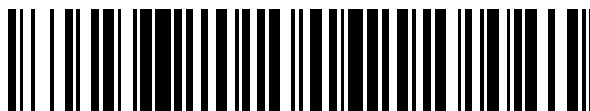


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 176**

51 Int. Cl.:

C07C 37/055 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014** **E 14155738 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2774909**

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

30 Prioridad:

05.03.2013 DE 102013203753

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**WACKER CHEMIE AG (100.0%)
Hanns-Seidel-Platz 4
81737 München, DE**

72 Inventor/es:

**KRÜGER, BENNO;
FLEISCHMANN, GERALD y
PETERSEN, HERMANN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 552 176 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidroxitirosol (3,4-dihidroxifeniletanol).

- Hidroxitirosol es un antioxidante eficaz y, en virtud de sus efectos positivos para la salud, ha despertado un gran interés en los últimos años. Hidroxitirosol se considera un componente activo de la dieta mediterránea. Por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) se documentaron polifenoles de aceitunas con un efecto positivo para la salud, aconsejándose una dosis diaria de hidroxitirosol de al menos 5 mg. También se ha descrito un efecto inhibidor de la inflamación de hidroxitirosol. Además, existen estudios que demuestran que hidroxitirosol presenta propiedades antimicrobianas in vitro frente a patógenos de las vías respiratorias y del tracto gastrointestinal tal como contra algunas cepas del género *Vibrio*, *Salmonella* o *Staphylococcus*, y que las dosis empleadas pueden concurrir absolutamente con las de antibióticos, p. ej., ampicilina. Además, a la sustancia se la asocia un efecto neuroprotector y un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico. Estas propiedades hacen del hidroxitirosol una sustancia muy interesante y buscada que encuentra aplicación en productos farmacéuticos, suplementos dietéticos, alimentos funcionales o también en cosmética.
- Hidroxitirosol, que hasta ahora se puede adquirir en el comercio, procede en gran parte de aceitunas, hojas de olivos o aguas residuales que resultan durante la producción del aceite de oliva, y se ofrece en forma de un extracto. La proporción de hidroxitirosol en estos productos es la mayoría de las veces muy baja. Ejemplos para ello son HIDROX™ con un contenido en hidroxitirosol que se encuentra por debajo de 12%, u OPEXTAN™, que contiene aprox. 4,5% de hidroxitirosol.
- Junto al aislamiento de hidroxitirosol natural a partir de aceitunas se han descritos numerosos procedimientos para preparar por vía sintética esta sustancia. Así, el documento WO 2008/107109 describe un procedimiento para la preparación mediante reducción de 4-(cloroacetil)-1,2-dihidroxi-benceno (4-cloroacetil)catecol con ayuda de catalizadores tales como paladio/carbono. El compuesto de partida 4-(cloroacetil)-catecol requiere para la preparación, sin embargo, elevadas temperaturas y prolongados tiempos de reacción.
- El documento WO 2007/009590 A1 describe un procedimiento para la preparación de hidroxitirosol a través de ácido 3,4-dihidroximandélico, el cual se hidrogena mediante catalizadores de metales tales como paladio/carbono para formar ácido 3,4-dihidroxifenil-acético. A continuación, tiene lugar la reducción en hidroxitirosol. El hidroxitirosol obtenido posee, conforme a los ejemplos, purezas entre 67,9% y 93,8%. El precursor éster metílico del ácido 3,4-dihidroxifenilacético, obtenido a partir de éster del ácido 3,4-dihidroximandélico, se describe, a excepción de un ejemplo en el que, sin datos del rendimiento puro mediante recristalización, se describe un producto con una pureza de 98%, sólo se describe como producto con purezas entre 51,2% y 83,5%.
- El resumen del documento KR 2007 038702 A describe una síntesis a través de derivados de óxido de estireno. La sustancia de partida se hidrogena en presencia de un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón activo. Los epóxidos son dudosos en relación con un efecto mutágeno o cancerígeno, de modo que son problemáticas trazas en el producto final para el uso en el sector alimentario.
- En el caso de la reacción de hidrogenación mencionada se reducen ésteres o análogos de ácidos del hidroxitirosol. De manera desventajosa, se requieren para ello catalizadores de metales nobles o catalizadores tóxicos tales como níquel.
- El documento WO 2008/110908 A1 describe un procedimiento partiendo de tirosol. En el procedimiento se protege primeramente el grupo hidroxietilo mediante diferentes reactivos y, a continuación, con derivados del ácido yodobenzoico se incorpora en los derivados de tirosol protegidos con hidroxietilo un segundo grupo hidroxilo en el anillo aromático. Tanto el material de partida tirosol como los agentes oxidantes son compuestos de precio alto. La reacción es compleja en virtud de las muchas sustancias de partida. No existen datos con respecto a la pureza de los hidroxitirosoles obtenidos según los distintos procedimientos.
- El documento WO 2009/153374 describe un procedimiento de preparación partiendo de safrol. Tanto safrol como también el HMPT empleado en la reacción son cancerígenos, de modo que este procedimiento es inadecuado en virtud de las posibles impurezas para la preparación de suplementos dietéticos.

