

269895

209893



PATENTE DE INVENCION
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España
y todos sus territorios y plazas de so-
beranía, a favor de:

ROLLAND BLAISE y

SOCIÉTÉ ANONYME POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE

de nacionalidad francesa, con domicilio,
respectivamente en 91, rue de Monceau,
PARIS, Francia y Mulhouse-Dornach (Haut
Rhin), Francia, por :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS FLAVÓNICOS".

=====

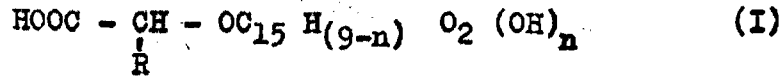
Inventor: Rolland Elaise

Prioridad: Solicitud de patente francesa
núm. PV. 834.965 de 4 de Agosto 1960.

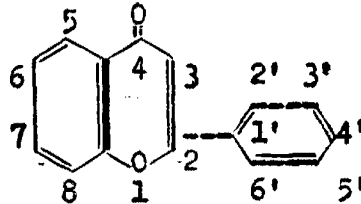


MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados flavónicos que son los ácidos de fórmula general



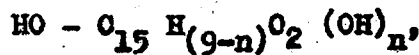
5. en la cual R = H ó CH₃, n = 0 ó 1, el grupo HOOC - CH - O - está en posición 7 en el núcleo flavónico de fórmula



y el grupo (OH)_{n = 1} está en posición 5 ó 4'. Tiene igualmente por objeto las sales alcalinas de sus ácidos, que son solubles en agua dando una solución neutra, y las sales alcalino-térreas de estos ácidos. - - - - -

10. Estos productos pueden utilizarse en la industria como catalizadores de reducción y de hidrogenización. - -

15. Se preparan los ácidos de fórmula I condensando el derivado flavónico hidroxilado de fórmula



en la cual n = 0 ó 1, un OH está en posición 7 y el segundo OH eventual está en posición 5 ó 4, con el ácido de fórmula



269893



en la cual R = H ó CH₃ y Hal es un halógeno, por ejemplo cloro o bromo, en presencia de un agente de condensación tal como la sosa o la potasa por ejemplo, y aislando el ácido por acidificación con ácido clorhídrico diluido. - -

25. Cuando el radical Hal es bromo, el rendimiento en ácido obtenido es mejor que cuando este radical es de cloro. - - - - -

Las sales alcalinas o alcalino-térreas de los ácidos se obtienen fácilmente por una adición de base. -

30. Otro objeto de la invención es la preparación del ácido flavono 5,7 di(oxiacético) que se obtiene al lado del ácido 5-hidroxi-7-flavonoxiacético, en proporción relativamente débil, cuando la cantidad de ácido bromacético empleada es superior o igual a 2 moléculas por 1 molécula de 5,7-dihidroxi-flavona. Se separa el derivado di(oxiacético) de un derivado mono(oxiacético) bajo forma de sal de amonio, siendo mucho más soluble en agua el diacetato de amonio que el monoacetato. - - - - -

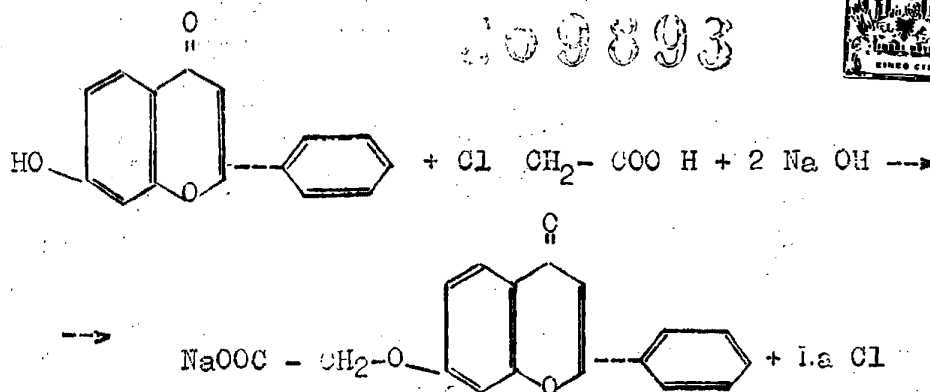
40. La invención tiene pues también por objeto el ácido flavono 5,7 di(oxiacético) así como sus sales alcalinas que son muy solubles en agua y sus sales alcalino-térreas. - - - - -

