

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 110**

51 Int. Cl.:

C07C 37/055 (2006.01)

C07C 39/21 (2006.01)

C07C 41/09 (2006.01)

C07C 41/18 (2006.01)

C07C 43/215 (2006.01)

C07C 45/48 (2006.01)

C07C 49/255 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 243/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2007** **E 07787880 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013** **EP 2049459**

54 Título: **Nuevo proceso para la síntesis de derivados de (E)-estilbeno que hace posible obtener resveratrol y piceatannol**

30 Prioridad:

28.07.2006 FR 0653178

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2013

73 Titular/es:

**CLARIANT SPECIALTY FINE CHEMICALS
(FRANCE) (100.0%)
Rue du Flottage, BP 1
60350 Trosly Breuil, FR**

72 Inventor/es:

**SCHOUTEETEN, ALAIN;
JUS, SÉBASTIEN y
VALLEJOS, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 436 110 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

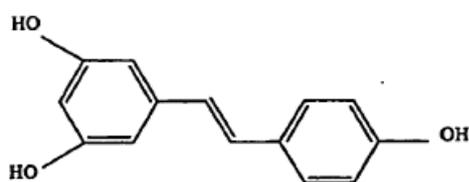
Nuevo proceso para la síntesis de derivados de (E)-estilbeno que hace posible obtener resveratrol y piceatannol.

Un objeto de la presente invención es un nuevo proceso para la síntesis de derivados de (E)-estilbeno direccionado en particular para la obtención de resveratrol y piceatannol.

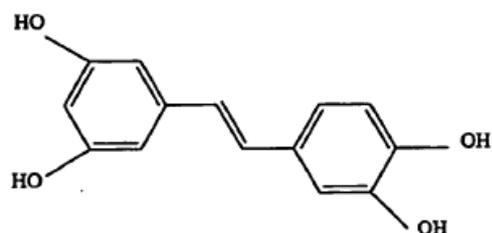
- 5 La invención se refiere más particularmente a un proceso para la síntesis de derivados de (E)-estilbeno de fórmula (VI) como se define en la presente solicitud de patente, en particular (E)-trimetilresveratrol, (E)-tribencilresveratrol y (E)-tetrametilpiceatannol, que hacen posible obtener resveratrol y piceatannol.

Los polihidroxiestilbenos son compuestos que se encuentran en diversas plantas y que han recibido atención particular dado que exhiben una gran diversidad de propiedades terapéuticas.

- 10 Estos derivados incluyen resveratrol ((E)-3,5,4'-trihidroxiestilbeno) y piceatannol ((E)-3,5,3',4'-tetrahidroxiestilbeno) de fórmulas:



resveratrol



piceatannol

Resveratrol y piceatannol son compuestos pertenecientes a la clase de los polifenoles, conocidos por ejercer efectos antioxidantes capaces de prevenir o retardar los efectos deletéreos del estrés oxidante.

- 15 En el campo terapéutico, el resveratrol está clasificado como antiagregante plaquetario, anti-inflamatorio o vasodilatador o como inhibidor de la proliferación celular.

Estos productos han dado como resultado el desarrollo de numerosas rutas de síntesis, pero las últimas no son satisfactorias desde un punto de vista industrial.

- 20 Las rutas de síntesis contempladas requieren, en la mayoría de los casos, la protección de los grupos funcionales fenólicos, sea en forma de derivados éter (generalmente derivados metílicos, isopropílicos, bencilicos o silílicos) o en la forma de derivados éster (generalmente derivados de acetilo o benzoílo), y los polihidroxiestilbenos se obtienen subsiguientemente por liberación de dichos grupos funcionales por métodos conocidos.

- 25 La ruta más ampliamente utilizada para la obtención de resveratrol o piceatannol se describe en numerosas publicaciones y solicitudes de patente, que incluyen las siguientes: EP 1.466.884; WO 2003/086414. La misma consiste en condensar, de acuerdo con condiciones de "Wittig" o "Wittig-Horner", un aldehído hidroxiaromático (o polihidroxiaromático) protegido, tal como 3,5-dihidroxibenzaldehído protegido, con una sal de fosfonio o un fosfonato, tal como bromuro de 4-hidroxibenciltrifenilfosfonio protegido.

- 30 Sin embargo, las reacciones de Wittig o Wittig-Horner dan generalmente como resultado una mezcla de isómeros de (E)- y (Z)-estilbeno que son difíciles de separar, lo cual requiere una etapa adicional a fin de convertir el isómero Z indeseable en el isómero E, sea con yodo catalítico, como se da a conocer en US 2004/00115020, o bien por reacción con un disulfuro de diarilo, como se describe en *Chem. Pharm. Bull.* (1992), 40 (10), 2842-2844). Esta etapa adicional da como resultado en tales casos la formación de subproductos, lo que requiere una etapa de purificación difícil que no es muy deseable industrialmente. La conversión del isómero Z en el isómero E puede lograrse por reacción del isómero Z con un complejo de paladio (II), como se describe en *J. Org. Chem.*, (2002), 67,

4627-4629. Sin embargo, la gran cantidad de dicho complejo a emplear [20% molar de $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$] hace que el proceso sea muy costoso.

- 5 Otra ruta convencional para obtención de resveratrol o piceatannol consiste en la obtención de un ácido α -fenilcinámico por la reacción de Perkin, como se da a conocer en WO 2000/69430 y *Tetrahedron*, 59, (2003), 3315-21, por reacción de un ácido hidroxil-(o polihidroxil)fenilacético (o un derivado éter/éster) con un aldehído hidroxil-(o polihidroxil)aromático (protegido o no protegido). La descarboxilación del derivado cinámico (Cu/quinolina a 260°C) da luego como resultado el derivado de estilbeno.

- 10 Sin embargo, la última reacción requiere condiciones severas (alta temperatura, contaminación del catalizador metálico) para la descarboxilación y da generalmente como resultado el isómero predominante (Z), lo que requiere una etapa adicional de isomerización.

Otra ruta para la síntesis de resveratrol y piceatannol utiliza reacciones de tipo Heck, tales como la condensación de 3,5-diacetoxiestireno con 4-acetoxibromobenceno, como se da a conocer en WO 2005/023740, o bien la condensación de 4-acetoxiestireno con cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, como se indica en WO 2001/60774, o bien de nuevo la condensación con cloruro de 3,5-diacetoxibenzoilo descrita en WO 2005/069998.

- 15 Sin embargo, estas reacciones requieren el uso de materiales de partida que son difíciles de obtener, tales como 3,5-diacetoxiestireno, así como catalizadores basados en sales de paladio que son caros y no muy estables en las condiciones de reacción requeridas, lo cual da como resultado rendimientos bajos y variables.

- 20 Con objeto de resolver las desventajas de las rutas de síntesis arriba mencionadas y reducir el coste de la producción de resveratrol y piceatannol, los inventores han desarrollado una alternativa para la síntesis de polihidroxiestilbenos.

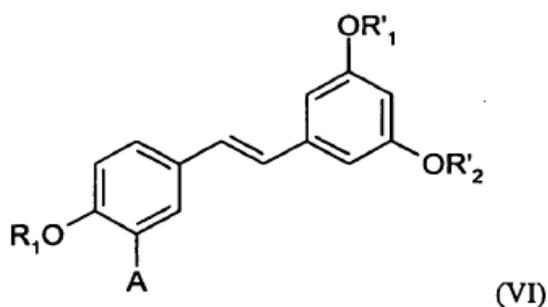
Esta nueva ruta consiste en obtener derivados de (E)-estilbeno a partir de derivados de 1,2-diariletanona.

Los derivados de (E)-estilbeno obtenidos son isómeros de tipo E que se desprotegen subsiguientemente para dar los productos de interés, tales como, por ejemplo, resveratrol o piceatannol.

- 25 Esta nueva ruta de síntesis presenta la ventaja, además de la dispensación de la etapa de separación de los isómeros E y Z que presentaba un problema en la técnica anterior, de utilizar, como materiales de partida, derivados de 1,2-diariletanona que pueden obtenerse a bajo coste a partir de sustancias reaccionantes tales como ácidos hidroxiaromáticos, opcionalmente eterificados, y ésteres hidroxiaromáticos.

La Figura 1 ilustra la nueva ruta para la síntesis de polihidroxiestilbenos dada a conocer en la presente solicitud de patente.

- 30 Un primer objeto de la presente solicitud es por tanto un proceso para la síntesis de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI)

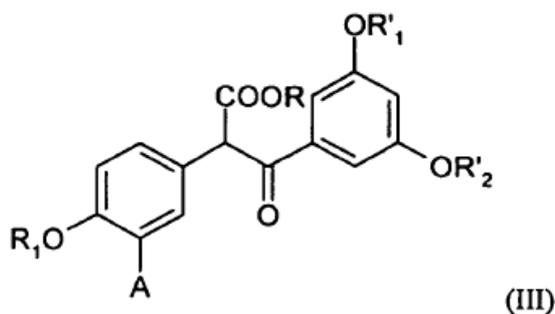


en la cual

A representa hidrógeno o un grupo OR_2 , y

- 35 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(\text{CH}_2)_n-$, con $n = 1$ a 3,

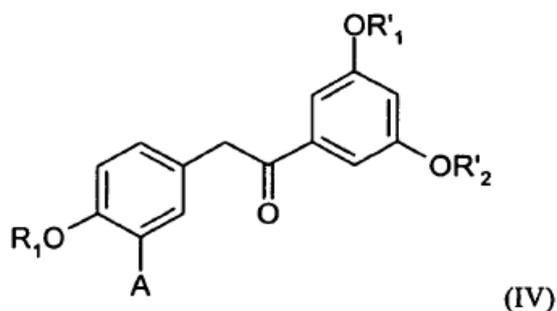
caracterizado porque un compuesto de fórmula (III)



se hace reaccionar como compuesto de síntesis intermedio ,

en la cual A, R₁, R₂, R'₁ y R'₂ son como se define arriba, R es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

5 a partir del cual se obtiene por descarboxilación un compuesto de fórmula (IV)



en la cual A, R₁, R₂, R'₁ y R'₂ son como se define, después de lo cual el compuesto de fórmula (IV)

- o bien se reduce a alcohol, después de lo cual el alcohol formado se deshidrata, o

10 - o bien se hace reaccionar con una arilsulfonilhidrazida, después de lo cual se hace reaccionar la arilsulfonilhidrazona así formada con una base,

para obtener el derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI) mencionado anteriormente.

15 En la presente invención y en lo que sigue, donde R₁, R₂, R'₁ y R'₂ representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, es, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo. Cuando R₁, R₂, R'₁ y R'₂ representan un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono, el mismo es por ejemplo un grupo bencilo, 1-feniletilo, naftilmetilo o 1-naftiletilo.

En la presente invención y en lo que sigue, en lo que respecta a los sustituyentes, el término "alcoxi" denota, por ejemplo, un radical metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

El radical halógeno significa Cl, Br, F o I.

