



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 189**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06823981 .3**

96 Fecha de presentación : **07.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2081920**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **Método para la preparación de ácido 3-o-alkil-ascórbico.**

30 Prioridad: **12.10.2006 KR 20060099554**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2011**

73 Titular/es: **COSMOL CO. Ltd.**  
**Changupboook Center**  
**3-203, Sihwagongdan 3Ga 101-1BI**  
**Jeongwang-dong, Siheung-city**  
**Kyeongki-do 429-450, KR**

72 Inventor/es: **Park, Sung-Ryoung y**  
**Lee, Geon-Min**

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 361 189 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

Método para la preparación de ácido 3-o-alkuil-ascórbico

[Campo técnico]

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un método para la preparación de ácido 3-O-alkuil-ascórbico o ácido ascórbico 3-O-sustituido, particularmente mediante la reacción de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico con un haluro en un solvente orgánico en presencia de una resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos, seguido de la desprotección.

[Antecedentes de la invención]

10 **[0002]** El ácido L-ascórbico es un material bioactivo que presenta una fuerte actividad antioxidante, que se ha utilizado como medicamento para el tratamiento del escorbuto y simultáneamente se ha aplicado en cosmética en virtud de sus múltiples actividades fisiológicas, entre ellas la inhibición de la acumulación de los pigmentos melánicos, conocida como cloasma o pecas. Además, debido a sus efectos de incremento de la biosíntesis del colágeno y la estimulación del crecimiento de los fibroblastos, el ácido L-ascórbico también ha sido utilizado para evitar el pardeamiento de los alimentos, la conservación del incienso y el mantenimiento de la frescura.

15 **[0003]** Sin embargo, el ácido ascórbico resulta fácilmente oxidado por el calor, la luz y el oxígeno del aire, perdiendo su actividad, y resulta insoluble en aceite, de manera que ha presentado una utilidad limitada.

20 **[0004]** En particular, el ácido ascórbico resulta más fácilmente oxidado en la fase acuosa. De esta manera, al incluirlo en un compuesto medicinal, cosmético o alimentario, se reduce el título del mismo y se observa decoloración durante los procedimientos de producción o el almacenamiento de larga duración.

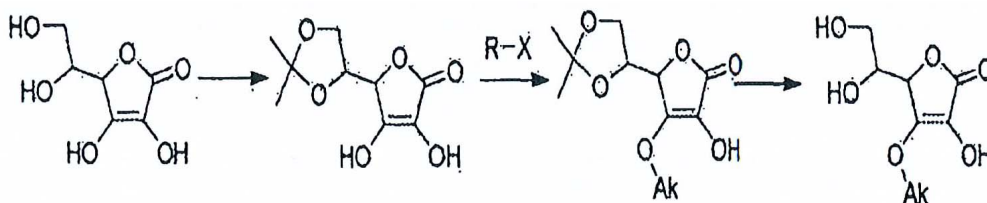
25 **[0005]** Para mejorar la estabilidad del ácido ascórbico, se han desarrollado varios derivados del ácido ascórbico, y en particular los estudios sobre los ácidos ascórbicos 3-sustituidos se han centrado en los ácidos L-ascórbicos con la sustitución del tercer grupo hidroxilo (OH) con alquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o alquenilo inferior.

30 **[0006]** La preparación de derivados de ácido ascórbico mediante alquilación de un ácido ascórbico se describe en la patente US No. 4.552.888, J. Med. Chem. 43:450, 1965, y en Can. J. Chem. 31:793, 1988. Según estas descripciones, el ácido ascórbico se hace reaccionar con metóxido sódico (NaO-Me) en un solvente como dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF), proporcionando sal sódica de ácido ascórbico, el cual se hace reaccionar con haluro de alquilo. Sin embargo, según el método, la sustitución del tercer grupo hidroxilo del ácido ascórbico con alquilo es limitada y la generación de productos secundarios es otro problema.

35 **[0007]** La limitación del uso de DMSO o de DMF se atribuye además al elevado punto de ebullición de los mismos, además de a que el derivado del ácido ascórbico 3-sustituido es altamente soluble en un solvente polar, dificultando en gran medida la purificación (resulta necesario utilizar la cromatografía de columna en la mayoría de casos) y proporcionando un rendimiento bajo.