El documento WO 2012/003625 describe la preparación de hidroxitirosol mediante ozonólisis de eugenol a baja temperatura y subsiguiente reducción del producto obtenido. A continuación, tiene lugar la desmetilación con ayuda

de un ácido de Lewis y de un mercaptano. La ozonólisis a baja temperatura es una etapa de reacción cara, en la que no se han de excluir reacciones secundarias tales como una oxidación del grupo fenólico. La desmetilación con ayuda de sustancias extremadamente malolientes tales como mercaptanos que, además, no es sencilla, dificulta la preparación de productos para el uso como suplementos dietéticos. Ambas etapas de reacción proporcionan

5 evidentemente productos impurificados que se describen como aceite bruto.

El documento WO 2012/006783 A1 describe la preparación de hidroxitirosol partiendo de pirocatequina económica, la cual es halogenada después de la protección de los grupos fenólicos. La pirocatequina protegida halogenada se hace reaccionar a continuación para dar el correspondiente compuesto de Grignard, que se hace reaccionar con

10 óxido de etileno con el fin de introducir el grupo hidroxietilo en el anillo aromático. La desmetilación tiene lugar de nuevo con ayuda de etanotiol (etilmercaptano), cloruro de aluminio o hidrogenólisis de bencil-éteres con ayuda de Pd/C y H₂.

En los tres procedimientos descritos existe una complejidad considerable de purificación para cada una de las tres etapas. La etoxilación tiene lugar, además, con un exceso considerable de óxido de etileno, una formación de unidades de glicol oligómeras y, por lo tanto, es probable. La desmetilación tiene lugar, en función del grupo

15 protector, mediante ácido de Lewis y etilmercaptano con los problemas ya descritos, o mediante hidrogenólisis. Los rendimientos en hidroxietilo se encuentran en los tres procedimientos descritos en 32% a 70%. Los productos obtenidos son aceites de amarillos a rojos, lo cual permite llegar a la conclusión de claras impurezas. Posibles impurezas mediante trazas de óxido de etileno cancerígeno son problemáticas para el uso en el sector de los suplementos dietéticos.

El resumen del documento CN102344344 describe un procedimiento en el que éster alquílico del ácido 3,4-dialcoxifenilacético (alquilo C1 – C5 y bencilo) con ayuda de sodio se reduce en alcohol en una etapa y se desmetila. La ventaja del procedimiento es la reacción en un solo recipiente, pero es conocido que la disociación de aril-éteres con ayuda de sodio en alcoholes está ligada a una formación considerable de productos secundarios, dado que

20 también se manifiesta una disociación del aril-éter entre el oxígeno y el anillo aromático. En los ejemplos, el rendimiento se encuentra en como máx. 50%. En todos los ejemplos se requiere una purificación por cromatografía en columna.

El resumen del documento CN101891595 describe un procedimiento en cuatro etapas muy complejo para la preparación de hidroxitirosol con una complejidad de purificación desconocida e impurezas.