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

EJEMPLO 1.- Preparación del ácido 7-flavonoxi-acético

45. Se ha obtenido ácido 7-flavonoxi-acético condensando la 7-hidroxi-flavona con ácido cloracético o bromacético en presencia de un agente de condensación tal como la sosa, por ejemplo:

109893



50.

Las condiciones que han dado los mejores resultados han sido las siguientes: - - - - -

55.

1,0 g de 7-hidroxiflavona (4,2 mmol) es disuelto en 3,4 cc de una solución alcalina que contiene 0,34 g de sosa (8,4 mmol). Se agita y se añaden 0,4 g de ácido cloracético (4,2 mmol). Se calienta al baño maría en reflujo durante dos horas, se enfría y diluye con agua.

60.

El precipitado se redisuelve con un poco de sosa diluida. Los derivados fenólicos son precipitados por paso de gas carbónico a través de la solución. Después de filtración, la solución es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el ácido flavonoxiacético es filtrado, lavado y secado. Se obtienen 0,61 - 0,64 g de un producto blanco; F = 267° - 9°. - - - - -

65.

Se puede recristalizarlo en el nitrobenceno, ácido acético y metilformamida pura o mezclada con agua, diacetona alcohol, etc. El punto de fusión queda incambiado. - - - - -

70.

Análisis carbono-hidrógeno-encontrado: 68,5% C y 3,84% H; calculado para C₁₇H₁₂O₅ : 68,9% C y 4,08% H.

Si se reemplaza el ácido cloracético por ácido bromacético, se mejoran netamente los rendimientos en áci-

269893



do flavonoxi-acético (0,7 - 0,8 g). - - - - -

75. Las sales alcalinas de este ácido son solubles en agua dando una solución neutra. - - - - -

Diferentes ensayos realizados en el laboratorio han permitido analizar todos los factores de esta reacción. Se ha comprobado lo siguiente: - - - - -

1.- Las proporciones de los reactivos:

80. a) ácido cloracético (o bromacético). - - -

El mejor método consiste en emplear cantidades estequiométricas de ácido cloracético y de hidroxiflavona. En efecto, un exceso de 100% de ácido cloracético no aumenta en absoluto los rendimientos en ácido flavonoxi-acético. - - - - -

85. b) alcalis (sosa o potasa). - - - - -

90. Para mantener la hidroxiflavona en solución acuosa, es preciso tener suficiente sosa para neutralizar el ácido cloracético de una parte, y hacer sal de sodio de hidroxiflavona de otra parte, es decir, se necesita por lo menos 1 mol de sosa por 1 mol de ácido cloracético y 1 mol de sosa por mol de hidroxiflavona, como indica la ecuación de la reacción escrita más arriba. Es el empleo de esta cantidad mínima de sosa que da mejores resultados. - - - - -

95. N.B.- De hecho hay una reacción secundaria que consume un poco de sosa y que es la siguiente:



269893



100. Esta reacción puede también hacerse a expensas de la sal de sodio de la hidroxiflavona; es lo que explica la precipitación de hidroxiflavina al fin de la reacción, cuando no hay más sosa. Esta precipitación es mucho más débil en medio concentrado que diluido. Se comprueba aquí un fenómeno de solubilización de la hidroxiflavona en medio reaccional concentrado. Esta solubilización desaparece si se diluye mucho con agua. - - - - -

105.

