



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 351**

51 Int. Cl.:
C07C 37/00 (2006.01)
C07C 39/08 (2006.01)
C07C 45/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716098 .2**
96 Fecha de presentación : **28.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114846**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol.**

30 Prioridad: **07.03.2007 EP 07004645**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **DSM IP ASSETS B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Breuninger, Manfred y**
Joray, Marcel

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 357 351 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol

El 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol (hidroxitirosol) es el miembro principal del grupo de compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva en una cantidad de alrededor de 4,2 mg/100 g de aceite virgen extra, y de alrededor de 0,5 mg/100 g de aceite refinado. Los compuestos fenólicos actúan sinérgicamente con respecto a sus propiedades antioxidantes, y contribuyen en un grado elevado a las propiedades nutritivas valiosas del aceite de oliva.

El hidroxitirosol ha atraído un gran interés durante los últimos años a la vista de sus efectos farmacológicos interesantes. Tiene un posible papel favorable en enfermedades cardiovasculares, podría reducir la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos, y puede tener un potente efecto antiinflamatorio. Estos efectos lo hacen, así como a sus ésteres farmacológicamente aceptables, ingredientes valiosos de las composiciones farmacéuticas y alimentarias (documento EP 1 516 866).

Hasta ahora, el hidroxitirosol se produce a partir de olivos, particularmente sus frutos o sus hojas, y está en el mercado como extractos líquidos o en polvo de oliva, por ejemplo con la marca HIDROX™. Se puede preparar sintéticamente por reducción de ácido (3,4-dihidroxifenil)-acético con, por ejemplo, LiAlH_4 (Baraldi, P.G. et al., *Liebigs Ann. Chem.* 83, 684-686, [1983]), con (trimetilsilil)-diazometano y NaBH_4 (Bai, C. et al., *J. Agric. Food Chem.* 46, 3998-4001 [1998]) o con boronato de tetrabutylamonio (Tuck, K. L. et al., *J. Agric. Food Chem.* 48, 4087-4090 [2000]), o de su éster metílico con LiAlH_4 (Verhe, R. et al., *Bull. de Liaison - Groupe Polyphenols* 16(2), 237-244 [1992]) que nuevamente se puede obtener mediante esterificación de ácido (3,4-dihidroxifenil)-acético (véase Bai, más arriba). El ácido (3,4-dihidroxifenil)-acético se puede preparar a partir de ácido 3,4-dihidroxi mandélico, el cual es obtenible a partir del catecol y ácido glioxílico, como se describe, por ejemplo, por Bjørsvik et al. (*Org. Process Res. & Development* 49, 537-543 [2000]).

Ahora se ha encontrado un nuevo enfoque técnicamente atractivo y económicamente eficaz para el hidroxitirosol partiendo de 4-cloroacetil-catecol vía 4-hidroxiacetil-catecol. El 4-cloroacetil-catecol está comercialmente disponible, o se puede obtener a partir de catecol según, por ejemplo, Schayer, R.W. (*J. Am. Chem. Soc.* 74, 2441 [1952]) o Levin, N. y Hartung, W.H. (*J. Org. Chem.* 7, 408-415 [1942]).

Aunque la hidrogenación catalítica de grupos oxo bencílicos a grupos metilénicos es bien conocida, es interesante señalar que aunque el hidroxitirosol es un compuesto de gran interés, hasta ahora su preparación a partir de 4-hidroxiacetil-catecol mediante hidrogenación catalítica no ha sido descrita y hasta ahora no se ha tenido en cuenta.

La preparación de 4-hidroxiacetil-catecol a partir de 4-cloroacetil-catecol se ha descrito por Tozuka, H. et al. (*J. Wood Sci.* 51, 48-59 [2005]). Sin embargo, esta reacción se lleva a cabo en dos etapas, vía el triacetato, en más de 40 horas, y con un rendimiento de sólo 65%. En consecuencia, el propio 4-cloroacetil-catecol no es recomendable como material de partida para una síntesis técnicamente atractiva de hidroxitirosol. Según la presente invención, ahora se ha encontrado que el 4-hidroxiacetil-catecol se puede obtener con un rendimiento de alrededor de 95% en un período de tiempo más corto a partir de 4-cloroacetil-catecol en una reacción de una sola etapa, haciendo reaccionar este último con un formiato de metal y ácido fórmico en una disolución acuosa que puede contener opcionalmente un alcohol inferior. La posibilidad de hidrogenación de 4-hidroxiacetil-catecol en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador de metal precioso representa un nuevo enfoque atractivo para la síntesis química de hidroxitirosol, en comparación con el uso de cantidades estequiométricas más un exceso de hidruros metálicos complejos caros, tales como NaBH_4 , LiBH_4 o LiAlH_4 , en la síntesis de la técnica anterior.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidroxitirosol haciendo reaccionar 4-cloroacetil-catecol con un formiato metálico y ácido fórmico en una disolución acuosa hasta 4-hidroxiacetil-catecol, seguido de la hidrogenación catalítica del 4-hidroxiacetil-catecol obtenido en presencia de un catalizador de metal precioso en un soporte.