La disociación reductora de derivados de 2,2-dialquil-1,3-benzodioxol con ayuda de hidruro de diisobutilaluminio se describe por G. Schill et al.; Chem. Ber. 113, 3697 - 3705 1980. Para la disociación de los catecolacetales se utiliza en la relación molar más de 13 veces la cantidad de hidruro de diisobutilaluminio.

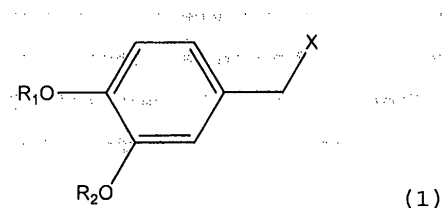
30

En A. Gambacorta, D. Tofani, A. Migliorini; Molecules 2007, 12, 1762-1770 se describe una síntesis de hidroxitirosol en tres etapas que parte de éster metílico del ácido 3,4-dihidroxifenil-acético. El procedimiento es complejo y el éster metílico del ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético no es una sustancia usual en el comercio que deba ser preparada

35 conforme a esta cita bibliográfica por sí misma en un procedimiento multi-etapa.

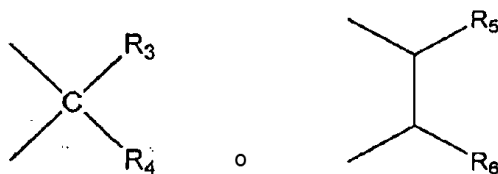
Misión de la presente invención era proporcionar un procedimiento efectivo y económico que posibilite preparar hidroxitirosol de manera sencilla y con una elevada pureza.

Este problema se resuelve mediante un procedimiento en el que un compuesto de la fórmula general (1)



40 en donde X significa CH₂OH o CH₂OM (M = Li, Na, K, Mg, Ca), R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un radical bencilo, un radical bencilo sustituido con alquilo o halógeno, o un radical arilalquilo,

en donde R_1 y R_2 pueden estar también enlazados a través de



para formar un anillo,

- 5 R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y significan un radical hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical arilo, un radical arilo alquil-sustituido, en donde R_5 y R_6 pueden estar enlazados también a través de $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_6-$ para formar un anillo, se hace reaccionar con un compuesto de aluminio de la fórmula (2)



- 10 en donde R_7 , R_8 y R_9 son iguales o diferentes y significan un radical H o alquilo con 1 a 8 átomos de carbono y, a continuación, se añade una disolución acuosa de un ácido hidroxicarboxílico en una cantidad de modo que resulte una disolución de carácter ácido transparente y homogénea con un pH < 3, a partir de esta disolución de carácter ácido homogénea transparente acuosa se extrae hidroxitirosol con ayuda de un disolvente orgánico, y el disolvente orgánico se separa.

- 15 En el procedimiento de acuerdo con la invención reinan condiciones reductoras durante toda la reacción. Por consiguiente, no puede manifestarse una oxidación del hidroxitirosol sensible. Además, bajo estas condiciones no se forman reacciones secundarias tales como la disociación de agua a partir del grupo 2-feniletanol. El hidroxitirosol obtenido a partir de este proceso es un líquido transparente e incoloro. Preferiblemente, X significa CH_2OH .

- 20 Preferiblemente, R_1 , R_2 son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono. El radical bencilo alquil-sustituido es preferiblemente un radical bencilo sustituido con un radical metilo en la posición 2, 3 ó 4.

En el caso del radical arilalquilo se trata, por ejemplo, de un radical feniletilo, fenilpropilo, toliletilo.

- 25 Preferiblemente, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y significan un radical hidrógeno o alquilo con 1 a 2 átomos de carbono.

El radical arilo alquil-sustituido está preferiblemente sustituido con un radical metilo en la posición 2, 3 ó 4.

En el caso del radical aril-alquilo se trata, por ejemplo, de un radical feniletilo, fenilpropilo, toliletilo.

- 30 En el caso del compuesto de fórmula (1) se trata preferiblemente de un compuesto elegido del grupo 2,(3,4-dialcoxi)feniletanol, 2-(3,4-metilendioxi)feniletanol, 2-(2,2-dialquilbenzo-[1,3]-dioxol-5-il)-etanol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etanol, así como de las sales de los alcoholes antes mencionados.

