

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 599**

21 Número de solicitud: 201930914

51 Int. Cl.:

C07C 50/18

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

15.10.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.04.2021

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (50.0%)

HOSPITAL DEL REY, S/N

09001 BURGOS (Burgos) ES y

ENERGY STORAGE SOLUTIONS, S.L. (50.0%)

72 Inventor/es:

Renuncia a mención

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ GÓMEZ, María Virtudes

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE 2,6-DIHIIDROXIANTRAQUINONA**

57 Resumen:

Procedimiento se síntesis de 2,6-dihidroxi-antraquinona.

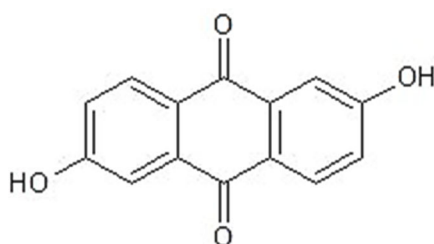
La invención proporciona un nuevo procedimiento de síntesis de 2,6-dihidroxi-antraquinona a partir de 2,6-diaminoantraquinona que permite obtener dicho compuesto de forma selectiva y sin necesidad de purificación adicional.

ES 2 819 599 A1

DESCRIPCIÓN**PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE 2,6-DIHIDROXIANTRAQUINONA**

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto 2,6-dihidroxiciantraquinona, también conocido como ácido antrafláxico.

La 2,6-dihidroxiciantraquinona, cuya estructura se muestra a continuación en la fórmula (I), es un compuesto bien conocido y de uso en muy diversas aplicaciones.



Fórmula (I)

Así, por ejemplo, es un inhibidor específico muy potente de la actividad del citocromo P-448 (“Anthraflavic acid is a potent and specific inhibitor of cytochrome P-448 activity”, Andrew D. Ayrton et. al, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology, Volume 916, Cap. 3, diciembre 1987, pp. 328-331).

Este compuesto también posee propiedades antimutagénicas, inhibiendo la mutagenicidad de ciertos mutágenos presentes en los alimentos. A este respecto, en el artículo “Anthraflavic acid inhibits the mutagenicity of the food mutagen IQ: Mechanism of action” (Andrew D. Ayrton et. al, Mutation Research Letters, volumen 207, cap. 3–4, 1988, pp. 121-125) los autores concluyen que es un potente inhibidor de la mutagenicidad de las imidazolquinolinas debido a su capacidad para inhibir sus rutas de activación microsomales y citosólicas.

Entre sus aplicaciones industriales se puede citar su uso en la preparación de poliésteres aromáticos termotrópicos fácilmente procesables y de alta estabilidad térmica (US4224433A), como precursor en la preparación de antraceno-2,6-diol, a su vez precursor de materiales semiconductores orgánicos (Jie Li et al., “Aromatic Extension at 2,6-Positions of Anthracene toward an Elegant Strategy for Organic Semiconductors with Efficient Charge Transport and Strong Solid State Emission”, en Am. Chem. Soc. 2017, 139, 48, pp.17261-17264), en la obtención de cristales líquidos

(US7211641B2) o en aplicaciones electroquímicas (US6712949B2) y baterías de flujo (US20180375142A1).

Si bien la 2,6-dihidroxiantraquinona es un producto disponible actualmente en el mercado (CAS No.: 84-60-6), por ejemplo de Sigma-Aldrich, su coste es excesivamente
5 elevado para su uso en aplicaciones que requieren grandes cantidades de producto.

Habitualmente, la forma de preparación de la 2,6-dihidroxiantraquinona consiste en la sulfonación directa de la 9,10-antraquinona, producto muy fácilmente disponible por oxidación del antraceno, la cual proporciona, en ausencia de sales de mercurio, una mezcla de ácidos sulfónicos, a partir de la cual el ácido 2,6-antraquinona disulfónico
10 necesita ser purificado (J. Chem. Soc. 1915, 2178). La posterior fusión alcalina de este diácido proporciona la 2,6-dihidroxiantraquinona.

