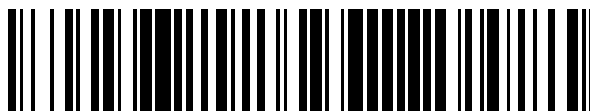


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 517**

51 Int. Cl.:

C07C 37/50 (2006.01)

C07C 39/215 (2006.01)

C07C 37/055 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2008 E 08804609 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2205544**

54 Título: **Proceso para la síntesis de compuestos de polihidroxiestilbeno**

30 Prioridad:

03.10.2007 FR 0758026

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

29.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VALLEJOS, JEAN-CLAUDE;
SCHOUTEETEN, ALAIN y
WILHELM, DIDIER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 440 517 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

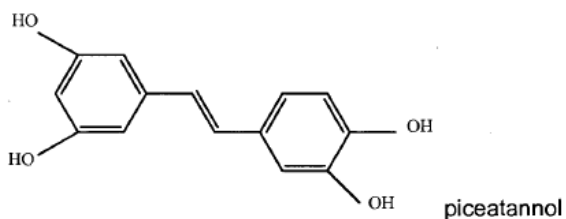
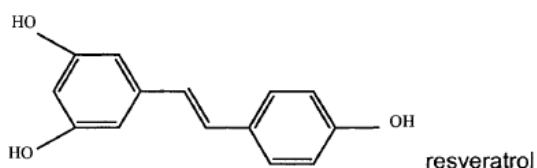
Proceso para la síntesis de compuestos de polihidroxiestilbeno.

Un objeto de la presente invención es un nuevo proceso de síntesis de compuestos de polihidroxiestilbeno.

La invención se refiere más particularmente a un proceso para la síntesis de resveratrol y piceatannol.

- 5 Los polihidroxiestilbenos (US 7.253.324) son compuestos que se encuentran en diversas plantas y que han recibido particular atención debido a que exhiben una gran diversidad de propiedades terapéuticas.

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



- 10 Resveratrol y piceatannol son compuestos pertenecientes a la clase de los polifenoles, que se sabe ejercen efectos antioxidantes capaces de evitar o retardar los efectos perjudiciales del estrés oxidante.

En el campo terapéutico, el resveratrol está clasificado como antiagregante plaquetario, antiinflamatorio o vasodilatador o como inhibidor de la proliferación celular.

- 15 La mayoría de las rutas utilizadas para producir polihidroxiestilbenos requieren la protección de los grupos funcionales fenol en forma de derivados éter. La protección se obtiene en la mayoría de los casos por grupos metilo, metileno, isopropilo o bencilo. La síntesis de los polihidroxiestilbenos requiere, finalmente, una etapa de desprotección a fin de liberar los grupos funcionales fenol. La etapa de desprotección de los éteres fenólicos se lleva a cabo por regla general fácilmente en el caso de derivados simples tales como el anisol, con cloruro de aluminio, como en J. Chem. Soc. (1944), 330. Sin embargo, esta reacción es difícil particularmente en el caso de los derivados de estilbeno debido a la presencia del enlace doble y más particularmente cuando la molécula tiene grupos activadores (es decir, grupos donantes de electrones) en los anillos aromáticos de la molécula, tales como grupos éter. El uso de ácidos fuertes, tales como ácido bromhídrico o cloruro de aluminio, el más común y más económico de los ácidos de Lewis, da como resultado una descomposición importante de la molécula durante estas reacciones de desprotección. En el caso más específico de los éteres bencilicos, la desprotección se lleva a cabo por hidrogenólisis, que da como resultado, en el caso específico de los derivados de estilbeno, la hidrogenación del enlace doble.
- 20
- 25

- Con objeto de resolver estas desventajas, en el caso de estos derivados de estilbeno, se hace uso generalmente, en las reacciones de O-desmetilación u O-desbencilación, de tribromuro de boro, como en WO 2003/086414, o tricloruro de boro en presencia de yoduro de tetrabutilamonio, como en Tetrahedron Lett., 44, 1 (2003), 193-98, y, en el caso específico de los grupos isopropilo, tricloruro de boro solo, como en Tetrahedron, 59 (2003), 3115-21. Sin embargo, BCl₃, como BBr₃, son reactivos costosos y peligrosos de utilizar en la industria.
- 30

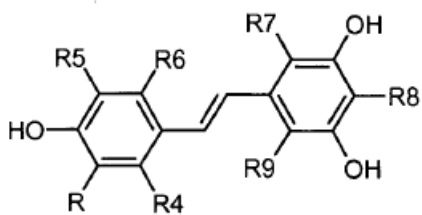
Otros reactivos, tales como yoduro de metilmagnesio, como en J. Org. Chem., 62, 2 (1997), 417-21, o hidrocioruro de piridinio, como en J. Agric. Food Chem., 47, 10 (1999), 3974-77, utilizan grandes cantidades de reactivos y condiciones de reacción severas (alta temperatura) para rendimientos que son generalmente muy mediocres.