Si se utiliza más de un mol de sosa de exceso, no se obtiene más ácido flavonoxi-acético. - - - - -

110. Por el contrario, con falta de sosa, la hidroxiflavona no se disuelve enteramente y la parte insoluble no participa en la reacción. - - - - -

2.- El tiempo de reacción: - - - - -

115. Después de media hora de calentado a 90 - 100°, las cantidades de ácido flavonoxi-acético formado son aproximadamente iguales a la mitad de las obtenidas después de un calentado de 2 horas. Pasado este tiempo el rendimiento ya no varía. - - - - -

3.- La manera de mezclar los reactivos: - - -

120. Siendo bastante lenta la reacción a 90 - 100° lo es todavía más a temperatura ambiente. Así pues, se pueden mezclar los reactivos en frío por el orden de su selección, sin cambiar apreciablemente los resultados, pero la manera más práctica parece ser la que se describe en el ejemplo arriba indicado. - - - - -

125. En los casos en que se quisiera añadir uno de los

1393



reactivos en caliente, este enunciado quizá no sería ya válido. -----

4.- Los agentes de condensación: -----

130.

Se ha ensayado reemplazar la sosa (o la potasa) por otros productos capaces de fijar el ácido clorhídrico.

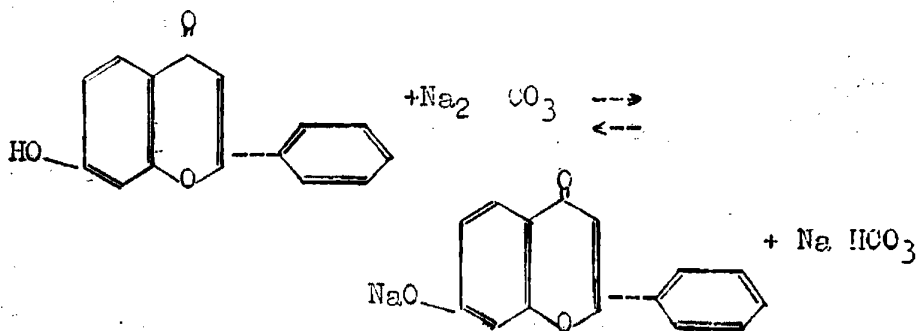
a) Por carbonato de sosa. -----

Se obtienen entonces solamente indicios de ácido flavonoxi-acético. -----

135.

N.B.- El pH del medio reaccional no es quizá suficientemente elevado para permitir la condensación. Por otra parte, se comprueba que la hidroxiflavona es insoluble en frío en las soluciones de carbonato de sosa y que es necesario calentar bastante fuertemente para que se disuelva en ellos. Por enfriamiento la hidroxiflavona reprecipita y se puede pues escribir la reacción de equilibrio siguiente:

140.



b) Por una base orgánica como la piridina:

145.

La hidroxiflavona y el ácido cloracético, calentados juntos en piridina, no forman ácido flavonoxi-acético

c) En ausencia de todo agente de condensación, no



se ha podido preparar ácido flavonoxiacético. - - - - -

150. Por ejemplo se puede disolver la hidroxiflavona en ácido bromacético a 90° - 100°, pero no se produce ninguna reacción, incluso después de varias horas. - - -

5.- La concentración del medio reaccional:

155. Se utiliza el mínimo de agua necesaria para disolver totalmente en frío, pues un exceso de agua disminuye los rendimientos en ácido flavonoxiacético. El fenómeno de solubilización de la hidroxiflavona en el medio reaccional concentrado (ver 1-b) explica la influencia nefasta de un exceso de agua. - - - - -

6.- La pureza de los reactivos:

160. La hidroxiflavona en bruto y la que ha sido recristalizada varias veces en piridina o alcohol dan los mismos resultados. - - - - -

165. 7:- Después de la reacción, se separa el ácido flavonoxiacético de la hidroxiflavona que no ha reaccionado, precipitando esta última por medio de gas carbónico. La filtración de esta hidroxiflavona recuperada es lenta al principio, pero resulta casi imposible cuando se lava con agua. Parece que sea una cuestión de pH, y que sea bueno lavar el precipitado con una solución de bicarbonato por ejemplo, más que utilizar el agua. En la zona de los pH 7 a 5 la hidroxiflavona tendría tendencia a formar un gel. Solamente un pH netamente ácido permite filtrarla fácilmente; pero entonces no se separa el derivado fenólico del derivado ácido. - - - - -

170.