20 Un aspecto preferido de la invención consiste en la síntesis de los derivados de (E)-estilbeno siguientes de fórmula (VI):

- (E)-trimetilresveratrol, en la cual A representa un átomo de hidrógeno, siendo R₁, R'₁ y R'₂ grupos metilo o

- (E)-tribencilresveratrol, en la cual A representa un átomo de hidrógeno, siendo R₁, R'₁ y R'₂ grupos bencilo,

para el propósito de obtención de resveratrol, y

25 - (E)-tetrametilpiceatannol, en la cual A representa -OCH₃, siendo R₁, R'₁ y R'₂ grupos metilo,

para el propósito de obtención de piceatannol.

Tales productos de fórmula (VI) se describen en la bibliografía.

Los compuestos intermedios de fórmula (IV), en la cual A representa hidrógeno y R₁, R'₁ y R'₂ representan cada uno un grupo bencilo o en la cual A representa un grupo -OCH₃ y R₁, R'₁ y R'₂ representan cada uno un grupo metilo o en la cual A representa hidrógeno, R'₁ y R'₂ representan un grupo metilo y R₁ representa un grupo isopropilo o en la cual A representa un grupo -OR₂, R'₁ y R'₂ representan un grupo metilo y R₁ y R₂ forman una cadena hidrocarbonada de estructura -(CH₂)_n- con n = 1, son productos nuevos.

5

Estos compuestos de fórmula (IV) están constituidos en particular por los siguientes:

- 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona (o 3,5,4'-tribencilóxidosoxibenzoína);
- 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona (3,5,3',4'-tetrametóxidosoxibenzoína);
- 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etanona, y

10

- 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenoedioxifenil)etanona

que se utilizan respectivamente en la fabricación de los derivados siguientes de fórmula (VI):

- (E)-tribencilresveratrol, que hace posible, durante la etapa descrita más adelante, obtener resveratrol;
- (E)-tetrametilpiceatannol, que hace posible, durante la etapa descrita más adelante, obtener piceatannol;
- (E)-3,5-dimetoxi-4'-isopropiloxi-estilbeno, y

15

- (E)-3,5-dimetoxi-3',4'-metileno-dioxi-estilbeno.

Otro aspecto preferido de la invención consiste en la síntesis de (E)-trimetilresveratrol (compuesto de fórmula (VI)) a partir del compuesto de fórmula (IV) 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona (o 3,5,4'-trimetóxidosoxibenzoína).

El compuesto de fórmula (IV) se utiliza de dos maneras diferentes para obtener el derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI) que constituye el corazón de la presente invención:

20

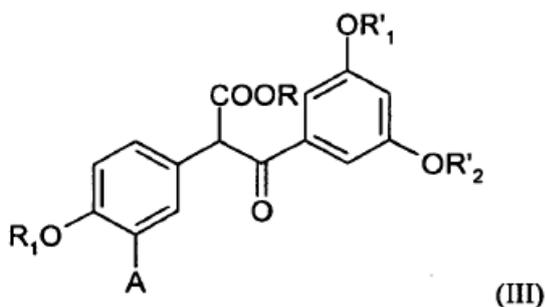
- o bien por reducción del compuesto de fórmula (IV) para dar un alcohol de fórmula (V) seguido por deshidratación del alcohol formado ();

- o por síntesis de compuestos de arilsulfonilhidrazona, por reacción del compuesto de fórmula (VI) con una arilsulfonilhidrazida, y por reacción posterior de las arilsulfonilhidrazonas formadas con una base (ruta B).

Síntesis de las 1,2-diariletanonas de fórmula (IV)

25

Las 1,2-diariletanonas de fórmula (IV) utilizadas en el proceso de acuerdo con la invención se obtienen preferiblemente por una reacción de descarboxilación partiendo de β-cetoésteres de fórmula (III)



en la cual

A representa hidrógeno o bien un grupo OR₂,

30

R₁, R₂, R'₁ y R'₂ representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo también posible que R₁ y R₂ formen una cadena hidrocarbonada de estructura -(CH₂)_n-, con n = 1 a 3,

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

En la presente invención y en lo que sigue, cuando R representa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

5 La reacción para la descarboxilación de los β -cetoésteres de fórmula (III) para dar cetonas de estructura (IV) puede llevarse a cabo en condiciones ácidas en presencia, por ejemplo, de pares ácido/disolvente, tales como los siguientes, ácido clorhídrico concentrado/ácido acético, ácido clorhídrico concentrado/etanol o ácido sulfúrico/ácido acético, o bien sin disolvente, en presencia de ácido o anhídrido bórico, como se indica en *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, 4ª edición, página 629.

10 Preferiblemente, la reacción de descarboxilación se lleva a cabo sin disolvente en presencia de 1 a 5 equivalentes de ácido bórico o de anhídrido bórico a una temperatura comprendida entre 100 y 180°C, más preferiblemente en presencia de 1 a 2 equivalentes de ácido bórico o más preferiblemente todavía con 1 equivalente de ácido bórico.

La presente invención proporciona, a este fin, nuevos compuestos de fórmula (III) en la cual R representa un grupo metilo, y

o bien A representa hidrógeno y los grupos R_1 , R'_1 y R'_2 representan grupos metilo o grupos bencilo,

15 o A representa un grupo $-OCH_3$ y los grupos R_1 , R'_1 y R'_2 representan cada uno un grupo metilo,

o A representa hidrógeno, R'_1 y R'_2 representan un grupo metilo y R_1 representa un grupo isopropilo,

o A representa un grupo $-OR_2$, R'_1 y R'_2 representan un grupo metilo y R_1 y R_2 forman una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$ con $n = 1$;

consistentes en particular en los compuestos siguientes:

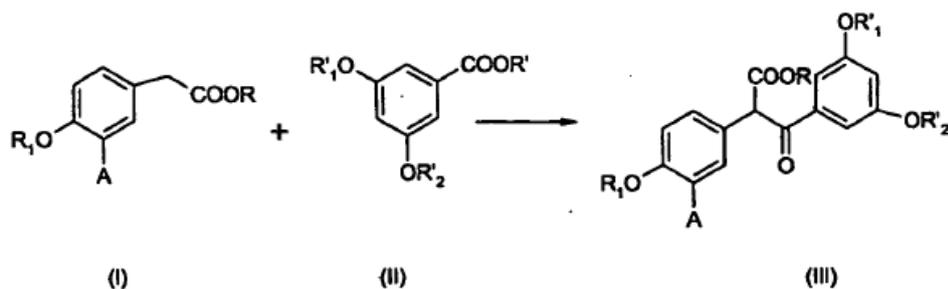
- 20 - 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropionato de metilo;
 - 3-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-3-oxopropionato de metilo;
 - 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de metilo;
 - 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-3-oxopropionato de metilo;
 - 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)-3-oxopropionato de metilo;

25 compuestos que hacen posible obtener respectivamente los compuestos de fórmula (IV) siguientes:

- 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona;
 - 1-(3,5-dibenzyloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona;
 - 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona;
 - 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etanona; y
 30 - 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etanona;

útiles respectivamente en la producción de (E)-trimetilresveratrol, (E)-tribencilresveratrol, (E)-tetrametilpiceatanol, (E)-3,5-dimetoxi-4'-isopropiloxi-estilbeno y (E)-3,5-dimetoxi-3',4'-metilenodioxo-estilbeno.

35 Los β -cetoésteres de fórmula (III) se pueden obtener, preferiblemente, por una reacción de condensación de tipo Claisen entre derivados éter/éster (I) y derivados éter/éster (II), tales como se describen por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, 4ª edición 491-493, como se indica a continuación:



En las fórmulas (I) y (II),

A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

5 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo también posible que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$ con $n = 1$ a 3, y

R y R' representan, con independencia uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En la presente invención, donde R' representa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

Esta reacción de condensación se lleva a cabo generalmente en presencia de una base fuerte a la temperatura de reflujo del medio de reacción con cantidades estequiométricas de derivados éter/éster (I) y (II).

15 Como ejemplos de base fuerte, puede hacerse mención de alcóxidos de metal alcalino, tales como etóxido de sodio, o hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio.

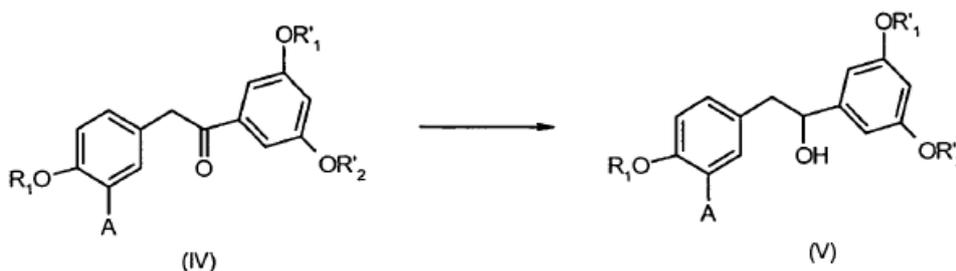
En condiciones preferidas de implementación del proceso arriba descrito, se emplean 2 a 5 equivalentes de base fuerte, particularmente 2 a 2,5 equivalentes.

20 Los éter/ésteres de partida (I) y (II) se pueden sintetizar a partir de los ácidos hidroxiaromáticos, ésteres hidroxiaromáticos o ácidos hidroxiaromáticos correspondientes eterificados por métodos conocidos, tales como se describen en *J. Med. Chem.*, 30(11), (1987), 2121-26; *Tetrahedron*, 59, (2003), 3315-22; *Chem. Lett.*, 11, (1999), 1193-94; *J. Am. Chem. Soc.*, 126(32), (2004), 9882-83. Estos materiales de partida son sustancias reaccionantes económicas que son fáciles de emplear para una persona experta en la técnica.

Como ejemplos de ácidos hidroxiaromáticos pueden citarse ácido 4-hidroxifenilacético, ácido resorcílico o ácido 3,4-dihidroxifenilacético.

25 **RUTA A para la síntesis de los compuestos de fórmula (VI)**

Esta ruta consiste en la reducción de las cetonas de fórmula (IV) arriba descrita a fin de obtener derivados de 1,2-diariletanol de fórmula (V) como se indica a continuación:



en la cual

30 A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo también posible que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3.

35 Las cetonas de fórmula (IV) pueden reducirse por aplicación o adaptación de los métodos descritos, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, 4ª Edición, páginas 910-918.

40 En condiciones preferidas del proceso arriba descrito, las cetonas de fórmula (IV) se reducen para dar alcoholes de fórmula (V) por la acción de un hidruro metálico, tal como $LiAlH_4$ o $NaBH_4$. Esta reducción se lleva a cabo generalmente utilizando de 0,25 a 3 equivalentes de hidruro metálico. Particularmente, puede utilizarse un equivalente de $NaBH_4$.

Alternativamente, para las cetonas de fórmula (IV) en las cuales A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 y R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3, la reducción puede llevarse a cabo por hidrogenación. En condiciones preferidas, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de catalizadores, tales como Pd/C, en un disolvente, tal como metanol o etanol, a una presión de hidrógeno del orden de 3×10^5 Pa (3 bar) a 50×10^5 Pa (50 bar), a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C .