- 35 Algunos autores utilizan cloruro de aluminio en piridina como reactivo y disolvente a fin de obtener resveratrol a temperaturas de 165-170°C, como en la Patente CN 1.663.939. Sin embargo, además de condiciones de reacción muy específicas, este disolvente es tóxico y debe ser evitado para uso industrial. Lo mismo ocurre en el caso de la reacción de Akiyama et al., específica para reacciones de O-desbencilación, que utiliza cloruro de aluminio y N,N-dimetilanilina como reactivos y que se expone, por ejemplo, en J. Med. Chem. (2003), 46 (16), 3547, para síntesis en

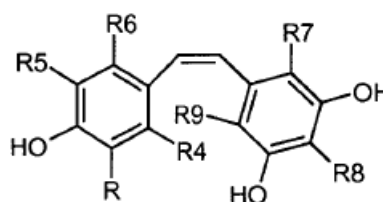
particular de resveratrol y piceatannol. Sin embargo, la amina aromática es cara, altamente tóxica y difícil de eliminar, haciendo este método poco interesante industrialmente.

5 Considerando que ninguna de las soluciones arriba descritas es realmente satisfactoria desde un punto de vista industrial, la Sociedad Solicitante ha buscado un método que sea más adecuado para la desprotección de los derivados de alcoxi- o aralcoxiestilbeno, más particularmente para el propósito de la síntesis de resveratrol y piceatannol.

Un objeto de la presente invención es por tanto un proceso para la síntesis de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (I)-(E) o un derivado de (Z)-estilbeno de fórmula (I)-(Z)



(I)-(E)



(I)-(Z)

10 en las cuales:

R representa hidrógeno o un grupo OH,

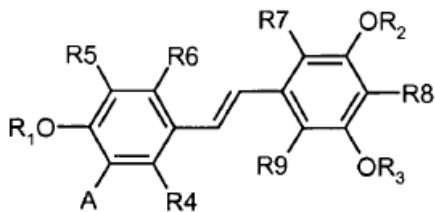
R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan independientemente un hidrógeno o un sustituyente seleccionado de:

- un halógeno;
- un grupo nitro;
- 15 - un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado;
- un grupo C₂-C₆ alquenilo lineal o ramificado;
- un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo;
- un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba;
- un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;
- 20 - un grupo C₇-C₁₆ aralquilo;
- un grupo C(=O)R₁₀ en el cual R₁₀ representa un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀

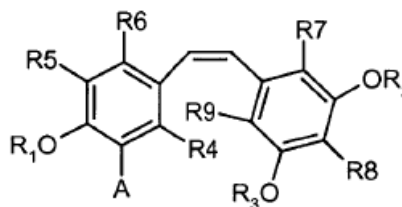
cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, un grupo OR₁₁ en el cual R₁₁ representa un hidrógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, o un grupo NR₁₂R₁₃ en el cual R₁₂ y R₁₃ representan independientemente un hidrógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo:

25 estando todos los radicales alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo anteriores insustituidos o sustituidos,

30 por desprotección de un compuesto de fórmula (II)-(E) o (II)-(Z)



(II)-(E)

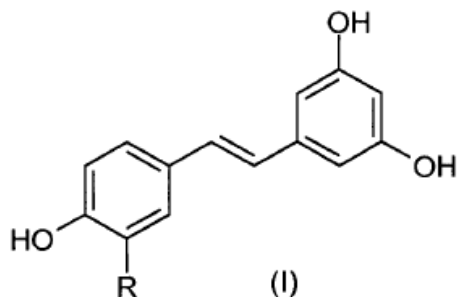


(II)-(Z)

