

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 136**

21 Número de solicitud: 201730460

51 Int. Cl.:

C07C 25/22 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.10.2018

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE CASTILLA LA MANCHA
(100.0%)**

**Pza. De La Universidad, 2
02071 ALBACETE ES**

72 Inventor/es:

**ORTEGA HIGUERUELO, Francisco José y
LANGA DE LA PUENTE, Fernando**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE 9,10-BIS (CLOROMETIL) ANTRACENO**

57 Resumen:

Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno, que comprende mezclar los reactivos antraceno y 1,3,5-trioxano, un catalizador de transferencia de fase seleccionado del grupo compuesto por sal de amonio cuaternaria y éter corona con ácido clorhídrico y ácido acético.

ES 2 686 136 A1

PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE 9,10-BIS(CLOROMETIL)ANTRACENO**DESCRIPCIÓN**

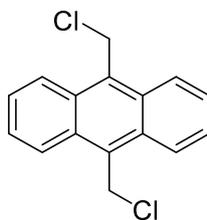
5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de 9,10-
 10 bis(clorometil)antraceno. En el procedimiento se mezclan antraceno, 1,3,5-trioxano, el
 catalizador bromuro de hexadeciltrimetilamonio, ácido clorhídrico y ácido acético. 9,10-
 bis(clorometil)antraceno es un compuesto utilizado en reconocimiento específico, máquinas
 electrónicas de índole molecular, transportadores de fármacos y catalizadores en síntesis
 orgánica, óptica de fluorescencia, terapia fotodinámica y almacenamiento óptico de datos,
 15 microfabricación, precursor en la preparación de derivados meso bi-sustituídos del antraceno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 9,10-bis(clorometil)antraceno



20

es un compuesto de elevado interés como intermedio en procesos de síntesis química donde
 sea necesaria la inclusión de un esqueleto de antraceno doblemente sustituido en posición
 meso o bencílica (CH_2 adyacente al anillo aromático).

25 El documento J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2845-2848 describe un procedimiento de
 clorometilación de antraceno como intermedio versátil hacia la obtención de otros derivados
 mediante reacciones de desplazamiento, esto es, desde el 9,10-bis(clorometil)antraceno
 hacia un amplio abanico de funcionalización a la carta. En resumen, el procedimiento sintético
 descrito en este documento consiste en hacer pasar una corriente de cloruro de hidrógeno
 30 fresco, generado in situ y de manera continua, a una mezcla de 1,4-dioxano, antraceno, p-
 formaldehído y ácido clorhídrico fumante. El crudo de reacción se calienta a reflujo
 manteniendo la corriente de cloruro de hidrógeno durante varias horas para, tras su

interrupción, seguir con el sistema a reflujo durante 24 horas más. Tras filtrado y lavado abundante para eliminar impurezas, se obtiene finalmente el compuesto en forma sólida con un rendimiento bastante moderado del 67%. Como se ve, es un experimento bastante laborioso y de rendimiento muy mejorable.

5

Se han descrito otros procedimientos sintéticos en el estado de la técnica, como el descrito en RSC Adv. 2015, 5, 73951-73957, donde se lleva a cabo la síntesis en presencia de un disolvente orgánico (dioxano) y a altas temperaturas (100 °C).

10 Sin embargo, los inventores de la presente solicitud han encontrado graves problemas de reproducibilidad en este procedimiento. Cuando los inventores han reproducido el procedimiento, han encontrado que no se obtiene 9,10-bis(clorometil)antraceno, como manifiesta el artículo científico, a pesar de haberse repetido esta reacción en varias ocasiones, resultando infructuosa en todos los casos. Por lo tanto, ha de descartarse esta vía de síntesis.

15

El 9,10-bis(clorometil)antraceno se puede adquirir de diferentes proveedores. Sigma-Aldrich, en su página web, clasifica a este producto dentro de una colección de 'reactivos químicos inusuales y únicos', justificando así que su precio sea bastante elevado. Sin embargo, este compuesto es ampliamente utilizado en trabajos científicos como intermedio estructural de antraceno, que se derivatiza químicamente a conveniencia buscando, principalmente, la aparición de propiedades ópticas colorimétricas y fluorescentes.

20

Algunas de las aplicaciones de este compuesto han sido publicadas en el estado de la técnica.

25 El documento RSC Adv. 2015, 5, 73951-73957 describe este compuesto como esqueleto de nuevos ciclofanos fotoactivos con rigidez molecular para ser usados en reconocimiento específico, máquinas electrónicas de índole molecular, transportadores de fármacos y catalizadores en síntesis orgánica.

