



PATENTE DE INVENCION

Case 5426/1-3.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de
compuestos aminométicos".

309286

=.=.=.=.=.=.=.=

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente
en: Basilea, Suiza.

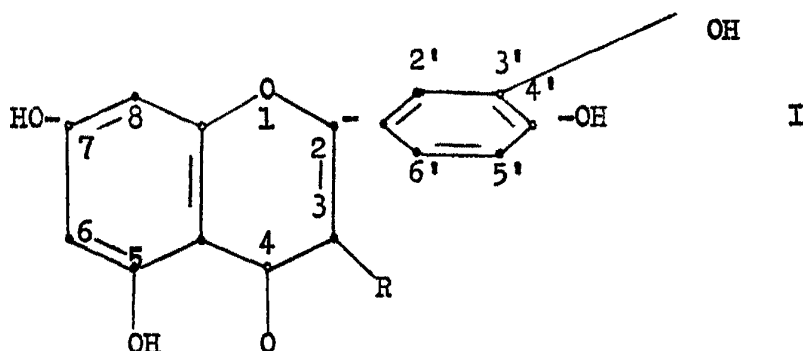
=.=.=.=.=.=.=.=

El objeto de la presente invención es un
nuevo procedimiento para la metilización amínica de
rutina de fórmula

3 092 86

- 2 -

12



donde R representa el resto rutinosiloxi (= resto de rutinosido).

- Ya se ha propuesto (Patente suiza número: 348.710) el metilizar amínicamente las polioxiflavonas para lograr su solubilidad en agua. Este procedimiento conocido trabaja sin embargo a la temperatura del baño de vapor y, de la mencionada patente suiza, se desprende que esta temperatura es necesaria para la reacción. Por esta razón recomienda la patente el empleo de un medio acuoso o, si el compuesto amínico no tiene un punto de ebullición demasiado bajo, de un exceso de amina, por ejemplo morfolina, que hierve a 126-130°.

- Se ha descubierto ahora que en este procedimiento conocido, se forma una mezcla complicada de aminometilo-polioxiflavonas elevadamente polimerizadas, de la que por preparaciones no se pueden obtener compuestos unitarios. La obtención de compuestos aminometílicos unitarios, monómeros o como máximo dímeros, de las flavonolas arriba mencionadas sigue como hasta ahora siendo un problema técnicamente sin resolver, si bien la obtención de tales compuestos unitarios

3 092 86



- 3 -

parece ser muy recomendable, por razones comprensibles con miras a su eventual empleo como medicamento.

- Se ha descubierto ahora que la formación
5. de las complicadas mezclas en el procedimiento propuesto por la patente suiza número: 348.710 previene de que se trabaja a una temperatura en la que entran en reacción todos los lugares aptos para la reacción de la molécula y adecuados para una sustitución del
10. núcleo, y bajo formación de puentes metilénicos, reaccionan a compuestos aminometílicos más elevadamente polímeros.

- Por el contrario se ha comprobado ahora que al emplear rutina de fórmula I, y al realizar la
15. metilización amínica a una temperatura de un máximo aproximadamente 60°, la metilización amínica se presenta principalmente solo en como máximo dos posiciones, es decir, en la 6 y 8, mientras que por ejemplo la posición 5', no reacciona, y que esencialmente se
20. forman como máximo compuestos dímeros.

- Mediante una selección adecuada de los disolventes y de la temperatura se puede favorecer la formación principal de uno u otro de estos compuestos. Así ha sido posible obtener productos de reacción de
25. los cuales se pueden preparar técnicamente los distintos compuestos en forma pura.

- Se ha encontrado por ejemplo que bajo condiciones anhidro, por ejemplo, en una amina terciaria, tal como piridina, amina trietilica, quinolina y bases
30. similares, o por ejemplo, sulfóxido dimetílico como



diluyente y a una temperatura baja, así como empleando cantidades aproximadamente equimoleculares de formaldehído, se forman principalmente los compuestos 8-amino-metílicos. Al emplear bases de Mannich fuertes, por ejemplo amina dimetílica se encuentra la zona de temperatura preferente en unos -20 hasta 25°, al emplear bases de Mannich más débiles, por ejemplo, morfolina, a unos 25 hasta 60°.