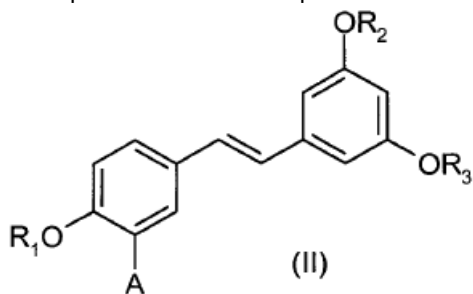
35 en las cuales A representa hidrógeno o un grupo OR'1 y R₁, R₂, R₃ y R'1 representan independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, sustituido opcionalmente en la parte arilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno, caracterizado porque la desprotección se lleva a cabo por el uso de un haluro de aluminio y de una amina terciaria de fórmula NR_aR_bR_c en la cual R_a, R_b y R_c representan independientemente un grupo C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.

40

De acuerdo con un aspecto preferido, la invención se refiere también a un proceso para la síntesis de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (I)



5 en la cual R representa hidrógeno o un grupo OH, por desprotección de un compuesto de fórmula (II)



10 en la cual A representa hidrógeno o un grupo OR'1 y R₁, R₂, R₃ y R'1 representan independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, opcionalmente sustituido en la parte arilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno, caracterizado porque la desprotección se lleva a cabo por el uso de un haluro de aluminio y de una amina terciaria de fórmula NR_aR_bR_c en la cual R_a, R_b y R_c representan independientemente un grupo C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.

En la presente descripción, debe entenderse que la expresión "grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado" significa, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

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

Debe entenderse que la expresión "grupo C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado" significa, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Debe entenderse que la expresión "grupo C₂-C₆ alqueno lineal o ramificado" significa, por ejemplo, un grupo etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo o hexenilo.

20 La expresión "grupo C₁-C₄ alcoxi" denota, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Debe entenderse que la expresión "grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo" significa, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Debe entenderse que la expresión "grupo cicloalquilalquilo" significa, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilbencilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo.

25 Debe entenderse que la expresión "grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico" significa, por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, indenilo o antraceno.

Debe entenderse que la expresión "grupo C₇-C₁₆ aralquilo" significa, por ejemplo, un grupo bencilo, 1-feniletilo, naftalenilmetilo o 1-naftaleniletilo.

30 El proceso de la invención es aplicable particularmente al uso de los compuestos de fórmulas (II)-(E) o (II)-(Z) en las cuales R₁, R₂, R₃ y R'1 representan independientemente un grupo C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado o un grupo bencilo sustituido opcionalmente en la parte fenilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi, y muy particularmente al uso de los compuestos de fórmulas (II)-(E) o (II)-(Z) en las cuales R₁, R₂, R₃ y R'1 representan independientemente un grupo metilo o grupo bencilo, siendo R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ como se define arriba.