40 **[0008]** Como un intento para superar el problema anteriormente indicado del método convencional, la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública No. S 58-57373 describe que el quinto y sexto grupos hidroxilo (OH) del ácido L-ascórbico son protegidos por un grupo isopropilideno, sintetizando ácido 5,6-O-isopropilideno, el precursor del mismo (etapa 1). En la etapa 2, se hace reaccionar haluro de alquilo con ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico, proporcionando ácido 3-O-alkuil-5,6-O-isopropilidén-ascórbico. En la etapa 3, para recuperar los grupos hidroxilo originales en la quinta y sexta posiciones del ácido 3-O-alkuil-5,6-O-isopropilidén-ascórbico, el grupo protector generado se rompe mediante hidrogenación (hidrólisis), resultando en ácido 3-O-alkuilascórbico. Sin embargo, en la etapa 3, la utilización de un solvente polar fuerte resulta en la reducción del rendimiento.

45 **[0009]** La publicación de patente coreana No. 2001-70672 y No. 2004-88312 describe un método para preparar ácido ascórbico 3-O-sustituido, que comprende las etapas siguientes:



**[0010]** Sin embargo, el bajo rendimiento de alquilación del grupo 3-hidroxilo y las subreacciones causadas por la sobreutilización de haluro de alquilo se han mencionado como desventajas del método, con el requisito de una purificación compleja del ácido 3-O-alquil-5,6-O-isopropilidén-ascórbico producido.

5 [Exposición]

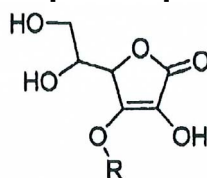
[Problema técnico]

**[0011]** Es un objetivo de la presente invención resolver los problemas de los métodos convencionales de preparación de ácidos ascórbicos, proporcionando un método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido con un rendimiento elevado.

10 [Solución técnica]

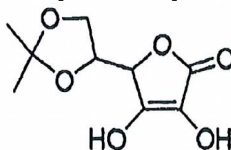
**[0012]** La presente invención proporciona un método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido representado por la fórmula 1 siguiente, que se caracteriza por las etapas de: a) preparación de ácido 5,6-O-isopropilideno 3-O-sustituido representado por la fórmula 4 siguiente, mediante la reacción de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico representado por la fórmula 2 siguiente con un haluro, representado por la fórmula 3 siguiente en un solvente orgánico en presencia de una resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos, y b) desprotección del ácido 5,6-O-isopropilideno 3-O-sustituido representado por la fórmula 4 siguiente.

[Fórmula 1]



20

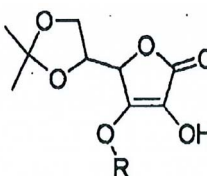
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]

R-X

[Fórmula 4]



25 **[0013]** [En las fórmulas 1, 3 y 4, R es alquilo o alquenilo C1~C7 y X es un átomo de halógeno].

**[0014]** El contenido preferible de la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos es de entre 0,5 y 5% en peso de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico. La temperatura de reacción aceptable es de entre la temperatura ambiente y 70°C. Sin embargo, la reacción se completa a temperatura ambiente en una hora, de manera que la temperatura de reacción preferible para evitar subreacciones es la temperatura ambiente.

30

**[0015]** Tras completarse la reacción, la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos se elimina del reactivo mediante la utilización de un filtro. A continuación, se elimina el haluro de alquilo mediante destilación al vacío y después se induce la recrystalización en un solvente relevante, proporcionando ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido de elevada pureza. El ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido se desprotege mediante el método convencional, proporcionando ácido ascórbico 3-O-sustituido.

35

**[0016]** La resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos de la presente invención puede prepararse mediante el método descrito en la patente coreana No. 600.435, en la que se mezcla yoduro alcalino y yodo (I<sub>2</sub>) en la proporción molar de 1:1~5 para preparar una solución de

anión yodo y se introduce en la misma la resina de intercambio aniónico que contiene partículas de polímero.

5 **[0017]** La solución aniónica de poliyoduro preferentemente se prepara mediante la mezcla de una o más sales de yodo ( $I^-$ ), seleccionadas de entre un grupo que consiste de yoduro potásico, yoduro sódico y yodo ( $I_2$ ) en la proporción molar 1:1~5, y más preferentemente, 1:1~3. Por ejemplo, se mezclan 0,6 kg de yoduro potásico (KI), a modo de sal de yodo, y 0,9 kg de yodo ( $I_2$ ), en 300 ml de agua, resultando en triyoduro ( $I_3^-$ ).

10 **[0018]** Según el método de preparación de la presente invención, la alquilación resulta acelerada por los aniones poliyoduro ( $I_3^-$ ,  $I_5^-$ ,  $I_7^-$ , etc.) adsorbidos en la resina de intercambio aniónico, de manera que la reacción de sustitución se induce con un rendimiento elevado en un corto periodo de tiempo incluso a temperatura ambiente, proporcionando la especie diana.

