

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 809**

51 Int. Cl.:

C07C 45/81 (2006.01)

C07C 49/76 (2006.01)

C07C 45/79 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2017 PCT/EP2017/059489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2018 WO18068902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2017 E 17720718 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3526188**

54 Título: **Procedimiento de purificación de 4-hidroxiacetofenona**

30 Prioridad:

14.10.2016 CN 201610900121

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

22.05.2024

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (50.0%)
Mühlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE y
SINO-HIGH (CHINA) CO. LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PILLAI, RAVIKUMAR;
SIEGEL, SVEN;
SUESS, EV;
BOLTE, KAROLIN y
LIUXIN, YAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 969 809 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 de purificación de 4-hidroxiacetofenona

5 La presente invención se refiere principalmente a un procedimiento de purificación de 4-hidroxiacetofenona bruta. La presente invención se refiere además a un producto que consiste en 4-hidroxiacetofenona cristalizada y uno, dos o más disolventes tal como se definen en la presente memoria, siendo obtenido u obtenible el producto por un procedimiento tal como se define en la presente memoria.

Otros aspectos de la presente invención se desprenderán de la descripción que figura a continuación, en particular de los ejemplos, así como de las reivindicaciones de patente adjuntas.

10 La 4-hidroxiacetofenona puede utilizarse como intermediario farmacéutico en la síntesis de fármacos como el Paracetamol, la Ractopamina y el Atenolol. También puede utilizarse como materia prima para cosméticos y, por ejemplo, fue incluida en el Catálogo de Materias Primas Cosméticas Usadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA).

Cuando se utiliza en cosmética, la 4-hidroxiacetofenona presenta las siguientes características ventajosas:

- (a) tiene cierta capacidad anticorrosiva,
- 15 (b) tiene gran capacidad para matar *Aspergillus brasiliensis*, y
- (c) tiene cierta capacidad para detener a *Pseudomonas aeruginosa* (Daily Chemical Industry: 2015, 45 (269)).

20 En el documento CN104490716 se desvela que cuando la 4-hidroxiacetofenona se formula con 1,2-hexanediol y la medicina herbaria china especificada en el mismo, la 4-hidroxiacetofenona muestra una excelente capacidad anticorrosiva y al mismo tiempo no causa ningún daño a la piel de una persona. Por lo tanto, la 4-hidroxiacetofenona es un excelente sustituto de los conservantes utilizados en composiciones farmacéuticas o cosméticas que tienen un efecto perjudicial sobre la piel humana.

La síntesis estándar de la 4-hidroxiacetofenona parte del fenol, que se convierte en acetato de fenilo mediante una reacción de esterificación. A continuación, el acetato de fenilo se convierte en 4-hidroxiacetofenona en una reacción de reordenamiento.

25 El material de grado comercial tiene un olor y color fuertes y un alto contenido de fenol de 100 ppm a 1000 ppm, lo que lo hace inadecuado para aplicaciones cosméticas sin una mayor purificación. C.E.S. Bernardes et al., Crystal Growth & Design 2008, 8(7), 2419-2430 describen la síntesis de 4-hidroxiacetofenona monoclinica (forma I) por recristalización de material de partida de 4-hidroxiacetofenona sublimado a partir de agua y la síntesis de 4-hidroxiacetofenona ortorrómbica (forma II) por recristalización de material de partida de 4-hidroxiacetofenona sublimado a partir de etanol.

30 N.S. Wilson and B.A. Keay, Tetrahedron Letters 1997, 38(2) 187-190 describen la recristalización de 4-hidroxiacetofenona bruta a partir de metanol y acetato de etilo. No se desvelan las propiedades de la 4-hidroxiacetofenona obtenida.

35 S. Chenthamarai et al., Crystal Engineering 2001, 4, 37-48 describen que cristales de 4-hidroxiacetofenona y 4-hidroxiacetofenona dopada con nitrógeno han crecido con éxito a partir de soluciones saturadas de metanol.

La purificación de la 4-hidroxiacetofenona bruta suele realizarse mediante uno de los procedimientos siguientes:

- (a) Recristalización a partir de agua (como se describe en el documento CN102093189A)
- (b) Purificación mediante cromatografía en columna (como se describe en J. Org. Chem., 2011, 76(7):2296-2300).

40 Los inconvenientes de utilizar el procedimiento de purificación (a), es decir, utilizar agua como disolvente en la etapa de recristalización, son que la cantidad de agua utilizada es muy grande (normalmente entre 15 y 20 veces la cantidad de la materia prima) y la solubilidad de la 4-hidroxiacetofenona bruta en agua es baja, lo que resulta en una baja eficacia de trabajo para este procedimiento. Además, la recristalización de la 4-hidroxiacetofenona a partir de agua suele dar como resultado un polvo, no un producto cristalizado, que tiene mala fluidez, es de fácil apelmazamiento y uso inconveniente. Si el agua se utiliza repetidamente, el contenido de sal y fenoles que contiene aumentará continuamente. El resultado es un efecto negativo en la calidad del producto y unos costes elevados para este procedimiento de postratamiento. Por último, el color del producto final es más oscuro y, por tanto, menos atractivo para el cliente o consumidor si quedan pequeñas cantidades de agua residual dentro del producto final.