30 El documento Chem. Mater. 2004, 16, 2783-2789 describe este compuesto como material orgánico para aplicación en óptica de fluorescencia, terapia fotodinámica y almacenaje óptico de datos y microfabricación a través de compuestos dador-puente-aceptor o dador-puente-dador.

Este compuesto actúa como valioso precursor en la preparación de derivados meso bi-sustituidos del antraceno en posiciones 9 y 10, como aminas y sus respectivos clorhidratos, amidas, isocianatos, alcoholes, ésteres, éteres, tioles, nitrilos, ácidos y fosfonatos.

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

El problema en vista del estado de la técnica consiste en proporcionar un procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno con un mayor rendimiento al obtenido con los procedimientos del estado de la técnica

10

La solución a este problema consiste en proporcionar el procedimiento que se describe a continuación, un escalado mucho más sencillo que los descritos hasta ahora y ajustándose a los principios de "green chemistry" por utilizarse un procedimiento catalítico y un medio de reacción acuoso sin presencia de disolventes orgánicos.

15

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno que comprende mezclar los reactivos antraceno y 1,3,5-trioxano, un catalizador de transferencia de fase seleccionado del grupo compuesto por sal de amonio cuaternaria y éter corona con ácido clorhídrico y ácido acético.

20

En la presente memoria, un "catalizador de transferencia de fase" es aquella especie química que hace posible y cataliza reacciones químicas entre dos o más reactivos situados en dos o más fases, de manera que permite una reactividad que, en ausencia del catalizador de transferencia de fase, no sería posible. El modo de actuación se basa en la disposición del catalizador entre las fases, permitiendo la conexión fisicoquímica entre los reactivos que participan activamente en la reacción.

25

Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, donde la concentración del catalizador de transferencia de fase es entre 1 y 5 mol%.

30

Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, donde la concentración de bromuro de hexadeciltrimetilamonio es entre 2 y 4 mol%.

35

Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, donde la concentración de bromuro de hexadeciltrimetilamonio es entre 2 y 3 mol%.

Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, donde la proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno es entre 0,5 y 3.

5 Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, donde la proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno es entre 1 y 2.

Otra realización es el procedimiento según el primer aspecto de la invención, que comprende las siguientes etapas adicionales:

- 10 (c) filtrado de la mezcla resultante de la etapa (b),
(d) lavado con agua y
(e) lavado con etanol.

El procedimiento según el primer aspecto de la invención puede realizarse a temperatura ambiente o calentando a temperaturas superiores a temperatura ambiente.

15 El compuesto 9,10-bis(clorometil)antraceno aparece muy rápidamente, a los pocos minutos. Hay presencia de este compuesto a menos de 10 minutos desde el inicio del procedimiento según el primer aspecto de la invención.

20 El procedimiento según el primer aspecto de la invención presenta una serie de ventajas respecto a los métodos descritos en el estado de la técnica, como son:

- la ausencia de cualquier disolvente orgánico en el proceso de síntesis, siendo el medio utilizado exclusivamente acuoso, lo que conlleva evitar la necesidad de tratamiento de disolventes orgánicos;
- la ausencia de corrientes accesorias de suministro gaseoso al proceso;
- el elevado rendimiento de reacción medido como la masa de producto final purificado en estado sólido;
- la no necesidad de elevadas temperaturas en la síntesis, pues no es necesario llevar el disolvente a reflujo;
- la no necesidad de ulterior purificación del producto final por recristalización como se había venido haciendo;
- la sobresaliente reproducibilidad del método.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Espectro de RMN 400 MHz de protón en cloroformo deuterado y a temperatura ambiente del 9,10-bis(clorometil)antraceno.

DESCRIPCIÓN DE MODOS DE REALIZACIÓN

5

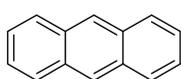
Reactivos utilizados

Los reactivos empleados en el procedimiento de síntesis fueron utilizados a partir del compuesto comercial sin purificación o enriquecimiento del mismo antes de la síntesis.