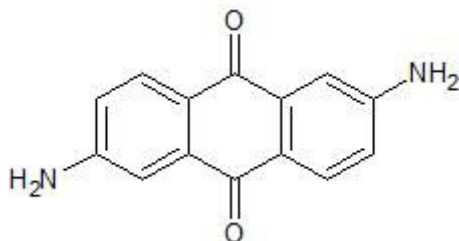
La SU159861 también describe un método de producción de ácido antraflávido por saponificación del ácido 2,6-antraquinona disulfónico con una disolución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura de 200-220°C sin que se produzca sobreoxidación
15 y se generen derivados de trihidroxiantraquinona.

Alternativamente, la 2,6-dihidroxiantraquinona también se puede preparar a partir de derivados de ácido 3-hidroxibenzoico empleando como paso clave la reacción de Friedel-Crafts. Sin embargo, también se obtienen productos regioisómeros que necesitan de una posterior purificación. El documento JP63091347 describe un proceso
20 para obtener 2,6-dihidroxiantraquinona a partir de ácido m-hidroxibenzoico y cloruro de benzoílo por condensación en presencia de un catalizador ácido. El documento JP60136533 describe un procedimiento para purificar 2,6-dihidroxiantraquinona por disolución en una solución acuosa de un hidróxido alcalino, precipitación de la sal alcalina de la 2,6-dihidroxiantraquinona y acidificación.

25 A la vista de lo anteriormente citado, sería deseable disponer de un método de síntesis de 2,6-dihidroxiantraquinona que no tuviera las desventajas de conllevar procesos adicionales, por ejemplo, los de purificación antes mencionados, que resultan muy costosos, desde el punto de vista económico, y muy tediosos en su aplicación.

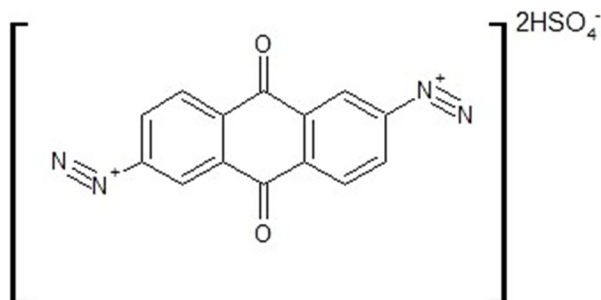
Por tanto, el objeto de la invención es proporcionar un nuevo procedimiento de síntesis
30 de 2,6-dihidroxiantraquinona que no conlleve etapas adicionales y que permita obtener dicho compuesto de forma selectiva y sin necesidad de purificación adicional.

Para la síntesis de 2,6-dihidroxiantraquinona, de fórmula (I), de acuerdo con el procedimiento de la invención el compuesto de fórmula (II), 2,6-diaminoantraquinona,



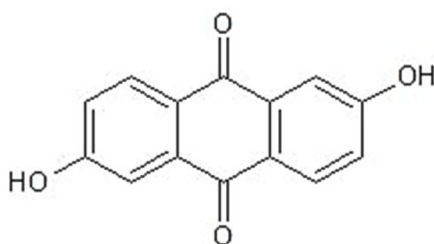
Formula (II)

se somete a una diazotación de los grupos amino por tratamiento con nitrito sódico en medio ácido sulfúrico, obteniéndose la sal de diazonio de fórmula (III) como producto intermedio,



Fórmula (III)

sal de diazonio de fórmula (III) que entonces se somete a reacción con agua a 100 °C para obtener la 2,6-dihidroxiantraquinona, de fórmula (I)



Fórmula (I)

10

Dado que el producto de partida en el procedimiento aquí descrito es el compuesto de fórmula (II), 2,6-diaminoantraquinona, un producto comercial (CAS No. 131-14-6) significativamente más económico que la 2,6-dihidroxiantraquinona, la invención permite llegar al compuesto de fórmula (I) de forma sencilla, selectiva y sin pasos de procesamiento posterior y, por lo tanto, viable a escala industrial.

15

A continuación se describe la invención en base a los siguientes ejemplos de realización y figuras, en las cuales:

Fig. 1: Caracterización de la 2,6-dihidroxiانtraquinona sintetizada según el procedimiento de la invención mediante resonancia magnética de protón (^1H -RMN en dmso-d_6).

