



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년10월01일  
 (11) 등록번호 10-1313365  
 (24) 등록일자 2013년09월24일

- |  |   |
|--|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br>C07D 311/36 (2006.01)<br>(21) 출원번호 10-2007-7023826<br>(22) 출원일자(국제) 2006년04월10일<br>심사청구일자 2011년04월08일<br>(85) 번역문제출일자 2007년10월17일<br>(65) 공개번호 10-2008-0003812<br>(43) 공개일자 2008년01월08일<br>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/003252<br>(87) 국제공개번호 WO 2006/111289<br>국제공개일자 2006년10월26일<br>(30) 우선권주장<br>05008389.8 2005년04월18일<br>유럽특허청(EPO)(EP)<br>(56) 선행기술조사문헌<br>W02004009576 A1<br>전체 청구항 수 : 총 11 항 | (73) 특허권자<br>디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.<br>네덜란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1<br>(72) 발명자<br>루티만 어거스트<br>스위스 체하-4144 아를레스하임 홀렌베그 24<br>스탠글 요헨<br>독일 79664 베호르 스타우펜스트라체 2<br>(74) 대리인<br>제일특허법인, 장성구 |
|--|---|
- 심사관 : 감유립

(54) 발명의 명칭 **하이드록실화 아이소플라본의 제조 방법**

**(57) 요약**

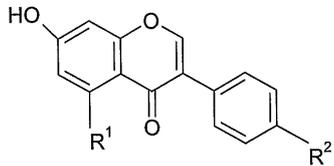
회슈 반응에 용매로서 알칸산 알킬 에스터를 사용하여 페놀을 페닐아세토나이트릴과 반응시켜 1,2-다이페닐-에탄온을 수득하고 상기 에탄온을 공지된 방법에 의해 아이소플라본으로 전환시킴으로써 하이드록실화 아이소플라본을 제조하는 방법.

**특허청구의 범위**

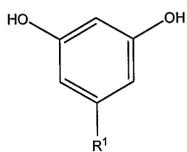
**청구항 1**

회슈(Hoesch) 반응에 용매로서 C<sub>1-5</sub>-알칸산 C<sub>1-5</sub>-알킬 에스터를 사용하여 하기 화학식 II의 페놀을 하기 화학식 III의 페닐아세토나이트릴과 반응시켜 하기 화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄온을 수득하고, 추가로 상기 1,2-다이페닐-에탄온을 하기 화학식 I의 화합물로 전환시킴으로써 하기 화학식 I의 하이드록실화 아이소플라본을 제조하는 방법:

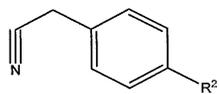
화학식 I



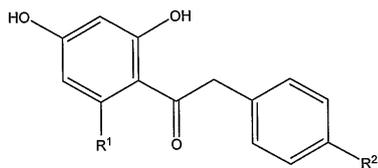
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소 또는 하이드록시이고,

R<sup>2</sup>는 하이드록시 또는 C<sub>1-6</sub>-알콕시이다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 하이드록시인 방법.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

회슈 반응에 용매로서 메틸 아세테이트를 사용하는 방법.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

회수 반응에 용매로서 에틸 아세테이트를 사용하는 방법.

**청구항 5**

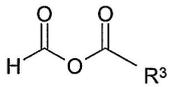
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 회수 반응이 기체상 염화수소의 존재하에 수행되는 방법.

**청구항 6**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,  
화학식 II의 페놀을 화학식 III의 페닐아세토나이트릴과 반응시켜 중간체 케트이미늄염을 수득하고 이를 가수분해시키는 방법.

**청구항 7**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,  
화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄온의 전환을 하기 화학식 VI의 혼합 폼산 무수물을 사용하여 수행하는 방법:  
화학식 VI



상기 식에서,

$\text{R}^3$ 는  $\text{C}_{2-20}$ -알킬,  $\text{C}_{1-6}$ -할로알킬,  $\text{C}_{1-6}$ -알콕시메틸, 카복시- $\text{C}_{2-6}$ -알킬, 아릴- $\text{C}_{1-6}$ -알킬,  $-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -알킬  
기,  $-\text{CH}(\text{R}^4)=\text{CR}^5\text{R}^6$  기,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 다이( $\text{C}_{1-6}$ -알킬)아미노메틸, 다이아릴  
아미노메틸,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^7$  기,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOCHO}$  기,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOCHO}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -알콕시, 아릴옥시 또는 포밀옥시이고;

$\text{R}^4$  내지  $\text{R}^7$ 은 서로 독립적으로 수소,  $\text{C}_{1-6}$ -알킬 또는 아릴이고;

$m$ 은 1 내지 4의 정수이고;

$n$ 은 1 내지 8의 정수이다.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서,  
혼합 폼산 무수물이 폼산과 프로피온산의 혼합 무수물인 방법.

