



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 332 635**

② Número de solicitud: 200801967

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 37/055** (2006.01)  
**C07C 39/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **20.06.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2010**

Fecha de la concesión: **12.07.2010**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**30.03.2010**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **10.08.2010**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**10.08.2010**

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada  
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n  
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es:  
**Álvarez de Manzaneda Roldán, Enrique;  
Chahboun, Rachid y  
Haidour Benamin, Ali**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol y 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol a partir de metilendioxi-bencenos.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol y 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol a partir de metilendioxi-bencenos.

La presente invención describe un procedimiento para obtención de un compuesto de fórmula general (II) que comprende tratar un compuesto metilendioxi-benceno de fórmula general (I) con una sal alcalina o alcalina térrea de un glicol, en el seno de un disolvente polar aprótico y donde el sustituyente R representa un grupo seleccionado de entre un grupo alquilo, alqueno y alquino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido en al menos uno de los C, con al menos un grupo seleccionado de entre -OH, -CO-, -NH<sub>2</sub>, -COOH y -COOR', y donde R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado. Los compuestos de fórmula (I) se obtienen ventajosamente a partir de safrol o piperonal.

ES 2 332 635 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol y 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol a partir de metilendioxi-bencenos.

5

## Campo de la invención

La presente invención se enmarca dentro del campo de la síntesis orgánica, en particular, de compuestos con estructura fenólica caracterizados por poseer un amplio rango de actividades biológicas. Concretamente, se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de compuestos derivados de catecol, como hidroxitirosol y 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol, y otros relacionados, a partir de compuestos precursores naturales.

10

## Antecedentes de la invención

Desde hace algunos años los compuestos orgánicos con actividad antioxidante están siendo objeto de un gran interés, tanto en la industria farmacéutica como en la industria alimentaria.

15

Numerosos estudios relacionan diversas enfermedades inflamatorias y cardiovasculares, y otros procesos, como el cáncer e incluso el envejecimiento, con los radicales libres y con ciertas especies con oxígeno activo [K. B. Beckman, *et al.*, 1998, *Physiol. Rev.*, **78**, 447; B. Halliwell, *et al.*, en *Free radicals in biology and medicine*, ed. Oxford, Clarendon Press, 1989, pags 416-494]; por esta razón, se están investigando nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en el uso de antioxidantes como fármacos [G. Block, 1992, *Nutrition Rev.*, **50**, 207; A. C. Rice-Evans, *et al.*, 1996, *Free Radical Biol. Chem.*, **20**, 933].

20

Por otra parte, la oxidación de los alimentos es una de las causas principales de su deterioro, sobre todo en aquellos que poseen un elevado contenido en grasas. Durante años se han añadido antioxidantes a los alimentos para prevenir este proceso, y éstos son ampliamente usados hoy en día para su preservación.

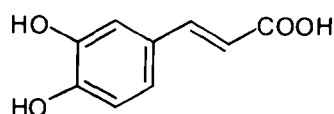
25

Por todo ello, ha surgido en los últimos años un gran interés en desarrollar nuevos antioxidantes con gran capacidad reductora y una mínima toxicidad, para su utilización en la prevención de ciertas enfermedades o en una mejor preservación de los alimentos.

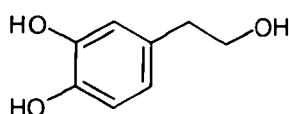
30

Entre los antioxidantes naturales merecen destacarse, por su considerable actividad, aquellos que poseen estructura fenólica y, en particular, los derivados de catecol. Un ejemplo importante es el ácido cafeico (1) y sus derivados, del que se han descrito propiedades antivirales, antiinflamatorias y antiarteriosclerosis [M. Nardini, *et al.*, 1995, *Free Radical Biol. Med.*, **19**, 541]. Especial mención merecen los derivados fenólicos presentes en el aceite de oliva, a los que se atribuye en gran medida los beneficiosos efectos de este alimento para la salud. Entre ellos destaca particularmente 2-(3,4-dihidroxifenil)etanol (hidroxitirosol) (2), que inhibe la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) humana, etapa crítica en la arteriosclerosis [F. Visioli, *et al.*, 1995, *Atherosclerosis*, **117**, 25]; este fenol también inhibe la agregación plaquetaria [A. Petroni, *et al.*, 1995, *Trombosis Res.*, **78**, 151] y posee propiedades antiinflamatorias [R. de la Puerta, *et al.*, 1999, *Biochem. Pharm.*, **57**, 445] y antitumorales [R. W. Owen, *et al.*, 2000, *Eur. J. Cancer*, **36**, 1235].