Particularmente, dicha reacción de hidrogenación se lleva a cabo bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 5×10^5 Pa y 10×10^5 Pa, a la temperatura ambiente, en presencia de 5 a 20% en peso de Pd/C con respecto a la cetona de fórmula (IV).

Esta reacción hace posible en particular obtener los compuestos preferidos de fórmula (V) siguiente:

- 1- (3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol, y
- 1- (3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanol

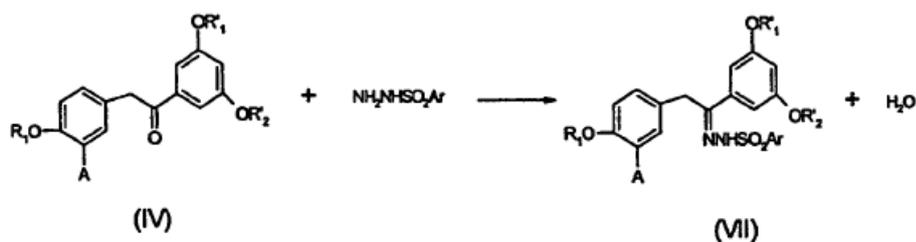
y más particularmente un nuevo compuesto de fórmula (V) en la cual A representa hidrógeno y R_1 , R'_1 y R'_2 representan un grupo bencilo, constituido en particular por 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanol. Este nuevo compuesto se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (IV) 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanol como se ha indicado arriba.

Una vez que se forman los alcoholes de estructura (V), los últimos se deshidratan en presencia de cantidades catalíticas de ácido fuerte, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido fosfórico.

Preferiblemente, la reacción de deshidratación se lleva a cabo en un disolvente aromático, tal como tolueno, a reflujo, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfónico de 1 a 20% molar con respecto al alcohol de fórmula (V) y más preferiblemente de 5 a 10 molar. El agua formada durante la reacción se elimina generalmente por destilación azeotrópica. Los derivados de (E)-estilbeno de estructura (VI) de la invención se obtienen de acuerdo con este procedimiento.

25 RUTA B para la síntesis de los compuestos de fórmula (VI)

Esta otra ruta consiste, en un primer paso, en sintetizar compuestos de arilsulfonilhidrazona de fórmula (VII) por reacción del compuesto de fórmula (IV) con una arilsulfonilhidrazida, como se indica en el esquema siguiente:

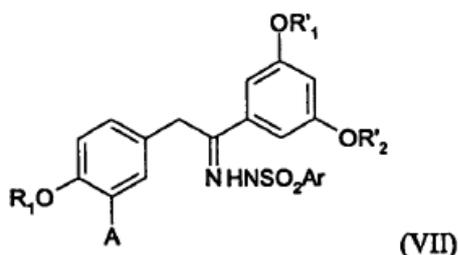


Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, o en un disolvente aromático, tal como tolueno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, en caso necesario.

Los compuestos de arilsulfonilhidrazida son conocidos por la bibliografía o están disponibles comercialmente. A modo de ejemplos, puede hacerse mención de fenilsulfonilhidrazida y p-toluenosulfonilhidrazida, vendidas por Aldrich.

En condiciones preferidas, esta reacción se lleva a cabo a reflujo en etanol o tolueno utilizando un exceso de arilsulfonilhidrazida comprendido entre 1,1 y 1,5 equivalentes. Se prefiere p-toluenosulfonilhidrazida.

Los compuestos de fórmula (VII)



así sintetizados se caracterizan porque:

Ar representa un grupo fenilo u o-, m- o p-tolilo,

A representa hidrógeno o bien un grupo OR₂,

- 5 R₁, R₂, R'₁ y R'₂ representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo también posible que R₁ y R₂ formen una cadena hidrocarbonada de estructura -(CH₂)_n- con n = 1 a 3.

En particular, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (VII), caracterizados porque:

- 10 Ar representa un grupo p-tolilo, y
- o bien A representa hidrógeno y la totalidad de los tres grupos R₁, R'₁ y R'₂ representan grupos metilo o grupos bencilo,
- o A representa un grupo -OCH₃ y los grupos R₁, R'₁ y R'₂ representan cada uno un grupo metilo,
- o A representa hidrógeno, R'₁ y R'₂ representan un grupo metilo y R₁ representa un grupo isopropilo,
- 15 o A representa un grupo -OR₂, R'₁ y R'₂ representan un grupo metilo y R₁ y R₂ forman una cadena hidrocarbonada de estructura -(CH₂)_n- con n = 1.

Estos nuevos compuestos están constituidos en particular por los siguientes:

- N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina,
- N-[1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina y,

20 - N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina;

compuestos que son particularmente útiles en la obtención de resveratrol de acuerdo con la invención, y

 - N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina y,
 - N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina;

que son particularmente útiles para la obtención de piceatannol de acuerdo con la invención.

- 25 De acuerdo con el proceso de la invención, en un segundo paso, las arilsulfonilhidrazonas de estructura (VII) se hacen reaccionar en condiciones de "Shapiro" o "Bamford-Stevens" por aplicación o adaptación de los métodos descritos, por ejemplo, en Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, John Wiley & Sons, 4ª edición, páginas 1019-1021.

- 30 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente en presencia de una base y en presencia de cantidades catalíticas de catalizador de transferencia de fase o de agente tensioactivo, si son necesarios éstos.

En condiciones preferidas de implementación del proceso arriba descrito, se hace uso de un exceso de base fuerte de entre 2 a 3 equivalentes, tal como derivados de litio, por ejemplo metil-litio, etil-litio, butil-litio o diisopropilamido de litio, en disolventes no hidroxilados, tales como dietil-éter, isopropil-éter, metil-terc-butil-éter, THF o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C.

- 35 En otras condiciones preferidas, se hace uso de al menos un equivalente de base fuerte, más preferiblemente de un exceso de base fuerte comprendido entre 2 y 5 equivalentes, tales como alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o amiduro de sodio, o hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, o bases alcalinas, tales como hidróxido de sodio o potasio, o carbonato de sodio o

potasio, a la temperatura de reflujo del medio de reacción, en disolventes hidroxilados o no hidroxilados, preferiblemente disolventes no hidroxilados, que tienen un punto de ebullición de al menos 90°C, con preferencia al menos 100°C, tales como disolventes aromáticos, por ejemplo tolueno, xilenos, mesitileno, etilbenceno o clorobenceno, dioxano o etilenglicol, o en glicoléteres con un punto de ebullición de al menos 100°C.

- 5 A fin de favorecer la disolución de las bases en el medio de reacción, puede hacerse uso de catalizadores de transferencia de fase, tales como sales de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de trietilbencilamonio, o poliglicoléteres, por ejemplo Triton X100®.

- 10 En otras condiciones preferidas adicionales, la reacción se lleva a cabo en un disolvente no hidroxilado que tiene un punto de ebullición de al menos 100°C a la temperatura de reflujo del medio de reacción, en presencia de 2,1 a 2,2 equivalentes de terc-butóxido de potasio y en presencia de 1 a 10% molar de Triton X100® con respecto a la arilsulfonilhidrazona de fórmula (VII).

Se obtienen así los derivados de (E)-estilbeno de fórmula (VI) como se define arriba, y pueden convertirse en polihidroxiestilbenos como se describe más adelante.

En particular, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque:

- 15 A representa hidrógeno, R¹ y R² representan un grupo metilo y R₁ representa un grupo isopropilo.

Este nuevo compuesto consiste en el siguiente:

- (E)-3,5-dimetoxi-4'-isopropiloxi-estilbeno.

Un aspecto particularmente preferido de la invención consiste en la síntesis de (E)-trimetilresveratrol, (E)-tribencilresveratrol y (E)-tetrametilpiceatannol a partir de los compuestos de fórmula (VII) como se describe arriba.

- 20 **Preparación de los polihidroxiestilbenos (resveratrol y piceatannol) a partir de los derivados de (E)-estilbeno de fórmula (VI)**

Los derivados de (E)-estilbeno de fórmula (VI) se pueden desproteger por procesos conocidos en la bibliografía. Esta desprotección puede llevarse a cabo por aplicación o adaptación de los métodos descritos, por ejemplo, en WO 2003/086414, WO 2001/060774, EP 1 466 884 o Tetrahedron, 59 {18}, (2003), 3315-3321.

- 25 En condiciones de procesamiento preferidas, se hace uso de 3 a 10 equivalentes molares de tribromuro de boro a una temperatura comprendida entre -30°C y la temperatura ambiente.

Los derivados de (E)-hidroxiestilbeno de fórmula (VIII), por ejemplo en la forma de resveratrol (B representa H), se obtienen así de acuerdo con el esquema indicado a continuación:



- 30 De acuerdo con este método, es posible, según el proceso de la invención, obtener resveratrol y piceatannol a partir de los compuestos de fórmula (IV) y más particularmente a partir de los compuestos de fórmula (VII), arriba definidos.

El propósito de los ejemplos que siguen es completar la presente descripción sin introducir una limitación a la invención.

- 35 **Ejemplo 1**

Síntesis de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropionato de metilo:

- 24,1 g de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,601 moles), que se lavan dos veces con 60 ml de ciclohexano y 60 ml de THF, se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 1000 ml de capacidad. Se introduce luego una solución de 48,2 g de 3,5-dimetoxibenzoato de metilo (0,243 moles) en 100 ml de THF a la temperatura ambiente. La mixtura se lleva a reflujo y se añade una solución de 43,8 g de p-metoxifenilacetato de metilo (0,243 moles) disuelto en 60 ml de THF, durante 10 horas. La mixtura se mantiene a temperatura de reflujo

durante 5 horas. Se enfría la misma a una temperatura de 0-5°C y se añade una solución de ácido acético (38,0 g, es decir 0,633 moles) en 100 ml de THF durante media hora a esta temperatura. A continuación, se añaden a la temperatura ambiente 150 ml de agua y se separa el THF por destilación. El medio se extrae con 500 ml de metil-terc-butil-éter (MTBE) y la fase orgánica se lava con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se lava con 50 ml de agua y se concentra en un evaporador rotativo para recuperar 74,4 g de β-cetoéster bruto en la forma de un aceite amarillo, es decir un rendimiento bruto de 89%.

Se añaden 200 ml de metanol a 60 g de este β-cetoéster bruto y esta mixtura se mantiene a la temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Subsiguientemente, el precipitado obtenido se separa por filtración y la operación se repite con 150 ml de metanol. Se recuperan 24,7 g de sólido blanco.

10 Se recogen 5 g de este precipitado en 50 ml de MTBE llevado a reflujo, se deja volver la temperatura a la temperatura ambiente y se separa por filtración un material insoluble (0,5 g). El filtrado se concentra a sequedad y el precipitado obtenido se resuspende en 20 ml de metanol llevado a reflujo. Después de volver a la temperatura ambiente, el precipitado que se ha formado se separa por filtración y se lava en el filtro con 5 ml de metanol. Se recuperan así 3,6 g de un sólido blanco, sólido que exhibe un punto de fusión de 76°C.