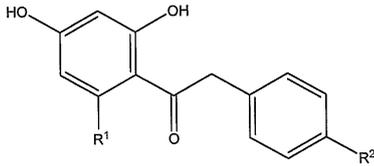
**청구항 9**

제 7 항에 있어서,  
혼합 폼산 무수물이 폼산과 아이소부티르산의 혼합 무수물인 방법.

**청구항 10**

제 1 항에서 정의한 화학식 II의 페놀을 화학식 III의 페닐아세토나이트릴과 반응시키는 것을 특징으로 하는,  
하기 화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄온을 제조하는 방법:

화학식 IV



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소 또는 하이드록시이고;

R<sup>2</sup>는 하이드록시 또는 C<sub>1-6</sub>-알콕시이다.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 하이드록시인 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 저급 알칸산 저급 알킬 에스터를 용매로 사용하는 회슈(Hoesch) 반응에 의해 페놀 및 하이드록실화 페닐아세토나이트릴로부터 취득된 1,2-다이페닐에탄올을 거쳐 하이드록실화 아이소플라본을 제조하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 본 발명의 방법에 의해 취득할 수 있는 하이드록실화 아이소플라본은 약리학적으로 유용한 활성을 나타내며, 피토에스트로겐, 예를 들면, 다이드제인(4',7-다이하이드록시-아이소플라본), 프루네티(4',5-다이하이드록시-7-메톡시-아이소플라본), 비오카닌 A(5,7-다이하이드록시-4'-메톡시-아이소플라본) 또는 제니스테인(4',5,7-트라이하이드록시-아이소플라본)으로 알려져 있는 천연 화합물로서, 제니스테인은, 예를 들면, 뼈 건강 분야에서 그의 유용한 약리학적 활성, 및 보다 특히, 골다공증 및 관련 질환의 치료에서 그의 용도의 견지에서 특히 중요하다.

[0003] 본 발명의 하이드록실화 아이소플라본의 제조 방법은 공지되어 있으며, 선행 기술, 예를 들면, WO 02/085881 호 및 WO 2004/009576 호에 기술되어 있다. 상기 특허출원들에는, 혼합 폼산 무수물과의 반응에 의해 1,2-다이페닐-에탄올로부터 하이드록실화 아이소플라본을 제조하는 방법이 기술되어 있다.

[0004] 다른 한편으로, 회슈 반응이란 명칭으로 아릴-아세토나이트릴을 사용하여 아릴 화합물을 아실화합으로써 1,2-다이아릴에탄올을 제조하는 것이 오래 전부터 알려져 있다(문헌[*Chem. Ber.*, **48**, 1122, 1915]). 상기 반응은 일반적으로 산 촉매, 특히 염산 및/또는 루이스산, 예를 들면, ZnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, 또는 AlCl<sub>3</sub>의 존재하에 에틸 에테르 중에서 수행되나, 단지 중간 정도의 수율(약 50 내지 60%)로 제조된다. 그러나, 1927년에 하우스텐 및 피셔의 문헌[J. Houben and W. Fischer, *Ber.* **60**, p.1763]에서는 다이에틸 에테르만이 상기 반응에 사용되기에 우수한 용매라고 언급하였다. 이들은 에테르 이외에 기껏해야 아세트산 메틸 에스터(메틸 아세테이트)가 상기 반응에 용매로서 어느 정도 유용하지만, 단지 매우 불순한 생성물만을 취득할 수 있다고 언급하고 있다. 이것은, 본 발명에 이르러 드러나고 본 출원인이 밝혀낸 바와 같이 최근의 80년동안 명백히 우세했던 편견이었다.