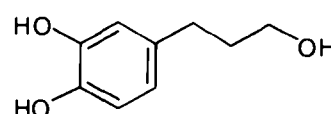
45



1

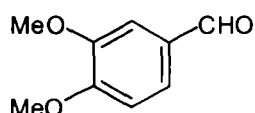


2

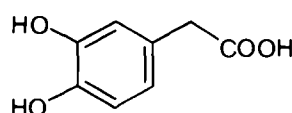


3

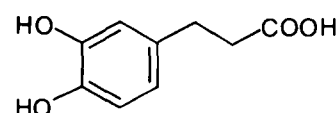
50



4



5



6

60

Otro compuesto antioxidante relacionado es el 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol (3), aislado de las partes aéreas de *Onopordon corymbosum* [L. Cardona, *et al.* 2007, *Food Chem.*, **103**, 55].

65

Existen numerosos métodos para la obtención de este tipo de compuestos antioxidantes. En este sentido, el hidroxitirosol (2) se ha obtenido mediante métodos de extracción de las hojas de olivo [R. Capasso, *et al.*, 1996, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **60**, 365] o de algunos subproductos de la industria del aceite de oliva [R. Capasso, *et al.*, 1994, *Agrochimica*, **38**, 165; F. Visioli, *et al.*, 1995, *Experientia*, **51**, 32]. Asimismo, se ha obtenido por diversos procedimientos de síntesis: (i) mediante un laborioso proceso sintético a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehído (veratraldehído)(4) [R. Verhe, *et al.*, 1992, *Bull. Liason Groupe Polyphenols*, **15**, 237] o (ii) por reducción del costoso ácido 3,4-dihidroxifenilacético (5) con hidruro de aluminio y litio [R. Capasso, *et al.*, 1999, *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1745]. En cuanto al homólogo 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol (3), mucho menos abundante en sus fuentes naturales, se ha sintetizado por reducción con hidruro de aluminio y litio del ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoico (6) comercial, de precio elevado [A. Torres de Pinedo, *et al.*, 2007, *Food Chem.*, **103**, 55].

Sin embargo, y a pesar del gran interés de este tipo de compuestos, hasta la fecha no se dispone de métodos de obtención de interés a nivel industrial y comercial, ya que, como se acaba de exponer, la mayoría de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica implican procesos de extracción de sus fuentes naturales, muy laboriosos y costosos que proporcionan bajos rendimientos, y los escasos procesos sintéticos descritos en el estado de la técnica resultan largos o utilizan productos de partida muy caros, por lo que no resultan de interés para su escalado a nivel industrial.

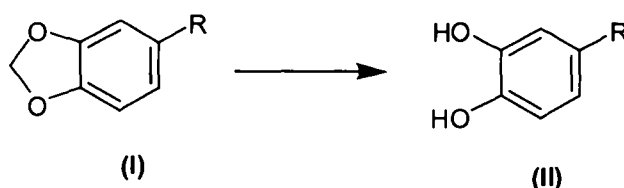
Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en el estado de la técnica de proporcionar métodos de síntesis alternativos, que superen al menos en parte las desventajas de los procedimientos mencionados.

En este sentido, los inventores de la presente invención han descubierto que es posible obtener este tipo de difenoles derivados del catecol a partir de precursores que presentan un fragmento metilendioxi-benceno en su estructura. Estos precursores, que se describen a continuación, son fácilmente obtenibles a partir de sustancias naturales muy abundantes en sus fuentes naturales y muy baratas. El procedimiento de obtención de la presente invención resulta sencillo, corto y económico.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere por tanto a un nuevo procedimiento para la preparación de difenoles derivados de catecol a partir de sustancias naturales muy abundantes en sus propias fuentes, que se transforman previamente en los correspondientes precursores metilendioxi-bencenos. La ruptura de la agrupación metilendioxi da lugar al correspondiente difenol derivado de catecol.

El procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, comprende la transformación de un compuesto metilendioxi-benceno de fórmula general (I) en el correspondiente compuesto de fórmula general (II) según el siguiente esquema:



y donde R representa en principio un sustituyente de naturaleza química variable que no se transforma químicamente en esta etapa de reacción, y que puede ser fácilmente reconocido por un experto en la materia. Preferiblemente dicho R es un sustituyente cuya naturaleza química está condicionada por la naturaleza química del sustituyente R presente en el safrol (7) y el piperonal (13), tal y como se pone de manifiesto en la presente memoria, ya que éstos son compuestos ventajosos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula general (I).

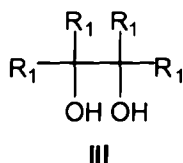
En una realización particular R representa un grupo seleccionado de entre: un grupo alquilo, un grupo alquenoilo y un grupo alquinilo de 1 a 4 átomos de C, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido en al menos uno de los C, con al menos un grupo seleccionado de entre: -OH, -CO-, -NH<sub>2</sub>, -COOH y -COOR',

y donde R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado.

En una realización preferente, el sustituyente R representa un grupo seleccionado de entre: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH y -CH=CHCOOH, y más preferente, se selecciona de entre: -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH y -CH=CHCOOH.

## ES 2 332 635 B2

El compuesto de partida de fórmula general (I) se transforma en el compuesto de fórmula general (II) por tratamiento con una sal alcalina o alcalina térrea de un glicol. En una realización particular el glicol presenta la fórmula general III,



donde cada  $R_1$  representa, independientemente, un sustituyente que puede elegirse del grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado y un grupo arilo. En otra realización particular el glicol es etilenglicol.

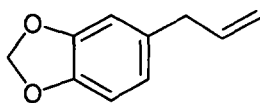
La reacción transcurre en el seno de un disolvente polar aprótico con calefacción, típicamente comprendida entre 150°C y 200°C. Preferentemente el disolvente es una mezcla de hexametilfosforamida (HMPA) y al menos un poliéter. Ejemplos adecuados de disolventes de tipo poliéter son, entre otros, dietilenglicol dimetiléter y trietilenglicol dimetiléter. Concluida la reacción, la mezcla de reacción se somete a destilación, para eliminar el disolvente. Al residuo se le añade agua y se lleva hasta pH ácido mediante adición de un ácido protónico, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico, entre otros, y se extrae con un disolvente orgánico, como dietil éter, *tert*-butil metil éter, acetato de etilo o butanona, entre otros. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se secan, proporcionando el compuesto de fórmula general (II) tras evaporación a vacío.

En una realización particular se utiliza una sal alcalina, que se selecciona de entre la sal disódica, dipotásica, y dilítica de etilenglicol. En otra realización particular la sal alcalino-térrea de etilenglicol es magnésica. La preparación de la sal se puede realizar mediante adición del metal seleccionado, de su hidruro, o de alguno de sus alcóxidos, como el *tert*-butóxido, sobre una disolución del glicol en la mezcla poliéter-hexametilfosforamida (HMPA), y calentamiento a reflujo de ésta durante un periodo comprendido, típicamente, entre 1-6 horas. Sobre esta disolución se añade el compuesto de partida de fórmula (I), y se mantiene el calentamiento y agitación durante un periodo, que oscila típicamente entre 10-15 horas.

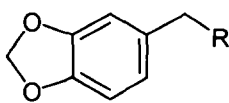
Los compuestos de partida de fórmula (I) pueden obtenerse de forma comercial o sintetizarse fácilmente mediante reacciones convencionales conocidas para un experto en la materia. De forma ventajosa se obtienen a partir de compuestos naturales, como por ejemplo a partir de safrol (7) y de piperonal (13) abundantes en sus fuentes y económicos. La estructura de estos compuestos determina en parte, junto con el tipo de reacción o reacciones químicas a las que se someten, la naturaleza del sustituyente R en el compuesto de partida de fórmula general (I).

Las transformaciones químicas a las que se someten el safrol o el piperonal para dar los compuestos de partida de fórmula general (I), son reacciones convencionales conocidas para un experto en la materia y bien documentadas en la bibliografía. En este sentido, el experto en la materia puede fácilmente determinar, si parte de safrol o bien de piperonal, para obtener, según qué caso, de forma sencilla los compuestos de fórmula (I).