15 **[0019]** La resina de intercambio aniónico de la presente invención es de forma redonda o de tipo granular y se prepara mediante los procedimientos de adición de radical cloruro de metileno al copolímero de divinilbenceno y poliestireno, y haciendo reaccionar la mezcla con amina. En este punto, se regula la porosidad a partir de la cantidad de divinilbenceno. Son ejemplos de la resina de intercambio aniónico, la serie de la amberita (IRA-410, IRA-411, IRA-400, IRA-402, IRA-900, IRA-938, IRA-910, IRA-900C, IRA-93, IRA-94), la serie Dowex (2x8(SAR), 1X8(SBR), 21K(SBRP), MSA-1, 21K(SBR-P), KWA-1) y la serie Diaion (SA20A, SA10A, SA12A, SA11A, PA312, PA418, PA312L, WA30).

20 **[0020]** El solvente orgánico utilizado en la etapa a) puede ser cualquier solvente, con la condición de que sea aprótico, lo que se ejemplifica preferentemente con dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metilpirrolidona, dimetilacetamida y acetonitrilo.

25 **[0021]** El ácido ascórbico 3-O-sustituido se prepara mediante la desprotección convencional del ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido obtenido en la etapa a). La desprotección se induce en solución de ácido hidrocórico en presencia de metanol o etanol. En la presente invención se utiliza preferentemente resina de ácido perfluorosulfónico compuesta de copolímero de tetrafluoroetileno y cloruro de sulfonilo-éter vinílico, representada por Nafion H (Dupon). Se recupera de la mezcla de reacción el Nafion H, que mantiene la resistencia al calor a temperaturas superiores a 200°C, mediante un procedimiento de filtración posterior a la reacción, y se utiliza sin modificación o tras su regeneración.

30 **[0022]** El contenido preferente de Nafion H para la desprotección es de entre 0,5 y 20% en peso del ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido. En este punto, resulta preferido el solvente mixto de agua y etanol (1:10~20) y la temperatura de reacción preferible se encuentra comprendida entre la temperatura ambiente y 70°C.

35 **[0023]** Es una ventaja de la desprotección con Nafion H que el reactivo ácido ascórbico 3-O-sustituido presente una pureza elevada en comparación con la desprotección con solución de ácido hidrocórico.

[Modo óptimo]

**[0024]** A continuación se describen en detalle realizaciones de la presente invención haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

[Ejemplos]

40 **[0025]** Se disolvieron 0,6 kg de yoduro potásico y 1,8 kg de yodo ( $I_2$ ) en 300 ml de agua para preparar solución de yoduro ( $I_5^-$ ). Se sumergieron 20 gramos de la resina de intercambio aniónico (Amberita, IRA-402) en la solución de yoduro preparada, durante 24 horas, y el compuesto yodo adherido se eliminó mediante inmersión en agua dulce durante 24 horas.

45 **[0026]** Se filtró la mezcla y se lavó con agua destilada hasta la neutralización de la misma. Se repitió el procedimiento anteriormente indicado 4 veces y después se secó el producto a una temperatura de 80~90°C bajo presión reducida (10 mmHg), proporcionando Nafion H.

[Ejemplo 1] Síntesis de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico

50 **[0027]** Al solvente mixto compuesto de 100 ml de dimetilsulfóxido y 40 ml de acetona se añadieron 17,6 gramos de ácido L-ascórbico, 15,6 gramos de 1,2-dimetoxipropano y 1,2 gramos de ácido p-toluenosulfónico, seguido de agitación durante 5 horas a 50°C. La mezcla de reacción producida se destiló al vacío a 20°C para eliminar la acetona restante y el 1,2-dimetoxipropano no reaccionado, proporcionando 20,5 gramos del compuesto diana (rendimiento: 95%).

**[Ejemplo 2]** Síntesis de ácido L-3-O-etil-isopropilidén-ascórbico

5 **[0028]** A 100 ml de DMF se añadieron 20,5 gramos (0,095 moles) de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico preparados en el Ejemplo 1 y 1,0 gramos de la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos, en la que se cargaron lentamente 12,3 gramos (0,11 moles) de bromuro de etilo a temperatura ambiente bajo agitación. Tras completarse la carga, se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró, de la mezcla de reacción, la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos. Se eliminaron el DMF y el bromuro de etilo mediante destilación al vacío. A continuación, se añadieron 180 ml de agua y acetato de etilo (120 ml x 2) para separar una capa orgánica, que se recogió seguidamente. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se recristalizó el residuo en acetato de etilo/hexano (1:1), proporcionando 22,0 gramos de ácido 3-O-etil-isopropilidén-ascórbico (rendimiento: 95%).  
 10 p.f.: 105~106°C. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) ppm, δ1,28 (6H, s), 1,34(3H, 5), 4,12(3H, m) 4,51(2H, g), 4,65(1H, d, 3Hz)