50 Los inconvenientes de utilizar el procedimiento de purificación (b), es decir, la cromatografía en columna, es que el volumen de muestra que puede purificarse es limitado debido a la longitud de la columna. Por lo tanto, este procedimiento sólo es adecuado cuando la cantidad de muestra es pequeña. Además, este procedimiento

cromatográfico es bastante complicado y el volumen de disolvente utilizado es grande. Por lo tanto, los costes asociados son muy elevados y este procedimiento no es adecuado para la industrialización.

En consecuencia, los dos procedimientos de purificación descritos anteriormente no son adecuados para su aplicación a escala industrial, debido a los altos costes asociados a ellos y a su baja eficiencia de producción.

- 5 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de purificación para la 4-hidroxiacetofenona bruta que produzca un sólido altamente puro, cristalino, incoloro e inodoro con propiedades superiores de solubilidad (en agua) y fluidez y un contenido residual muy bajo del fenol precursor. Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento de purificación para la 4-hidroxiacetofenona que sea fácil de llevar a cabo, seguro y fiable y altamente eficiente en términos de consumo de disolvente y costes de producción y, por lo tanto,
- 10 aplicable a la producción de 4-hidroxiacetofenona altamente pura a escala industrial. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar 4-hidroxiacetofenona altamente pura, cristalina, incolora e inodora con propiedades superiores de solubilidad (en agua) y fluidez.

Otros objetos subyacentes a la presente invención se desprenden de la descripción que figura a continuación y de las reivindicaciones de patente de la presente.

- 15 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, los objetos mencionados se logran mediante un procedimiento de purificación de 4-hidroxiacetofenona bruta, que comprende o consiste en las siguientes etapas:

(a) proporcionar 4-hidroxiacetofenona bruta,

(b) mezclar la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) con uno o una mezcla de dos o más disolventes,

(c) opcionalmente, calentar la mezcla obtenida en la etapa (b) para disolver la 4-hidroxiacetofenona,

- 20 (d) opcionalmente, añadir un adsorbente, preferentemente carbón activado, a la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe,

(e) opcionalmente, enfriar la mezcla obtenida en la etapa (b), la etapa (c) o la etapa (d), si existe, a una temperatura superior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,

- 25 (f) si existe la etapa (d), eliminar el adsorbente de la mezcla de la etapa (d) o de la etapa (e), si existe, preferentemente por filtración,

(g) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, o enfriar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa (e), en su defecto, o en la etapa (f), si existe, a una temperatura inferior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,

- 30 (h) recoger la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (g), opcionalmente, realizando las etapas adicionales (i) a (k) una o varias veces:

(i) disolver la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) o en una etapa anterior (k), respectivamente, en uno o una mezcla de dos o más disolventes, opcionalmente bajo calentamiento,

(j) enfriar la solución de la etapa (i) a una temperatura inferior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,

- 35 (k) recoger la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (j),

(l) opcionalmente, secar la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) o en la etapa (k), preferentemente hasta que la cantidad total de disolventes residuales en la 4-hidroxiacetofenona sea inferior a 10000 ppm, preferentemente 5000 ppm, preferentemente inferior a 2500 ppm, más preferentemente inferior a 1000 ppm,

- 40 en el que un disolvente utilizado en las etapas (b) e (i), si existe, se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, o los dos o más disolventes de la mezcla de dos o más disolventes utilizados en las etapas (b) e (i), si existen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en etanol, agua, ciclohexano, acetato de etilo, carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo.

- 45 En el contexto de los estudios propios subyacentes a la presente invención, inesperadamente se ha descubierto que si el procedimiento como se define anteriormente se utiliza para purificar 4-hidroxiacetofenona bruta, se obtiene 4-hidroxiacetofenona altamente pura y cristalina con una pureza de al menos 90% (en peso), preferentemente de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,90%, 99,91%, 99,92%, 99,93%, 99,94%, 99,95%, 99,96%, 99,97%, 99,98% o 99,99%, y con propiedades superiores en términos de color (más blanco), olor menos o más agradable, mejor fluidez y/o mejor solubilidad,
- 50 preferentemente mejor solubilidad en agua, y/o con un contenido de fenol inferior a 100 ppm (es decir, la cantidad de fenol residual es inferior a 100 ppm). Por lo tanto, el procedimiento tal como se ha definido anteriormente es

particularmente ventajoso ya que el producto (4-hidroxiacetofenona cristalizada) obtenido u obtenible por el procedimiento tal como se ha definido anteriormente es adecuado y más fácil de utilizar en aplicaciones cosméticas.

