消去离去基团。因此，式 V 化合物可以与卤化剂反应，例如与三溴化磷，生成式 VI 化合物，其中 Y 是溴。采用脱氢卤化剂，比如 LiBr/Li₂CO₃，处理式 VI 化合物制备式 I 化合物。式 V 化合物脱氢生成式 I 化合物也可以通过以下方法来实现，将羟基与活性磺酸衍生物比如甲磺酰或苯磺酰卤化物或酸酐酯化以生成式 VI 化合物，其中 Y 是用于酯化式 IV 中的羟基的磺酸衍生物的磺酸基部分。而且，式 V 化合物可以与例如氯甲酸乙酯的氯甲酸烷基酯反应生成式 VI 化合物，其中 Y 是（烷基-O-CO-O-）。

式 VI 化合物（其中 Y 是酯基），转化成式 I 化合物适于在适当的惰性、酸稳定有机溶剂中在不高于使用溶剂的沸点的温度下实施，该有机溶剂可以是非极性溶剂，例如烃（比如甲苯），或卤化烃（比如二氯甲烷），或者是极性溶剂，比如酯（例如乙酸乙酯）或胺（例如 DMF 或 NMP）或二甲亚砜。所述转化也可以在气相实施，例如在 800℃ 的温度下，如果希望的话，也可以以连续模式实施。如果 Y 表示（烷基-OCOO-），那么从化合物 VI 热解消去离去基团 Y 特别适合。可以理解，本领域技术人员可以容易确定裂解具体离去基团的合适条件。

式 VI 化合物是新的化合物，这同样也是本发明的目的。

而且，将式 V 化合物转化成式 I 化合物也可以直接通过采用无机酸，比如硫酸或氢化硫酸盐或磷酸；或有机酸，比如甲酸或对-甲苯磺酸；或酸性离子交换树脂处理式 V 化合物完成，所述酸或树脂可以以催化量或以高达等摩尔量使用。

以下实施例进一步阐明该发明。

实施例 1

在 500 ml 的高压釜中装 20 g (85 mmol) 3,5-二乙酰氧基苯乙酮、2 g 炭负载钨 (催化剂 E101 CA/W 5%, Degussa, Germany) 和 350 ml 甲醇。用氢气 (3 bar) 冲洗高压釜三次, 搅拌该混合物, 在 30 bar 氢压力下实施氢化 2 小时。用 3 bar 氮气冲洗该溶液两次后, 通过 Hyflo Super Gel[®] 过滤除去催化剂。蒸发溶剂留下 19.2 g 浅棕色油, 将其用正乙烷/乙酸乙酯 (5: 2) 作为洗脱混合物通过硅胶闪蒸色谱进一步纯化得到 18.4 g 1-(1-羟基乙基)-3,5-二乙酰氧基苯无色油 (81 mmol, GC 98%)。

实施例 2

将 10 g (42 mmol) 在 80 ml DMF 中的 1-(1-羟基乙基)-3,5-二乙酰氧基苯放到装有磁力搅拌的 250 ml 两口瓶中。用氩气完全冲洗该反应瓶, 并将混合物冷却到 0°C。将 4.06 ml (42 mmol) 三溴化磷在 30 ml CH₂Cl₂ 中的溶液缓缓加入, 该反应在 0°C 下 3 小时内完成。蒸发 CH₂Cl₂, 采用 21.38 g (0.24 mol) 溴化锂和 20.74 g (0.28 mol) 碳酸锂从中间体 1-(1-溴乙基)-3,5-二乙酰氧基苯消去溴化氢。在弱氩气流下, 120°C 下搅拌该混合物 18 小时, 然后倒入 150 ml 乙酸乙酯中, 用 300 ml 冰水萃取成两部分。有机层用盐水和饱和 NH₄Cl 溶液洗涤, MgSO₄ 干燥, 得到 5.18 g (56%) 希望的产物, 3,5-二乙酰氧基苯乙烯, 和 3.14 g (42%) 单乙酰氧基苯乙烯。

将产物混合物溶于 10 ml 吡啶, 用 2.33 ml (21.2 mmol) 未进一步纯化的乙酸酐在室温下处理 15 h。将得到的溶液倒入 100 ml 乙酸乙酯中, 用 100 ml 1N HCl 萃取三次。有机层用 50 ml 盐水洗涤二次, MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂以后, 用 7: 2 (v/v) 的正己烷和乙酸乙酯的混合物进行硅胶色谱纯化得到 8.04 g 3,5-二乙酰氧基苯乙烯无色油 (36.5 mmol, 87%)。