Fig. 2: Caracterización de la 2,6-dihidroxiانtraquinona sintetizada según el procedimiento de la invención mediante resonancia magnética de carbono (^{13}C -RMN en dmso-d_6).

Ejemplo 1: Síntesis de 2,6-dihidroxiانtraquinona

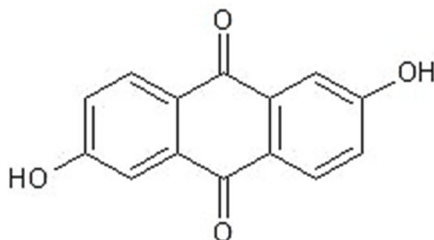
Se disuelven 10 g (42 mmol) de 2,6-diaminoانtraquinona en ácido sulfúrico al 96% (110 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y la disolución se enfría a 0 °C en un baño de hielo. A continuación se añaden lentamente 6,7 g (97 mmol) de nitrito sódico y se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas y media. Seguidamente, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo picado (500 g). La disolución resultante se calienta a reflujo en un baño de aceite (temperatura del baño: 105 °C) durante 2 horas, observándose la formación de un precipitado de color amarillo oscuro. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se filtra en placa filtrante y se lava con agua destilada (200 ml). El sólido obtenido se deja secar en una estufa a 60 °C. Se obtiene 2,6-dihidroxiانtraquinona con un rendimiento de aproximadamente el 95% como un sólido amarillo oscuro cuyos espectros de RMN se muestran en la Fig. 1 y 2, demostrando una pureza similar a la de una muestra comercial (Aldrich).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, dmso-d_6) δ (ppm) 10,98 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,4 MHz, dmso-d_6): δ (ppm) 181,3 ($2 \times \text{C}$), 163,1 ($2 \times \text{C}$), 135,5 ($2 \times \text{C}$), 129,7 ($2 \times \text{CH}$), 125,3 ($2 \times \text{C}$), 120,9 ($2 \times \text{CH}$), 112,2 ($2 \times \text{CH}$).

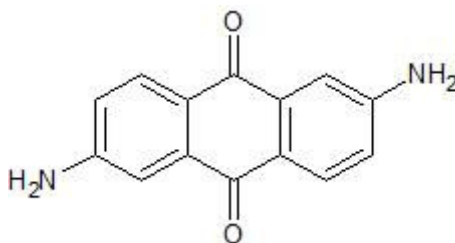
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de 2,6-dihidroxiantraquinona, de fórmula (I),



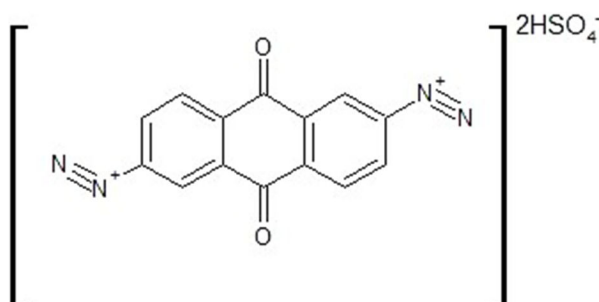
Fórmula (I)

- 5 caracterizado porque, como compuesto de partida, se utiliza el compuesto de fórmula (II), 2,6-diaminoantraquinona,



Formula (II)