- 5 De acuerdo con un aspecto preferido, el proceso de la invención se aplica al uso de los compuestos de fórmula (II) en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R'_1 representan independientemente un grupo C_1 - C_3 alquilo lineal o ramificado o un grupo bencilo sustituido opcionalmente en la parte fenilo con uno o más grupos C_1 - C_4 alcoxi y muy particularmente al uso de los compuestos de fórmula (II) en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R'_1 representan independientemente un grupo metilo o un grupo bencilo.
- En la presente invención, se hace uso de un haluro de aluminio que puede seleccionarse de cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y yoduro de aluminio, siendo preferido cloruro de aluminio.
- 10 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se hace uso de una amina terciaria que puede seleccionarse de trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-dimetiletilamina, N,N-dietilmetilamina y N,N-dimetilbutilamina, prefiriéndose trietilamina.
- La ratio molar de los reactivos haluro aluminio:amina terciaria utilizada en el proceso de acuerdo con la invención puede variar entre 1:1 y 1:4, preferiblemente entre 1:1 y 1:2 y muy particularmente entre 1:1,5 y 1:1,6.
- 15 Generalmente, se hace uso de entre 1 y 10 equivalentes molares de haluro de aluminio y entre 1 y 20 equivalentes molares de amina terciaria por grupo éter a desproteger en los compuestos de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II), preferiblemente entre 1 y 4 equivalentes molares de haluro de aluminio y entre 1 y 6 equivalentes molares de amina terciaria por grupo éter a desproteger, y muy particularmente entre 2 y 2,2 equivalentes molares de haluro de aluminio y entre 3 y 3,5 equivalentes molares de amina terciaria por grupo éter a desproteger.
- 20 De acuerdo con la invención, el proceso según la invención se puede emplear sin disolvente o con el uso de disolventes que no contengan grupos hidroxilo y no contengan átomos de oxígeno. Preferiblemente, se utiliza un disolvente o una mezcla de disolventes. Como ejemplos de disolventes adecuados para la presente invención, puede hacerse mención más particularmente, de hidrocarburos alifáticos halogenados o hidrocarburos aromáticos halogenados o no halogenados. Más particularmente puede hacerse mención, como ejemplo de hidrocarburos alifáticos halogenados, de diclorometano o 1,2-dicloroetano.
- 25 Como ejemplos de hidrocarburos aromáticos halogenados o no halogenados, puede hacerse más particularmente mención de tolueno o clorobenceno.
- Los disolventes preferidos son tolueno y clorobenceno, y en particular clorobenceno.
- De acuerdo con una primera forma alternativa de la invención, no existe restricción alguna en cuanto al uso del haluro de aluminio y la amina terciaria. El haluro de aluminio y la amina terciaria se pueden introducir en cualquier orden.
- 30 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el haluro de aluminio se añade a la amina terciaria y luego se introduce el compuesto de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II).
- De acuerdo con otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II) se añade a la amina terciaria y se introduce luego el haluro de aluminio.
- 35 De acuerdo con una segunda forma alternativa de la invención, se forma previamente un complejo haluro de aluminio/amina terciaria y se aísla opcionalmente, antes de la introducción del compuesto de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II). Preferiblemente, el haluro de aluminio y la amina terciaria se hacen reaccionar a una temperatura comprendida entre 50°C-60°C durante 1 hora a 4 horas, opcionalmente en un disolvente tal como se ha descrito arriba.
- La temperatura a la que se lleva a cabo el proceso de la invención está comprendida generalmente entre 50°C y 120°C. Preferiblemente se hace uso de intervalos de temperaturas entre 80°C y 100°C.
- 40 El tiempo de reacción puede variar de acuerdo con las condiciones de reacción, en particular la temperatura, y los constituyentes. Un análisis del medio de reacción por HPLC hace posible confirmar la desaparición de los compuestos de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II).
- Los compuestos de fórmula (II)-(E), (II)-(Z) o (II) se pueden obtener por métodos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo en EP 1.466.884, WO 2003/086414 y US 2004/0015020.
- 45 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin tener naturaleza limitante.

EJEMPLO 1

- 50 Se introducen 56,2 g de trietilamina (555,4 milimoles) en 20 ml de clorobenceno en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se aplica una atmósfera de nitrógeno, se enfría el medio de reacción a 0-5°C y se añaden 45 g de cloruro de aluminio anhidro (337,5 milimoles) en pequeñas fracciones durante 30 min. El medio se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 min con agitación y se lleva luego a 60°C, manteniéndose esta temperatura durante 1 hora. Subsiguientemente se añaden 10 g de (E)-3,5,4'-trimetoxiestilbeno (37 milimoles) disuelto en 20 ml de clorobenceno, en el transcurso de 1 hora. La mezcla se mantiene a 60°C con agitación durante 4 h y luego a

80°C durante 4 h. Se lleva de nuevo la misma a la temperatura ambiente, se lleva a cabo separación por decantación y se recupera la fase superior de clorobenceno. La fase inferior se añade lentamente a 100 g de una mixtura 50/50 hielo/agua. El medio se mantiene en agitación durante 1 hora y se extrae varias veces con acetato de etilo.

- 5 Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se concentran dando como resultado 7,6 g de (E)-resveratrol, es decir un rendimiento bruto de 90%. El producto bruto se disuelve en etanol a 60°C y se precipita el resveratrol por adición de agua a fin de obtener 6 g de precipitado que exhibe un punto de fusión de 262-264°C.

Los espectros RMN del protón y ¹³C están de acuerdo con la estructura de (E)-resveratrol.

EJEMPLO 2

- 10 Se introducen 4,5 g de cloruro de aluminio anhidro (33,7 milimoles), en atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente y con agitación, en 10,37 g de tributilamina (56 milimoles) en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se lleva el medio a 60°C y se mantiene a este valor durante 4 h. Se introduce luego 1 g de (E)-3,5,4'-trimetoxiestilbeno (3,7 milimoles) y el medio de reacción se lleva a 80°C durante 2 h y a 100°C durante 2 h. Se lleva de nuevo el mismo a la temperatura ambiente, y se añaden luego 10 g de una mixtura 50/50 agua/hielo. Se mantiene a 0-5°C con agitación durante 3 h y se extrae 4 a 5 veces con 10 ml de metil-etil-cetona. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con 10 ml de agua. Después de concentrar la fase orgánica, una determinación HPLC cuantitativa (calibración externa) da un rendimiento de (E)-resveratrol de 75%.