10

Los reactivos antraceno (Anthracene ReagentPlus®, 99%, código comercial 141062-25G, 56,00 €, Spain), ácido acético (Acetic acid ReagentPlus®, ≥99%, código comercial A-6283-1L, 43,60 €, Spain) y 1,3,5-trioxano (1,3,5-trioxane, ≥99%, código comercial T81108-100G, 23,30 €, Spain) fueron adquiridos a Sigma-Aldrich. El ácido clorhídrico (Hydrochloric acid reagent grade, 37%, 1 L, 28,23 €) fue suministrado por Scharlab. Finalmente, el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (Hexadecyltrimethylammonium bromide, ≥96%, código comercial 52370-100G, 32,00 €, Spain) procede de Fluka.

15



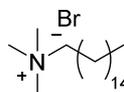
Antraceno



Ácido acético



1,3,5-trioxano



Bromuro de hexadeciltrimetilamonio

HCl aq

Ácido clorhídrico

20

Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno

De manera general, el procedimiento experimental se puede describir así: en un matraz esférico se disponen los reactivos sólidos (antraceno, 1,3,5-trioxano y bromuro de hexadeciltrimetilamonio como catalizador) sin orden establecido de prioridad. A la mezcla se le adiciona en primer lugar el ácido clorhídrico y, a continuación, el ácido acético, todo ello a temperatura ambiente y bajo agitación constante y vigorosa (1500 rpm). Posteriormente, se expone la mezcla a distintas temperaturas para que tenga lugar la reacción durante un determinado período de tiempo, en el que el medio se vuelve de color amarillo y de apariencia pulverulenta, sin disolución del sólido presente. Transcurrido el tiempo de reacción fijado, se filtra el contenido del matraz para recoger el precipitado amarillo y se lava abundantemente con agua para eliminar restos de trioxano, catalizador y las especies ácidas presentes en el

30

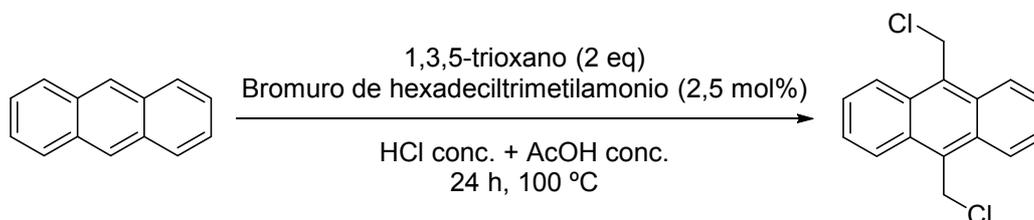
medio. Como paso final, se lava el sólido obtenido con etanol para eliminar los restos de agua del lavado y se deja secar a 70 °C en estufa durante 2 horas hasta completa sequedad.

Se han probado varios protocolos de reacción con diferentes valores de temperatura de reacción, tiempo y exceso de 1,3,5-trioxano como fuente de formaldehído respecto a la cantidad limitante de antraceno.

Los Ejemplos 1-4 describen los distintos procedimientos de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno ensayados.

10

Ejemplo 1. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno



15 Descripción de cantidades de reactivos utilizadas:

Antraceno → 500 mg, 2,8 mmol.

1,3,5-trioxano → 504 mg, 2 eq (5,6 mmol).

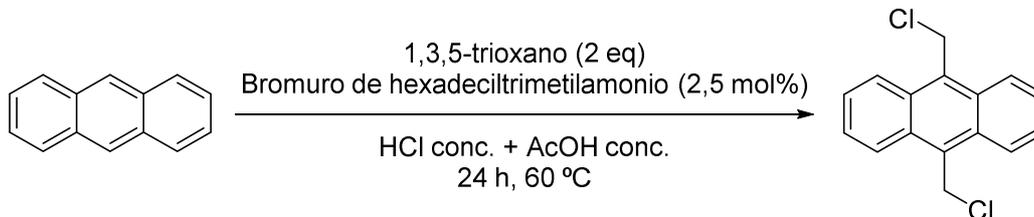
Bromuro de hexadeciltrimetilamonio → 25 mg, 0,07 mmol (2,5 mol%)

Ácido clorhídrico 37% → 10 ml

20 Ácido acético 99% → 2,5 ml

Rendimiento de reacción: 89%

Ejemplo 2. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno



25 Descripción de cantidades de reactivos utilizadas:

Antraceno → 500 mg, 2,8 mmol.

1,3,5-trioxano → 504 mg, 2 eq (5,6 mmol).

Proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno: 2

Bromuro de hexadeciltrimetilamonio → 25 mg, 0,07 mmol (2,5 mol%)

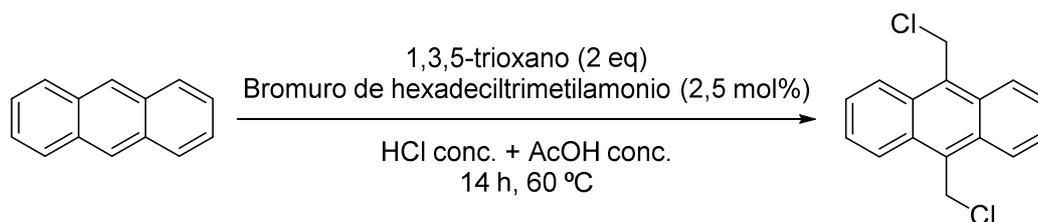
Ácido clorhídrico 37% → 10 ml

Ácido acético 99% → 2,5 ml

Rendimiento de reacción: 96%.

5

Ejemplo 3. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno



Descripción de cantidades de reactivos utilizadas:

10 Antraceno → 500 mg, 2,8 mmol.

1,3,5-trioxano → 504 mg, 2 eq (5,6 mmol).

Proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno: 2

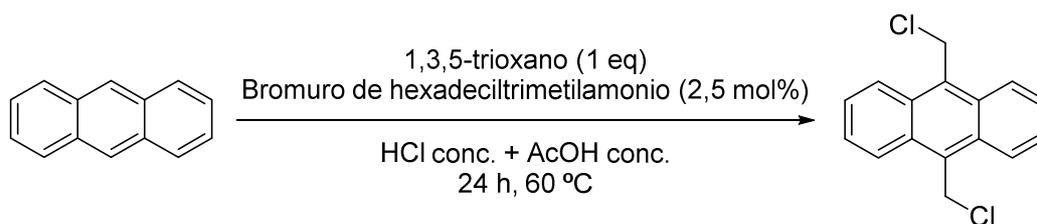
Bromuro de hexadeciltrimetilamonio → 25 mg, 0,07 mmol (2,5 mol%)

Ácido clorhídrico 37% → 10 ml

15 Ácido acético 99% → 2,5 ml

Rendimiento de reacción: 93%.

Ejemplo 4. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno



20 Descripción de cantidades de reactivos utilizadas:

Antraceno → 500 mg, 2,8 mmol.

1,3,5-trioxano → 504 mg, 1 eq (2,8 mmol).

Proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno: 1

Bromuro de hexadeciltrimetilamonio → 25 mg, 0,07 mmol (2,5 mol%)

25 Ácido clorhídrico 37% → 10 ml

Ácido acético 99% → 2,5 ml

Rendimiento de reacción: 97% de sólido que no corresponde por análisis RMN con producto puro, sino que hay presencia de antraceno sin reaccionar.

A continuación, en la Tabla 1, se expone una tabla informativa a modo de resumen de los resultados anteriores en función de las variables.

5

Tabla 1

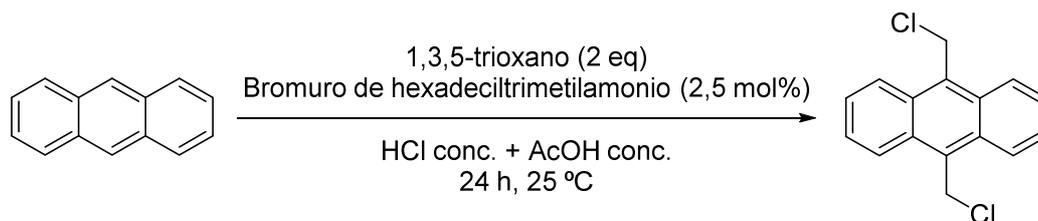
Variables	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Tiempo (h)	24	24	14	24	24
Temperatura (° C)	100	60	60	60	25
Proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno	2	2	2	1	2
Rendimiento por pesada (%)	89	96	93	97	74

El 9,10-bis(clorometil)antraceno sintetizado en los Ejemplos 1-4 fue caracterizado a través de experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón en un espectrómetro de RMN Bruker 400 MHz, llevando a cabo las medidas a temperatura ambiente y utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente en los análisis.

La Figura 1 muestra el espectro RMN 400 MHz de protón en cloroformo deuterado y a temperatura ambiente. Este espectro es idéntico para el compuesto obtenido en los Ejemplos 1-4. El espectro es coincidente con el espectro descrito en el estado de la técnica (δ_{H} 400 MHz, CDCl₃: 5,77 ppm, singlete, 4H; 7,74-7,77 ppm, multiplete, 4H; 8,53-8,55 ppm, multiplete, 4H).