5 Los adsorbentes adecuados que pueden añadirse en la etapa (d) del procedimiento definido anteriormente, preferentemente para decoloración y/o desodorización, como por ejemplo carbón activado o tamices moleculares, dependen de la naturaleza del disolvente o disolventes seleccionados y son conocidos por el experto en la materia.

Una realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (h) la recogida de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (g) se lleva a cabo mediante centrifugación y/o decantación y/o filtración.

10 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (i) después de disolver la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) o en una etapa (k) anterior, respectivamente, en uno o una mezcla de dos o más disolventes como los definidos anteriormente, opcionalmente bajo calentamiento, se elimina cualquier impureza insoluble residual, preferentemente por filtración.

15 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (k) la recolección de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (j) se lleva a cabo mediante centrifugación y/o decantación y/o filtración. Preferentemente, la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida tras la centrifugación y/o decantación y/o filtración llevada a cabo en la etapa (k) se lava con una pequeña cantidad del disolvente o disolventes definidos anteriormente y se recoge mediante una etapa adicional de centrifugación y/o decantación y/o filtración. Más preferentemente, los filtrados obtenidos en la etapa (k) tras recoger la 4-hidroxiacetofenona se combinan y se someten a otra etapa de enfriamiento y recristalización para conseguir un rendimiento máximo del producto.

20 Un procedimiento de acuerdo con la invención tal como se ha definido anteriormente que combina el uso del disolvente o disolventes tal como se ha definido anteriormente con el uso de un adsorbente, tal como carbón activado, preferentemente para decoloración y desodorización, durante la recristalización de la 4-hidroxiacetofenona es particularmente ventajoso, produciendo 4-hidroxiacetofenona cristalina con una pureza de al menos el 90% (en peso), preferentemente de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,90%, 99,91%, 99,92%, 99,93%, 99,94%, 99,95%, 99,96%, 99,97%, 99,98% o 99,99%.

Los procedimientos para determinar la pureza de los compuestos químicos son conocidos por el experto en la técnica y pueden seleccionarse adecuadamente en función de los requisitos respectivos.

30 En el contexto de la presente invención, el procedimiento tal como se ha definido anteriormente comprende o consiste necesariamente en las etapas (a), (b), (g) y (h), y opcionalmente comprende además las etapas (c) y/o (d) y/o (e) y/o (f) y/o (i) y/o (j) y/o (k) y/o (l). Si la etapa (d), la adición del adsorbente, está incluida en el procedimiento definido anteriormente, entonces la etapa (f), la eliminación del adsorbente, tiene que estar necesariamente presente. Preferentemente, el procedimiento definido anteriormente comprende o consiste en todas las etapas (a) a (l).

35 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, que comprende o consiste en todas las etapas (a) a (l), en el que las etapas (i) a (k) se llevan a cabo una vez o preferentemente dos, tres, cuatro o más veces.

40 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con un disolvente como el definido anteriormente y en el que están presentes las etapas (i) a (k) y en el que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) se disuelve en un disolvente como el definido anteriormente (que puede ser el mismo o un disolvente diferente del utilizado en la etapa (b)). Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (i) se utiliza un disolvente diferente que en la etapa (b).

45 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con una mezcla de dos disolventes como se ha definido anteriormente y en la que están presentes las etapas (i) a (k) y en la que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) también se disuelve en una mezcla de dos disolventes como se ha definido anteriormente (que puede ser la misma mezcla o una mezcla diferente de disolventes que la utilizada en la etapa (b)). Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (i) se utiliza una mezcla diferente a la de la etapa (b).

50 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con un disolvente como se ha definido anteriormente y en el que están presentes las etapas (i) a (k) y en el que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) se disuelve en una mezcla de dos disolventes como se ha definido anteriormente.

55 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con una mezcla de dos disolventes como los

definidos anteriormente y en los que están presentes las etapas (i) a (k) y en el que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) se disuelve en un disolvente como el definido anteriormente.

5 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con etanol/agua, preferentemente 20 a 40 % en peso de etanol en agua, más preferentemente 25 a 30 % en peso, por ejemplo 28 % en peso, de etanol en agua y en el que están presentes las etapas (i) a (k) y en el que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) se disuelve en una mezcla de etanol/agua, preferentemente en 20 a 40 % en peso de etanol en agua, más preferentemente en 25 a 30 % en peso, por ejemplo 28 % en peso, de etanol en agua.