实施例 3

a) 将 0.5 g (2.1 mmol) 1-(1-羟基乙基)-3,5-二乙酰氧基苯放到 25 ml 的反应瓶中, 并将其溶于 0.31 ml (3.78 mmol, 1.8 当量) 吡啶中。滴加 2.52 mmol (1.2 当量) 乙酸酐, 同时搅拌反应混合物。在 60°C 下, 实施转化三小时。该混合物用 5 ml 乙酸乙酯稀释, 用 5 ml 1N HCl 萃取一次。有机层用饱和氯化铵溶液洗涤两次, 硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 得到纯度为

99% (由 GC 测定) 的 1-(1-乙酰氧乙基)-3,5-二乙酰氧基苯。

b) 将 20 g (71 mmol) 1-(1-乙酰氧乙基)-3,5-二乙酰氧基苯溶于 20 ml 甲苯中, 并将其放入连接到装满 Raschig 环的热解管上的加料器。将该管加热到 500°C, 并立即加入纯混合物。醇的转化在两分钟内完成。用甲苯冲洗此柱。用 20 ml 水萃取甲苯中的粗产物。用甲苯再次萃取水溶液, 合并有机层, 并用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂得到 6.6 g 3,5-二乙酰氧基苯乙烯 (42%)。

实施例 4

a) 在 100 ml 平底反应瓶中将 12.7 g (53 mmol) 1-(1-羟基)乙基-3,5-二乙酰氧基苯溶于 38 ml 甲苯和 5.6 g (71 mmol) 吡啶。在氩气低于 50°C 的温度下缓慢加入 6.7 g (62 mmol) 氯甲酸乙酯。另外搅拌该混合物 30 分钟。冷却到室温以后, 将 13 ml 水加到反应混合物中并将其剧烈搅拌。相分离以后, 用 13 ml 1N NH₄Cl 洗涤有机层。用水洗涤有机层至中性, 真空下蒸发溶剂得到 16.27 g 乙酸 3-乙酰氧基-5-(1-乙氧基羧基-乙基)-苯酯 (99%)。

b) 将 20.0 g 乙酸 3-乙酰氧基-5-(1-乙氧基羧基-乙基)-苯酯溶于 92.5 ml 甲苯中, 并在 475°C 下通过装有陶瓷填料的玻璃管连续处理该混合物。将反应混合物冷却到室温以后, 真空蒸发溶剂, 分离出 12.8g (90%) 纯 3,5-二乙酰氧基苯乙烯。

20 实施例 5

将装有冷凝器和磁力搅拌且连接到氩气管道上的三口瓶放到油浴上, 并加入 1 g (4.5 mmol) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯、0.98 g (4.54 mmol) 4-乙酰氧基溴苯和在 20ml DMF 中的 0.58 g (5.5 mmol) 碳酸氢钠。通过交替用氩气冲洗反应瓶和抽空反应瓶使该混合物脱气。将 62.8 mg (0.2 mmol) 三邻甲苯基膦和在脱气的 DMF 中的 15.3 mg (0.07 mmol) 乙酸钨加到反应器中。将得到的溶液加热到 100°C, 在氩气下回流 18 小时。通过将反应混合物倒入 50 ml 冰水中用乙酸乙酯萃取来实施纯化。用氯化钠使水层饱和, 并用 20 ml 乙酸乙酯再次萃取。合并有机层, 用 50 ml 饱和 NH₄Cl 溶液和 50 ml 盐水洗涤, MgSO₄干燥, 真空蒸发溶剂得到 1.76 g 黄色固体。

用在 20 ml 乙酸乙酯中的 0.8 ml (10 mmol) 吡啶和 1.1 g (10 mmol) 乙酸酐来乙酰化粗产物。80°C 下回流该混合物一小时。冷却到室温后，粗产物用 30 ml 乙酸乙酯稀释，用 1N HCl 萃取四次。用 MgSO₄ 干燥有机层，除去溶剂。采用 5: 2 (v/v) 的正己烷和乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化得到 1.2 g (E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯 (3.4 mmol, 75%)。

实施例 6

在装有磁力搅拌的反应瓶中加入 50 mg (0.23 mmol, 1 当量) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯、49 mg (0.23 mmol) 4-乙酰氧基溴苯、46 mg (0.27 mmol) NaHCO₃ 和 78 mg (0.54 mmol, 2.4 当量) 四丁基氯化铵。反应物悬在 2 ml DMF 中，用氩气冲洗该混合物然后抽气。实施氩气冲洗抽气三次。加入 0.76 mg 在 50 μ l 脱气 DMF 中的乙酸钼 (3 μ mol, 1.5 mol%) 开始反应，且在 100°C 下搅拌 3 小时。对反应混合物接着进行实施例 5 的步骤得到 (E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯。