Al efectuar la reacción en un medio acuoso, por ejemplo, en un alcohol acuoso, tal como etanol acuoso, dioxano acuoso, en una amina terciaria acuosa, tal como piridina, amina trietílica o en agua solo, y empleando aproximadamente 2 mol del formaldehído, así como manteniendo las temperaturas bajas, convenientemente aproximadamente 0 hasta 25°, se obtiene principalmente el producto 6,8-diamino-metílico.

Si por el contrario en las formas de ejecución del procedimiento arriba mencionadas, especialmente en la última de ellas, se aumenta la temperatura, convenientemente a más de 25°, por ejemplo, a aproximadamente 40 hasta 60°, entonces se presenta una dimerización, principalmente a compuestos donde la posición 6 u 8 de una de las moléculas está unida con la posición 8 de la otra por un grupo metilénico y donde la posición 8 ó 6 de la primera de las moléculas o adicionalmente también la posición 6 de la segunda de las moléculas están metilizadas amínicamente.

También se ha encontrado que, al emplear el material de partida en forma de sus fenolatos bi-

308286

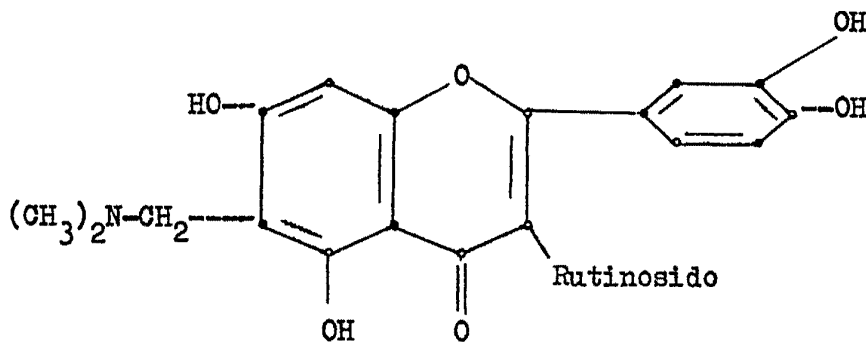
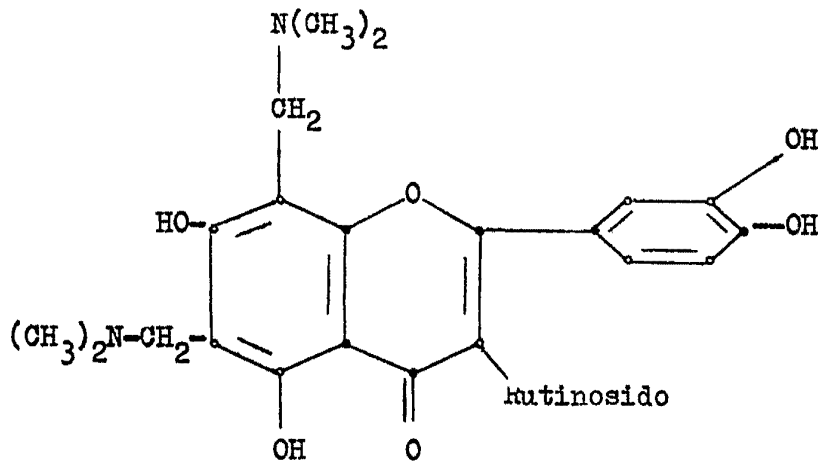
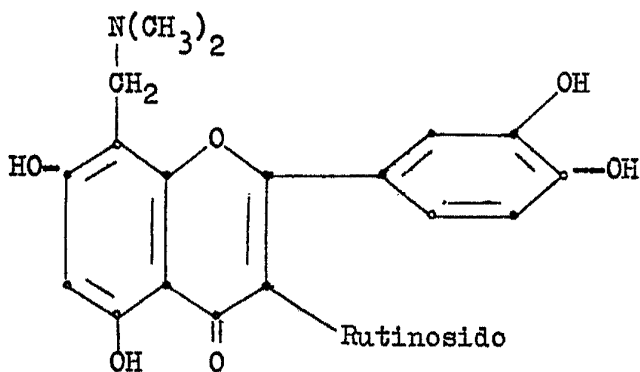
- 5 -



metálicos bajo condiciones de reacción anhidro y a temperatura baja, por ejemplo a -25 hasta 25° , se presenta una metilización amínica selectiva en la posición 6. Como fenolatos bimetálicos se emplean preferentemente los fenolatos de bimetalo alcalino. Aquí estos fenolatos metálicos convenientemente no se aíslan, sino que se trabaja en presencia de medios cededores de éstos, tal como por ejemplo álcalis, preferentemente oxihidratos alcalinos, convenientemente aproximadamente 2 moléculas. Para la creación de condiciones anhidro se emplean preferentemente los disolventes arriba mencionados. Dado el bloqueo de la posición 8, ya no es necesario mantener las cantidades aproximadamente estoquiométricas del formaldehído.