175. La precipitación de la hidroxiflavona puede también ser realizada por adición de ácido clorhídrico muy diluido, hasta un pH de alrededor de 8. - - - - -

EJEMPLO 2.- Preparación del ácido α -(7-flavonoxi-)-propiónico.

180. Se obtiene de la misma manera que el ácido 7-flavonoxiacético. Por ejemplo, se mezcla una solución de 1,0 g de 7 hidoxi-flavona (4,2 mmol) en 1,7 cc de una solución conteniendo 0,17 g de sosa, con una solución de 0,45 g de ácido α -cloropropiónico (4,2 mmol) en 1,7 cc de una solución conteniendo 0,17 g de sosa.

185. Se calienta una hora al baño maría, se enfría, se diluye con agua y se redissuelve el precipitado con una adición de 3 cc de sosa normal. Los derivados fenólicos son precipitados por borboteo de gas carbónico, a través de la solución, y separados por filtración. El ácido flavonoxi-
190. propiónico se precipita por acidificación del filtrado con ácido clorhídrico diluido. - - - - -

195. Se obtiene 0,125 g de producto bruto; F = 215° - 25°. Después de recristalización en 1 cc de ácido acético, se obtienen cristales beige de ácido α (7-flavonoxi-)-propiónico. - - - - -

$$F = 227^{\circ} - 30^{\circ}$$

Su sal de sodio es soluble en agua dando una solución neutra. - - - - -

200. N.B.- Esta preparación no es aplicable con el ácido β cloropropiónico, pues éste reacciona con la sosa según el esquema siguiente:



193



EJEMPLO 3.- Acido 4'-hidroxi 7-flavonoxi-acético.

205. 1,0 g de 7.4' dihidroxiflavona (3,94 mmol) es disuelto en 6,3 cc de una solución acuosa de 0,63 g de sosa. Al mismo tiempo que se agita, se añaden porciones 1,1 g de ácido bromacético (7,88 mmol), se calienta durante 2 horas al baño maría. Después de enfriamiento, se diluye con agua, y redisuelve el precipitado eventual con un poco de sosa. Si es necesario, se hace pasar una corriente de gas carbónico a la solución, y se filtra. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido y se filtra el ácido precipitado, se lava con agua y se seca a 120°.

Se obtiene 1,25 - 1,23 g de un polvo entre amarillo y pardo claro que se reblandece hacia 230° y funde hacia 260°.

220. Después de recristalización en una mezcla de dimetilformamida y agua (1/1), queda 0,96 - 0,81 g que funde por encima de 275°.

La sal de sodio de este producto es soluble en agua, dando una solución neutra.

225. Hay que nctar, en el caso de las dihidroxiflavonas, que el ácido halogenado no reacciona de un modo completo con el hidroxilo en posición 7 más que si la cantidad empleada de ácido halogenado es el doble, aproximadamente, de la cantidad teóricamente necesaria.



230 233

EJEMPLO 4.- Acido 5-hidroxi 7-flavonoxi-acético.

230.