15 NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,75 s (3H); δ 3,8 s (9H); δ 5,5 s (1H); δ 6,6 t (1H); δ 6,9 d (2H); δ 7,1 d (2H); δ 7,35 d (2H);

C13 (Dept 135): δ 52,5 (COOCH₃); δ 55,07 y 55,37 (OCH₃); δ 59,49 (CH); δ 105,65 (CH arom.); δ 106,60; 114,20; 130,45 (CH arom).

Ejemplo 2

20 *Síntesis de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-3-oxopropionato de metilo*

18,9 g de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,47 moles), que se lavó dos veces con 50 ml de ciclohexano y luego con 100 ml de THF, se introducen en un matraz de fondo redondo de 1000 ml y se introducen luego 65,7 g de 3,5-dibenciloxibenzoato de metilo (0,189 moles) en 100 ml de THF. El medio se lleva a reflujo y se añade una solución de 48,3 g de 4-benciloxifenilacetato de metilo (0,189 mmoles) en 120 ml de THF durante 10 horas. La mixtura se mantiene a reflujo durante 4 horas y se enfría luego a 0-5°C, después de lo cual se añade a esta temperatura una solución de 29,4 g de ácido acético (0,49 moles) en 240 ml de THF. Se añaden luego 360 ml de agua y el THF se destila a presión atmosférica. Se añaden 360 ml de MTBE, se lleva a cabo una separación por decantación y la fase orgánica se recupera y se lava con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentra en un evaporador rotativo dando como resultado 106,5 g de β-cetoéster en forma de un aceite amarillo viscoso, es decir un rendimiento bruto de 98%.

1 g de este producto, eluido en una columna de sílice (acetato de etilo/heptano 20/80), da como resultado la recuperación de 0,5 g de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-3-oxopropionato de metilo en forma de un aceite viscoso amarillo claro.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

35 Protón: δ 3,75 s (3H); δ 5,05 s (6H); δ 5,48 s (1H); δ 6,78 t (1H); δ 6,95 d (2H); δ 7,15 d (2H); δ 7,28 d (2H).

C13: δ 52,8 (COOCH₃); δ 59,6 (CH); 70,1 y 70,4 (CH₂OPh); δ 107-160 (CH arom.); δ 169,6 (C=O).

Ejemplo 3

Síntesis de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de metilo:

40 Se introducen 23,8 g de NaH al 60% en aceite mineral (0,59 moles) en un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad y se lavan en el matraz de fondo redondo dos veces con 60 ml de ciclohexano, añadiéndose luego 46,7 g de 3,5-metoxibenzoato de metilo (0,238 moles) disueltos en 200 ml de THF. La mixtura se lleva a reflujo y se añaden 50 ml de 3,4-dimetoxifenilacetato de metilo (0,238 moles) disueltos en 120 ml de THF durante 10 horas. La mixtura se mantiene a reflujo durante 2 horas y se enfría a 0-5°C, después de lo cual se añaden gota a gota a esta temperatura 37,1 g (0,61 moles) de ácido acético diluido en 120 ml de THF. Se añaden luego 300 ml de agua y se separa el THF por destilación. La mixtura se lleva de nuevo a la temperatura ambiente y se extrae con 400 ml de MTBE, después de lo cual se lava la fase orgánica con 100 ml de agua y se concentra el medio para recuperar 92,9 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto en forma de un aceite amarillo viscoso.

50 NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,75 s (3H); δ 3,80 s (6H); δ 3,95 s (3H); δ 3,98 s (3H); δ 5,5 (1H); δ 6,5-7,3 m (6H)

C13: δ 52,5 (COOCH₃); δ 56,46 y 56,53 (OCH₃); δ 59,88 (CH); δ 99,67; 106,24; 111,50; 112,02; 121,02; 125,98; 146,48; 148,72; 149,29; 159,27 (CH arom.); δ 167,89 (C=O); δ 198,97 (COOCH₃).

Ejemplo 4

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona:

- 5 26,7 g de ácido bórico (0,43 moles) y 74,4 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto (0,216 moles) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 se introducen en un matraz de fondo redondo equipado con una cabeza de destilación. Se lleva a cabo calentamiento, elevándose la temperatura gradualmente hasta 100°C durante 1 hora, 120°C durante 1 hora, 140°C durante 1 hora y luego 160°C durante 4 horas mientras se separan por destilación productos ligeros. La mezcla se enfría a 80°C, se añaden 250 ml de agua y luego 200 ml de tolueno, se mantiene la mezcla en agitación a 60°C durante 1 hora, se lleva a cabo luego separación por decantación y se recupera la fase de tolueno, se lava con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se concentra en un evaporador rotativo. El producto aceitoso bruto obtenido se recoge en 200 ml de MTBE para precipitar el producto, que se separa por filtración y se seca. Así, después del secado, se obtienen 33,6 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona en forma de un sólido de color blanco cremoso, es decir, un rendimiento de 54,4% con respecto al β -cetoéster bruto de partida. P.f.: 93-4°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,5 s (3H); δ 3,6 ppm s (6H); δ 4,2 s (2H); δ 6,62 t (1H); δ 6,85 d (2H); δ 7,15 d (2H); δ 7,18 d (2H)

C13 (Dept 135): δ 44,6 (CH₂); δ 55,1 y 55,4 (OCH₃); δ 105,2; 106,3; 114; 130,2 (CH arom.),

Ejemplo 5

- 20 *Síntesis de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona:*

34,8 g de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (0,0608 moles) y 7,51 g de ácido bórico (0,121 moles) se introducen en un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad. El medio se lleva a 100°C durante 1 hora, 120°C durante 1 hora, 140°C durante 1 hora y luego 150-175°C durante 5 horas, mientras se separan por destilación productos ligeros. La mezcla se enfría a 60°C y se añade una solución acuosa de 8,5 g de pelets de hidróxido de sodio disueltos en 175 ml de agua. La mezcla se lleva luego a reflujo durante 3 horas y se lleva de nuevo a 60°C, se añaden 250 ml de tolueno, se lleva a cabo separación por decantación, se recupera la fase orgánica y se lava con 75 ml de agua, después de lo cual se concentra la fase de tolueno en un evaporador rotativo. Se recuperan 19,4 g de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona bruta.

- 30 Se llevan a reflujo 15 g de este producto bruto en 140 ml de metanol y la mezcla se enfría y se mantiene a 20-25°C durante 1 hora. El precipitado obtenido se separa por filtración, se resuspende luego en 75 ml de metanol, se filtra y se seca a 40°C para dar como resultado 7 g de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona en forma de un sólido blanco, cuyo punto de fusión es 87°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

- 35 Protón: δ 4,15 s (1H); δ 5,05 s (2H); δ 5,1 s (4H); δ 6,8 t (1H); δ 6,95 d (2H); δ 7,2 d (2H); δ 7,75 d (2H); δ 7,45 pico ancho (15H)

C13: δ 44,5 (CH₂); δ 69,9 (O-CH₂-Ph); δ 70,2 (O-CH₂-Ph); δ 106,9-159,9 (CH arom.); δ 197,3 (C=O).

Ejemplo 6

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona:

- 40 90,9 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 y 30 g de ácido bórico se introducen en un matraz de 3 bocas con fondo redondo de 250 ml de capacidad. La mezcla se calienta con agitación a 100°C durante 1 hora, 120°C durante 1 hora, 140°C durante 1 hora y finalmente 160°C durante 4 horas, mientras se separan por destilación productos ligeros. La mezcla se enfría a aproximadamente 60°C, se añaden luego gota a gota 226 g de una solución de hidróxido de sodio al 15% y la mezcla se mantiene a reflujo durante 2 horas con agitación. El medio de reacción se extrae a temperatura ambiente con 350 ml de tolueno, que se lava con 100 ml de agua. La fase orgánica se concentra para recuperar 51,70 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona en forma de un aceite de color pardo oscuro.

- 50 Se purifica 1 g de cetona b partir de 25 ml de heptano, retirándose el aceite denso insoluble, separándose después de ello por filtración el precipitado que aparece en la solución heptánica después de reposo durante una noche. Se obtienen 0,17 g de cetona purificada, con p.f. 66°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,8 s (6H); δ 3,85 s (6H); δ 4,2 s (2H); δ 6,6-7,7 multiplete (6H),

C13: δ 45,25 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); δ 55,59; 55,91 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); δ 105,35; 106,64; 111,56; 112,57; 121,62; 127,04; 138,56; 148,08; 149,12; 161,03 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.); δ 197,56 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$).

Ejemplo 7

5 *Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol:*

160 ml de metanol, 32,6 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona recristalizada preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 (114 milimoles) y 3,25 g de Pd/C al 5% de JM tipo 87L se introducen en un reactor de hidrogenación y se introduce hidrógeno a una presión de 5 a 6 bar a la temperatura ambiente durante 10 horas. El catalizador se separa por filtración a 40°C y la temperatura se lleva de nuevo a la temperatura ambiente a fin de recuperar 29 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol, es decir un rendimiento de 88,4% con respecto a la cetona de partida, que exhibe un punto de fusión de 101-102°C.

NMR (CDCl_3) 200 MHz

Protón: δ 2,9 m (2H); δ 3,8 s (9H); δ q (1H); δ entre 6,3 y 7,2 m (7H);

C13 (Dept 135): δ 44,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) δ 55,2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); δ 75,2 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$); δ 99,9; 103,7; 113,8; 130,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.).

15 **Ejemplo 8**

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol:

5 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona precipitada (1,74 milimoles) preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 se introducen en 75 ml de metanol y 62,5 ml de THF en un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 250 ml de capacidad. Se añaden 0,78 g de borohidruro de sodio (1,1 eq.) a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. El medio de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora y se concentra y el residuo se recoge en 50 ml de una mixtura agua/metanol (50/50 en volumen). El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava en el filtro con 25 ml de agua/metanol (50/50 en volumen). Se recuperan 5 g de un precipitado blanco, precipitado que, por NMR, corresponde al 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol esperado, es decir un rendimiento virtualmente cuantitativo.

25 **Ejemplo 9**

Síntesis de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanol:

2 g (3,9 milimoles) de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona recristalizada preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 se introducen en un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad y se disuelven en 30 ml de metanol y 25 ml de THF. Se añaden aproximadamente 0,147 g de borohidruro de sodio en pequeñas fracciones a la temperatura ambiente durante 1 hora. El medio se mantiene en agitación durante 1 hora y se concentra, se añaden 30 ml de agua y el medio se extrae con 60 ml de MTBE. La fase de MTBE se concentra para producir 2 g de un aceite amarillo claro que cristaliza a lo largo del tiempo. Se añaden a este producto 5 ml de metanol, se mantiene la mixtura en agitación durante 1 hora y después de ello se separa por filtración el precipitado blanco obtenido. Después de secado a vacío a 35°C, se recuperan 1,3 g de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanol en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 80-81°C, es decir un rendimiento de 65°C con respecto a la cetona de partida.