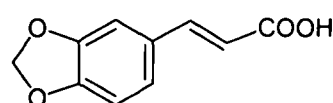
En una realización particular del procedimiento de la invención se obtiene 2-(3,4-dihidroxifenil)etanol (hidroxitirosol) (2) a partir del correspondiente compuesto de partida 10. Este compuesto de partida se obtiene a partir del safrol (7). El safrol se somete a degradación oxidativa del doble enlace según cualquier método convencional conocido para un experto, tal como por ejemplo: (i) mediante ozonólisis, seguida de tratamiento oxidativo para obtener el ácido 9, o reductor para dar el aldehído 8; (ii) tratamiento con tetróxido de osmio o de rutenio y metaperyodato sódico; o (iii) utilizando un oxidante convencional, derivado de cromo (VI) o de manganeso (VII), como el trióxido de cromo o sales de dicromato o permanganato para dar el aldehído de fórmula 8, o el ácido de fórmula 9. A continuación el compuesto 8 o 9, se reduce mediante cualquier método convencional, como por ejemplo, (i) hidrogenación catalítica o tratamiento con reactivos dadores de hidruro, como los derivados de boro o aluminio, tal como borohidruro sódico o hidruro de aluminio y litio y sus derivados para dar el compuesto de partida 10. Opcionalmente el alcohol 10 puede obtenerse directamente mediante ozonólisis reductora de safrol (7).



7



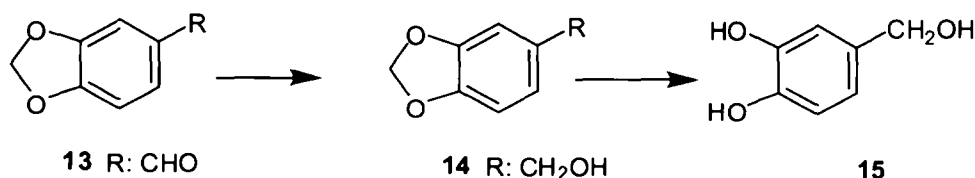
- 8 R: CHO  
 9 R: COOH  
 10 R: CH<sub>2</sub>OH  
 11 R: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH



12

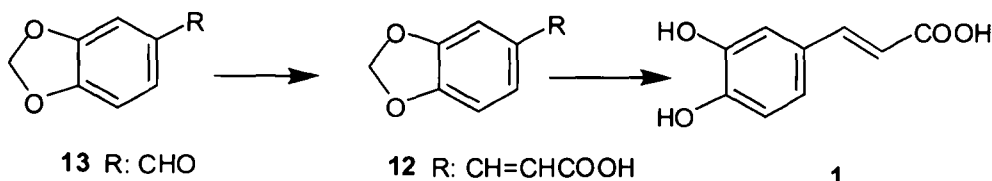
En otra realización particular del procedimiento de la invención se obtiene el 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol (3) a partir del compuesto de partida 11, que se obtiene a partir del compuesto natural safrol (7) mediante: (i) hidrobioración y (ii) oxidación del doble enlace, reacciones que se llevan a cabo de forma convencional y conocida para un experto en la materia.

De acuerdo con otra realización particular del procedimiento de la invención se obtiene el alcohol 3,4-dihidroxi-bencílico (15) por ruptura del grupo metilendioxi del alcohol 3,4-metilendioxi-bencílico (14). Este alcohol se obtiene de forma convencional por reducción del grupo aldehído del piperonal (13), mediante cualquier método convencional, como ya se ha comentado para el aldehído 10.



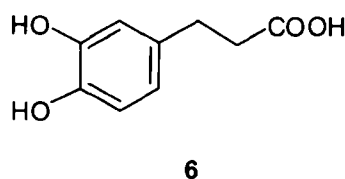
(I)

En otra realización particular del procedimiento de la invención se obtiene ácido cafeico (1) por ruptura del grupo metilendioxi del correspondiente compuesto de partida 12. Éste se obtiene a su vez a partir de piperonal (13), por reacción convencional con ácido malónico, o sus derivados, o con anhídrido acético y acetato sódico con calefacción.



(II)

En otra realización particular a partir de piperonal (13), se obtiene el compuesto 12, que se hidrogena mediante un método convencional. A continuación la ruptura del grupo metilendioxi da el compuesto 6.



Por tanto el procedimiento de la presente invención permite de forma sencilla y económica la obtención de compuestos de interés por sus propiedades antioxidantes, y/o antiinflamatorias, etc., que resultan útiles en numerosos campos de aplicación como alimentación, farmacia y cosmética.