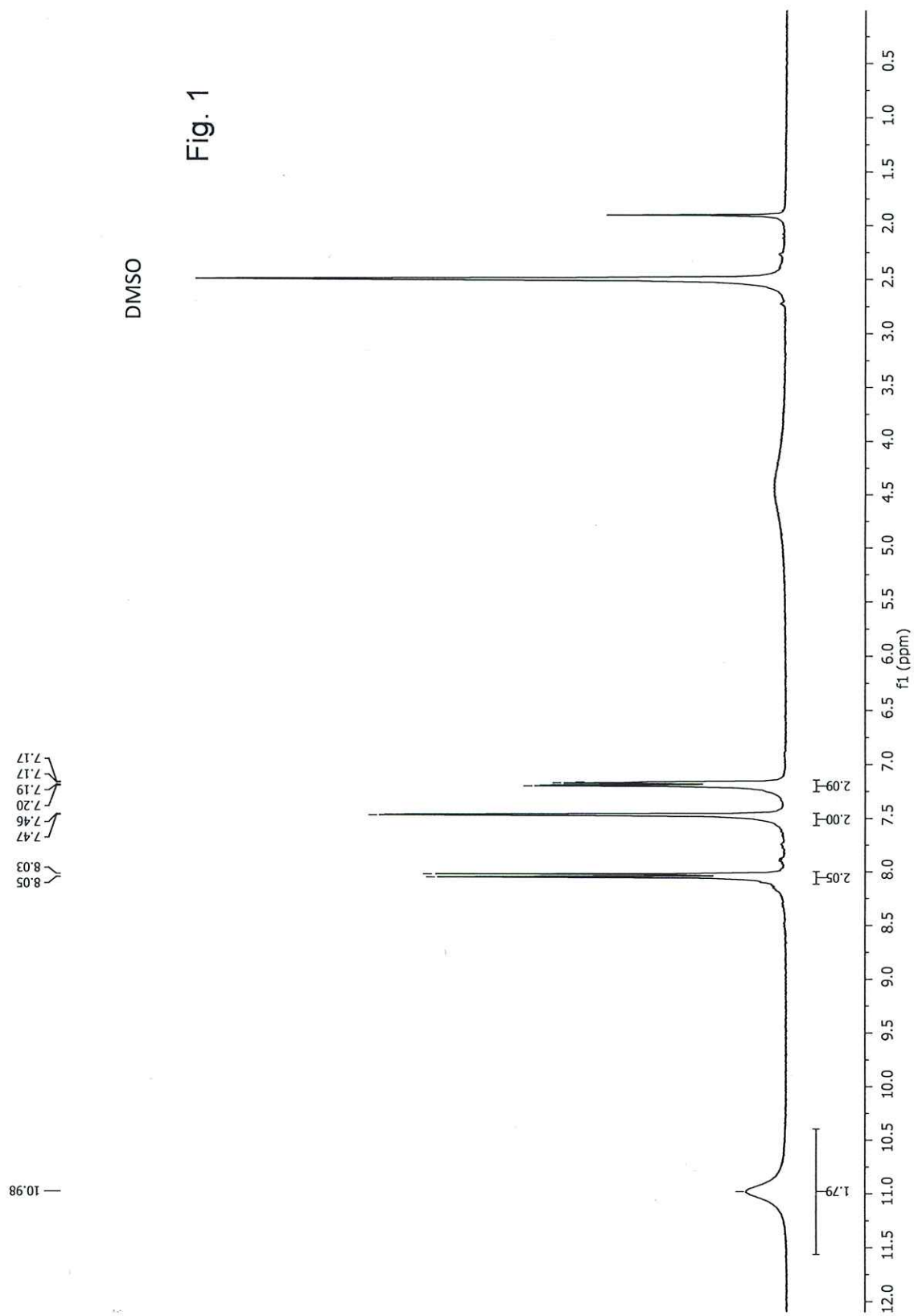
- 10 compuesto de fórmula (II) que se somete a una diazotación de los grupos amino por tratamiento con nitrito sódico en medio ácido sulfúrico, obteniéndose la sal de diazonio de fórmula (III) como producto intermedio,