**[Ejemplo 3]** Preparación de ácido L-3-O-etil-ascórbico

15 **[0029]** Se disolvieron 12,4 gramos del ácido 3-O-etil-isopropilidén-ascórbico obtenidos en el Ejemplo 1 en 100 ml de agua destilada, a la que se añadieron 10 ml de solución 2 N de ácido hidroclicó. La mezcla se hizo reaccionar a 60°C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un producto líquido adhesivo. Se añadió etanol al producto líquido preparado, que seguidamente se concentró, proporcionando ácido 3-etil-ascórbico cristalino crudo. El ácido 3-etil-ascórbico cristalino crudo se recristalizó en acetato de etilo/etanol (8:2), proporcionando 8,6 gramos de ácido 3-O-etil-ascórbico cristalino blanco (rendimiento: 84,3%).  
 20 p.f.: 113~114°C. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) ppm, δ1,36 (3H, t), 3,58~3,67(2H, m), 3,77~3,85(1H, m), 4,54(2H, q), 4,75(1H, d, 1,3Hz)

**[Ejemplo 4]** Preparación de ácido L-3-O-etil-ascórbico

25 **[0030]** Se disolvieron 12,4 gramos del ácido 3-O-etil-isopropilidén-ascórbico preparado en el Ejemplo 1, en el solvente mixto de agua destilada(10 ml)/etanol(90 ml) conjuntamente con 1,1 gramos de Nafion H, seguido de la agitación a 60°C durante 2 horas. Se eliminó el Nafion H mediante filtración, y la mezcla se concentró en ácido 3-etil-ascórbico cristalino crudo. El ácido 3-etil-ascórbico cristalino crudo se recristalizó en acetato de etilo/etanol (8:2), proporcionando 7,6 gramos de ácido 3-O-etil-ascórbico cristalino blanco.  
 30 p.f.: 113~114°C. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) ppm, δ 1,36(3H, t), 3,58-3,67(2H, m), 3,77-3,85(1H, m), 4,54(2H, q), 4,75(1H, d, 1,3 Hz)

## [Aplicabilidad industrial]

35 **[0031]** El método de preparación de la presente invención presenta la ventaja de proporcionar un compuesto diana con altos rendimiento y pureza mediante la reacción a temperatura ambiente en un periodo corto de tiempo, resultando en un método de producción en masa económico y eficiente.

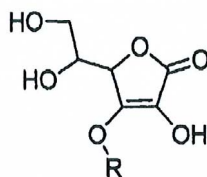
## REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido representado por la fórmula 1 siguiente, que comprende las etapas siguientes:

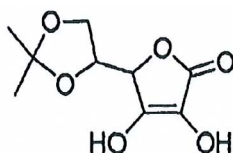
- 5 a) preparación de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido representado por la fórmula 4 siguiente mediante la reacción de ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico representado por la fórmula 2 siguiente, con un haluro representado por la fórmula 3 siguiente, en un solvente orgánico en presencia de una resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos, y
- b) desprotección del ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico 3-O-sustituido representado por la fórmula 4 siguiente.

10

[Fórmula 1]



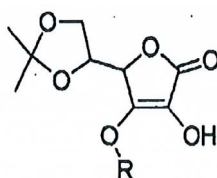
[Fórmula 2]



15

[Fórmula 3] R-X

[Fórmula 4]



20

[En las fórmulas 1, 3 y 4, R es un alquilo o alqueno C1 ~ C7 y X es un átomo de halógeno]

- 25 2. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido según la reivindicación 1, en el que la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos se prepara mediante la inmersión de la resina de intercambio aniónico que contiene polímero en una solución aniónica de poliyoduro compuesto de yoduro alcalino y yodo (I<sub>2</sub>) en proporción molar 1:1 ~ 5.

3. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido según la reivindicación 1, en el que el contenido de la resina de intercambio aniónico con aniones poliyoduro adsorbidos es de 0,5 ~ 5 % en peso del ácido 5,6-O-isopropilidén-ascórbico.

- 30 4. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido según la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción de la etapa a) se encuentra comprendida entre la temperatura ambiente y 70°C.

5. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido según la reivindicación 1, en el que el solvente orgánico de la etapa a) es uno o más solventes seleccionados de entre un grupo que consiste de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metilpirrolidona, dimetilacetamida y acetonitrilo.

- 35 6. Método para la preparación de ácido ascórbico 3-O-sustituido según la reivindicación 1, en el que la desprotección de la etapa b) se lleva a cabo en solvente mixto de etanol y agua en presencia de una resina de ácido perfluorosulfónico.