10 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (b) la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) se mezcla con carbonato de dimetilo / ciclohexano, preferentemente 10 a 100 % en peso en ciclohexano, más preferentemente 50 a 75 % en peso en ciclohexano, más preferentemente 65 a 68 % en peso en de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente 50 a 75 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente 65 a 68 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente 67 % en peso de carbonato de dimetilo en de carbonato de dimetilo en ciclohexano y en el que están presentes las etapas (i) a (k) y en el que en la etapa (i) la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) se disuelve en una mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano, preferentemente en 10 a 100% en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente en 50 a 75 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente en 65 a 68 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente en 67 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano.

20 El uso de disolventes (orgánicos) adecuados como los definidos anteriormente en el procedimiento definido anteriormente es particularmente ventajoso, ya que permite que el procedimiento de purificación se lleve a cabo a temperaturas suaves y mejora la fluidez de la solución de 4-hidroxiacetofenona, así como la fluidez de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada. Siguiendo el procedimiento definido anteriormente, el disolvente o la mezcla de dos o más disolventes definidos anteriormente pueden recuperarse y utilizarse repetidamente, lo que aumenta la eficacia de la producción y reduce los costes del procedimiento de purificación, y en general del procedimiento de producción, de 4-hidroxiacetofenona de gran pureza. Dado que el procedimiento definido anteriormente es seguro, fiable y eficiente en cuanto a costes y material, resulta adecuado para su aplicación a escala industrial.

25 Una realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que la mezcla de dos o más disolventes utilizados en las etapas (b) e (i), si existe, comprende o consiste independientemente en una de las siguientes combinaciones:

- etanol / agua, preferentemente con hasta un 90 % en peso de etanol en agua (es decir, una mezcla de 90 % en peso de etanol y 10 % en peso de agua),
- acetato de etilo / ciclohexano, preferentemente con 10 a 99,99 % en peso de acetato de etilo en ciclohexano,
- 35 • carbonato de dimetilo / ciclohexano, preferentemente con 10 a 99,99 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente con 50 a 75 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano, más preferentemente con 65 a 68 % en peso de carbonato de dimetilo en ciclohexano,
- carbonato de dietilo / ciclohexano, preferentemente con 10 a 99,99 % en peso de carbonato de dietilo en ciclohexano.

40 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en las etapas (b) y/o (i), si están presentes, independientemente 0,5 a 70 % en peso, preferentemente 1 a 60 % en peso, más preferentemente 5 a 50 % en peso de 4-hidroxiacetofenona, en cada caso con base en el peso total de la mezcla obtenida en la etapa (b) o la etapa (i), respectivamente, se combinan con el disolvente o la mezcla de dos o más disolventes.

45 Ventajosamente, la 4-hidroxiacetofenona se mezcla con uno o una mezcla de dos o más disolventes como se ha definido anteriormente en una cantidad tal que se consigue una buena solubilidad de la 4-hidroxiacetofenona en el uno o una mezcla de dos o más disolventes, preferentemente a temperatura ambiente y/o cuando se calienta la mezcla.

50 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (c), si existe, la mezcla obtenida en la etapa (b) se calienta a reflujo, preferentemente se calienta a reflujo durante 1 min a 2 horas, más preferentemente se calienta a reflujo durante 30 min a 1 hora.

Calentar la mezcla obtenida en la etapa (b) a reflujo es particularmente ventajoso ya que asegura que toda la 4-hidroxiacetofenona contenida en la mezcla se disuelva completamente, lo que favorece una purificación eficiente del material.

Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en la etapa (d), si existe, se añade a la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, del 0,1 al 25 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,5 al 5 % en peso del adsorbente, con base en el peso total de la mezcla obtenida en la etapa (d).

5 Ventajosamente, se añade una cantidad suficientemente alta de adsorbente, preferentemente de carbón activado, para lograr la decoloración y/o desodorización completas de la 4-hidroxiacetofenona que se va a purificar.

10 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como el definido anteriormente, en el que en caso de estar presente la etapa (c), en la etapa (e), si existe, la mezcla obtenida en la etapa (c) o en la etapa (d), si existe, se enfría a una temperatura de 30 a 125 °C, preferentemente a una temperatura de 50 a 100 °C, más preferentemente a una temperatura de 60 a 70 °C.

15 Si la mezcla ha sido calentada en la etapa (c), especialmente si ha sido calentada a reflujo, es ventajoso enfriar la mezcla a una temperatura por encima del punto de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona en la etapa (e), si existe, para su posterior manipulación como por ejemplo para la eliminación del adsorbente en la etapa (f), si existe. Es importante asegurar que la temperatura se mantiene por encima del punto de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona en este punto (etapas (e) y (f) del procedimiento definido anteriormente, si existe) para evitar cualquier pérdida de rendimiento del producto.