20

Ejemplo 5. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno



Descripción de cantidades de reactivos utilizadas:

Antraceno → 500 mg, 2,8 mmol.

1,3,5-trioxano → 504 mg, 2 eq (5,6 mmol).

Proporción molar 1,3,5-trioxano:antraceno: 2

Bromuro de hexadeciltrimetilamonio → 25 mg, 0,07 mmol (2,5 mol%)

Ácido clorhídrico 37% → 10 ml

Ácido acético 99% → 2,5 ml

5 Rendimiento de reacción: 74% de sólido.

Ejemplo 6. Procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno

En este ejemplo, se utilizaron los siguientes catalizadores de transferencia de fase:

10

Bromuro de tetrabutilamonio

Fluoruro de tetrabutilamonio

Nitrato de tetrametilamonio

Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio

15 Perclorato de tetrabutilamonio

Cloruro de benciltrimetilamonio

Éter corona 4-carboxybenzo-18-crown-6 (1,4,7,10,13,16-Hexaoxaciclooctadecano - 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecane)

20 Éter corona 18-crown-6 (ácido carboxílico 18-2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-decahidrobenzo[*b*][1,4,7,10,13,16]hexaoxaciclooctadecin - 2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-decahydrobenzo[*b*][1,4,7,10,13,16]hexaoxacyclooctadecine-18-carboxylic acid)

En la Tabla 2 se presentan parámetros de reacción y rendimiento obtenido en los experimentos de este ejemplo:

25

Tabla 2

Catalizador de transferencia de fase utilizado	Tiempo de reacción (h) / temperatura (°C)	Rendimiento por pesada de producto puro (%)
Bromuro de tetrabutilamonio	24 / 60	83
Fluoruro de tetrabutilamonio	24 / 60	80
Nitrato de tetrametilamonio	24 / 60	71
Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio	24 / 60	70

ES 2 686 136 A1

Perclorato tetrabutilamonio	de	24 / 60	75
Cloruro benciltrimetilamonio	de	24 / 60	70
Éter corona 4-carboxybenzo-18-crown-6	4-	24 / 60	67
Éter corona 18-crown-6		24 / 60	63

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de síntesis de 9,10-bis(clorometil)antraceno que comprende mezclar los reactivos antraceno y 1,3,5-trioxano, un catalizador de transferencia de fase seleccionado del grupo compuesto por sal de amonio cuaternaria y éter corona con ácido clorhídrico y ácido acético.
5
2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la concentración del catalizador de transferencia de fase es entre 1 y 5 mol%.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que la proporción molar
10 1,3,5-trioxano:antraceno es entre 0,5 y 3.