NMR (CDCl_3) 200 MHz

Protón: δ 2 d (1H); δ 2,95 multiplete (2H); δ 4,8 multiplete (1H); δ 5,05 s (4H); δ 5,1 s (2H); δ 6,05 t (1H); δ 6,15 d(2H); δ 6,95 d (2H); δ 7,15 d (2H); δ 7,2-7,6 pico ancho (15H),

40 C13: δ 44,88 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); δ 69,92 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); δ 75,2 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$); δ 101,17; 104,98; 114,78; 127,31; 127,80; 128,44; 130,11; 130,40; 136,97; 146,36; 157,54; 159,86 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ arom.),

Ejemplo 10

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanol:

45 0,16 g (0,5 milimoles) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona sintetizada y purificada a partir de heptano de acuerdo con el Ejemplo 6 se disuelven en 5 ml de metanol y se añaden 0,02 g de borohidruro de sodio a la temperatura ambiente con agitación. El medio se mantiene en agitación durante 1 hora y se concentra a sequedad, se añaden 5 ml de agua y el medio de reacción se extrae con 10 ml de MTBE. La fase orgánica se lava con 5 ml de agua y se concentra para dar como resultado 0,16 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanol en la forma de un aceite incoloro, es decir un rendimiento cuantitativo.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 2,95 multiplete (2H); δ 3,75 s (6H); δ 3,85 s (3H); δ 3,97 s (3H); δ 4,8 multiplete (1H); δ 6,35-7,28 pico ancho no resuelto (6H),

C13: δ 44,51 (C_H2); δ 54,34; 54,78; 54,88 (O_CH₃); δ 74,29 (C_H-OH); δ 98,51; 102,80; 110,22; 111,69; 120,49;

5 129,35; 145,42; 146,81; 147,83; 159,81 (C_H arom.).

Ejemplo 11

Síntesis de: (E)-trimetilresveratrol

2 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol preparado de acuerdo con el Ejemplo 7 o el Ejemplo 8 (6,9 milimoles) y 0,019 g de ácido p-toluenosulfónico (PTSA) monohidratado (6% molar) se introducen en 200 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas y 30 minutos mientras se elimina el agua por destilación azeotrópica. La mezcla se lleva de nuevo a la temperatura ambiente, se añaden 30 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se lleva a cabo el lavado con 30 ml de agua y la fase de tolueno se concentra para producir 1,95 g de un aceite amarillo. Este aceite se recoge en 3,8 ml de metanol y la mezcla se lleva a reflujo y se deja volver a la temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava en el filtro con 1 ml de metanol. Se recuperan 1,31 g de precipitado pardo claro, precipitado que tiene un punto de fusión de 55-57°C y corresponde, por NMR, a (E)-trimetilresveratrol, es decir un rendimiento de 70%.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,83 s (9H); δ 6,40 t (1H); δ 6,68 d (2H); δ 6,9 d (1H); δ 6,92 d (2H); δ 7,10 d (1H); δ 7,48 d (2H)

20 C13: δ 55,32; 55,37 (O_CH₃); δ 99,73; 104,49; 114,27; (C_H arom.); 126,68; 128,84 (etileno, C_H); δ 127,97; 130,04; 139,84; 159,54; 161,13 (C_H arom.).

Ejemplo 12

Síntesis de: (E)-tribencilresveratrol

2 g de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanol (3,9 milimoles) preparado de acuerdo con el Ejemplo 9 y 0,04 g de PTSA monohidratado en 200 ml de tolueno (6% molar) se introducen en un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas mientras se elimina el agua por destilación azeotrópica. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se lleva a cabo un lavado con 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con 10 ml de agua, y la fase de tolueno se concentra para producir 1,95 g de un sólido de color blanco cremoso. Este sólido se recoge en 8 ml de MTBE y la mezcla se mantiene agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con 2 ml de MTBE. Se obtienen 0,99 g de un aceite pardo, aceite que cristaliza a lo largo del tiempo. El producto se recoge a la temperatura ambiente en 4 ml de MTBE. El producto obtenido se separa por filtración y se lava en el filtro con una pequeña cantidad de MTBE dando como resultado 0,42 g de un precipitado blanco, ligeramente cremoso, de 3,5,4'-tribencilresveratrol con un punto de fusión de 117-118°C, cuyo espectro NMR corresponde al de (E)-tribencilresveratrol.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 5,12 (6H); δ 6,63 t (1H); δ 6,83 d (2H); δ 6,95 d (1H); δ 7,02 d (1H); δ 7,1 d (1H); δ 7,3-7,6 pico ancho no resuelto (16H)

C13: δ 70,16; 70,24 (O-C_H2); δ 101,40; 105,78; 115,24 (C_H arom.); δ 126,77 (etileno, C_H); δ 127,63; 128,00;

40 128,96 (C_H arom.); δ 130,29 (etileno, CH); δ 137,03; 139,90; 158,76; 160,31 (C_H arom.).

Ejemplo 13

Síntesis de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina:

105,7 g (0,37 moles) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanol precipitada preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 y 75,6 g (0,407 moles) de p-toluenosulfonilhidrazida se introducen en 950 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 2 litros con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 8 horas y se enfría a la temperatura ambiente, después de lo cual el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava en el filtro con una pequeña cantidad de etanol. Se obtienen 133,6 g de p-tosilhidrazona (80% de rendimiento) en la forma de un precipitado ligeramente cremoso. El producto se resuspende en 400 ml y luego 860 ml de MTBE para dar como resultado 123,6 g de un precipitado blanco de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina, es decir un rendimiento de 74% con respecto a la cetona de partida, que exhibe un punto de fusión de 120-121°C.

NMR (CDCl₃) 100 MHz

Protón: δ 2,4 s (3H); δ 3,8 s (9H); δ 2,4 s (3H); δ 3,9 s (2H); δ 2,4 s (3H); δ 6,4-7,8 m (11H)

C13: δ 21,4 (CH₃); δ 32,5 (CH₂); δ 55,04 y 55,23 (OCH₃); δ 143,9 (C=N); δ 100,3 y 161,4 (CH).

Ejemplo 14

5 *Síntesis de N-[1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina:*

5 g de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 (9,7 milimoles) 2,35 g de p-toluenosulfonilhidrazida (12,6 milimoles) en 25 ml de etanol y 20 gotas de ácido clorhídrico al 35% se introducen en un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad con 3 bocas. El medio de reacción se lleva a reflujo durante 3 horas y se concentra, recogiendo el residuo en 50 ml de MTBE a la temperatura ambiente durante 1 hora con agitación, después de lo cual el precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con una pequeña cantidad de MTBE. Se obtienen 5,1 g de N-[1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina en la forma de un precipitado blanco, es decir un rendimiento de 77% con respecto a la cetona de partida, que exhibe un punto de fusión de 147°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

15 Protón: δ 2,4 s (3H); δ 3,85 s (2H); δ 2,4 s (3H); δ 5,0 s (4H); δ 5,05 s (2H); δ 2,4 s (3H); δ 6,5-7,7 m (26H)
C13: δ 21,4 (CH₃); δ 32,5 (CH₂); δ 55,04 y 69,9 (OCH₂Ph); δ 143,8 (C=N); δ 100,3-159,8 (CH arom.).

Ejemplo 15

Síntesis de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina:

5 g (15,8 milimoles) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona bruta preparada de acuerdo con el Ejemplo 6 y 3,24 g de p-toluenosulfonilhidrazida (17,4 milimoles) se introducen en 33 ml de etanol absoluto en un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas, se lleva de nuevo la temperatura a la temperatura ambiente y la mezcla se deja en agitación durante 2 horas. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava luego en el filtro con 5 ml de etanol. Se obtienen 5,25 g de precipitado, precipitado que se recoge en 50 ml de MTBE, se lleva a reflujo durante 2 horas, se filtra después de volver a la temperatura ambiente y se lava luego en el filtro con 10 ml de MTBE. Se recuperan 5 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina en forma de un sólido blanco, ligeramente pardo, es decir un rendimiento de 65,4% con respecto a la cetona bruta de partida, que exhibe un punto de fusión de 132-133°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 2,5 s (3H); δ 3,6 s (3H); δ 3,75 s (6H); δ 3,8 s (3H); δ 3,85 s (2H); δ 6,4-7,8 m (10H)

30 C13: δ 21,95 (CH₃); δ 33,67 (CH₂); δ 55,80; 56,31; 56,41 (OCH₃); δ 102,04; 105,21; 110,97; 112,08; 120,12; 126,16; 128,33; 135,63; 139,62; 129,95 (CH arom.); δ 144,43 (C=N); δ 148,74; 150,06; 154,03; 161,16 (CH arom.).

Ejemplo 16

Síntesis de (E)-trimetilresveratrol:

35 50 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina preparada de acuerdo con el Ejemplo 13 (0,110 moles) y 27,16 g de terc-butóxido de potasio (0,242 moles) en 1 l de tolueno que comprende 2,5 g de Triton X100® se introducen en un matraz con fondo redondo de 3 bocas y 2 litros de capacidad. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas, se lleva a cabo enfriamiento a la temperatura ambiente, se añade 1 l de agua, se realiza separación por decantación y se recupera la fase orgánica. La fase acuosa se extrae de nuevo con 0,4 litros de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se concentran en un evaporador rotativo para dar como resultado 29,6 g de producto bruto en la forma de un sólido amarillo. Este producto se recoge en 90 ml de etanol a la temperatura ambiente durante una noche con agitación, dando como resultado 17,4 g de 3,5,4'-trimetilresveratrol en forma de un líquido ligeramente anaranjado. El producto se recristaliza en 34 ml de metanol y se filtra a 0-5°C para dar como resultado 16,6 g de (E)-trimetilresveratrol en forma de un sólido blanco, es decir un rendimiento de 58% con respecto a la hidrazona de partida, que exhibe un punto de fusión de 56-57°C.

45 NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,83 s (9H); δ 6,40 t (1H); δ 6,68 d (2H); δ 6,9 d (1H); δ 6,92 d (2H); δ 7,10 d (1H); δ 7,48 d (2H)

C13: δ 55,32; 55,37 (OCH₃); δ 99,73; 104,49; 114,27 (CH arom.); 126,68; 128,84 (CH etilénico); δ 127,97; 130,04; 139,84; 159,54; 161,13 (CH arom.).

Ejemplo 17*Síntesis de (E)-trimetilresveratrol:*

Se lleva a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 16 sobre 2,5 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina en 12,5 ml de tolueno en presencia de 1,36 g de terc-butóxido de potasio y de 0,125 g de Triton X100®, dando como resultado 1,47 g de 3,5,4'-trimetilresveratrol bruto, que se cristaliza en 5 ml de metanol dando como resultado 0,91 g de (E)-trimetilresveratrol en forma de un sólido blanco, es decir un rendimiento de 63,6% con respecto a la hidrazona de partida.