20 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que en la etapa (g) la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, o la mezcla obtenida en la etapa (e), si no está presente la etapa (d), o la etapa (f), si existe, o la solución obtenida en la etapa (i), si existe, se enfría a una temperatura de -10 °C a inferior a la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura de 0 a 20 °C, más preferentemente a una temperatura de 5 a 10 °C para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona.

25 La temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona depende de la concentración de la 4-hidroxiacetofenona en la mezcla, así como del tipo y concentración de disolventes y otros contaminantes, si procede, en la mezcla. Los expertos en la técnica reducirán adecuadamente la temperatura de la mezcla hasta que se observe la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona.

30 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un procedimiento como se ha definido anteriormente, en el que el secado de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada en la etapa (l), si existe, se lleva a cabo a presión reducida, preferentemente usando un evaporador giratorio, preferentemente a una presión reducida de 0,05 a 0,1 MPa, más preferentemente a una presión reducida de 0,07 a 0,08 MPa, y/o en el que el secado de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada en la etapa (l), si existe, se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 100 °C, preferentemente de 60 a 90 °C, más preferentemente de 75 a 85 °C y/o en el que el tiempo de secado está comprendido entre 1 y 48 horas, preferentemente entre 2 y 24 horas, más preferentemente entre 4 y 20 horas.

35 Seguir un procedimiento de secado como el definido anteriormente en la etapa (l) del procedimiento definido anteriormente es particularmente ventajoso, ya que garantiza una buena fluidez y evita el apelmazamiento del producto final.

40 La presente invención también se refiere a un producto que consiste en 4-hidroxiacetofenona cristalizada y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, o que consiste en 4-hidroxiacetofenona y dos o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, agua, ciclohexano, acetato de etilo, carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, siendo obtenido u obtenible el producto por un procedimiento como el definido anteriormente.

45 El producto obtenido u obtenible por un procedimiento como el definido anteriormente es particularmente cristalino, incoloro, inodoro y/o puro, preferentemente tiene una pureza de al menos el 90% (en peso), más preferentemente de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,90%, 99,91%, 99,92%, 99,93%, 99,94%, 99,95%, 99,96%, 99,97%, 99,98% o 99,99%, y/o tiene una fluidez superior. El producto obtenido u obtenible por un procedimiento como el definido anteriormente preferentemente es también particularmente bien soluble en agua y mezclas de agua (cf. Ejemplos, sección "3) Prueba de solubilidad" más adelante para más detalles).

50 El producto obtenido u obtenible por un procedimiento como el definido anteriormente tiene preferentemente (también) un contenido de fenol inferior a 100 ppm, con base en el peso total del producto. Por lo tanto, el producto obtenido u obtenible tal como se ha definido anteriormente es particularmente ventajoso, ya que es adecuado y más fácil de utilizar en aplicaciones cosméticas.

55 En el contexto de la presente invención, el disolvente residual contenido en el producto obtenido u obtenible por un procedimiento como el definido anteriormente es cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, o es cualquier mezcla binaria, ternaria, cuaternaria o superior de disolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, agua, ciclohexano, acetato de etilo, carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo.

Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un producto como el definido anteriormente, en el que la cantidad total de disolventes contenida en el producto es inferior a 10000 ppm, preferentemente inferior a 5000 ppm, preferentemente inferior a 2500 ppm, más preferentemente inferior a 1000 ppm, con base en la cantidad total del producto.

- 5 Cuando la 4-hidroxiacetofenona se purifica y seca de acuerdo con el procedimiento definido anteriormente, en particular cuando se seca de acuerdo con la etapa (I) del procedimiento definido anteriormente, la cantidad residual de disolventes definidos anteriormente contenidos en la 4-hidroxiacetofenona purificada puede minimizarse a menos de 10000 ppm, preferentemente a menos de 5000 ppm, preferentemente a menos de 2500 ppm, más preferentemente a menos de 1000 ppm, sobre la base de la cantidad total del producto, obteniéndose así un producto con una pureza de al menos el 90% (en peso), más preferentemente de al menos el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99.0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,90%, 99,91%, 99,92%, 99,93%, 99,94%, 99,95%, 99,96%, 99,97%, 99,98% o 99,99%.

- 15 La reducción de la cantidad de disolventes residuales en la 4-hidroxiacetofenona purificada es particularmente ventajosa, ya que minimiza el olor químico y/o técnico del producto y da lugar a un producto particularmente incoloro, haciéndolo así más atractivo y particularmente seguro de usar para el cliente.

Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un producto como el definido anteriormente, en el que los disolventes contenidos en el producto son o comprenden (a) carbonato de dimetilo, ciclohexano, agua y etanol o (b) carbonato de dimetilo, ciclohexano y etanol.

- 20 Otra realización preferente de acuerdo con la invención es un producto como el definido anteriormente, en el que los disolventes contenidos en el producto son o comprenden (a) etanol y agua, (b) dimetilcarbonato y ciclohexano, (c) acetato de etilo y ciclohexano o (e) dietilcarbonato y ciclohexano.