[0005] 중국 특허 CN 1048716 C 호는 용매로서 에틸 에테르를 배제하고 무수 염화 아연의 존재하에 1,2-다이클로로에테인 및 글라이콜 다이메틸에테르 중에서 레조르신 및 페닐아세토나이트릴로부터 2,4-다이하이드록시페닐-벤질-케톤을 제조하는 것을 기술하고 있다.

[0006] WO 03/053900 호는 아릴아세토나이트릴을 방향족 화합물과 반응시키고 단리된 케트이민 중간체를 용매로서 모노

- 또는 폴리알킬렌 글라이콜의 다이알킬 에테르 또는 2개 이상의 산소원자를 갖는 사이클릭 에테르를 사용하여 가수분해시킴으로써 1,2-다이아릴-에탄온을 생성하는 방법을 기술하고 있다. 84% 이하의 수율로 제조되었다.

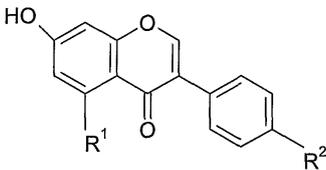
[0007] 본 발명의 목적은 선행 기술의 방법의 단점, 예를 들면, 에테르 또는 글라이콜의 사용을 배제하는 경제적 및 생태환경적으로 유리한 방법으로 1,2-다이페닐-에탄온 및 이들 화합물의 상업적 생산에 유용한 상응하는 하이드록실화 아이소플라본의 제조 방법을 찾아내고 개발하는 것이었다.

[0008] 상기 목적은 회수 반응에 용매로서 저급 알칸산 저급 알킬 에스터, 즉, C<sub>1-5</sub>-알칸산 C<sub>1-5</sub>-알킬 에스터, 바람직하게는 메틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트를 사용함으로써 달성되었다. 상기에 언급한 기존의 편견에 비추어, 상기 달성은 놀랍고 이해할 수 없는 것이었다.

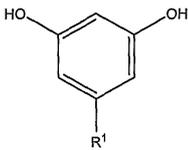
**발명의 상세한 설명**

[0009] 한 태양에서, 본 발명은, 회수 반응에 용매로서 C<sub>1-5</sub>-알칸산 C<sub>1-5</sub>-알킬 에스터를 사용하여 하기 화학식 II의 페놀을 하기 화학식 III의 페닐아세토나이트릴과 반응시켜 하기 화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄온을 수득하고, 추가로 1,2-다이페닐-에탄온을 화학식 I의 화합물로 전환시킴으로써 하기 화학식 I의 하이드록실화 아이소플라본을 제조하는 방법에 관한 것이다:

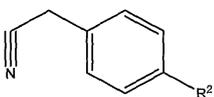
**화학식 I**



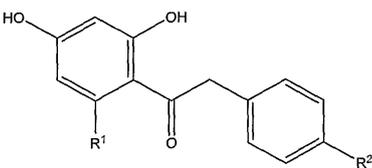
**화학식 II**



**화학식 III**



**화학식 IV**



[0014] 상기 식에서,

[0015] R<sup>1</sup>은 수소 또는 하이드록시이고,

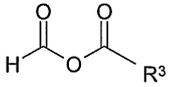
[0016] R<sup>2</sup>는 하이드록시 또는 C<sub>1-6</sub>-알콕시이다.

[0017] 또 다른 태양에서, 본 발명은 회수 반응에서 용매로서 C<sub>1-5</sub>-알칸산 C<sub>1-5</sub>-알킬 에스터를 사용하여 상기 정의한 바와 같이 화학식 II의 페놀을 화학식 III의 페닐아세토나이트릴과 반응시켜 화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄온을



- [0030] 상기 식에서,
- [0031] n은 1 내지 4의 정수이고,
- [0032] X는, 중합체 형태 또는 중합체 결합 형태를 포함하여, 금속 또는 암모늄 양이온, 아민염, 헤테로사이클릭 염기의 염, 4급 암모늄 또는 포스포늄염이다.
- [0033] 또는, 화학식 IV의 1,2-다이페닐-에탄은 본 명세서에 참고로 인용된 WO 2004/009576 호에 기술된 바와 같이 하기 화학식 VI의 혼합 폼산 무수물, 바람직하게는 폼산/프로피온산 무수물 및 폼산/아이소뷰티르산 무수물과의 반응에 의해 화학식 I의 하이드록실화 아이소플라본으로 전환시킬 수 있다:

**화학식 VI**



- [0034] 상기 식에서,
- [0035] R<sup>3</sup>는 C<sub>2-20</sub>-알킬, C<sub>1-6</sub>-할로알킬, C<sub>1-6</sub>-알콕시메틸, 카복시-C<sub>2-6</sub>-알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>-알킬, -CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-알킬기, -CH(R<sup>4</sup>)=CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 기, -CH=CH-COOH, C<sub>3-8</sub>-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노메틸, 다이아릴아미노메틸, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>7</sup> 기, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOCHO 기, -CH=CH-COOCHO, C<sub>1-6</sub>-알콕시, 아릴옥시 또는 포틸옥시이고;
- [0037] R<sup>4</sup> 내지 R<sup>7</sup>은 서로 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 아릴이고;
- [0038] m은 1 내지 4의 정수이고;
- [0039] n은 1 내지 8의 정수이다.
- [0040] 본 발명은 하기 실시예로 보다 상세히 기술한다.

**실시예**

- [0041] 실시예 1
- [0042] 자기 교반기, 침지 튜브, 증류 컬럼, 아르곤 기체화 수단, 온도계 및 온도조절장치가 장착된 500 ml 이중벽 반응 용기에서, 39 g의 플로로글루시놀(99%, 0.3 몰) 및 45 g의 p-하이드록시페닐-아세트나이트릴(99.4%, 0.33 몰)을 실온에서 130 g의 에틸아세테이트에 용해시켰다. 용액을 5 °C로 냉각하였다. 5 내지 10 °C에서 60 분 이내에 42 g의 기체상 염화수소(1.14 몰, 3.8 당량)를 도입하였다. 18 시간동안 교반한 후, 혼합물을 300 g의 얼음/물위에 붓고 95 g의 28% 수산화나트륨 수용액을 가하여 4.0의 pH로 조정하였다.
- [0043] 용액을 약 75 °C로 가열하고 약 130 g의 에틸 아세테이트를 120 분 이내에 증류시켰다. 온도가 101 °C로 상승하였기 때문에 혼합물을 80 °C로 냉각하고 생성된 현탁액에 100 g의 공업용 에탄올을 가하였다. 혼합물을 환류하에 5 시간동안 교반하였다. 4 시간후에 진한 황색 용액이 수득되었다. 에탄올을 1 시간 이내에 증류시켰다. 20 °C로 냉각하고 밤새 교반한 후, 플로로아세토페논이 결정화되었다. 여과하고 80 ml의 물로 세척하고 4 시간동안 80 °C/1 mbar(0.1 kPa)로 건조하여 51.7 g의 황색 생성물을 64% 수율로 수득하였다(HPLC에 의해 97% 순도).
- [0044] 실시예 2
- [0045] 102 kg의 메틸 아세테이트, 32.6 kg의 플로로글루시놀(무수) 및 37.8 kg의 p-하이드록시페닐아세트나이트릴을 교반시킨 유리-라인 반응기에 공급하였다. 37.5 kg의 염화수소 기체를 10 °C에서 5.5 시간 이내에 침지 튜브를 통해 도입하였다. 염화수소를 첨가하는 동안 결정이 침전되기 시작하였으며, 황색 내지 오렌지색 현탁액이 생성되었다. 중화를 위해, 반응 혼합물을 5 °C로 냉각하였다. 32 kg의 메틸 아세테이트, 330 kg의 물 및 103 kg의 수성 수산화나트륨(28%, w/w)을 가하였다. 이어서, 메틸 아세테이트를 증류시켰다. 그 후에, 반응 혼합물을 냉각하였다. 70 °C에서, 165 kg의 에탄올을 가하고 반응 혼합물을 가열 환류시켰다. 상기 조건하에서, 염

화이미늄이 점차 용해되고 가수분해되었다. 5 시간후에 에탄올을 증류시켜 플로로아세토페논의 용해도를 저하시켰다. 반응 혼합물을 20 °C로 냉각하고 결정을 여과시켰다. 여과 케이크를 2 x 30 kg의 탈이온수:에탄올(9:1, w/w)로 세척하였다. 결정을 90 °C에서 8 시간동안 건조하였다.