La descripción de la reacción es exactamente la misma que precedentemente. - - - - -

Después de la separación de los derivados fenólicos precipitados por el gas carbónico, se acidifica el filtrado y se obtiene un producto gomoso pardo: 0,61 - 0,65 g. Se puede recristalizarlo en ácido acético o dimetilformamida y agua. Quedan entonces 0,21 - 0,26 g de un producto beige de T = 265° - 8°. - - - - -

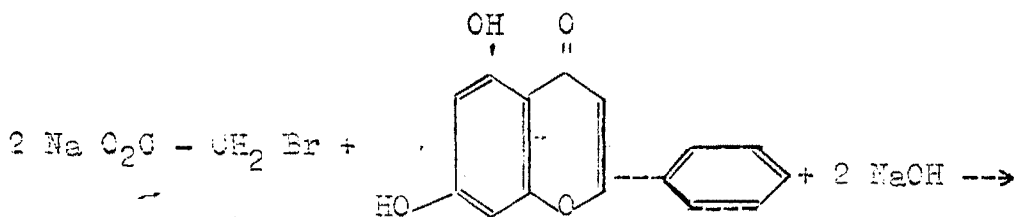
235.

Este producto forma una sal de sodio neutra y soluble en agua. - - - - -

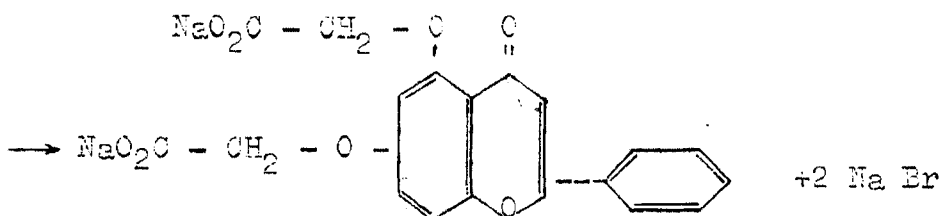
240.

EJEMPLO 5.- Acido flavono 5,7 di(oxiacético)

Este ácido se forma a partir de las 5,7 dihidroxiflavona y del ácido bromacético, en presencia de sosa, teóricamente según la reacción:



245.



El ácido flavono 5,7 di(oxiacético) no se forma de hecho más que en pequeña cantidad al lado del ácido 5-hidroxi-flavonoxi-acético. - - - - -

250.

Una forma de preparación que implica la separación de los dos ácidos formados simultáneamente es la



260893

siguiente:

255. 40,4 g de 5,7-dihidroxi-flavona son puestos en suspensión en agua y calentados al baño maría. Se añade en aproximadamente 1 hora una mezcla de 44,4 g de ácido bromacético previamente alcalinizado con una solución acuosa de 25,6 g de sosa. Después de algunas horas de calentado se diluye con mucha agua y se neutraliza la mezcla. Se separa el precipitado por filtración. El filtrado es

260. acidificado y el precipitado ácido es filtrado, y después lavado con agua. - - - - -

265. El producto bruto así obtenido es disuelto en un exceso de amoníaco en caliente. Por enfriamiento, el 5 hidroxí-7-flavonoxi-acetato de amonio cristaliza. Después de filtración, redisolución en agua caliente y acidificación, se obtiene ácido 5 hidroxí-7 flavonoxi-acético prácticamente puro. Se puede recristalizarlo en una mezcla de dimetil-formamida y agua. El producto así purificado es inodoro y funde a 274°. - - - - -

270. El derivado diacético es recuperado en estado precipitado por acidificación de las aguas madres amoniales. Es mucho menos puro que el monoácido y más difícil de purificar. Se le recristaliza una o varias veces, si es necesario, en una mezcla de dimetil-formamida y de agua.

275. El ácido flavono 5,7 di(oxiacético) puro se presenta bajo la forma de pequeños cristales beige que funden alrededor de 280°. Las sales de amonio y de sodio, por ejemplo, son muy solubles en agua. - - - - -

280. Las cantidades de ácido monoacético y de ácido diacético así recuperadas están en la relación de alrededor de 80 a 20. - - - - -



10393

N O T A

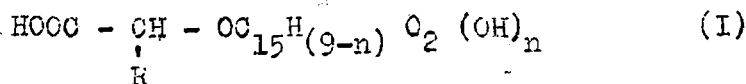
Se Declaran de novedad y propiedad para España y todos sus territorios y plazas de soberanía las siguientes: - - - - -

285.