Las realizaciones preferentes del producto de acuerdo con la invención corresponden o pueden derivarse de las realizaciones preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención, que se han explicado anteriormente, o *viceversa*.

- 25 Descripción de las figuras:

La **Figura 1a)** muestra una fotografía de 4-hidroxiacetofenona purificada obtenida por un procedimiento preferente ejemplar de acuerdo con la invención (como se ha descrito anteriormente en la presente).

La **Figura 1b)** muestra una fotografía de 4-hidroxiacetofenona purificada obtenida por un procedimiento ejemplar de acuerdo con la invención (como se ha descrito anteriormente en la presente).

- 30 La invención se describirá más detalladamente a continuación en la presente haciendo referencia a los ejemplos. Otros aspectos de la presente invención se describen en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

1) Procedimientos de purificación

Ejemplo 1

- 35 100 kg de 4-hidroxiacetofenona bruta se disuelven en 300 kg de 28 % en peso de etanol en agua, se calientan a 78 °C y se someten a reflujo durante 30 minutos. A continuación, se baja la temperatura a 65 °C y se añaden 2 kg de carbón activado. Se mezcla durante 30 minutos. El carbón activado se elimina por filtración. A continuación, se baja lentamente la temperatura del filtrado a 5 °C para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona y, posteriormente, se centrifuga el filtrado para recoger el producto cristalizado y húmedo.

- 40 Al producto húmedo anterior se añaden 315 kg de 28 % en peso de etanol en agua y se calientan a 70 °C para obtener una solución clara. Las impurezas no disueltas, en su caso, se eliminan por filtración. La temperatura del filtrado se reduce lentamente a 5 °C para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona y, a continuación, el filtrado se centrifuga para separar la 4-hidroxiacetofenona precipitada. Tras eliminar el sobrenadante, se utiliza una pequeña cantidad de 28 % en peso de etanol en agua para lavar la 4-hidroxiacetofenona cristalizada. La solución de lavado recogida y el sobrenadante decantado se combinaron y se utilizaron para otra etapa de cristalización con el fin de obtener el máximo rendimiento del producto.

El producto fino y húmedo obtenido anteriormente se transfirió a un evaporador giratorio, se aplicó un vacío de 0,07 - 0,08 MPa, se calentó lentamente a 75 °C y el producto se secó durante 20 horas. Se obtuvieron 80 kg del producto final en forma de 4-hidroxiacetofenona blanca y cristalina. Pureza: 99,92%, punto de fusión: 109,3-109,7 °C.

- 50 **Ejemplo 2**

100 kg de 4-hidroxiacetofenona bruta se disuelven en 200 kg de carbonato de dimetilo al 67 % en peso en ciclohexano, se calientan a 75 °C y se someten a reflujo durante 30 minutos. A continuación, se baja la temperatura a 70 °C y se

añaden 2 kg de carbón activado. Se mezcla durante 30 minutos. El carbón activado se elimina por filtración. A continuación, se baja lentamente la temperatura del filtrado a 10 °C para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona y, posteriormente, se centrifuga el filtrado para recoger 80 kg del producto cristalizado y húmedo.

5 Los 80 kg de producto húmedo cristalizado obtenidos anteriormente se añaden a 150 kg de dimetilcarbonato/ciclohexano (100 kg de dimetilcarbonato y 50 kg de ciclohexano) y la mezcla se calienta a 60 °C para obtener una solución clara. Las impurezas no disueltas, en su caso, se eliminan por filtración. La temperatura del filtrado se reduce lentamente a 10 °C para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona y, a continuación, el filtrado se centrifuga para separar la 4-hidroxiacetofenona precipitada. Tras eliminar el sobrenadante, se utiliza una pequeña cantidad 67 % en peso de dimetilcarbonato en ciclohexano para lavar la 4-hidroxiacetofenona cristalizada. 10 La solución de lavado recogida y el sobrenadante decantado se combinaron y se utilizaron para otra etapa de cristalización con el fin de obtener el máximo rendimiento del producto.