De manera particularmente preferida se trata de 2-(3,4-dimetoxi)feniletanol o 2-(3,4-metilendioxi)feniletanol.

En el caso del compuesto de la fórmula (2) se trata preferiblemente de hidruro de diisobutilaluminio o triisobutilaluminio.

- 35 La reacción tiene lugar preferiblemente a una temperatura entre 0° y 200°C, referido a una presión de 1013 hPa, de manera particularmente preferida entre 20° y 170°C, referido a una presión de 1013 hPa.

La reacción tiene lugar preferiblemente a lo largo de un espacio de tiempo de 1 a 25 horas, de manera particularmente preferida a lo largo de un espacio de tiempo de 5 a 20 horas.

- 40 Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (1) y los compuestos de la fórmula (2) se emplean en una relación molar de compuesto de fórmula (1) : compuesto de fórmula (2) de 1:3 a 1:6. Se prefiere 1:3 a 1:4. Si el compuesto de la fórmula (1) se emplea en defecto, es decir, menos de 1:3 mol del compuesto 1, referido a 1 mol del compuesto 2, entonces se manifiestan como productos de la reacción únicamente los dos monoéteres del hidroxitirosol (2-(3-hidroxi-4-alcoxi)feniletanol y 2-(4-hidroxi-3-alcoxi)feniletanol, así como el diéter (2-(3,4-dialcoxi)fenil-etanol) que no ha reaccionado. En el caso de la reacción de (2-(3,4-dimetoxi)fenil-etanol) aparece como producto secundario sólo

2-(3-hidroxi-4-metoxi)feniletanol y 2-(4-hidroxi-3-metoxi)feniletanol. Estos compuestos están también contenidos en los extractos de aceitunas naturales o bien aceite de oliva natural, o aparecen como metabolitos del hidroxitirosol.

La reacción del compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de aluminio de la fórmula (2) tiene lugar preferiblemente en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados para la reacción son hidrocarburos alifáticos o aromáticos que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Preferiblemente, se trata de un hidrocarburo aromático. Particularmente preferidos son tolueno, xileno (todos los isómeros), etilbenceno, dietilbenceno (todos los isómeros), 1,3,5-trimetilbenceno, propilbenceno, isopropilbenceno (cumol), butilbenceno o alquilbencenos cíclicos tales como indano, alquil C₁ o C₂-naftalenos o naftalenos parcialmente hidrogenados tales como, p. ej., tetralina.

Parte del procedimiento de acuerdo con la invención es un procedimiento de tratamiento sencillo de la mezcla de reacción obtenida que se contenta sin etapas de purificación complejas y que conduce directamente a un hidroxitirosol puro. Sorprendentemente, se demostró que en el caso de un tratamiento de la mezcla de reacción obtenida con ayuda de una disolución acuosa de un ácido hidroxicarboxílico, el hidroxitirosol se puede extraer prácticamente de forma cuantitativa del modo habitual a continuación con ayuda de un agente de extracción a partir de la fase ácida acuosa.

Primeramente la mezcla de reacción se combina, preferiblemente después de finalizada la reacción, con una disolución acuosa de ácido hidroxicarboxílico.

En el caso de la disolución acuosa de un ácido hidroxicarboxílico se trata preferiblemente de una disolución acuosa de ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido glicólico o ácido tartárico.

Preferiblemente, la disolución acuosa contiene ácido hidroxicarboxílico en una concentración de 5 a 50% (v/v).

En este caso, se produce la transformación del hidroxitirosol de la fase orgánica en la fase acuosa, permaneciendo en la fase orgánica impurezas hidrófobas.