Sin embargo, la presente invención también se refiere a las dos etapas de reacción separadamente, es decir, por un lado al proceso para la preparación de hidroxitirosol mediante hidrogenación catalítica de 4-hidroxiacetil-catecol con un catalizador de metal precioso sobre un soporte, y por otro lado a la reacción de 4-cloroacetil-catecol con un formiato metálico y ácido fórmico en un disolvente acuoso para dar 4-hidroxiacetil-catecol.

La escisión de un enlace de oxígeno de carbono bencílico es bien conocida para una persona de pericia en la técnica. Tal hidrogenólisis se efectúa normalmente con un catalizador de paladio soportado, por ejemplo Pd/C en un disolvente polar como agua, alcohol, o incluso ácido acético, y se afirma que está promovida por ácido (por ejemplo ácido perclórico) como se publica (P. N. Rylander: *Catalytic hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press 1967, página 449 y siguientes; o "The catalyst technical handbook" © 2005 Johnson Matthey Plc, página 29; o Ph. M. Manoury et al., *J. Med.*

Chem. 1987, 30, 1003-1011).

Comparada con los procedimientos publicados, la presente hidrogenación comprende varias diferencias

5 (1) En agua y otros disolventes polares como alcohol, la hidrogenolisis no tiene lugar. Ahora se ha encontrado que los disolventes no próticos de baja polaridad son muy adecuados, por ejemplo t-butil metil éter (TBME) o acetato de etilo. Pero también las condiciones estrictamente anhidras no son ideales. Los mejores resultados se encuentran cuando está presente una pequeña cantidad (por ejemplo alrededor de 1 mol) de agua.

10 (2) En presencia de ácidos fuertes, por ejemplo HClO_4 , H_2SO_4 o HCl , se forman grandes cantidades de subproductos. Los mejores resultados se obtuvieron en condiciones estrictamente libres de ácidos. Pero la presencia de base libre, por ejemplo, NaOH o bicarbonato sódico, retrasa o incluso evita la reacción.

(3) La hidrogenolisis del oxígeno carbonilo también es posible con un catalizador de rutenio.

15 La hidrogenación de 4-hidroxiacetil-catecol se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente húmedo de manera conocida per se, y se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un éster alquílico líquido de un ácido carboxílico, por ejemplo acetato de etilo, o un éter, por ejemplo un éter de di-alquilo de C_{1-5} o un éter cíclico con un anillo de 5 a 6 miembros, como THF, lo más preferible terc-butil-metil o terc-butil-etil éter, y en presencia de un catalizador de metal precioso, por ejemplo Pd o Ru, preferiblemente sobre un soporte sólido, lo más preferible en presencia de Pd/C o Ru/C, a una temperatura de 0 a 60°C , preferiblemente de $30-50^\circ\text{C}$, preferiblemente después de la evacuación a una presión de hidrógeno de al menos mayor que la presión de vapor del disolvente a la temperatura de hidrogenación. No es importante que el material de partida esté completamente disuelto al comienzo de la hidrogenolisis. La conversión completa también es posible cuando se trata una suspensión de 4-hidroxiacetil-catecol en un disolvente con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal precioso. La presión es preferiblemente desde la normal, es decir, presión atmosférica, hasta 10 bares o superior.