Ejemplo 18*Síntesis de (E)-tribencilresveratrol:*

28 g de N-[1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina (41 mmol) preparada como en el Ejemplo 14 y 10,1 g de terc-butóxido de potasio (100 mmol) en 560 ml de tolueno que comprende 1,4 g de Triton X100® se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas y 2 litros de capacidad. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas, se lleva de nuevo la temperatura a la temperatura ambiente, se añaden 560 ml de agua y la fase orgánica se separa por decantación. La fase acuosa se extrae de nuevo con 400 ml de tolueno. Las fases toluénicas combinadas se lavan y se concentran para dar como resultado 21,8 g de producto bruto en forma de un precipitado amarillo que se recoge en 70 ml de MTBE, se filtra y se lava en el filtro con MTBE dando como resultado 11,9 g de (E)-tribencilresveratrol que exhibe un punto de fusión de 118°C, es decir un rendimiento de 58% con respecto a la hidrazona de partida.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 5,12 (6H); δ 6,63 t (1H); δ 6,83 d (2H); δ 6,95 d (1H); δ 7,02 d (1H); δ 7,1 d (1H); δ 7,3-7,6 pico ancho no resuelto (16H)

C13: δ 70,16 y 70,24 (O-CH₂); δ 101,40; 105,78; 115,24 (CH arom.); δ 126,77 (CH etilénico); δ 127,63; 128,00; 128,96 (CH arom.); δ 130,29 (CH etilénico); δ 137,03; 139,90; 158,76; 160,31 (CH arom.),

Ejemplo 19*Síntesis de (E)-tribencilresveratrol:*

1,46 g de N-[1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-(4-benciloxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina (2,1 mmol) preparada como en el Ejemplo 14 y 0,28 g de hidróxido de potasio (85%) en pelets en 30 ml de tolueno que comprende 0,07 g de Triton X100® se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 100 ml de capacidad. La mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas. Se añaden 30 ml de agua a la temperatura ambiente, se lleva a cabo separación por decantación y la fase toluénica se recupera y se lava con 15 ml de agua. La fase toluénica se concentra, dando como resultado 1 g de sólido en forma de un precipitado amarillo, precipitado que se recoge en 4 ml de MTBE dando como resultado, después de filtración, 0,8 g de (E)-tribencilresveratrol, es decir un rendimiento de 76% con respecto a la hidrazona de partida.

Ejemplo 20*Síntesis de (E)-tetrametilpiceatanol:*

2,6 g (5,0 milimoles) de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina preparada de acuerdo con el Ejemplo 15, 1,24 g (11,4 milimoles) de terc-butóxido de potasio y 0,13 g de Triton X100® se introducen en 25 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas. La temperatura se lleva de nuevo a aproximadamente 90°C, se añaden gota a gota 15 ml de agua, se separa el medio por decantación a aproximadamente 60°C, se lava la fase orgánica con 15 ml de agua, y se concentra la fase orgánica en un evaporador rotativo para recuperar 1,55 g de un aceite ligeramente pardo. Este aceite se recoge en 10 ml de metanol. La temperatura se lleva de nuevo a la temperatura ambiente y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con 3 ml de metanol. Se recuperan 1,03 g de (E)-tetrametilpiceatanol en la forma de un precipitado de color blanco cremoso claro, es decir un rendimiento de 68,6% con respecto a la hidrazona de partida, que exhibe un punto de fusión de 68°C.

NMR (CDCl₃) 200 MHz

Protón: δ 3,8 s (6H); δ 3,88 s (3H); δ 3,92 s (3H); δ 6,40 t (1H); δ 6,68 d (2H); 6,85 d (1H); δ 6,95 d (1H); δ 6,98-7,12 m (3H).

C13 (Dept 135): δ 55,38 y 55,97 (OCH₃); δ 99,75; 104,40; 108,84; 120,08 (CH arom.); δ 126,81; 129,03 (CH etilénico)

Ejemplo 21*Síntesis de (E)-tetrametilpiceatannol:*

2 g (3,86 mmol) de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina preparada de acuerdo con el Ejemplo 15, 0,97 g de terc-butóxido de potasio (2,1 eq) y 0,10 g de Triton X100® se introducen en 20 ml de mesitileno en un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 50 ml de capacidad. El medio se lleva a reflujo durante 2 horas y se lleva nuevamente a una temperatura de 60°C, se añaden 10 ml de agua, se lleva a cabo separación por decantación y la fase orgánica se recupera y se lava con 5 ml de agua. La fase orgánica se concentra hasta 80°C a una presión de 5 mm Hg. Se recuperan 1,06 g de un aceite amarillo. Este aceite se lleva a reflujo en 6 ml de metanol, la temperatura se lleva luego nuevamente a la temperatura ambiente, se mantiene la mixtura en agitación durante 2 horas y el precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con 2 ml de metanol. Se recuperan 0,55 g de (E)-tetrametilpiceatannol en la forma de un precipitado blanco, ligeramente amarillo, es decir un rendimiento de 47,8% con respecto a la hidrazona de partida.

Ejemplo 22*Síntesis de (E)-tetrametilpiceatannol:*

2 g (3,86 milimoles) de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina preparada de acuerdo con el Ejemplo 15, 0,431 g de metóxido de sodio y 0,10 g de Triton X100® se introducen en 20 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 50 ml. El medio se lleva a reflujo durante 5 horas, y se enfría luego a aproximadamente 60°C, se añaden lentamente 10 ml de agua y se realiza la separación por decantación a esta temperatura. La fase toluénica se lava con 5 ml de agua y la fase orgánica se concentra en un evaporador rotativo para dar como resultado 1,18 g de un aceite anaranjado. Este aceite se lleva a reflujo en 6 ml de metanol, se lleva la temperatura de nuevo a la temperatura ambiente, se mantiene la mixtura en agitación durante 2 horas y el precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con 2 ml de metanol. Se recuperan 0,68 g de (E)-tetrametilpiceatannol en forma de un precipitado blanco, ligeramente amarillo, es decir un rendimiento de 59,1% con respecto a la hidrazona de partida.

Ejemplo 23*Síntesis de (E)-tetrametilpiceatannol:*

Se lleva a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 22, pero con 0,34 g de NaH al 60% en aceite (8,5 milimoles) que se ha lavado previamente en el matraz de fondo redondo dos veces con 5 ml de ciclohexano. La mixtura se mantiene a reflujo durante 3 horas y el tratamiento se lleva a cabo como en el Ejemplo 22 para producir 1,32 g de un aceite amarillo anaranjado. Después de precipitación a partir de 7 ml de metanol como en el ejemplo 22, se recuperan 0,66 g de un sólido blanco, ligeramente anaranjado, constituido por (E)-tetrametilpiceatannol, es decir un rendimiento de 57,4% con respecto a la hidrazona de partida.

Ejemplo 24*Síntesis de (E)-resveratrol:*

37,9 ml de tribromuro de boro (aproximadamente 100 g, 400 milimoles) se introducen en 100 ml de cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. El medio se enfría a aproximadamente -20°C y se introducen a esta temperatura 10,8 g (aproximadamente 40 milimoles) de (E)-trimetilresveratrol disuelto en 20 ml de cloruro de metileno durante 1 hora y 30 minutos. El medio se deja volver a la temperatura ambiente con agitación y se deja en agitación a esta temperatura durante 4 horas. Se vierte luego lentamente el medio de reacción en 800 g de una mixtura hielo/agua. El medio se extrae con 325 ml y luego 200 ml de MTBE, y las fases orgánicas se lavan dos veces con 75 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con 75 ml de agua. Las fases orgánicas combinadas se concentran en un evaporador rotativo. El residuo sólido se recoge en 100 ml de cloruro de metileno, se separa por filtración y se seca para dar como resultado 8,1 g de resveratrol bruto.

El precipitado se disuelve en etanol a 60°C y se precipita por adición de agua dando como resultado resveratrol con un punto de fusión de 262-264°C. Los espectros NMR del protón y C13 corresponden al producto esperado.

Ejemplo 25*Síntesis de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-3-oxopropionato de metilo:*

14,4 g de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,36 moles) que se lavan dos veces con 50 ml de tolueno se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se introducen luego 90 ml de tolueno y 28,3 g de 3,5-dimetoxibenzoato de metilo (0,144 moles). La mixtura se lleva a reflujo y se añade una solución de 30 g de p-isopropiloxifenilacetato de metilo (0,144 moles) disuelto en 95 ml de tolueno, durante 10 horas. La mixtura se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se enfría la misma a una temperatura de 0-5°C y se añade lentamente una

solución de ácido acético glacial (22,5 g, es decir 0,374 moles) en 25 ml de tolueno. Después de ello, se añaden lentamente 135 ml de agua a la temperatura ambiente.

5 La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae con 25 ml de tolueno. Las fases toluénicas reunidas se concentran dando como resultado 58 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto en forma de un aceite viscoso de color pardo oscuro.

NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 1,35 d (6H); δ 3,75 s (3H); δ 3,8 s (6H); δ 4,5 hept (1H); δ 5,5 s (1H); δ 6,6 t (1H); δ 6,85 d (2H); δ 7,10 d (2H); δ 7,30 d (2H);

10 C13 (Dept 135): δ 22 (CH₃-CH); δ 52,7 (COOCH₃); δ 55,5 (2 OCH₃); δ 59,7 (CH-COOMe); δ 69,9 (CH-CH₃); δ 105,8; 106,8; 116,0; 130,7 (CH arom.).

Ejemplo 26

Síntesis de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)-3-oxopropionato de metilo:

15 19,7 g de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,49 moles) que se lavan dos veces con 60 ml de tolueno se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se introducen luego 120 ml de tolueno, 4 g de Triton X100® y 38,6 g de 3,5-dimetoxibenzoato de metilo (0,197 moles). La mezcla se lleva a reflujo y se añade una solución de 38,2 g de 3,4-metilenodioxifenilacetato de metilo (0,197 moles) disuelto en 130 ml de tolueno, durante 10 horas. La mezcla se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se enfría a una temperatura de 0-5°C, y se añade gota a gota una solución de ácido acético glacial (30,7 g, es decir 0,51 moles) en 30 ml de tolueno. La mezcla se mantiene 1 hora en agitación mientras se deja volver a la temperatura ambiente, después de lo cual se añaden lentamente 180 ml de agua y se recupera la fase orgánica. La fase acuosa se reextrae con 40 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se concentran, dando como resultado 76,5 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto, en forma de un aceite viscoso de color oscuro.

20 Se añade 1 ml de metanol a 1 g de este producto bruto, dando como resultado un precipitado blanco, que se filtra, se lava en el filtro con metanol y se seca, precipitado que tiene un punto de fusión de 51°C.