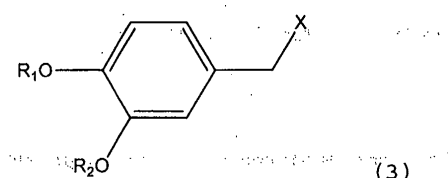
A continuación tiene lugar la extracción del hidroxitirosol a partir de la fase acuosa por medio de un disolvente orgánico. Con ello, se separan las sales de aluminio del hidroxitirosol. En el caso del agente de extracción se trata preferiblemente de éteres, ésteres del ácido carboxílico, amidas del ácido carboxílico, acetales, cetales, alcoholes o alquilaminas. Se prefieren éteres o ésteres del ácido carboxílico. Particularmente adecuados son este caso compuestos que forman con el agua un azeótropo que tiene un punto de ebullición < 100°C, de modo que el agua contenida en la fase orgánica se separa durante la destilación del disolvente.

De manera particularmente preferida se emplean ésteres del ácido carboxílico tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, de manera particularmente preferida acetato de etilo.

Después de separar el agente de extracción, p. ej., mediante destilación, se obtiene hidroxitirosol en elevados rendimientos, debiéndose entender por ellos preferiblemente rendimientos > 80%, de manera particularmente preferida rendimientos > 90%, y con una elevada pureza.

Compuestos de la fórmula (1) se pueden adquirir en el comercio y pueden prepararse mediante procedimientos de reducción habituales a partir de materias primas usuales en el comercio tales como ácido 2-(3,4-metilendioxfenil)acético, ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético así como sus ésteres alquílicos (alquilo C₁ – C₄ también ramificados) así como ésteres bencílicos.

Los compuestos de la fórmula (1) pueden generarse también in situ y continuar haciéndose reaccionar inmediatamente para dar hidroxitirosol. En este caso, en el procedimiento de acuerdo con la invención se emplean, en lugar de compuestos de la fórmula (1), los de la fórmula (3)



en donde X significa COOR₁₀,

R₁ y R₂ tienen los significados mencionados para los compuestos de la fórmula (1) y R₁₀ significa un radical H, alquilo C₁ a C₄, radical bencilo, preferiblemente radical H, metilo, etilo.

Preferiblemente, en el caso de los compuestos de la fórmula (3) se trata de ácido 2-(3,4-dialcoxi)fenilacético, ácido 2-(3,4-metilendioxfenil)-acético, ácido 2-(2-alquilbenzo-[1,3]-dioxol-5-il)-acético, ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acético y ésteres alquílicos C₁ a C₄ o bencílico de los ácidos antes mencionados.

De manera particularmente preferida, se trata de ácido 2-(3,4-dialcoxi)fenilacético o sus ésteres metílico o etílico así como ácido 2-(3,4-metilendioxfenil)-acético o sus ésteres metílico o etílico.

La reducción y desalquilación tienen lugar en este caso en una etapa con compuestos de la fórmula (2), en donde al menos uno de los radicales (R₇, R₈ o R₉) significa H tal como p. ej., hidruro de diisobutilaluminio, o con dos reactivos diferentes secuencialmente en un procedimiento en un solo recipiente. En el caso mencionado en segundo lugar, tiene lugar primeramente la etapa de reducción con agentes reductores tales como, p. ej., hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, alcoxialuminatos tales como dihidruro de sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio, en compuestos de la fórmula (1) y desalquilación tal como se ha descrito para los compuestos de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2).

La reducción y desalquilación pueden tener lugar en el mismo disolvente, pero la reducción puede tener lugar también en otro disolvente distinto al de la desalquilación, siendo posible un intercambio de disolventes sin aislamiento de la sustancia obtenida de forma intermedia de la fórmula (1) o bien de su sal. En el caso primeramente mencionado se emplean preferiblemente los disolventes ya mencionados para el procedimiento de acuerdo con la invención, en el caso mencionado en segundo lugar se emplean disolventes tales como éteres, p. ej., dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, 1,2-dimetoxietano, también cíclicamente tal como, p. ej., tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano. El tratamiento ulterior tiene lugar como ya se ha descrito.

El procedimiento de acuerdo con la invención proporciona con un pequeño número de etapas de síntesis un rendimiento elevado de hidroxitirosol aislado. Por rendimiento elevado se ha de entender en este caso, preferiblemente, un rendimiento de > 80%, preferiblemente > 90%.