El producto fino y húmedo obtenido anteriormente se transfirió a un evaporador giratorio, se aplicó un vacío de 0,07 - 0,08 MPa, se calentó lentamente a 75 °C y el producto se secó durante 4 horas. Se obtuvieron 60 kg del producto final en forma de 4-hidroxiacetofenona blanca y cristalina. Pureza: 99,98%, punto de fusión: 109,5-109,9 °C. 15

2) Propiedades generales

Descripción de las propiedades de los dos lotes de 4-hidroxiacetofenona representados en la **Figura 1a)** (en lo siguiente: **Ejemplo 3**) y la **Figura 1b)** (en lo siguiente: **Ejemplo 4**):

- 20 • **Ejemplo 3:** Cristales blancos, pequeños y brillantes; se apelmaza con facilidad; aspecto muy puro; al introducirlo en agua, se distribuye por la superficie y cae lentamente al fondo del vaso de precipitados
- **Ejemplo 4:** Cristales grisáceos con menos brillo; textura más pulverulenta; forma más grumos; de aspecto no tan puro como el **Ejemplo 3**; cuando se pone en agua, se aglomera y se hunde en el suelo

3) Pruebas de solubilidad

Las pruebas se llevaron a cabo utilizando los dos lotes de 4-hidroxiacetofenona (4-HAP) representados en la **Figura 1a) (Ejemplo 3)** y en la **Figura 1b) (Ejemplo 4)** con la ayuda de un agitador magnético y una placa de agitación a temperatura ambiente (23°C, "agua fría") o bajo calentamiento (50°C, "agua tibia"). 25

a) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP en agua fría:

- o 0,5 % en peso de 4-HAP:

30 El **Ejemplo 3** se disolvió completamente tras aprox. 40 min y después se almacenó (sin cristalización/precipitación tras 48h de almacenamiento)

El **Ejemplo 4:** Después de 50 min quedaban algunos pequeños grumos de sólido sin disolver (no almacenados)

- o 1 % en peso de 4-HAP:

35 Ni el **Ejemplo 3** ni el **Ejemplo 4** se disolvieron completamente tras 1 hora de agitación (no se almacenaron)

b) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP en agua tibia:

- o 0,5 % en peso y 1 % en peso de 4-HAP: Tanto el **Ejemplo 3** como el **Ejemplo 4** se resolvieron completamente después de calentamiento a 50°C y enfriamiento con agitación (todas las muestras de prueba se almacenaron a 5°C y a temperatura ambiente)

40 o 1 % en peso de 4-HAP: El **Ejemplo 4** cristalizó a 5°C después de 24h, el **Ejemplo 3** cristalizó a 5°C después de 48h

c) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP + **3 % en peso de 1,2-pentanodiol (Hydrolite® 5) + 5 % en peso de glicerina en agua fría**:

- o 0,5 % en peso de 4-HAP: El **Ejemplo 3** y el **Ejemplo 4** se resolvieron completamente después de ca. 50 min y se almacenaron (cristalización/precipitación tras 48h de almacenamiento)

45 o 1 % en peso de 4-HAP:

Ejemplo 4: Después de agitación durante 60 minutos, todavía quedaban algunos grumos de sólido sin disolver (no almacenados)

El **Ejemplo 3** se resolvió completamente después de aprox. 50 min y se almacenó (sin cristalización/precipitación tras 24h de almacenamiento)

d) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP + **3 % en peso de 1,2-pentanodiol (Hydrolite® 5) + 5 % en peso de glicerina en agua tibia:**

- 5
- 0,5 y 1 % en peso de 4-HAP: Tanto el **Ejemplo 3** como el **Ejemplo 4** se resolvieron completamente después de calentamiento hasta 50°C y enfriamiento con agitación (todas las muestras de prueba se almacenaron a 5°C y a temperatura ambiente; no se formaron cristales después de 24h)

e) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP + **5 % en peso de 1,2-pentanodiol (Hydrolite® 5) en agua fría:**

- 10
- 0,5 % en peso de 4-HAP:
El **Ejemplo 3** se resolvió completamente después de aprox. 50 min y se almacenó (sin cristalización/precipitación tras 24h de almacenamiento)
El **Ejemplo 4:** Después de aprox. 50 min quedaban algunos pequeños grumos de sólido sin disolver (no almacenados)

- 15
- 1 % en peso de 4-HAP:
El **Ejemplo 3** se resolvió completamente después de ca. 50 min y se almacenó (cristalización a 5°C tras 24h de almacenamiento)
El **Ejemplo 4:** Después de aprox. 50 min quedaron grumos de sólido sin disolver (no almacenados)

f) Prueba de 0,5 o 1,0 % en peso de 4-HAP + **5 % en peso de 1,2-pentanodiol (Hydrolite® 5) en agua tibia:**