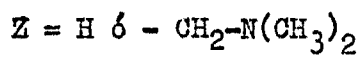
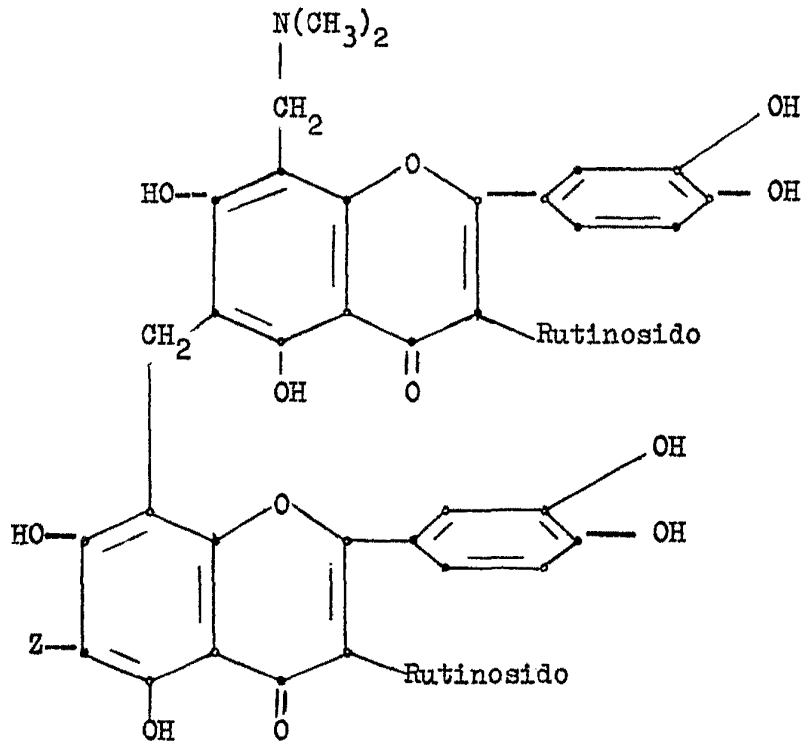
De esta manera se obtienen por ejemplo, partiendo de la rutina, formaldehído y amina dimetílica los siguientes productos:

309286

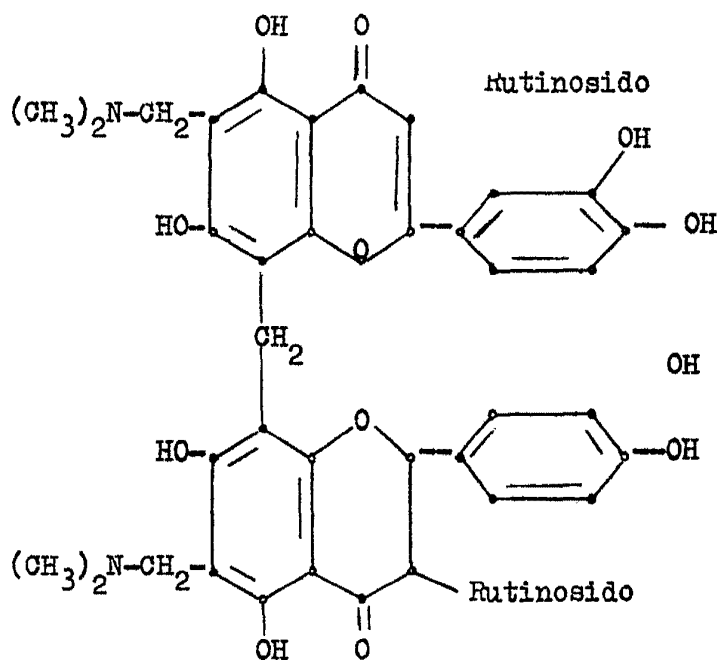


300286

- 7 -



δ

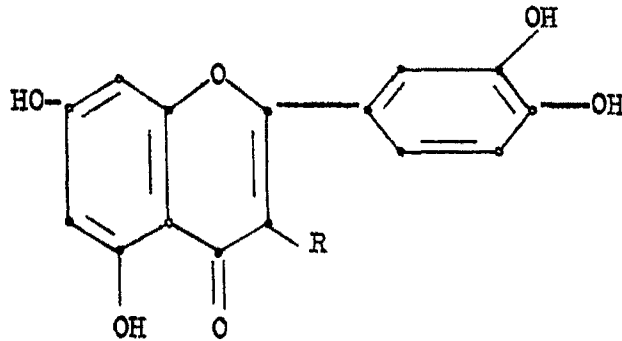


300080



- 8 -

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento según el cual la rutina de fórmula



5. donde R representa el resto rutinosiloxi, en caso dado en forma de sus fenolatos bimetálicos, se hace reaccionar a unos 60°C como máximo con una amina secundaria H-X y formaldehído y, si se desea, los compuestos aminometílicos formados se aíslan individualmente en forma pura y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres en sus sales. La reacción con formaldehído y el amina secundaria H-X, según la reacción de Mannich, se efectúa ventajosamente empleando un pequeño exceso de formaldehído por encima de las
10. proporciones estequiométricas.
- 15.

- En lugar del formaldehído se pueden utilizar también medios cededores del mismo, tal como por ejemplo trioximetileno, paraformaldehído o acetales formaldehídos, en caso dado bajo adición de ácido.
20. Para acelerar la reacción se puede emplear el amina en exceso con relación al formaldehído y/o utilizarse

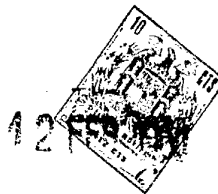
300280

- 9 -



- en forma de una sal. Convenientemente se empleará sin embargo en forma libre. Preferentemente se efectúa la reacción en un diluyente, tal como agua o en disolventes orgánicos, tal como por ejemplo los que
5. arriba se mencionaron o en una mezcla de los mismos. Al emplear productos de polimerización del formaldehído se trabaja convenientemente en un diluyente orgánico tales como los arriba indicados. En caso dado se efectúa la reacción en un recipiente cerrado.
10. Para evitar pérdidas por oxidación se puede trabajar en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo bajo nitrógeno.

- El aislamiento de los productos puros se puede realizar de distintas formas. Las monoaminas
15. monómeros se pueden precipitar generalmente, por ejemplo, del medio de reacción anhidro, mediante adición de disolventes orgánicos, débiles o apolares, tales como éter, etanol o acetona, o hacer cristalizar de solución acuosa ácida mediante neutralización,
20. por ejemplo, con solución de sosa cáustica. Del medio de reacción acuoso se pueden precipitar en forma neutra las mono- y di-aminas monómeras mediante disolventes ligeramente polares, tales como alcoholes y cristalizar como arriba. Las monoaminas dímeras se
25. comportan en forma similar como sus monómeros, mientras que las diaminas 6,8-dímeras, en forma sorprendente, se pueden precipitar en forma pura selectivamente de las soluciones acuosas, neutras, diluídas por la adición de alcoholes, tales como etanol, iso-
30. propanol o n-butanol o butanol sec. y esto ya en re-



ducidas concentraciones.

5. El amina secundaria H-X lleva como sustituyentes ante todo restos de hidrocarburo bajo de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos por átomos hétero, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno en la cadena de carbono y/o sustituidos por grupos hidroxílicos libres o átomos de halógeno.

10. Los restos de hidrocarburo bajo de carácter alifático son ante todo restos de alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo saturados o simples sin saturar que muestran como máximo 8 átomos de carbono. Restos de esta clase interrumpidos por átomos héteros son, ante todo, los restos de oxa- ó aza-alquilo-oxaalquileno-, azaalquileno o oxacicloalquilalquilo.
- 15.