EJEMPLO 3

- 20 Se introducen 4 ml de clorobenceno y 6 g de trietilamina (59,3 milimoles) en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se aplica una atmósfera de nitrógeno, se enfría la mixtura a 0-5°C y se introducen 4,9 g de cloruro de aluminio anhidro (36,7 milimoles) en pequeñas fracciones a esta temperatura. Se lleva el medio a 50°C y se mantiene a esta temperatura durante 1 h, después de lo cual se añaden 2 g de (E)-3,5,4'-tribenciloxiestilbeno (4 milimoles) disuelto en 5 ml de clorobenceno, durante 1 hora a esta temperatura. Se mantiene dicha temperatura durante 4 h y se mantiene después una temperatura de 80°C durante 4 h. La mixtura se lleva nuevamente a la temperatura ambiente, se lleva a cabo separación por decantación y la fase densa se recupera y se vierte en 20 ml de una mixtura 50/50 hielo/agua. El medio se mantiene en agitación durante 2 h y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua, después de lo cual se concentra para dar como resultado 0,93 g de (E)-resveratrol bruto, es decir un rendimiento prácticamente cuantitativo con respecto al tribencilresveratrol de partida.

EJEMPLO 4

- Se introducen 4,5 ml de clorobenceno y 15,7 g de trietilamina (155,1 milimoles; 21 equivalentes molares) en un matraz de fondo redondo con 3 bocas. Se aplica una atmósfera de nitrógeno, se enfría la mixtura a 0-5°C y se añaden 12,8 g de cloruro de aluminio anhidro (95 milimoles; 13 equivalentes molares) en 30 min. Se lleva el medio a 60°C durante 1 hora. Se introducen 2,2 g de tetrametilpiceatannol (7,3 milimoles) disuelto en 4,5 ml de clorobenceno a esta temperatura durante 1 h y el medio de reacción se mantiene a dicha temperatura durante 4 h, y luego a 80°C durante 4 h. Se lleva de nuevo a la temperatura ambiente, se realiza separación por decantación y la fase densa se recupera y se hidroliza por vertido gota a gota sobre 40 g de una mixtura 50/50 agua/hielo. La mixtura se mantiene en agitación a esta temperatura durante una hora y media. El medio se extrae 4 veces con 25 ml de metil-etil-cetona cada vez y la fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. Se recuperan 1,62 g de (E)-piceatannol bruto en forma de un sólido pardo.

El producto se purifica en una mixtura 5/95 de metanol/agua dando como resultado piceatannol que exhibe un punto de fusión de 233-34°C.

Los espectros RMN del protón y ¹³C están de acuerdo con la estructura de (E)-piceatannol.

- 45 **EJEMPLO 5**

- Se introducen 5 g de (E)-3,5,4'-trimetoxiestilbeno (18,5 milimoles) en 20 g de trietilamina (197,6 milimoles) en un matraz de fondo redondo con 3 bocas de 100 ml. La mixtura se calienta a 50°C en atmósfera de nitrógeno y se añaden 16 g de cloruro de aluminio anhidro (120 milimoles) en pequeñas fracciones durante 30 min a esta temperatura. El medio de reacción se lleva luego a 80°C durante 2 h y después a 100°C durante 2 h. se enfría a aproximadamente 75°C, se añaden lentamente 10 ml de etanol anhidro y luego, a esta temperatura de 75°C, se añaden 50 ml de agua en 30 min. El medio de reacción se enfría luego a la temperatura ambiente, a la cual se mantiene durante 3 h, y el medio se extrae una vez con 35 ml y 3 veces con 30 ml de metil-etil-cetona. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 30 ml de agua, luego con 30 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y con 30 ml de agua. Después de concentrar las fases orgánicas, se añaden 15 ml de etanol absoluto, se calienta la mixtura a reflujo y se añaden después 46 g de agua durante aproximadamente 1 h, todavía a reflujo. La

mixtura se enfría a la temperatura ambiente y se deja en agitación durante 3 h. El precipitado se separa por filtración y se lava en el filtro con 9 g de una mixtura agua/etanol (80/20 en peso).