En otro aspecto la invención se relaciona con el empleo de safrol (7) o piperonal (13) en la obtención del compuesto metilendioxi-benceno de fórmula general (I) donde R tiene el significado definido anteriormente. Por tanto la invención se refiere asimismo a un procedimiento para obtener compuestos de fórmula general (II) a partir de safrol o piperonal. Debido a la abundancia de ambos, el procedimiento de la invención resulta interesante para su escalado a nivel industrial.

En una realización particular el safrol se emplea en la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R se selecciona de entre: -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHO, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

En otra realización particular el piperonal se utiliza en la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (I) donde R se selecciona de entre: -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHO, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH y CH=CHCOOH.

## ES 2 332 635 B2

A continuación se presentan ejemplos ilustrativos de la invención, que se exponen para una mejor comprensión de la invención, y que en ningún caso deben considerarse una limitación del alcance de la misma.

### 5 Ejemplos

#### Ejemplo 1

Preparación de 4-(2-Hidroxietil)benceno-1,2-diol(hidroxitirosol) (2) y del ácido 2-(3,4-dihidroxifenil)acético (5)

10

#### 1.1 Ozonolisis del safrol (7)

15

A través de una disolución de safrol (7) (400 mg, 2.46 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml), enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se hizo pasar una corriente de ozono durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se burbujeó argón durante un par de minutos. Se obtuvo una disolución de ozónidos en cloruro de metileno.

#### 1.2. Preparación del ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acético (9)

20

La solución obtenida en 1.1 se evaporó a vacío y al residuo se le añadieron 3.5 ml de ácido fórmico 97% y 1.7 ml de peróxido de hidrógeno al 30%, manteniéndose la mezcla 12 horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con éter etílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos, una vez secados con sulfato sódico anhidro, se evaporaron a vacío proporcionando 401 mg (91%) de ácido 9. Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia son idénticas a las descritas en la literatura (N. Cabedo *et al.*, 2001, *J. Med. Chem.*, **44**, 1794).

25

#### 1.3. Preparación del 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetaldehído (8)

30

Sobre la solución obtenida en 1.1, y enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se adicionó  $\text{Ph}_3\text{P}$  (450 mg) y se dejó subir la temperatura manteniendo la agitación durante 14 horas. Tras este tiempo se evaporó el disolvente a vacío, obteniéndose 347 mg (87%) de aldehído 8.

35

#### 1.4. Preparación del 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol (10)

40

La disolución resultante de la ozonolisis de 400 mg (2.46 mmoles) de safrol (7) obtenida en 1.1, se evaporó a vacío y sobre el residuo se adicionó etanol (15 ml) y borohidruro sódico (378 mg, 10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente y sobre el residuo se adicionaron 20 ml de agua, extrayendo a continuación con éter etílico (3 x 15 ml). Tras reunir los extractos orgánicos y secarlos sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el disolvente, obteniéndose 376 mg (92%) de alcohol 10. Este compuesto presenta propiedades concordantes con las descritas en la literatura (B. Elger *et al.*, 2005, *J. Med. Chem.*, **48**, 4618).

45

#### 1.5. Preparación del 4-(2-Hidroxietil)benceno-1,2-diol(hidroxitirosol) (2)

50

Se partió de 1.2 ml (21.8 mmoles) de etilenglicol, 840 mg (36,75 mmoles) de sodio metálico finamente troceado y 6 ml de dietilenglicol dimetiléter; la mezcla de reacción se calentó a reflujo, hasta disolución del metal, y se añadieron 9 ml de hexametilfosforamida (HMPA) y 407 mg (2.45 mmoles) de metilendioxiderivado 10. La reacción se mantuvo a  $170^\circ\text{C}$  durante 12 horas, y la mezcla de reacción se destiló a vacío y el residuo se diluyó con agua (30 ml) y se llevó a pH ácido con ácido clorhídrico 2N. Se extrajo con tert-butil metil éter (3 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío, rindiendo 340 mg (89%) de hidroxitirosol (2). Este compuesto presentó idénticas propiedades a las descritas en la literatura (R. Capasso *et al.*, 1999, *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1745).

