

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 432**

51 Int. Cl.:

C07C 45/46 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2008 PCT/EP2008/001203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2008 WO08104297**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2008 E 08715804 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2114847**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,4-dihidroxifenil-bencil-cetonas**

30 Prioridad:

26.02.2007 EP 07003860

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

11.07.2017

73 Titular/es:

**PLANT HEALTH CARE, INC. (100.0%)
2626 Glenwood Avenue
Raleigh NC 27608, US**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 623 432 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 2,4-dihidroxifenil-bencil-cetonas

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,4-dihidroxifenil-4-metoxibencil-cetonas de Fórmula (I) mediante acilación Friedel-Crafts en fluoruro de hidrógeno (HF).

- 5 Las 2,4-dihidroxifenil-4-metoxibencil-cetonas de Fórmula general (I) son importantes elementos constituyentes de síntesis para la preparación de isoflavonas como, por ejemplo, la formononetina o genisteína, daidzeína y cumestrol (Fórmula general (IV)).

10 Las 2,4-dihidroxifenil-4-metoxibencil-cetonas se han obtenido, por ejemplo, con un rendimiento muy moderado por la reacción de Houben-Hoesch que requiere mucho tiempo a partir del nitrilo de ácido fenilacético, resorcinol y cloruro de hidrógeno (W. Baker et al., J.Chem.Soc 1929, 2902).

Aparte de eso, se ha descrito la reacción de resorcinol y anhídrido de ácido fenilacético o de los ácidos libres en presencia de eterato de trifluoruro de boro con un rendimiento del 67 % (S.Mohaty y col., Current Science, 20 de mayo, 1988, vol. 57, N. 10 y documento US 5.981.775).

15 Además, se ha descrito una síntesis de deoxibenzoína a partir de resinol y ácido 4-metoxifenilacético en presencia de 40 equivalentes molares de un complejo $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$. (T.A. Hase en J.Chem Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 3005)

Además, se ha descrito la síntesis de derivados de 2-fenilacetofenona a partir de fenol y ácido fenilacético usando dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (documento WO 2005/054169).

Además, se conoce que se pueden generar benzoínas mediante acilación Friedel-Crafts en presencia de AlCl_3 (Indian J.Chem. vol. 6, 1968, p. 482).

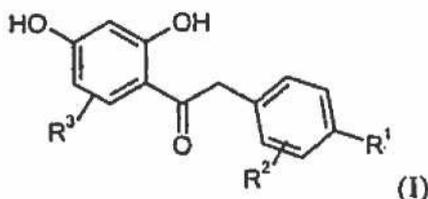
20 Además, se conoce que las benzoínas polihidroxiladas son accesibles por una síntesis de microondas de líquidos iónicos en presencia de bis(trifluorometil)sulfonyl-amina o BF_3/OEt_2 (Tetrahedron Leiters, 47, 2006, 8375).

Todos estos procedimientos presentan una serie de desventajas. Estas son un rendimiento escaso, largos tiempos de reacción o el uso de reactivos caros como DCC y DMAP. El empleo de catalizadores como BF_3 y AlCl_3 genera grandes cantidades de aguas residuales costosas de eliminar.

25 El complejo $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ resulta inadecuado incluso prácticamente para una síntesis a escala industrial, puesto que posee un punto de inflamación muy bajo.

El documento US 5.235.109 revela la preparación de cetonas usando cloruro de aluminio anhidro en dicloroetano.

Ahora se ha descubierto que la síntesis de 2,4-dihidroxifenil-4-metoxibencil-cetonas de Fórmula (I),



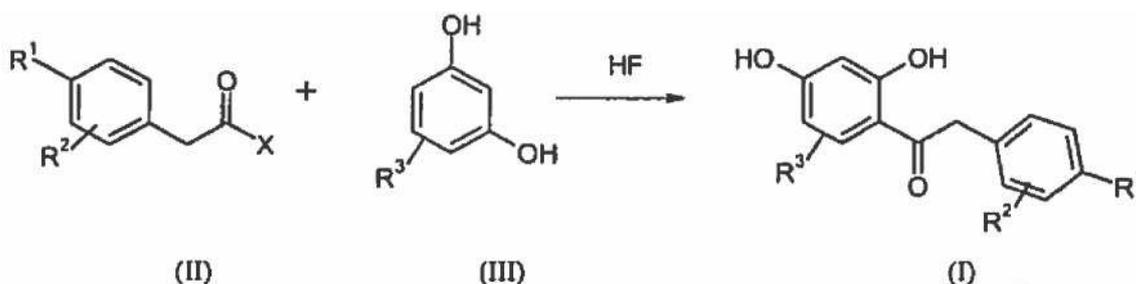
30 en la que

R¹ y R² representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, CF₃, metilo, metoxi, alcoxi dado el caso sustituido, -OCF₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂,

R³ representa hidrógeno, Cl, F, Br o alquilo dado el caso sustituido, alcoxi dado el caso sustituido, -C(CH₃)₃ y

X representa hidroxilo, F, Cl o alcoxi dado el caso sustituido o Br,

35 es posible con gran rendimiento y con gran pureza por la reacción de derivados del ácido fenilacético de Fórmula (II) con fenoles de Fórmula (III) en fluoruro de hidrógeno (HF) líquido,



no usándose ningún otro diluyente, teniendo lugar la reacción sin presión a presión autógena y encontrándose la temperatura de reacción entre 10 °C y 50 °C.