Todos los materiales utilizados preferiblemente en el procedimiento están disponibles en todo momento a buen precio en el comercio, en particular es ventajoso el empleo de las sustancias de partida disponibles en el comercio a un bajo coste, ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)acético, así como el éster del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-acético y su reacción en una etapa de síntesis para formar hidroxitirosol.

Los siguientes Ejemplos sirven para la descripción ulterior de la invención.

Ejemplos:

a) Los compuestos de la fórmula (1) se emplean como tales

Ejemplo 1:

En un sistema de aparatos con matraz de tres bocas, agitador, termómetro interno, embudo dosificador, refrigerador de reflujo y conexión de gas inerte se suspenden 25 g (137 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol en 56 g de cumol y se calienta hasta la temperatura de reflujo, dosificándose, en el espacio de 6 horas, 481 g de una disolución de triisobutilaluminio al 21% en cumol. La mezcla de reacción se calienta en total durante 14 h bajo reflujo.

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se incorpora en 256 g de una disolución acuosa de ácido cítrico al 41,8%. La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se extrae con 150 g de pentano y, a continuación, varias veces con acetato de etilo. La fase en pentano se desecha y las fases en acetato de etilo se reúnen, se lavan con 50 g de tampón acetato pH 7 y el acetato de etilo se separa mediante destilación. Rendimiento 19,5 g de hidroxitirosol, 92% de la teoría

Ejemplo 2:

5 g (27,4 mmol) de 3,4-dimetoxifeniletanol se suspenden en 13 ml de cumol y se aportan dosificadamente 79 g de disolución de hidruro de diisobutilaluminio al 21% (= 116 mmol) en cumol en el espacio de 20 min bajo enfriamiento (temp. < 30°C), resultando una disolución transparente. La mezcla de reacción se calienta durante 5 h hasta 150°C. Una toma de muestras muestra una conversión de 91,8%. Después de otras 3,5 h a 150°C, la tanda se deja enfriar y la tanda se dosifica, bajo enfriamiento con hielo, a 59 g de disolución acuosa de ácido cítrico al 40%. Las fases se separan, la fase orgánica se desecha y la fase acuosa se lava con 30 ml de pentano. La fase en pentano se desecha, y la fase acuosa se extrae a continuación 4 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo se reúnen y se lavan una vez con 30 g de agua. Después, el acetato de etilo se separa por destilación. Rendimiento: 3,85 g, 91,1% de hidroxitirosol.

b) Los compuestos de la fórmula (1) se generan in situ a partir de compuestos de la fórmula (3).

Ejemplo 3:

5 En un sistema de aparatos con matraz de tres bocas, agitador, termómetro interno, embudo dosificador, refrigerador de reflujo y conexión de gas inerte se disuelven en 4 g de xileno 4,0 g (19 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-acético y se aportan dosificadamente 13,5 g (95 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio disueltos en 40,5 g de xileno. Después de finalizada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 20 h a reflujo, la mezcla se deja enfriar y se la combina, bajo enfriamiento, con 105 g de disolución de ácido cítrico al 20%. La fase en xileno se desecha y la fase acuosa se extrae una vez con pentano y tres veces con sendos 50 ml de acetato de etilo. La fase en pentano se desecha, los extractos en acetato de etilo se reúnen y el acetato de etilo se separa en vacío. Se obtienen 2,95 g (88% de la teoría) de hidroxitirosol en forma de un aceite incoloro transparente.

Ejemplo 4:

La realización tiene lugar análogamente al Ejemplo 3, con la diferencia de que como disolvente se utiliza dietilbenceno, y la temperatura de reacción asciende a 160°C. Después de 4 h, la tanda se elabora tal como se describe en el Ejemplo 3. Rendimiento: 2,8 g (93%) de hidroxitirosol en forma de un aceite incoloro transparente.