55

#### 1.6. Preparación del ácido 2-(3,4-dihidroxifenil)acético (5)

60

La obtención se llevó a cabo igual que en el 1.5, a partir de 562 mg (3.12 mmoles) de metilendioxiderivado 9, 1.6 ml (27.8 mmoles) de etilenglicol, 1.07 g (44.6 mmoles) de hidruro sódico y 7 ml de dietilenglicol dimetiléter y 11 ml de hexametilfosforamida (HMPA). Tras calentar a reflujo durante 3 horas, se añadió el metilendioxiderivado 9, y se mantuvo la reacción a  $175^\circ\text{C}$  durante 15 horas, obteniéndose 490 mg (95%) de ácido 5. El compuesto obtenido presentó propiedades idénticas a las descritas en la literatura (J. C. Vallejos *et al.*, 1997, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **134**, 101).

65

## ES 2 332 635 B2

### Ejemplo 2

#### Preparación del 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol (3)

##### 2.1 Preparación del 3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-1-ol (11)

Se disolvieron 550 mg de safrol (7) (3.39 mmoles), en 15 ml de THF bajo atmósfera de argón, y se enfriaron a 0°C. Se le añadieron 7.3 ml de B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> (4.11 mmoles), y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se volvió a enfriar a 0°C, se añadieron 12 ml de etanol y a continuación 6 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 10 ml de una disolución 3M de hidróxido sódico. Se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano, se diluyó en 30 ml de éter y la fase acuosa se lavó con agua (3 x 15 ml), y salmuera (3 x 15 ml). Tras secar con sulfato sódico anhidro y evaporar a vacío el disolvente, se obtuvieron 568 mg (93%) de alcohol 11. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto resultaron idénticas a las descritas en la literatura (A. Fauvel *et al.*, 2005, *Eur. J. Org. Chem.*, 3900).

##### 2.2. Preparación del 3-(3,4-dihidroxifenil)propanol (3)

La obtención se llevó a cabo igual que en el 1.5, a partir de 550 mg (3.05 mmoles) de metilendioxid derivado 11, 1.5 ml (26.7 mmoles) de etilenglicol, 5.04 g (45.0 mmoles) de tert-butóxido potásico y 8 ml de dietilenglicol dimetiléter y 12 ml de hexametilfosforamida (HMPA). Tras calentar a reflujo durante 6 horas, se añadió el metilendioxid derivado 11 y se calentó a 165°C durante 15 horas, obteniéndose 470 mg (91%) de alcohol 3. Este compuesto mostró idénticas propiedades a las descritas en la literatura (L. Cardona *et al.*, 1990, *Phytochemistry*, **29**, 629).

### Ejemplo 3

#### Preparación del 4-(Hidroximetil)benceno-1,2-diol (15)

##### 3.1 Obtención del (Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metanol (14)

378 mg (10 mmoles) de borohidruro sódico se añadieron sobre una disolución de piperonal (13) (350 mg, 2.33 mmoles) en etanol (12 ml) y la mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evaporó el disolvente y sobre el residuo se adicionaron 15 ml de agua, extrayendo a continuación con éter etílico (3 x 15 ml). Tras reunir los extractos orgánicos y secar sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el disolvente, obteniéndose 319 mg (90%) de alcohol 14. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto coinciden con las descritas en la literatura (S. Rele *et al.*, 2002, *Synth. Comm.*, **32**, 3533).

##### 3.2. Obtención del 4-(Hidroximetil)benceno-1,2-diol (15)

La obtención se llevó a cabo igual que en el 1.5, a partir de 440 mg (2.89 mmoles) de metilendioxid derivado 14, utilizando 1.4 ml (25.7 mmoles) de etilenglicol, 1.0 g (43.3 mmoles) de sodio metálico y 21 ml de dietilenglicol dimetiléter. La temperatura se mantuvo a 165°C durante 12 horas, y se obtuvieron 390 mg (96%) de alcohol 15. Este compuesto posee idénticas propiedades a las de una muestra preparada mediante reducción de 3,4-dihidroxibenzaldehído con borohidruro sódico.