[0046] 플로로아세토페논의 수율은 플로로글루시놀을 기준으로 78.6%이었다(순도 98.7%).

[0047] 실시예 3

[0048] 자기 교반기, 적하 깔때기, 증류 컬럼, 아르곤 기체화 수단, 온도계 및 온도조절장치가 장착된 250 ml 반응기에서, 6.9 g(87.5 밀리몰)의 염화 아세틸을, 아르곤 대기하에 12 내지 15 °C의 온도에서 26.3 g의 아세톤중 6.1 g(88.4 몰)의 폼산 나트륨 및 4.6 g(17.5 밀리몰)의 플로로아세토페논의 교반한 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 23 내지 25 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 이 현탁액에 2.66 g(26.25 밀리몰)의 트라이에틸아민을 18 내지 20 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 21 내지 22 °C에서 2 시간동안 교반한 다음 30 내지 32 °C에서 1 시간동안 가열하였다. 가수분해를 촉진하기 위해, 11.6 g의 38% 황산을 실온에서 현탁액에 적가하였다. 용액을 실온에서 약 16 시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 약 60 °C로 가열하여 약 30 g의 증류물을 제거하고, 계속하여 14 g의 에탄올을 가하여 손실된 용매를 대체하였다. 혼합물을 약 70 °C에서 3 시간동안 더 가열하였다. 축적된 증류물은 주로 아세톤 및 소량의 에탄올로 이루어졌다.

[0049] 증류 후에, 62 g의 물을 반응기에 잔류하는 혼합물에 30 분 이내에 가한 다음, 생성된 슬러리를 30 °C로 냉각하고 추가의 시간동안 교반한 후 여과하였다. 고체 물질을 수거하여 35 °C에서 7 g의 물로 세척하고 25 °C에서 8.8 g의 에탄올/물(1:1)로 세척하여 5.0 g의 습기있는 베이지색 고체를 수득하고, 이것을 100 °C/1 mbar(0.1 kPa)로 2 시간동안 건조하여 4.41 g의 제니스테인을 회백색 고체로 수득하였다. 제니스테인의 수율은 91.7%(w/w)인 것으로 계산되었다(순도 98.4%).

[0050] 실시예 4

[0051] 교반기, 적하 깔때기, 증류 컬럼, 아르곤 기체화 수단, 온도계 및 온도조절장치가 장착된 500 ml 이중벽 반응기에서, 46.3 g(0.5 몰)의 염화 프로피오닐을, 아르곤 대기하에 21 내지 23 °C의 온도에서 150 g의 아세톤중 35.7 g(0.505 몰)의 폼산 나트륨 및 26.3 g(0.1 몰)의 플로로아세토페논의 교반한 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 23 내지 25 °C에서 1 시간동안 교반한 다음 30 내지 32 °C로 가온시키고 2 시간동안 교반하고 최종적으로 20 °C로 냉각하였다. 20 °C에서 현탁액에 15.2 g(0.15 몰)의 트라이에틸아민을 가하였다. 반응 혼합물을 20 내지 22 °C에서 1 시간동안 교반한 다음 30 내지 32 °C에서 1.5 시간동안 가열하였다. 가수분해를 촉진하기 위해, 66 g의 38% 황산을 실온에서 현탁액에 적가하였다. 용액을 실온에서 약 16 시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 약 60 °C로 가열하여 약 156 g의 증류물을 제거하고, 계속하여 80 g의 에탄올을 가하여 손실된 용매를 대체하였다. 혼합물을 약 70 °C에서 3 시간동안 더 가열하였다. 축적된 증류물은 주로 아세톤 및 소량의 에탄올로 이루어졌다.

[0052] 증류 후에, 350 g의 물을 반응기에 잔류하는 혼합물에 30 분 이내에 가한 다음, 생성된 슬러리를 30 °C로 냉각하고 추가의 시간동안 교반한 후 여과하였다. 고체 물질을 수거하여 25 °C에서 40 g의 물로 세척하고 5 °C에서 50 g의 에탄올/물(1:1)로 세척하여 34.4 g의 습기있는 베이지색 고체를 수득하고, 이것을 100 °C/1 mbar(0.1 kPa)로 2 시간동안 건조하여 26.0 g의 제니스테인을 회백색 고체로 수득하였다. 제니스테인의 수율은 94.8%(w/w)인 것으로 계산되었다(순도 98.5%).