实施例 7

在装有磁力搅拌的 10 ml Schlenk 管中加入 119 mg (0.7 mmol) 4-乙酰氧基氯苯、200 mg (0.84 mmol, 1.2 当量) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯、177 mg (0.84 mmol, 1.2 当量) 三聚磷酸钾、5 mg (0.014 mmol, 2 mol%) 二金刚烷基-正丁基膦和 3.7 mg (0.003 mmol, 0.5 mol%) 三(二亚苄基丙酮)-二钨氯仿配合物。抽空该管，氩气冲洗三次，在惰性条件下加入 2 ml 脱气 DMAc。在 120°C 下搅拌 15.5 小时实施该反应。对反应混合物接着进行实施例 5 的步骤得到 (E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯。

实施例 8

在装有磁力搅拌的 10 ml Schlenk 管中加入 59 mg (0.7 mmol) 4-乙酰氧基氯苯、100 mg (0.84 mmol, 1.2 当量) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯、125 mg (0.38 mmol, 1.1 当量) 碳酸铯、5 μ l 三叔丁基膦 (0.02 mmol, 6 mol%) 和 5.57 mg (0.01 mmol, 1.5 mol%) 三(二亚苄基丙酮)-二钨氯仿配合物。抽空该管，氩气冲洗三次，在惰性条件下加入 1 ml 脱气二氧六环。在 120°C 下搅拌 19 小时实施该反应。对反应混合物接着进行实施例 5 的步骤得到 (E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯。

实施例 9

在 100ml 平底反应瓶中加入 10.8 g (50 mmol) 4-乙酰氧基溴苯、11.7 g (50 mmol) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯和 8.3 g (60 mmol, 1.2 当量) 碳酸钾。将组分溶于 35 ml NMP, 用氩气冲洗反应瓶。在惰性条件下加入 6.9 mg (0.05 mol%) 溶于 5 ml NMP 的乙酰苯酰-肟衍生钯催化剂 (CAS No. 32679-19-9, 又见 Adv. Synth. Catal. 2002, 344, No.2, p173 公开的环钯 16a) 开始 Heck 反应。在 150°C 下搅拌反应混合物 3 小时, 接着将其冷却到室温。将 50 ml 乙酸乙酯加到粗产物中, 得到的溶液用 50 ml 1N HCl 萃取四次。水溶液用 50ml 乙酸乙酯再萃取两次, 合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 除去溶剂。接着进行实施例 5 的步骤。3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯的分离产量为 17.7 g (94%)。

实施例 10

50 mg (0.14 mmol) (E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯溶于 3 ml 甲醇中, 并用氩气脱气。弱氩气流下滴加 8mg (0.14mmol) 在 0.5ml 甲醇中的氢氧化钾, 30 分钟将混合物加热到 65°C。用 1N 盐酸中和得到的溶液, 将其倒入 10 ml 乙酸乙酯中, 用 5 ml 盐水萃取 3 次。用 MgSO₄ 干燥有机相, 真空除去溶剂得到 30 mg 白藜芦醇 (0.13 mmol, 92%)。

实施例 11

将 40 g (0.168 mol) 3,5-二乙酰氧基-1-(1-羟基)-乙基苯放到 250 ml 平底瓶中, 在氩气下缓慢加入 19.6 ml (0.2 mol, 1.2 当量) 乙酸酐和 18.9 ml (0.2 mol, 1.2 当量) 吡啶。1 小时将纯混合物加热到 80°C。冷却到室温以后, 将 200 ml 乙酸乙酯倒入原料中, 用 100 ml 1N HCl 萃取该混合物 4 次。用硫酸镁干燥有机层, 真空蒸发溶剂得到 42.4 g 3,5-二乙酰氧基-1-(1-乙酰氧基)-乙基苯 (97%)。

25 实施例 12

将 6.32 g (23 mmol) 3,5-二乙酰氧基-1-(1-羟基)-乙基苯和 12.3 ml 三乙胺 (87.73 mmol, 3.81 当量) 溶于 50 ml 甲苯并冷却到 0°C。用 5 ml 甲苯稀释 6.26 ml 甲烷磺酰氯 (79.76 mmol, 3.46 当量), 并将该试剂滴加到醇溶液中。0°C 下搅拌混合物 2.5 小时。将 40 ml 饱和氯化铵溶液倒入反应原