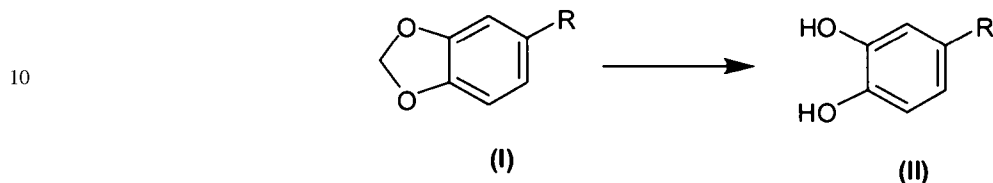
### Ejemplo 4

#### Preparación del ácido (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrílico (1)

La obtención se llevó a cabo igual que en el 1.5, a partir de 470 mg (2.44 mmoles) de metilendioxid derivado 12, utilizando 1.2 ml (21.7 mmoles) de etilenglicol, 840 mg (36.6 mmoles) de sodio metálico y 18 ml de dietilenglicol dimetiléter a reflujo. Se calentó a 180°C durante 15 horas, y se obtuvieron 410 mg (87%) de ácido 1. El compuesto obtenido posee las mismas propiedades que una muestra comercial de ácido cafeico (Sigma-Aldrich Chemical Co.).

## REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (II) que comprende tratar un compuesto metilendioxi-benceno de fórmula general (I)



15

donde el sustituyente R representa un grupo seleccionado de entre:

20 un grupo alquilo, un grupo alqueno y un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido en al menos uno de los C, con al menos un grupo seleccionado de entre:

-OH, -CO-, -NH<sub>2</sub>, -COOH y -COOR',

y donde R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado

25

con una sal alcalina o alcalina térrea de un glicol en el seno de un disolvente polar aprótico con calefacción.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el sustituyente R representa un grupo seleccionado de entre:

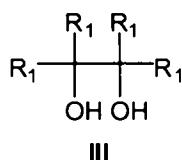
30 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH y -CH=CHCOOH.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el sustituyente R representa un grupo seleccionado de entre:

35 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH y -CH=CHCOOH.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 donde el glicol presenta la siguiente fórmula general

40



45

donde cada R<sub>1</sub> representa, independientemente, un sustituyente que puede elegirse del grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificado y un grupo arilo.

50 5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el glicol es etilenglicol.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 5, en el que se utiliza una sal de etilenglicol que se selecciona de entre la sal disódica, dipotásica, dilítica y magnésica.

55 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente polar aprótico es una mezcla de hexametilfosforamida y al menos un poliéter.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente poliéter se selecciona de entre dietilenglicol dimetiléter y trietilenglicol dimetiléter.

60

65





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 332 635

② N° de solicitud: 200801967

③ Fecha de presentación de la solicitud: 20.06.2008

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07C 37/055 (2006.01)  
C07C 39/00 (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	BR 8603629 A (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, (BR/RJ)) 15.03.1988, página 5, líneas 9-19; pagina 6, líneas 10-27; página 7, tabla 1.	9-11
A	HWU, J. R. et al. "Sodium Bis (trimethylsilyl)amide and Lithium Diisopropylamide in Deprotection of Alkyl Aryl Ethers: a-Effect of Silicon". The Journal of Organic Chemistry, 1997, Vol. 62, páginas 4097-4104. Ver página 4101, esquema 3; columna 2, párrafo 4.	1-11
A	BROOKS, P. R. et al. "Boron Trichloride/Tetra-n-Butylammonium Iodide: A Mild, Selective Combination Reagent for the Cleavage of Primary Alkyl Aryl Ethers". The Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol. 64, páginas 9719-9721. Ver página 9720, tabla 1, ejemplo 11; página 9721, columna 2, párrafo 4.	1-11

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

26.01.2010

Examinador

N. Martín Laso

Página

1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.01.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones 9-11	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones 9-11	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión:**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	BR8603629	15.03.1988

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del catecol de formula general II a partir de metilendioxibencenos de formula general I, que a su vez se obtienen a partir de safrol y piperonal.

Novedad (Art. 6.1 LP11/1986):

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de catecoles acordes con la formula general II haciendo reaccionar metilendioxibencenos de formula general I con tricloruro de aluminio anhidro en diclorometano, bajo agitación y en atmósfera inerte (pagina 6, líneas 10-27; página 7, tabla 1). Los metilendioxibencenos anteriores se obtienen a partir de safrol (página 5, líneas 9-19).

Según lo divulgado en dicho documento, la invención definida en las reivindicaciones 9 -11 de la solicitud carece de novedad (Art.6.1 LP 11/1986).

Sin embargo, no se han encontrado en el estado de la técnica documentos que, solos o en combinación, divulguen ni dirijan al experto en la materia hacia un procedimiento para la preparación de compuestos de formula general II por reacción de metilendioxibencenos de formula general I con una sal metálica de un glicol. Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-8 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).