20 La transformación de 4-cloroacetil-catecol en 4-hidroxiacetil-catecol se logra fácilmente con rendimiento elevado mediante la reacción de 4-cloroacetil-catecol con un formiato metálico, preferiblemente un metal alcalino o alcalino-térreo, lo más preferible formiato de sodio, y ácido fórmico en una disolución acuosa, que contiene opcionalmente un alanol inferior, es decir, un alanol de C_{1-5} , preferiblemente etanol. Sin embargo, el disolvente más preferido es agua. El 4-hidroxiacetil-catecol se puede aislar de la mezcla de reacción mediante filtración, opcionalmente tras la acidificación con ácido clorhídrico hasta un pH de alrededor de 1 a 0 y cristalización a partir de la disolución enfriada. Para mejorar el rendimiento y pureza, se recomienda el tratamiento del licor madre y la recrystalización en agua. Un aislamiento alternativo del producto se puede lograr mediante extracción de la mezcla de reacción enfriada (aprox. 30°C) opcionalmente tras la acidificación con ácido clorhídrico hasta un pH de alrededor de 0,5. Para la extracción, se recomienda un disolvente poco mezclable con agua, por ejemplo acetato de etilo. Otros disolventes como diclorometano o éter dietílico son menos preferibles por razones ecológicas o de solubilidad. Tras la eliminación del disolvente de extracción, se obtiene un material bruto, suficientemente puro. Este 4-hidroxiacetil-catecol bruto se puede usar para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Para la conversión del 4-cloroacetil-catecol en el 4-hidroxiacetil-catecol, es esencial usar una mezcla de reacción de un ácido y una sal metálica de un ácido, preferiblemente un ácido relativamente débil, preferiblemente un ácido carboxílico, lo más preferible ácido fórmico, que está en solución acuosa. El uso solo, por ejemplo, formiato de sodio o carbonato de potasio, sin el ácido débil da como resultado mezclas con un rendimiento aislado inferior. La sal es necesaria al menos en una cantidad equivalente al 4-cloroacetil-catecol, pero es preferible un exceso, aunque no es crítico. Se prefiere un exceso de alrededor de 50%, en una base molar. También, la cantidad del ácido libre no es crítica en tanto que la mezcla de reacción sea al menos ligeramente ácida. Pero incluso sin el ácido añadido se produce la hidrólisis, aunque con selectividad reducida, como se menciona anteriormente. Así, lo más preferido es una cantidad de ácido fórmico equivalente al formiato. El pH de la disolución resultante está entonces entre alrededor de 3,5 y alrededor de 4,0.

45 Como ácidos libres, se pueden usar otros ácidos carboxílicos como ácido acético, fumárico o malónico, que forman ésteres fácilmente hidrolizables, en lugar de ácido fórmico, así como sus sales correspondientes. Sin embargo, el producto consiste entonces en el 4-hidroxiacetil-catecol y su 4-aciloxiacetil-catecol correspondiente, que se puede convertir en 4-hidroxiacetil-catecol por métodos conocidos.

50 El modo en el que el ácido y la sal se ponen en la disolución no es crítico. Se puede añadir la sal y el ácido. Pero también se puede añadir el ácido y neutralizarlo parcialmente por adición de la cantidad necesaria de la base apropiada. Y un tercer modo es liberar el ácido (débil) requerido a partir de

la sal por adición de la cantidad requerida de un ácido fuerte como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico a una disolución de la sal.

La invención se describe con más detalles en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

5 Preparación de 4-cloroacetil-catecol

10 Similar a los procedimientos de R.W. Schayer (J. Am. Chem. Soc. 74, 2441 [1952]) y N. Levin et al. (J. Or. Chem. 7, 408-415 [1942]), pero sin un disolvente adicional, se agitó una mezcla de 100 g de catecol, 750 g (450 ml) de oxiclورو de fósforo y 206 g (145 ml) de cloruro de cloroacetilo a temperatura ambiente (aprox. 125°C) en una atmósfera de argón durante 4,5 horas. Después, la mayoría de los volátiles se separó por destilación a 80°C (temperatura del baño) y, finalmente, a presión reducida. A la masa oscura casi intratable se añadieron a aprox. 80°C 200 ml de agua, con lo cual la mezcla fue nuevamente agitable. Se añadieron 600 ml de agua fría (0°C) en porciones, para controlar la reacción exotérmica. Cuando se añadió toda el agua y la reacción exotérmica cesó, la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo.

15 Al agitar toda la noche sin calentar adicionalmente, precipitaron 125 g de producto bruto como cristales marrones oscuro con una pureza de alrededor de 90% (rendimiento aprox. 65%).