液。分离有机层，用 40 ml 饱和氯化氨萃取一次，用 30 ml 碳酸氢钠萃取一次，硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂得到 8.27 g 纯度为 80.7% (GC) 的 3,5-二乙酰氧基-1-(1-甲基磺酰基)-乙基苯。

实施例 13

- 5 将 5 g (13.06 mmol) 3,5-二乙酰氧基-1-(1-甲基磺酰基)-乙基苯溶于 20 ml 甲苯，并在室温搅拌下缓缓加入 1.75 ml (12.41 mmol, 0.95 当量) 二异丙胺。3.5 小时将混合物加热到 180°C，冷却到室温以后，用 60 ml 饱和氯化铵溶液萃取两次。此后，用 50ml 水洗涤有机层，硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂得到 2.9 g 纯度为 85% (GC 测定) 的 3,5-二乙酰氧基苯乙烯
- 10 (86%)。

实施例 14

- 将 0.57 g (3 mmol) 3,4-二羟基-溴苯 (根据 Journal of Material Chemistry 10(7), 2000, 1519-1526, 由商业可得的 3,4-二甲氧基-溴苯合成) 溶于 0.31ml (3.78mmol) 吡啶。搅拌的同时将 6.6 mmol 乙酸酐滴加
- 15 到反应混合物中。在 60°C 下实施反应 3 小时。该混合物用 5 ml 乙酸乙酯稀释，用 5 ml 1N HCl 萃取一次。有机层用饱和氯化铵溶液洗涤两次，硫酸镁干燥。蒸发溶剂以后，得到 0.79 g (2.9 mmol, 97%) 纯度为 99% 的 3,4-二乙酰氧基溴苯。

实施例 15

- 20 在装有磁力搅拌的 10 ml Schlenk 管中加入 218 mg (0.8mmol) 3,4-二乙酰氧基溴苯、176 mg (0.84mmol) 3,5-二乙酰氧基苯乙烯、187 mg (0.9 mmol) 碳酸钾和 0.22 mg (0.1 mol%) 实施例 9 使用的乙酰苯酰-肟衍生钨
- 25 催化剂 CAS No. 32679-19-9。抽空该管，氩气冲洗三次，在惰性条件下加入 1 ml 脱气 DMF。150°C 搅拌下 19 小时实施该反应。接着进行实施例 5 的程序得到(E)-3,3',4',5-四乙酰氧基二苯乙烯。

实施例 16

将 2.6 g (17.5 mmol) 2-巯基吡啶-1-氧化物溶于 30.0 ml 溴三氯甲烷，并加热至回流。在同一温度下滴加 4.04 g (15 mmol) 3,5-二乙酰氧基苯甲酰氯和 433 mg (2.5 mmol) 2,2'-偶氮二异丁腈溶于 30.0 ml 溴三氯甲烷的

混合物。再回流两小时后，将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。用 9: 1 (v/v) 正己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化生成 2.4 g (8.7 mmol, 58%) 3,5-二乙酰氧基溴苯。

实施例 17

- 5 在装有磁力搅拌的 10 ml Schlenk 管中加入 218 mg (0.8 mmol) 3,5-二乙酰氧基溴苯、136 mg (0.84 mmol) 4-乙酰氧基苯乙烯、187 mg (0.9 mmol) 碳酸钾和 0.22 mg (0.1 mol%) 实施例 9 使用的乙酰苯酰-脲衍生钯催化剂 CAS No. 32679-19-9。抽空该管，氩气冲洗三次，且在惰性条件下加入 1 ml 脱气 DMF。150°C 下搅拌 15 小时实施该反应。接着进行实
- 10 施例 4 的程序得到(E)-3,4',5-三乙酰氧基二苯乙烯。

实施例 18

- 将 2.10 g (6.0 mmol) 三乙酰氧基二苯乙烯回流溶于 19.3 ml 甲醇，并将 39 ml 乙酸铵溶液 (25%) 加到该溶液中。在同一温度下搅拌反应混合物 3 小时，此后蒸馏出甲醇。通过冷却到 5°C，产物结晶且可以滤出。得
- 15 到 1.33 g (5.82 mmol, 97%) 白藜芦醇纯化合物。用甲基丁基醚萃取纯化母液，并用氨水中和。减压浓缩后，该溶液再用于所描述的反应。