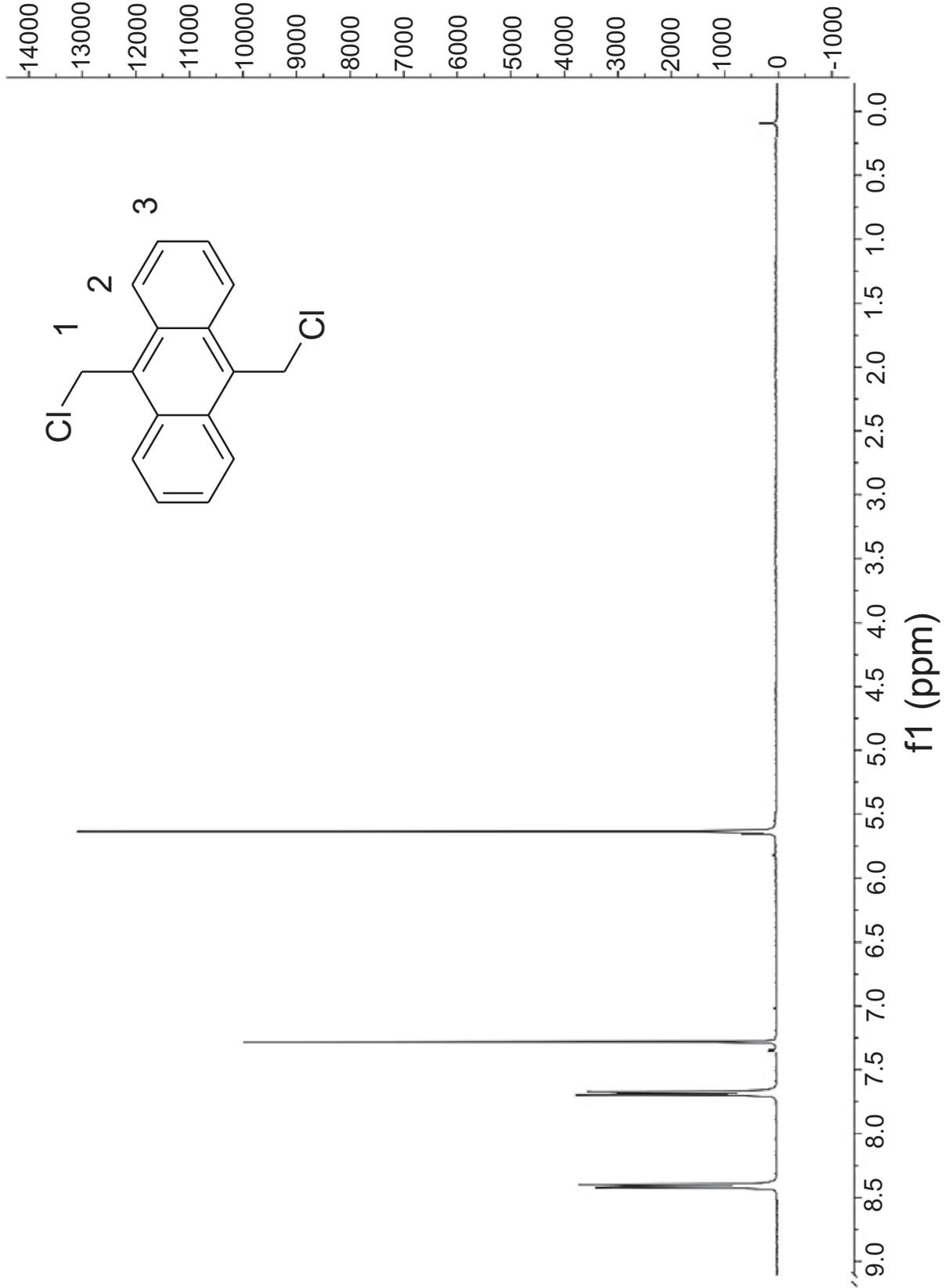


Fig. 1



- ②1 N.º solicitud: 201730460
②2 Fecha de presentación de la solicitud: 29.03.2017
③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: **C07C25/22** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CN 102108041 A (SHANGAI B&C PHARM R&D) 29/06/2011,, resumen en inglés en la base de datos World Patent Index, nº de acceso 2011-J87112	1-3
A	US 4558163 A (AMERICAN CYANAMID CO) 10/12/1985,, ejemplo 1	1-3
A	A Kannan et al. SYNTHESIS, PHOTOPHYSICAL AND ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF A NEW CLASS OF FLUORESCENT AMIDOANTHRACENOPHANES . RSC Advances (Royal Society of Chemistry), 2015, Vol. 5, Páginas 73951-73957	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.05.2018

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.05.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CN 102108041 A (SHANGAI B&C PHARM R&D)	29.06.2011
D02	US 4558163 A (AMERICAN CYANAMID CO)	10.12.1985

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-3, a un procedimiento para la obtención de 9,10-bis(clorometil)antraceno que comprende reaccionar antraceno, trioxano, ácido clorhídrico y ácido acético en presencia de un catalizador de transferencia de fase, que es una sal de amonio cuaternaria y éter corona.

Los documentos D1 y D2 se consideran representativos del estado de la técnica.

El documento D1, ver resumen en inglés en la base de datos World Patent Index (acceso vía EPOQUE), divulga un procedimiento para sintetizar 9,10-di(clorometil)antraceno reaccionando antraceno, ácido clorhídrico, trioximetileno y dioxano y calentando a reflujo. El documento D2 divulga, ver ejemplo 1, la reacción para obtener 9,10-bis(clorometil)antraceno reaccionando ácido clorhídrico, antraceno, formaldehído y tetrahidrotiofeno y burbujeando HCl gaseoso.

Ninguno de estos documentos divulga la utilización de un catalizador de transferencia de fase para optimizar la reacción, por lo que el procedimiento se considera nuevo e inventivo pues no hay indicación en el estado de la técnica que sugiera la utilización de dicho catalizador.

Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1-3 de la solicitud cumplen las condiciones de los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.