Ejemplo 2

Preparación de 4-hidroxiacetil-catecol (aislamiento mediante cristalización)

20 Un reactor de 1 litro equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética se cargó en argón con 45 g de 4-cloroacetil-catecol de una pureza de aprox. 90%, 260 ml de etanol, 130 ml de agua, 38 g de formiato de sodio y 17 ml (~ 21 g) de ácido fórmico. La mezcla agitada se calentó a reflujo (~ 100°C) durante 24 horas. Una parte de los disolventes se separó por destilación a vacío. La disolución que queda de alrededor de 100 ml se acidificó por adición de 35,5 g de ácido clorhídrico conc. (37%), dando como resultado un pH de alrededor de 0,5. Se añadieron 200 ml de agua, y la mezcla se puso a reflujo durante 10 minutos. Al agitar toda la noche sin calentar, se separaron cristales. La suspensión se filtró por succión, y los cristales se lavaron con 50 ml de agua fría. Después de secar toda la noche a 70°C a ~ 20 mbar, el rendimiento de 4-hidroxiacetil-catecol fue 34,2 g, con una pureza de 89,2% que corresponde a un rendimiento de 82,6%. En los licores madre se detectaron mediante análisis 14% adicionales del producto.

30 Ejemplo 3

Preparación de 4-hidroxiacetil-catecol (aislamiento por extracción)

35 Un reactor de 0,1 litros equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética se cargó en argón con 5,05 g de 4-cloroacetil-catecol de una pureza de aprox. 99%, 50 ml de agua, 2,8 g de formiato de sodio y 1,55 ml (~ 1,9 g) de ácido fórmico. La mezcla agitada se calentó a reflujo (~ 100°C) durante 22 horas. La disolución se enfrió hasta alrededor de 25°C, y se acidificó por adición de 2 g de ácido clorhídrico conc. (37%), dando como resultado un pH de alrededor de 0,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, una vez con 100 ml, después 3 veces con 50 ml cada vez. Los extractos orgánicos se retrolavaron 3 veces con 30 ml de salmuera al 10%. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida a 40°C. Esto dio como resultado un producto cristalino sólido bronceado claro de 4,56 g de 97,4% de pureza, que corresponde a un rendimiento de 98,9%.

Ejemplo 4

Preparación de 4-hidroxiacetil-catecol (aislamiento por extracción tras añadir más HCl)

45 Un reactor de 1 litros equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética se cargó en argón con 50,5 g de 4-cloroacetil-catecol de una pureza de aprox. 99%, 500 ml de agua, 28 g de formiato de sodio y 15,5 ml (~ 19 g) de ácido fórmico. La mezcla agitada se calentó a reflujo (~ 100°C) durante 22 horas. La disolución se enfrió hasta alrededor de 25°C, y se acidificó por adición de 36,6 g de ácido clorhídrico conc. (37%), dando como resultado un pH de alrededor de 0,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, una vez con 1 l, después 3 veces con 0,5 l cada vez. Los extractos orgánicos se retrolavaron 3 veces con 300 ml de salmuera al 10%. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida a 40°C, y se secaron a 45°C a ~0,5 mbares. Esto dio como resultado un producto cristalino sólido bronceado claro de 44,63 g de 96,4% de pureza, que corresponde a un rendimiento de 95,9%. Los análisis mostraron que este material tiene una contaminación de 0,12% de iones sodio, y 0,03% de iones cloruro.

Ejemplo 5

Preparación de hidroxitirosol (influencia del catalizador)

- 5 Un reactor a presión casero especial, un reactor de vidrio de 10 bares de 50 ml con un manto de acero y una barra agitadora magnética, se cargó con catalizador, 4-hidroxiacetil-catecol (producido según el Ejemplo 2) y t-butil metil éter. El reactor se evacuó y se llenó con hidrógeno. La hidrogenación se inició agitando a una presión de hidrógeno de 5 bares mientras se calentaba hasta 40°C. Al final de la reacción, el hidrógeno se sustituyó por aire, la suspensión se filtró, y el catalizador se lavó con acetato de etilo. Después de la evaporación de los disolventes y de secar a 1 mbar, el producto se analizó cuantitativamente. Los detalles de algunas reacciones y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Cantidad de material de partida	Tipo de catalizador	Cantidad de catalizador	Disolvente TBME	Producto		
					Cantidad	Pureza analítica	Rendimiento
5	3 g	10% Pd/C	0,3 g	30 ml	2,92 g	68,1%	75,4%
5	1,5 g	5% Ru/C	0,15 g	30 ml	1,5 g	72,2%	82,1%
6	30 g	10% Pd/C	3 g	300 ml	27,7	66,6%	68,6%

Ejemplo 6

- 1.5 Preparación de hidroxitirosol (diferente reactor)

Para la hidrogenación, se usó un autoclave como se describe en el Ejemplo 5. Tras la sustitución del aire por hidrógeno, la mezcla se calentó hasta 40°C en 1,013 bares (1 atm) de hidrógeno. Después, la presión de hidrógeno se incrementó hasta 10 bares. En la Tabla 1 se dan los detalles.