15 Ejemplo 5

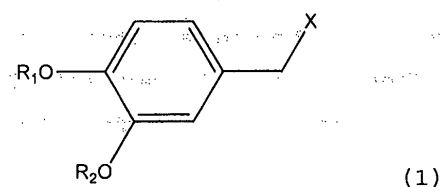
2,1 g (10 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-acético se disuelven en 30 ml de tolueno y se añaden 10 ml de una disolución 1 M del complejo de hidruro de litio y aluminio-tetrahidrofurano en tolueno. Después de 1,5 h de reacción de 38°C a 50°C, la mezcla de reacción se combina con 40 ml de dietilbenceno y se separan por destilación tetrahidrofurano y tolueno, hasta que la temperatura de ebullición alcance 150°C. Después del enfriamiento, se añaden 18 g de una disolución al 30% de hidruro de isobutilaluminio en dietilbenceno, y la mezcla de reacción se calienta a continuación durante 5,5 h hasta 150°C. El tratamiento tiene lugar como se ha descrito en el Ejemplo 3. Rendimiento 82%.

Ejemplo Comparativo 1

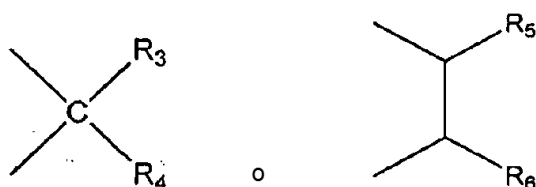
25 La realización tiene lugar análogamente al Ejemplo 3, con la diferencia de que en lugar de disolución de ácido cítrico se elaboró con ácido clorhídrico al 5%. La fase acuosa forma un gel opaco del que no puede aislarse hidroxitirosol.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de hidroxitirosol, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general (1)



- 5 en donde X significa CH_2OH o CH_2OM ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}, \text{Mg}, \text{Ca}$), R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un radical bencilo, un radical bencilo sustituido con alquilo o halógeno, o un radical arilalquilo, en donde R_1 y R_2 pueden estar también enlazados a través de



- 10 para formar un anillo, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y significan un radical hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical arilo, un radical arilo alquil-sustituido, en donde R_5 y R_6 pueden estar enlazados también a través de $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ o $-(\text{CH}_2)_6-$ para formar un anillo, se hace reaccionar con un compuesto de aluminio de la fórmula (2)



- 15 en donde R_7 , R_8 y R_9 son iguales o diferentes y significan un radical H o alquilo con 1 a 8 átomos de carbono y, a continuación, se añade una disolución acuosa de un ácido hidroxicarboxílico en una cantidad de modo que resulte una disolución de carácter ácido transparente y homogénea con un $\text{pH} < 3$,

- 20 a partir de esta disolución de carácter ácido homogénea transparente acuosa se extrae hidroxitirosol con ayuda de un disolvente orgánico, y el disolvente orgánico se separa.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de la fórmula general (1) se elige del grupo 2, (3,4-dialcoxi)feniletanol, 2-(3,4-metilendioxifenil)etanol, 2-(2,2-dialquilbenzo-[1,3]-dioxol-5-il)-etanol, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etanol, así como de las sales de los alcoholes antes mencionados.

- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el compuesto de la fórmula general (2) se elige del grupo hidruro de diisobutilaluminio; triisobutilaluminio.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que los compuestos de la fórmula (1) y los compuestos de la fórmula (2) se emplean en una relación molar de compuesto de fórmula (1) : compuesto de fórmula (2) de 1:3 a 1:6, preferiblemente de 1:3 a 1:4.

- 30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la reacción tiene lugar a una temperatura entre 0° y 200°C , referido a una presión de 1013 hPa, a lo largo de un espacio de tiempo de 1 a 25 horas.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la reacción del compuesto de la fórmula general (1) con el compuesto de aluminio de la fórmula general (2) tiene lugar en un disolvente orgánico.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el disolvente se elige del grupo de tolueno, xileno, etilbenceno, dietilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, propilbenceno, isopropilbenceno, butilbenceno, alquilbencenos cíclicos y naftalenos parcialmente hidrogenados.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el ácido hidroxicarboxílico se elige del grupo de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido láctico.

10 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el disolvente orgánico utilizado para la extracción se elige del grupo de éteres, ésteres del ácido carboxílico, amidas del ácido carboxílico, acetales, cetales, alcoholes y alquilaminas.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la separación del disolvente orgánico utilizado para la extracción tiene lugar mediante destilación.