25 NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 3,75 s (3H); δ 3,8 s (6H); δ 5,5 s (1H); δ 5,95 m (2H); δ 6,6 t (1H); δ 6,8 to 7,3 arom, (5H);

C13 (Dept 135): δ 52,8 (COOCH₃); δ 55,6 (2 OCH₃); δ 59,9 (CH-COOMe); δ 101,3 (O-CH₂-O); δ 105,9; 106,8; 108,6; 109,8; 123,1 (arom. CH).

Ejemplo 27

30 *Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etanona:*

35 9,65 g de ácido bórico (0,16 moles) y 58 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto (0,16 moles) preparado de acuerdo con el Ejemplo 25 se introducen en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calienta con agitación a 150-155°C durante 3 horas y se enfría luego a aproximadamente 80°C. Se añaden después 200 ml de tolueno y a continuación 150 ml de agua. Se lleva a cabo separación por decantación y la fase orgánica se recupera. La fase acuosa se reextrae con 20 ml de tolueno. Las fases orgánicas se concentran para recuperar 48,8 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etanona bruta en forma de un aceite viscoso de color pardo oscuro.

NMR (CDCl₃) 200MHz

40 Protón: δ 1,35 d (6H); δ 3,8 s (6H); δ 4,2 s (2H); δ 4,5 hept (1H); δ 6,6 (1H); δ 6,85 d (2H); δ 7,15 d (2H); 7,20 d (2H);

C13 (Dept 135): δ 22,1 (CH₃-CH); δ 44,8 (CH₂); δ 55,5 (2 OCH₃); δ 69,9 (CH-CH₃); δ 105,3; 106,5; 116,1; 130,5 (arom. CH).

Ejemplo 28

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etanona:

45 13 g de ácido bórico (0,21 moles) y 75 g de 3-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)-3-oxopropionato de metilo bruto (0,21 moles) preparado de acuerdo con el Ejemplo 26 se introducen en un matraz de fondo redondo. El medio se lleva a 140°C durante 1 hora y se calienta luego a 150-155°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a 80°C, y se añaden luego 360 ml de tolueno y a continuación 190 ml de agua. Se lleva a cabo la separación por decantación y la fase acuosa se extrae de nuevo con 70 ml de tolueno. Las fases orgánicas se concentran para recuperar 63,6 g de

un sólido pardo que se recoge en 100 ml de etanol. El precipitado se separa por filtración, se lava en el filtro con 25 ml de etanol y se seca para dar como resultado 44,7 g de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etanona bruta en forma de un sólido de color crema, es decir un rendimiento de 71% con respecto al ceto-éster bruto de partida.

- 5 Se recristalizan 2 g de este producto con 20 ml de etanol, dando como resultado un precipitado blanco que tiene un punto de fusión de 123°C.

NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 3,85 s (6H); δ 4,2 s (2H); δ 5,95 s (2H); δ 6,65 t (1H); δ 6,7-6,8 m (3H); δ 7,15 d (2H);

- 10 C13 (Dept 135): δ 45,3 (CH₂-CO); δ 55,6 (2 OCH₃); δ 101,0 (O-CH₂-O); δ 105,4; 106,5; 108,5; 109,9; 122,6 (CH arom.)

Ejemplo 29

Síntesis de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina:

- 15 48,5 g (0,14 moles) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)etanona bruta preparada de acuerdo con el Ejemplo 27 y 31,8 g (0,17 moles) de p-toluenosulfonilhidrazida se introducen en 250 ml de etanol en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se mantiene en agitación durante 5 horas. El precipitado obtenido se separa luego por filtración y se lava en el filtro con 25 ml de etanol. El precipitado se recoge en 100 ml de MTBE a la temperatura ambiente durante 1 hora con agitación y luego el precipitado se filtra y se lava en el filtro con 25 ml de MTBE y se seca. Se recuperan 31,4 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(4-isopropiloxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina en la forma de un sólido blanco que exhibe un punto de fusión de 101°C, es decir un rendimiento de 42% con respecto a la cetona bruta de partida.

NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 1,35 d (6H); δ 2,4 s (3H); δ 3,8 s (6H); δ 3,9 s (2H); δ 4,5 hept (1H); δ 6,4 t (1H); δ 6,7 d (2H); δ 6,83 d (2H); δ 6,85 d (2H); δ 7,25 d (2H); δ 7,68 d (2H);

- 25 C13 (Dept 135): δ 21,7 (CH₃); δ 22,0 (CH₃-CH); δ 32,7 (CH₂); δ 55,4 (2 OCH₃); δ 69,9 (CH-CH₃); δ 101,7; 104,8; 116,7; 128,0; 128,8; 129,5 (CH arom.).

Ejemplo 30

Síntesis de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)-etilideno]-N'-tosilhidrazina:

- 30 Se introducen 42,7 g (0,142 moles) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etanona preparada de acuerdo con el Ejemplo 28 y 29 g (0,155 moles) de p-toluenosulfonilhidrazida en 270 ml de etanol en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. La mezcla se lleva a reflujo durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se deja en agitación durante 3 horas y luego 2 horas a 0-5°C. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava en el filtro con 20 ml de etanol, enfriado a 0-5°C. El precipitado se recoge en 100 ml de MTBE, se filtra y se seca para recuperar 44,6 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina en la forma de un sólido de color crema que exhibe un punto de fusión de 143-144°C, es decir un rendimiento de 67% con respecto a la cetona de partida.

NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 2,4 s (3H); δ 3,75 s (6H); δ 3,85 s (2H); δ 5,95 s (2H); δ 6,35 d (1H); δ 6,45 t (1H); δ 6,6 d (1H); δ 6,8 d (2H); δ 7,25 d (2H); δ 7,25 s (1H); δ 7,7 d (2H);

- 40 C13 (Dept 135): δ 21,7 (CH₃); δ 33,1 (CH₂-CN-); δ 55,5 (2 OCH₃); δ 101,3 (O-CH₂-O); δ 101,7; 104,8; 108,2; 108,8; 120,6; 128,0; 129,5 (CH arom.).

Ejemplo 31

Síntesis de (E)-3,5-dimetoxi-4'-isopropiloxi-estilbeno:

- 45 19 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina (0,39 moles) preparada de acuerdo con el Ejemplo 29. Se introducen 9,3 g de terc-butóxido de potasio (0,83 moles) y 1,9 g de Triton X100® en un matraz de fondo redondo con 3 bocas que contiene 100 ml de tolueno. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas, se enfría a aproximadamente 90°C y se introducen 70 ml de agua. Se lleva a cabo separación por decantación y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de tolueno. Las fases toluénicas se lavan con 50 ml de agua y se concentran para dar como resultado 12,3 g de un producto viscoso de color amarillo, que se recoge en 10 ml de metanol y se mantiene durante 3 horas en agitación. El precipitado se separa por filtración, se lava en el filtro

con metanol y se seca. Se recuperan 6,5 g de (E)-3,5-dimetoxi-4'-isopropiloxi-estilbeno en la forma de un sólido blanco, que exhibe un punto de fusión de 61°C, es decir un rendimiento de 55,6% con respecto a la hidrazona de partida.

NMR (CDCl₃) 200MHz

5 Protón: δ 1,35 d (6H); δ 3,85 s (6H); δ 4,6 hept (1H); δ 6,4 t (1H); δ 6,7 d (2H); δ 6,9 d (1H); δ 6,93 d (2H); δ 7,09 d (1H); δ 7,45 d (2H);

C13 (Dept 135): δ 22,5 (CH₃-CH); δ 55,7 (2 OCH₃); δ 70,3(CH-CH₃); δ 100,0; 104,8; 116,4 (CH arom.); δ 126,9; 128,2 (CH=); δ 129,2 (CH arom.)

Ejemplo 32

10 *Síntesis de (E)-3,5-dimetoxi-3',4'-metilenodioxi-estilbeno:*

39,4 g de N-[1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilideno]-N'-tosilhidrazina (0,084 moles) preparada de acuerdo con el Ejemplo 30, 19,9 g de terc-butóxido de potasio (0,177 moles) y 3,9 g de Triton X100® se introducen en un matraz de fondo redondo con 3 bocas que contiene 190 ml de tolueno. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas, se enfría a aproximadamente 80°C y se introducen 130 ml de agua. Se lleva a cabo una separación por decantación y la fase acuosa se extrae de nuevo con 90 ml de tolueno. Las fases toluénicas se lavan con 50 ml de agua y se concentran para dar como resultado 27,8 g de un sólido pardo, que se recoge en 30 ml de metanol y se mantiene durante 1 hora en agitación. El precipitado se separa por filtración, se lava en el filtro con metanol y se seca. Se recuperan 16,6 g de (E)-3,5-dimetoxi-3',4'-metilenodioxi-estilbeno en forma de un sólido pardo, que exhibe un punto de fusión de 96°C, es decir un rendimiento de 69% con respecto a la hidrazona de partida.

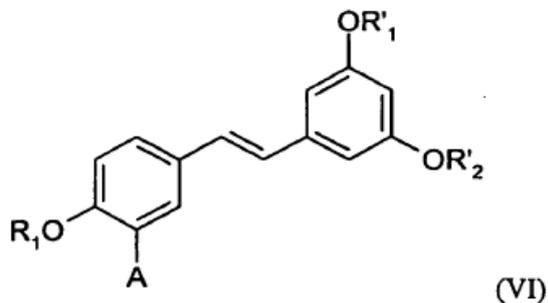
20 NMR (CDCl₃) 200MHz

Protón: δ 3,8 s (6H); δ 6 s (2H); δ 6,4 t (1H); δ 6,65 t (2H); δ 6,8 d (1H); δ 6,9 d (1H); δ 6,95 d (1H); δ 7,05 d (1H); δ 7,25 s (1H);

C13 (Dept 135): δ 55,5 (2 OCH₃); δ 99,8 (CH arom.); δ 101,2 (O-CH₂-O); δ 104,4; 105,6; 108,5; 121,7; 127,0; 128,9 (CH arom.).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI)

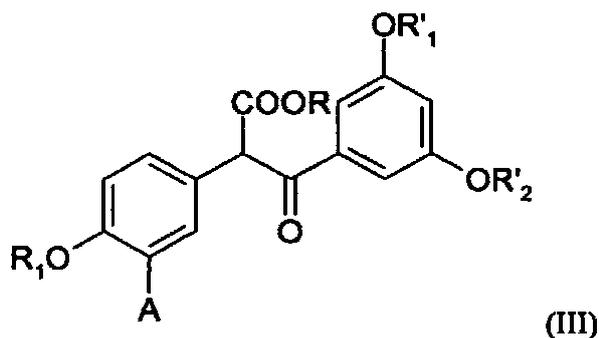


en la cual

- 5 A representa hidrógeno o un grupo OR₂, y

R₁, R₂, R'₁ y R'₂ representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo posible también que R₁ y R₂ formen una cadena hidrocarbonada de estructura -(CH₂)_n-, con n = 1 a 3,