Después de secar a 40°C a vacío durante 24 h, se obtienen 3,1 g de (E)-resveratrol, es decir un rendimiento de 73,4%.

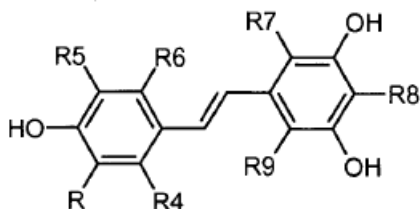
- 5 Los análisis HPLC y NMR están de acuerdo con la estructura de (E)-resveratrol.

EJEMPLO 6

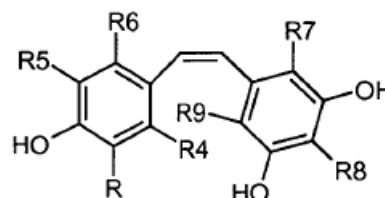
- 10 Se introducen 5,6 g de trietilamina (55,5 milimoles) en 4 ml de cloruro de metileno. Se enfría el medio a 0-5°C y se añaden 4,5 g de cloruro de aluminio anhidro (33,5 milimoles) en pequeñas fracciones durante 15 min con agitación y en atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se lleva subsiguientemente a 50°C durante 4 h. Se enfría el mismo y el disolvente y el exceso de amina se concentran a la temperatura ambiente a fin de obtener aproximadamente 8,5 g de un sólido rosáceo ligeramente humeante formado por un complejo $AlCl_3$ /trietilamina. Se añaden 2 ml de clorobenceno al sólido y la mixtura se lleva a 60°C. Se añade a esta temperatura 1 g de 3,5,4'-trimetoxiestilbeno (3,7 milimoles) disuelto en 2 ml de clorobenceno durante 1 hora. La mixtura se mantiene a 60°C durante 4 h y luego a 15 80°C durante 2 h. Se lleva de nuevo el medio de reacción a la temperatura ambiente y se hidroliza luego por adición de 10 g de una mixtura agua/hielo (50/50). La temperatura se mantiene a 0-5°C durante 1 hora y el medio se extrae varias veces con acetato de etilo. Después de concentrar las fases orgánicas, el precipitado obtenido se lava con 6 ml de clorobenceno y se seca a vacío dando como resultado 0,6 g de (E)-resveratrol bruto.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (I)-(E) o un derivado de (Z)-estilbeno de fórmula (I)-(Z)



(I)-(E)



(I)-(Z)

5 en las cuales:

R representa hidrógeno o un grupo OH,

R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan independientemente un hidrógeno o un sustituyente seleccionado de:

- un halógeno;

- un grupo nitro;

10 - un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado;

- un grupo C₂-C₆ alqueno lineal o ramificado;

- un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo;

- un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba;

- un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

15 - un grupo C₇-C₁₆ aralquilo:

- un grupo C(=O)R₁₀ en el cual R₁₀ representa un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀

cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define

arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, un grupo OR₁₁

en el cual R₁₁ representa un hidrógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀

20 cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define

arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, o un grupo

NR₁₂R₁₃ en el cual R₁₂ y R₁₃ representan independientemente un hidrógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo

lineal o ramificado, un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo en el cual los grupos

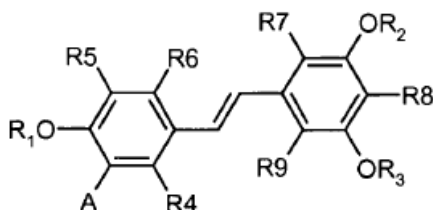
cicloalquilo y alquilo son como se define arriba, un grupo C₆-C₁₄ arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico

o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo:

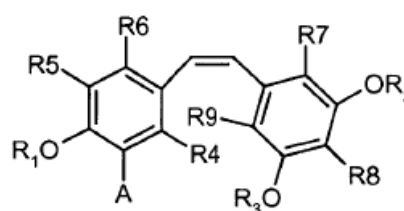
25 estando todos los radicales alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo anteriores insustituidos o

sustituidos,

por desprotección de un compuesto de fórmula (II)-(E) o (II)-(Z)



(II)-(E)



(II)-(Z)

30 en las cuales A representa hidrógeno o un grupo OR'₁ y R₁, R₂, R₃ y R'₁ representan independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, sustituido opcionalmente en la parte arilo con uno o más