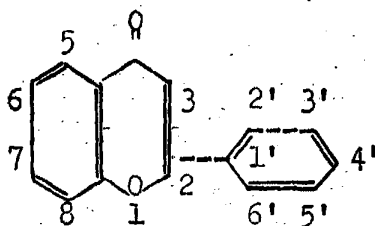
R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, caracterizado porque, siendo dichos derivados ácidos de fórmula general

290.



en la cual R = H ó CH₃, n = 0 ó 1, el grupo HOOC - CH - O está en posición 7 en el núcleo flavónico de fórmula



y el grupo (OH)_n = 1 está en posición 5 ó 4, se condensa

295.

un derivado flavónico hidroxilado de fórmula HO-C₁₅H_(9-n)O₂(OH)_n, en la cual OH está en posición 7, n = 0 ó 1 y (OH)_n = 1 está en posición 5 ó 4', con el ácido de fórmula HOOC-CH-Hal en la cual R = H ó CH₃ y

Hal es un halógeno, tal como cloro o bromo, en presencia de un agente de condensación tal como la sosa o la potasa por ejemplo, y porque se aísla el ácido por acidificación con ácido clorhídrico diluido. - - - - -

300.

2. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical Hal, es bromo, siendo mejor

305.

259893



el rendimiento en ácido obtenido que cuando este radical es cloro. - - - - -

310. 3. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el derivado flavónico hidroxilado de partida es la 7-monohidroxi flavona, se emplea ventajosamente cantidades estequiométricas de esta hidroxiflavona y del ácido halogenado $\text{HOOC} - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{Hal.} - - - - -$

315. 4. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el derivado flavónico de partida es una dihidroxiflavona, se emplea una cantidad de ácido halogenado aproximadamente doble de la cantidad teórica para que la reacción sea completa sólo con el hidroxilo en posición 7. - - - - -

320. 5. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de agente de condensación a emplear es aproximadamente de un mol por grupo OH de la hidroxiflavona de partida y de un mol por mol del ácido halogenado utilizado. - - - - -

325. 6. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce en el medio reaccional la cantidad mínima de agua necesaria para la disolución de los reactivos. - - - - -

330. 7. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, caracterizado porque para la preparación

269893



335. de las sales alcalinas y alcalino-térreas de los ácidos de fórmula I, definida en la reivindicación 1, se añaden a los ácidos las bases correspondientes a dichas sales.

340. 8. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, caracterizado porque, para la preparación del ácido flavono 5,7 di(oxiacético), se condensa la 5,7-dihidroxiflavona con ácido bromoacético, siendo la cantidad de este ácido superior o igual a 2 moléculas por 1 molécula de 5,7-dihidroxiflavona, porque se aísla por acidificación la mezcla de ácido 5-hidroxiflavonoacético y de ácido flavono 5,7 di(oxiacético) obtenida, porque se disuelve esta mezcla en un exceso de amoníaco en caliente, porque se separan de las aguas madres amoniacales, por enfriamiento, el 5-hidroxiflavonoxiacetato de amonio que cristaliza y del cual se aísla, después de redisolución en agua caliente, el ácido 5-hidroxiflavonoacético por acidificación, y porque se acidifican las aguas madres amoniacales que encierran el flavono 5,7 di(oxiacetato) de amonio para precipitar el ácido flavono 5,7 di(oxiacético) que se purifica por recristalización en una mezcla de dimetil-formamida y agua.

355. 9. Procedimiento de preparación de nuevos derivados flavónicos, caracterizado porque, para la preparación de las sales alcalinas y alcalino-térreas del ácido flavono 5,7 di(oxiacético), se hace reaccionar dicho ácido con las bases correspondientes a dichas sales.

360. 10. "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS FLAVONICOS". - - - - -

269893



Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 26 JUL 1961

P. A.

Quirós