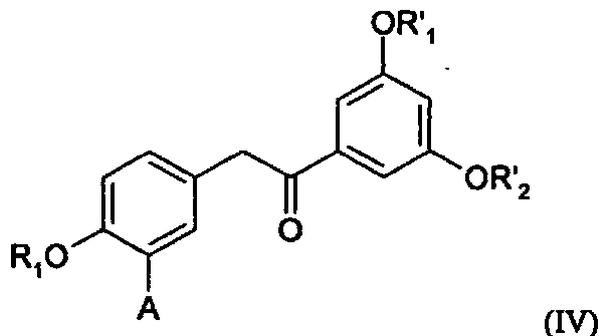
- 10 caracterizado porque un compuesto de fórmula (III)



se hace reaccionar como compuesto de síntesis intermedio,

en la cual A, R₁, R₂, R'₁ y R'₂ son como se define arriba, R es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

- 15 a partir del cual se obtiene por descarboxilación un compuesto de fórmula (IV)



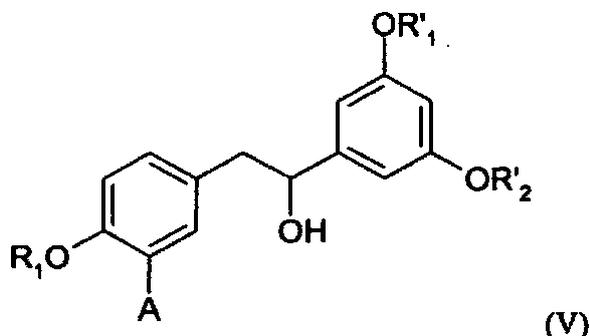
en la cual A, R₁, R₂, R'₁ y R'₂ son como se define, después de lo cual el compuesto de fórmula (IV)

- o bien se reduce a alcohol, deshidratándose después el alcohol formado,
- o bien se hace reaccionar con una arilsulfonilhidrazida, después de lo cual se hace reaccionar la arilsulfonilhidrazona así formada con una base,

20

para obtener el derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI) mencionado anteriormente.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (IV) se reduce para formar un alcohol de fórmula (V)



5 en la cual

A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

10 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3,

consistiendo dicha reacción en una reducción de los compuestos de fórmula (IV), deshidratándose subsiguientemente los derivados de 1,2-diariletanol de fórmula (V) para formar los compuestos de fórmula (VI) como se definen en la reivindicación 1.

15 3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de un hidruro metálico, preferiblemente borohidruro de sodio.

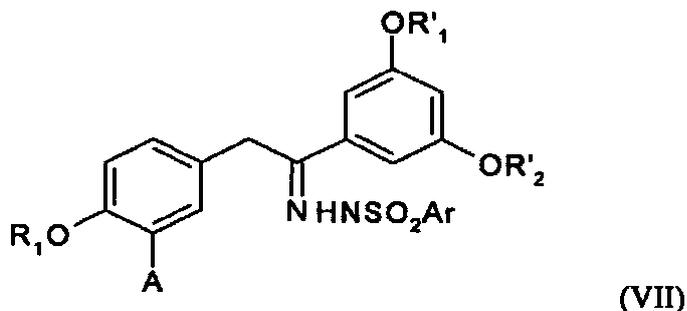
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha reacción de reducción se lleva a cabo por hidrogenación para las cetonas de fórmula (IV) en la cual

A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

20 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3.

5. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la deshidratación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de ácido fuerte seleccionado del grupo constituido por ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido fosfórico.

25 6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1 se hace reaccionar con un compuesto de arilsulfonilhidrazida para producir un compuesto intermedio de arilsulfonilhidrazona de fórmula (VII):



en la cual

30 Ar representa un grupo fenilo u o-, m- o p-tolilo,

A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

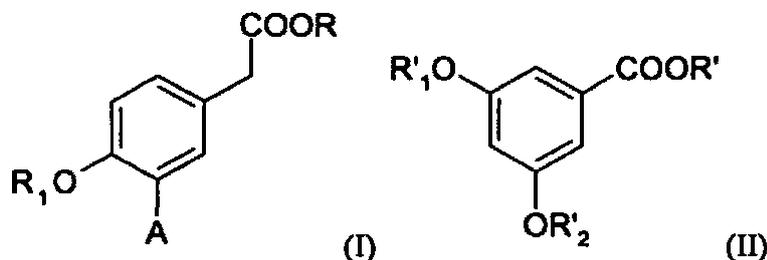
5 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3.

haciéndose reaccionar subsiguientemente dicho compuesto de fórmula (VII) con una base fuerte seleccionada del grupo constituido por alcóxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, bases alcalinas, carbonatos de sodio y carbonatos de potasio, a fin de obtener el compuesto de fórmula (VI) como se define en la reivindicación 1.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula (VII) con la base fuerte se lleva a cabo en presencia de un disolvente que tiene un punto de ebullición de al menos $90^\circ C$.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula (VII) con la base fuerte se lleva a cabo en presencia de un disolvente no hidroxilado.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (III) se obtiene por condensación entre derivados éter/éster de fórmula (I) y derivados éter/éster de fórmula (II)



en las cuales

A representa hidrógeno o bien un grupo OR_2 ,

20 R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi o halógeno, siendo posible también que R_1 y R_2 formen una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$, con $n = 1$ a 3,

R y R' representan, con independencia uno de otro, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

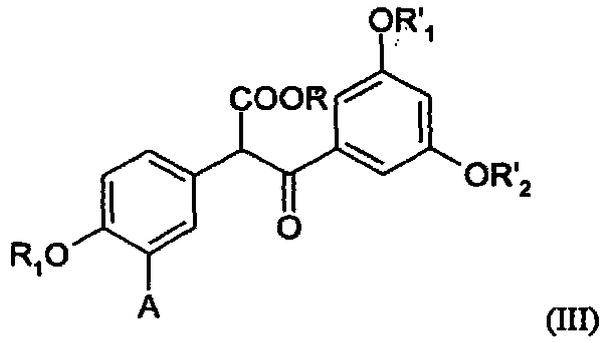
25 en presencia de una base fuerte seleccionada del grupo constituido por alcóxidos de metal alcalino e hidruros de metal alcalino.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque los éter/ésteres de fórmulas (I) y (II) se obtienen a partir de ácidos hidroxiaromáticos, ésteres hidroxiaromáticos o ácidos hidroxiaromáticos eterificados.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dichos ácidos hidroxiaromáticos se seleccionan de ácido 4-hidroxifenilacético, ácido resorcílico o ácido 3,4-dihidroxifenilacético.

30 12. Proceso con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el derivado de (E)-estilbeno de fórmula (VI) se selecciona de (E)-trimetilresveratrol, (E)-tribencilresveratrol o (E)-tetrametilpiceatannol.

13. Compuesto de fórmula (III)



en el cual

- R representa un grupo metilo, y
- o bien A representa hidrógeno y los grupos R_1 , R'_1 y R'_2 representan grupos metilo o grupos bencilo,
- 5 - o A representa un grupo $-OCH_3$ y los grupos R_1 , R'_1 y R'_2 representan cada uno un grupo metilo,
- o A representa hidrógeno, R'_1 y R'_2 representan un grupo metilo y R_1 representa un grupo isopropilo,
- o A representa un grupo OR_2 , R'_1 y R'_2 representan un grupo metilo y R_1 y R_2 forman una cadena hidrocarbonada de estructura $-(CH_2)_n-$ con $n = 1$.

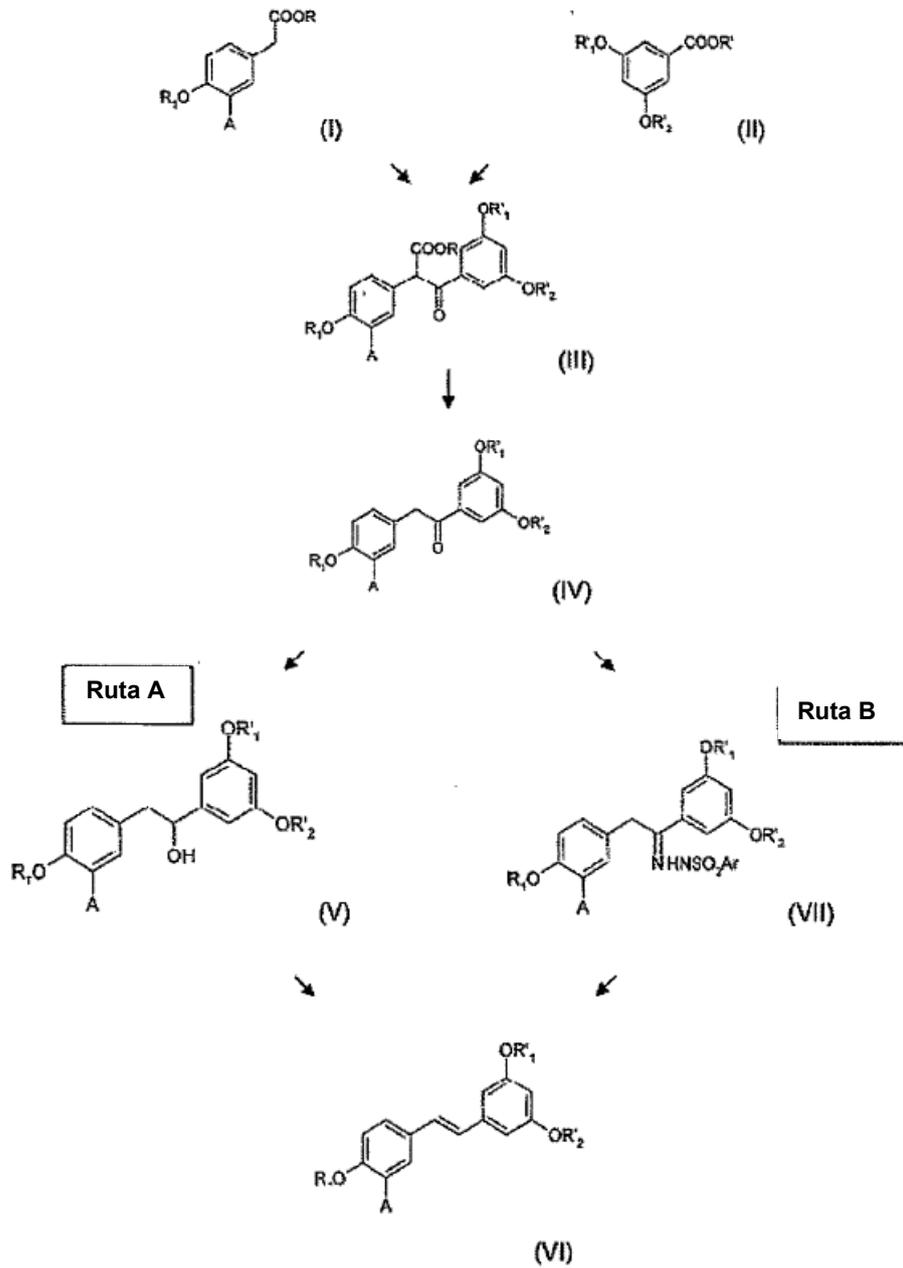


FIGURA 1