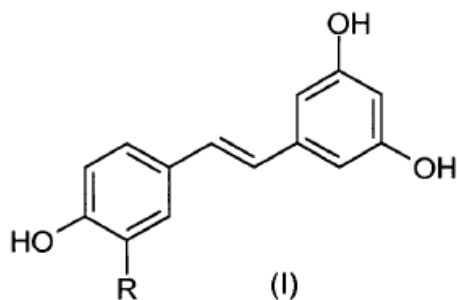
grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno,

caracterizado porque la desprotección se lleva a cabo por el uso de un haluro de aluminio y de una amina terciaria

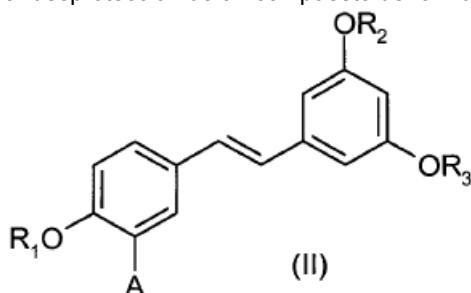
de fórmula NR_aR_bR_c en la cual R_a, R_b y R_c representan independientemente un grupo C₁-C₄ alquilo lineal o

35 ramificado.

2. Proceso según la reivindicación 1 para la preparación de un derivado de (E)-estilbeno de fórmula (I)



en la cual R representa hidrógeno o un grupo OH, por desprotección de un compuesto de fórmula (II)



- 5 en la cual A representa hidrógeno o un grupo OR[']₁ y R₁, R₂, R₃ y R[']₁ representan independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un grupo C₇-C₁₆ aralquilo, opcionalmente sustituido en la parte arilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno, caracterizado porque la desprotección se lleva a cabo por el uso de un haluro de aluminio y de una amina terciaria de fórmula NR_aR_bR_c en la cual R_a, R_b y R_c representan independientemente un grupo C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.
- 10
3. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁, R₂, R₃ y R[']₁ en la fórmula (II)-(E) o (II)-(Z) representan independientemente un grupo C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado o un grupo bencilo sustituido opcionalmente en la parte fenilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno, siendo R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ como se define en la reivindicación 1.
- 15
4. Proceso según la reivindicación 2, caracterizado porque R₁, R₂, R₃ y R[']₁ en la fórmula (II) representan independientemente un grupo C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado o un grupo bencilo sustituido opcionalmente en la parte fenilo con uno o más grupos C₁-C₄ alcoxi o halógeno.
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque R₁, R₂, R₃ y R[']₁ en la fórmula (II)-(E) o (II)-(Z) o (II) representan independientemente un grupo metilo o un grupo bencilo.
- 20
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el haluro de aluminio se selecciona de cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y yoduro de aluminio.
7. Proceso según la reivindicación 6, caracterizado porque el haluro de aluminio es cloruro de aluminio.
8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la amina terciaria se selecciona de trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-dimetiletamina, N,N-dietilmetilamina y N,N-dimetilbutilamina.
- 25
9. Proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la amina terciaria es trietilamina.
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se hace uso de una ratio molar de haluro de aluminio a amina terciaria comprendida entre 1:1 y 1:2.
11. Proceso según la reivindicación 10, caracterizado porque se hace uso de una ratio molar de haluro de aluminio a amina terciaria comprendida entre 1:1,5 y 1:1,6.
- 30
12. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque se hace uso de entre 1 y 10 equivalentes molares de haluro de aluminio y entre 1 y 20 equivalentes molares de amina terciaria por grupo éter a desproteger en los compuestos de fórmula (II)-(E) o (II)-(Z) o (II).

13. Proceso según la reivindicación 12, caracterizado porque se hace uso de entre 1 y 4 equivalentes molares de haluro de aluminio y entre 1 y 6 equivalentes molares de amina terciaria por grupo éter a desproteger en los compuestos de fórmula (II)-(E) o (II)-(Z) o (II).
- 5 14. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se hace uso de un complejo haluro de aluminio/amina terciaria de fórmula $NR_aR_bR_c$.
15. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo sin disolvente o en presencia de uno o más disolventes.
16. Proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el disolvente se selecciona de clorobenceno o tolueno.
- 10 17. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la operación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C y 120°C, preferiblemente entre 80°C y 100°C.