5 Otra ventaja del procedimiento consiste en que el HF con un punto de ebullición de 20 °C puede separarse fácilmente del producto por destilación y por eso puede volver a suministrarse completamente. Además, el HF es una materia prima muy barata y se prepara y usa industrialmente a escala de miles de toneladas.

R¹ y R² representan preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi, alcoxi C₁-C₆, -OCF₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, o cloro, flúor, bromo, yodo, CF₃.

10 R¹ y R² representan de manera especialmente preferente hidrógeno, metilo, metoxi, alcoxi C₁-C₄, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, o cloro, flúor, bromo, yodo, -CF₃.

R¹ representa incluso más preferentemente metoxi.

R² representa incluso más preferentemente hidrógeno.

R³ representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cloro, flúor, bromo, alcoxi C₁-C₆, -C(CH₃)₃.

R³ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, Cl, F, Br, alcoxi C₁-C₄, -C(CH₃)₃.

15 R³ representa incluso más preferentemente hidrógeno.

X representa preferentemente hidroxilo, flúor, cloro, alcoxi C₁-C₆ y de manera especialmente preferente hidroxilo, flúor, cloro, alcoxi C₁-C₄.

X representa, aparte de eso, preferentemente bromo.

Los sustituyentes posibles para alquilo y alcoxi son: flúor, cloro, bromo, yodo, NO₂, CN, SCN, NCO.

20 La reacción puede acelerarse, dado el caso, por la adición de otros catalizadores. Por ejemplo, pueden usarse catalizadores como, por ejemplo, ácidos de Lewis como BF₃, SbF₅, PF₅, BiF₃, AsF₃, AlCl₃, SbCl₅, TiCl₄, NbCl₅, SnCl₄, SiCl₄ e InCl₃. Los catalizadores preferentes son: BF₃, SbCl₅, AlCl₃, SiCl₄, PF₅. Los catalizadores especialmente preferentes son BF₃, AlCl₃, SbCl₅.

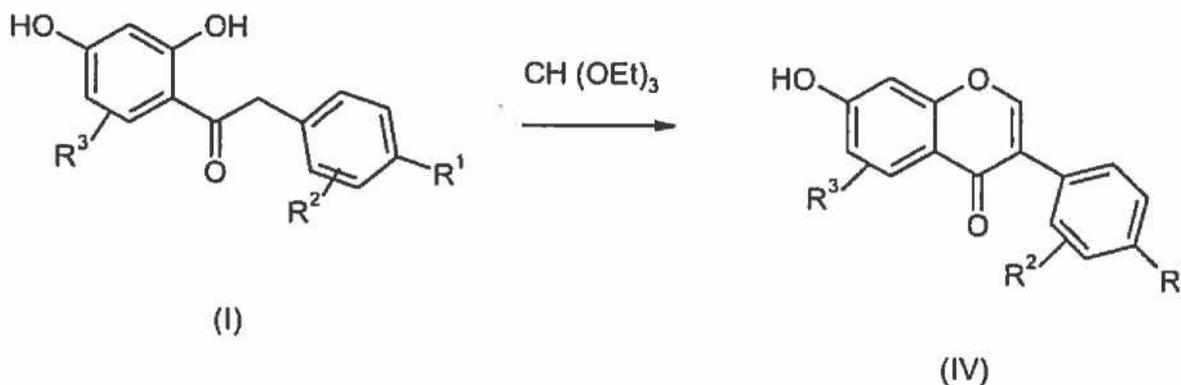
25 Las temperaturas de reacción pueden variarse en un mayor intervalo durante la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. En general, las temperaturas se encuentran entre 10 °C y 50 °C. De manera especialmente preferente, las temperaturas de reacción están entre 20 °C y 40 °C.

30 Las proporciones molares del fluoruro de hidrógeno respecto al fenol de Fórmula (III) pueden variar en un amplio intervalo. Generalmente, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo con proporciones molares de fluoruro de hidrógeno respecto a fenol de Fórmula (III) entre 1:1 y 100:1. Son preferentes proporciones molares de 50:1 a 10:1.

De acuerdo con la invención, el procedimiento se lleva a cabo sin otros diluyentes.

La reacción se lleva a cabo sin presión a presión autógena.

Los compuestos de Fórmula general (I) pueden hacerse reaccionar de acuerdo con el siguiente esquema para dar lugar a compuestos de Fórmula general (IV).



Para la reacción sirven, además de CH(OEt)₃, compuestos generales que disponen, además de una unidad estructural CH, de grupos salientes nucleofílicos (Pivovarenko y col., Klim. Pirod. Soed. (Ucrania) 5 (1989), 639-643).

Ejemplos de preparación

- 5 Preparación de 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona

Ejemplo 1

Se introducen ácido 4-metoxifenilacético (83,9 g), resorcinol (55 g) y fluoruro de hidrógeno (450 g) en el autoclave a -10 °C y la mezcla se agita durante 12 h a 20 °C. A continuación, se hace evaporar el fluoruro de hidrógeno a 40 °C y el precipitado se lava con agua y se seca.