[0053] 실시예 5

[0054] 교반기, 적하 깔때기, 증류 컬럼, 아르곤 기체화 수단, 온도계 및 온도조절장치가 장착된 500 ml 이중벽 반응기에서, 54.4 g(0.5 몰)의 염화 아이소부티릴을, 아르곤 대기하에 21 내지 23 °C의 온도에서 150 g의 아세톤중 35.7 g(0.505 몰)의 폼산 나트륨 및 26.3 g(0.1 몰)의 플로로아세토페논의 교반한 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 23 내지 25 °C에서 1 시간동안 교반한 다음 30 내지 32 °C로 가온시키고 2 시간동안 교반하고 최종적으로 18 내지 20 °C로 냉각하였다. 18 내지 20 °C에서 현탁액에 15.2 g(0.15 몰)의 트라이에틸아민을 가하였다. 반응 혼합물을 21 내지 22 °C에서 1 시간동안 교반한 다음 30 내지 32 °C에서 1.5 시간동안 가열하였다. 가수분해를 촉진하기 위해, 50 g의 50% 황산을 실온에서 현탁액에 적가하였다. 이어서, 혼합물을 약 60 °C로 가열하여 약 148 g의 증류물을 제거하고, 계속하여 120 g의 에탄올을 가하여 손실된 용매를 대체하였다. 혼합물을 약 70 °C에서 3 시간동안 더 가열하였다. 축적된 증류물은 주로 아세톤 및 소량의 에탄올로 이루어졌다.

[0055] 증류 후에, 350 g의 물을 반응기에 잔류하는 혼합물에 30 분 이내에 가한 다음, 생성된 슬러리를 30 °C로 냉각하고 추가의 시간동안 교반한 후 여과하였다. 고체 물질을 수거하여 35 °C에서 40 g의 물로 세척하고 5 °C에서

50 g의 에탄올/물(1:1)로 세척하여 31.6 g의 습기있는 베이지색 고체를 수득하고, 이것을 100 °C/1 mbar(0.1 kPa)로 2 시간동안 건조하여 24.5 g의 제니스테인을 회백색 고체로 수득하였다. 제니스테인의 수율은 90.2%(w/w)인 것으로 계산되었다(순도 99.7%).

[0056] 실시예 6

[0057] 0 °C에서 658 ml의 다이메틸폼아마이드중 103.5 g의 무수 폼산 나트륨(1.5 몰)에 658 ml의 다이메틸폼아마이드 중 229.7 g의 삼산화황-다이메틸폼아마이드 착체(1.5 몰)를 1 시간 이내에 가하고, 반응 혼합물을 추가의 시간동안 교반하여 나트륨 포밀설페이트 용액을 수득하였다.

[0058] 950 ml의 다이메틸폼아마이드중 159.8 g의 무수 탄산나트륨(1.5 몰)에 99.6 g의 무수 플로로아세토펜(375 밀리몰)을 가하고 생성된 황색 현탁액을 25 °C에서 아르곤하에 3 시간동안 교반한 다음 0 °C로 냉각하였다. 상기 현탁액에 상기 나트륨 포밀설페이트 용액을 2 분 이내에 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 18 시간동안 교반하고 80 °C로 가열하고 상기 온도에서 30 분동안 유지하였다. 뜨거운 혼합물에 732 ml의 황산(36%)을 40 분 이내에 가하였다. 기체 방출이 중단된 후, 2.44 L의 물-다이메틸폼아마이드를 80 °C 및 15 mbar에서 증류시켰다. 70 °C에서 농후한 현탁액에 3.99 L의 온수(50 °C)를 1.5 시간 이내에 가하였다. 백색 현탁액을 교반하고 밤새 20 °C로 냉각한 다음 여과하였다. 여과 케이크를 272 ml의 물로 3회 세척한 다음 60 °C에서 12 mbar에서 밤새 건조하여 101.9 g의 제니스테인을 연베이지색 고체로 수득하였다. 계산된 수율은 95%이었다(순도 93%(w/w), HPLC).