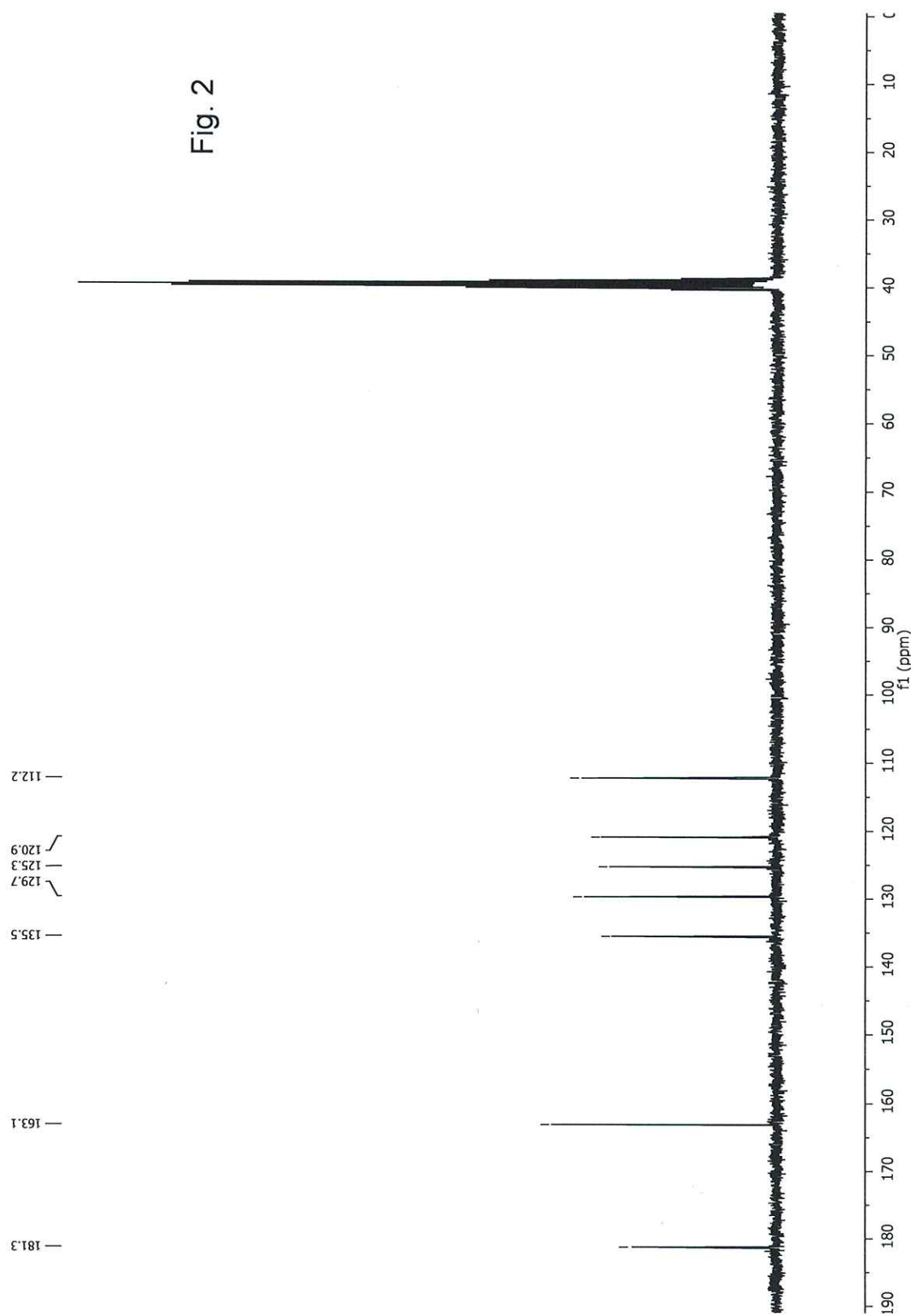


Fórmula (III)

sal de diazonio de fórmula (III) que entonces se somete a reacción con agua a 100 °C para obtener la 2,6-dihidroxiantraquinona, de fórmula (I)

- 15 2. Procedimiento de síntesis de 2,6-dihidroxiantraquinona según la reivindicación 1, donde el medio ácido sulfúrico es una disolución concentrada de ácido sulfúrico al 96%.







②① N.º solicitud: 201930914

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.10.2019

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C50/18** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Amines reaction with nitrous acid. [en línea][Recuperado el 19/11/2019]. Recuperado de Internet <URL: https://www.cliffsnotes.com/study-guides/chemistry/organic-chemistry-ii/amines/reaction-with-nitrous-acid > todo el documento	1-2
A	JP 60136533 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 20/07/1985, (resumen) [en línea] [recuperado el 19/11/2019 de ESPACENET data base (European Patent Office)],	1-2

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
10.02.2020

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

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, CAS, PUBCHEM, ESPACENET, GOOGLE