- 10 Se obtienen 123 g (91 % del teórico) del producto con una pureza del 96 % y un punto de fusión de 160-162 °C.

Ejemplo 2

Se introducen cloruro de ácido 4-metoxifenilacético (93 g), resorcinol (55 g) y fluoruro de hidrógeno (450 g) en el autoclave a -10 °C y la mezcla se agita durante 12 h a 20 °C. A continuación, se hace evaporar el fluoruro de hidrógeno a 40 °C y el precipitado se lava con agua y se seca.

- 15 Se obtienen 125 g (92 % del teórico) del producto con una pureza del 96 %.

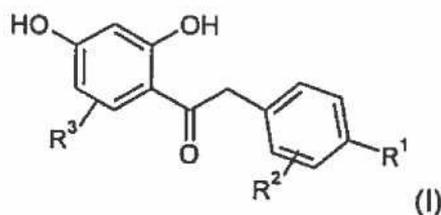
Ejemplo 3

Se introducen ácido 4-metoxifenilacético (83,9 g), resorcinol (55 g) y fluoruro de hidrógeno (300 g) en el autoclave a -10 °C y la mezcla se agita durante 12 h a 20 °C. A continuación, se hace evaporar el fluoruro de hidrógeno a 40 °C y el precipitado se lava con agua y se seca.

- 20 Se obtienen 120 g (89 % del teórico) del producto con una pureza del 93 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2,4-dihidroxifenilbencil-cetonas de Fórmula (I),

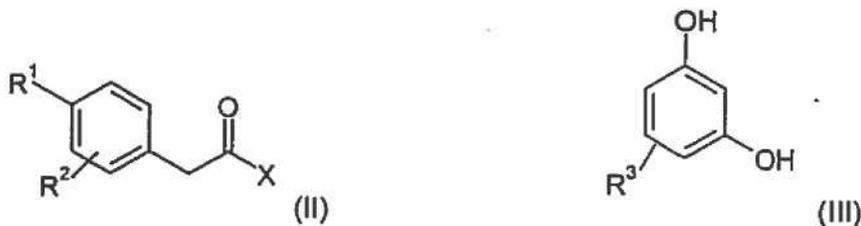


5 en la que R^1 y R^2 representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, CF_3 , metilo, alcoxi dado el caso sustituido, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$,

R^3 representa hidrógeno, Cl, F, Br, alquilo dado el caso sustituido, alcoxi dado el caso sustituido, $-C(CH_3)_3$ y

X representa hidroxilo, F, Cl, Br, alcoxi dado el caso sustituido,

mediante la reacción de derivados de ácido fenilacético de Fórmula (II) con fenoles de Fórmula (III) en fluoruro de hidrógeno,



10 no usándose ningún otro diluyente, teniendo lugar la reacción sin presión a presión autógena y encontrándose la temperatura de reacción entre 10 °C y 50 °C.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 y R^2 representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, CF_3 , metilo, alcoxi C_1-C_6 , $-OCF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$,

15 R^3 representa hidrógeno, Cl, F, Br, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-C(CH_3)_3$ y

X representa hidroxilo, F, Cl, Br, alcoxi C_1-C_6 .

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 y R^2 representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, CF_3 , metilo, alcoxi C_1-C_4 , $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$,

R^3 representa hidrógeno, Cl, F, Br, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , $-C(CH_3)_3$ y

20 X representa hidroxilo, F, Cl, alcoxi C_1-C_4 .

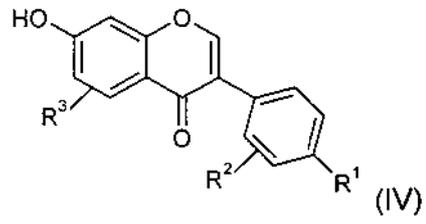
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona, caracterizado porque el ácido 4-metoxifenilacético o el cloruro de ácido 4-metoxifenilacético se hacen reaccionar con resorcinol y con fluoruro de hidrógeno sin otros diluyentes.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar del fluoruro de hidrógeno respecto al fenol de Fórmula (III) se encuentra en el intervalo de 50:1 a 10:1.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción transcurre en presencia de un ácido de Lewis.

7. Procedimiento para la preparación de 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)-etanona, caracterizado porque el ácido 4-metoxifenilacético o el cloruro de ácido 4-metoxifenilacético se hacen reaccionar con resorcinol y con fluoruro de hidrógeno, en una proporción molar de fluoruro de hidrógeno respecto a resorcinol en el intervalo de 50:1 a 10:1 y a una temperatura en un intervalo de 0 °C a 40 °C, no usándose ningún otro diluyente y teniendo lugar la reacción sin presión a presión autógena.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula general (IV) al hacer reaccionar los compuestos de Fórmulas generales (II) y (III) según el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para dar lugar a compuestos



de Fórmula general (I) y ciclizar estos a continuación para dar lugar a flavonas de Fórmula general (IV).