- 20
- 0,5 y 1 % en peso de 4-HAP: Tanto el **Ejemplo 3** como el **Ejemplo 4** se resolvieron completamente después de calentamiento hasta 50°C y enfriamiento con agitación (todas las muestras de prueba se almacenaron a 5°C y a temperatura ambiente)
 - 1 % en peso de 4-HAP: Tanto el **Ejemplo 3** como el **Ejemplo 4** cristalizaron a 5°C tras 24h de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de purificación de la 4-hidroxiacetofenona bruta, que comprende o consiste en las etapas siguientes
- (a) proporcionar 4-hidroxiacetofenona bruta,
 - (b) mezclar la 4-hidroxiacetofenona bruta de la etapa (a) con uno o una mezcla de dos o más disolventes,
 - 5 (c) opcionalmente, calentar la mezcla obtenida en la etapa (b) para disolver la 4-hidroxiacetofenona,
 - (d) opcionalmente, añadir un adsorbente, preferentemente carbón activado, a la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe,
 - (e) opcionalmente, enfriar la mezcla obtenida en la etapa (b), la etapa (c) o la etapa (d), si existe, a una temperatura superior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,
 - 10 (f) si existe la etapa (d), eliminar el adsorbente de la mezcla de la etapa (d) o de la etapa (e), si existe, preferentemente por filtración,
 - (g) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, o enfriar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa (e), en su defecto, o en la etapa (f), si existe, a una temperatura inferior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,
 - 15 (h) recoger la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (g), opcionalmente, realizando las etapas adicionales (i) a (k) una o varias veces:
 - (i) disoluir la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) o en una etapa anterior (k), respectivamente, en uno o una mezcla de dos o más disolventes, opcionalmente bajo calentamiento,
 - (j) enfriar la solución de la etapa (i) a una temperatura inferior a la temperatura de cristalización de la 4-hidroxiacetofenona para inducir la cristalización de la 4-hidroxiacetofenona,
 - 20 (k) recoger la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (j),
 - (l) opcionalmente, secar la 4-hidroxiacetofenona cristalizada obtenida en la etapa (h) o en la etapa (k), preferentemente hasta que la cantidad total de disolventes residuales en la 4-hidroxiacetofenona sea inferior a 10000 ppm, preferentemente 5000 ppm, preferentemente inferior a 2500 ppm, más preferentemente inferior a 1000 ppm,
 - 25
- en el que un disolvente utilizado en las etapas (b) e (i), si existe, se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, o los dos o más disolventes de la mezcla de dos o más disolventes utilizados en las etapas (b) e (i), si están presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en etanol, agua, ciclohexano, acetato de etilo, carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo.
- 30 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en las etapas (b) y/o (i), si están presentes, se combinan independientemente 0,5 a 70 % en peso, preferentemente 1 a 60 % en peso, más preferentemente 5 a 50 % en peso de 4-hidroxiacetofenona, en cada caso con base en el peso total de la mezcla obtenida en la etapa (b) o la etapa (i), respectivamente, con el disolvente o la mezcla de dos o más disolventes.
- 35 3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa (c), si existe, la mezcla obtenida en la etapa (b) se calienta a reflujo, preferentemente se calienta a reflujo durante 1 min a 2 horas, más preferentemente se calienta a reflujo durante 30 min a 1 hora.
- 40 4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa (d), si existe, se añade a la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, del 0,1 al 25 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,5 al 5 % en peso del adsorbente, con base en el peso total de la mezcla obtenida en la etapa (d).
- 45 5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en caso de existir la etapa (c), en la etapa (e), si existe, la mezcla obtenida en la etapa (c) o en la etapa (d), si existe, se enfría a una temperatura de 30 a 125 °C, preferentemente a una temperatura de 50 a 100 °C, más preferentemente a una temperatura de 60 a 70 °C.
6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa (g) la mezcla obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c), si existe, o la mezcla obtenida en la etapa (e), si no está presente la etapa (d), o la etapa (f), si existe, o la solución obtenida en la etapa (i), si existe, se enfría a una temperatura de -10 °C a por debajo de la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura de 0 a 20 °C, más preferentemente a una temperatura de 5 a 10 °C.

- 5 7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el secado de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada en la etapa (I), si existe, se lleva a cabo a presión reducida, preferentemente utilizando un evaporador giratorio, preferentemente a una presión reducida de 0,05 a 0,1 MPa, más preferentemente a una presión reducida de 0,07 a 0,08 MPa, y/o en el que el secado de la 4-hidroxiacetofenona cristalizada en la etapa (I), si existe, se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 100 °C, preferentemente de 60 a 90 °C, más preferentemente de 75 a 85 °C y/o en el que el tiempo de secado está comprendido entre 1 y 48 horas, preferentemente entre 2 y 24 horas, más preferentemente entre 4 y 20 horas.
- 10 8. Producto que consiste en 4-hidroxiacetofenona cristalizada y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, o que consiste en 4-hidroxiacetofenona y dos o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, agua, ciclohexano, acetato de etilo, carbonato de dietilo y carbonato de dimetilo, siendo obtenido u obtenible el producto por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 15 9. Producto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la cantidad total de disolventes contenida en el producto es inferior a 10000 ppm, preferentemente inferior a 5000 ppm, preferentemente inferior a 2500 ppm, más preferentemente inferior a 1000 ppm, con base en la cantidad total del producto.

Figura 1a)



Figura 1b)