Ejemplo 7

- 2.0 Preparación de hidroxitirosol (influencia de ácidos añadidos)

- 2.5 En un reactor como se describe en el Ejemplo 5, se hidrogenaron muestras de 1,5 g de 4-hidroxiacetil-catecol bajo en sodio y cloruro (<0,1%) en presencia o ausencia de un ácido fuerte añadido. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0,15 g de Pd/C (10%) en 30 ml de disolvente a 5 bares y 40°C al menos hasta el final de la captación de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. Las disoluciones se concentraron y los residuos se analizaron cuantitativamente. Los resultados se resumen en la Tabla 2, que muestra la influencia de los ácidos. El material de partida se consumió totalmente en cada experimento, con la excepción de aquel con ácido sulfúrico (finalmente quedaron 7,3%).

Tabla 2: Influencia de ácidos añadidos.

Material de partida		Ácido añadido		Tiempo	Disolvente	Producto		
cantidad	mmol		cantidad mmol	h	30 ml	cantidad g	pureza analítica	rendimiento
1,5 g	8,4	ninguno		7	TBME	1,50	73,9%	85,3%
1,5 g	8,4	HClO ₄	0,42	2,1	TBME	1,45	29,1%	32,5%
1,5 g	8,4	H ₂ SO ₄	0,42	1,5	TBME	1,35	18,4%	19,1%
1,5 g	8,6*)	HCl	0,12	2	acetato de etilo	1,48	67,7%	75,9%

*) mayor pureza.

Ejemplo 8

Preparación de hidroxitirosol (influencia de agua añadida)

- 5 En un reactor como se describe en el Ejemplo 5, se hidrogenaron muestras de 1,5 g de 4-hidroxiacetil-catecol bajo en sodio y cloruro (<0,15%) en presencia o ausencia de un agua. Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0,15 g de Pd/C (10%) en 30 ml de disolvente a 5 bares y 40°C al menos hasta el final de la captación de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. Las disoluciones se concentraron y los residuos se analizaron cuantitativamente. Los resultados se resumen en la Tabla 3, que muestra la influencia de agua añadida. El material de partida se consumió totalmente en cada experimento al final. Los datos muestran que el resultado mejora claramente a una relación de 1 mol de agua por 3 moles de 4-hidroxiacetil-catecol, e incluso es mejor a una relación de 1/1 moles. También se demuestra la menor idoneidad del metanol como disolvente.
- 10

Tabla 3: Influencia de disolvente y de agua añadida.

Material de partida		Agua añadida	Tiempo	Disolvente	Producto		
cantidad	mmoles	mmoles	h	30 ml	cantidad g	pureza analítica	rendimiento
1,5 g	8,6	Ninguna	7	TBME	1,52	47,5%	54,7%
1,5 g	8,6	2,8	25	TBME	1,19	78,0%	87,0%
1,5 g	8,6	8,9	7,5	TBME	1,56	75,3%	88,5%
1,5 g	8,6	8,9	16	acetato de etilo	1,50	77,6%	87,8%
1,5 g	8,6	8,9	15	metanol	1,42	69,9	75,2

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol, caracterizado por hacer reaccionar 4-cloroacetil-catecol con un formiato metálico y ácido fórmico en una disolución acuosa, e hidrogenar catalíticamente el 4-hidroxiacetil-catecol obtenido en presencia de un catalizador de metal precioso, preferiblemente sobre un soporte sólido.
2. Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol, caracterizado por hidrogenar catalíticamente 4-hidroxiacetil-catecol en presencia de un catalizador de metal precioso, preferiblemente sobre un soporte sólido.
- 10 3. Procedimiento para la preparación de 4-hidroxiacetil-catecol, caracterizado por hacer reaccionar 4-cloroacetil-catecol con un formiato metálico y ácido fórmico en una disolución acuosa.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el metal precioso es paladio o rutenio.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el catalizador de metal precioso en un soporte es Pd/C o Ru/C.
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 4 o reivindicación 5, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en un éter de dialquilo de C₁₋₅, preferiblemente terc-butil-metil o terc-butil-etil éter.
7. Un procedimiento según la reivindicación 4 o reivindicación 5, en el que la hidrogenación se lleva a cabo en un éster alquílico líquido, preferiblemente acetato de etilo.
- 20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 3, en el que el disolvente es una disolución acuosa de un alcohol de C₁₋₅, o es agua.