20. Especialmente de mencionar son el metilo, alilo, etilo, propilo, isopropilo, restos de butilo, pentilo, hexilo o heptilo, ligados en cualquier posición, los restos 3-oxabutilo-, 3-oxapentilo-, 3-oxaheptilo-, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo-, butileno-(1,4)-, butileno-(1,5)-, hexileno-(1,5)-, hexileno-(1,6)-, hexileno-(2,5)-, heptileno-(1,7)-, heptileno-(2,7)-, heptileno-(2,6)-, 3-oxa-pentileno-(1,5)-, 3-aza-pentileno-(1,5)-, 3-alquilo bajo-3-aza-pentileno-(1,5)-, tal como 3-metilo-3-aza-pentileno-(1,5)-, 3-hidroxi-alquilo bajo-3-aza-pentileno-(1,5)-, tal como 3-hidroxi-etilo-3-aza-pentileno-(1,5)-, 3-oxa- ó aza-hexileno-(1,6)-, ciclo-pentilo-, ciclohexilo-, ciclo-pentenilo- ó ciclohexenil-metílico o -etilico.
- 25.

30. La amina secundaria H-X es ante todo una

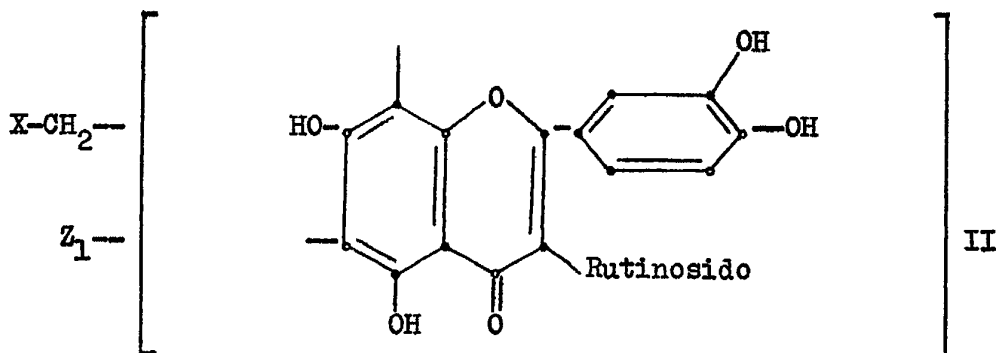
309286



amina di-alquílica baja, especialmente amina dimetílica o amina dietílica, o una pirrolidina, piperidina, morfolino, piperacina o N-metilo, N-etilo ó N- β -hidroxietil-piperacina.

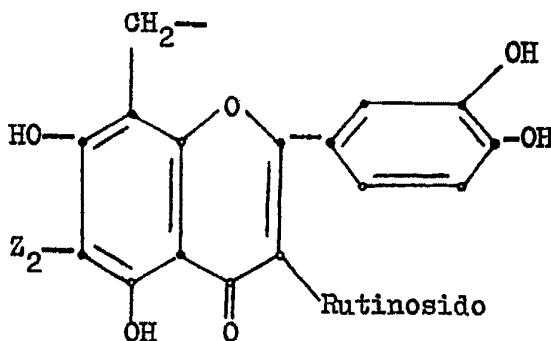
5. En lo indicado y a continuación se han de entender bajo restos alquílicos bajos especialmente aquéllos con un máximo de 8 átomos de carbono, ante todo por ejemplo, los restos alquílicos arriba mencionados.

10. Los productos de reacción que así se obtienen especialmente los distintos productos de metilización amínica en forma pura, ante todo, por lo tanto, los compuestos de fórmula II



donde Z_1 representa hidrógeno, $-CH_2-X$ ó un resto de fórmula

15.





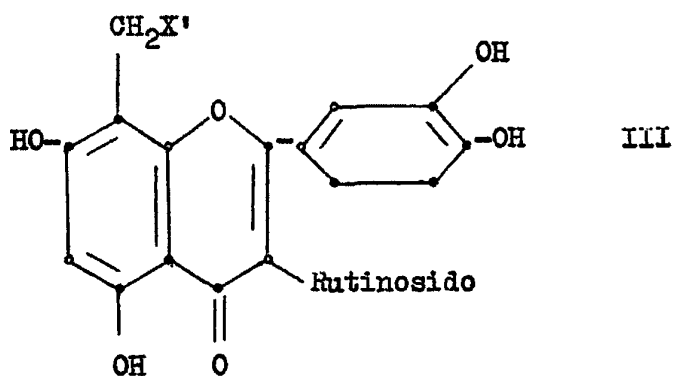
donde Z_2 es hidrógeno o $-\text{CH}_2-\text{X}$ y X tiene el significado arriba indicado, son nuevos y forman asimismo un objeto de la presente invención.

5. En estos nuevos compuestos tienen, de acuerdo con las explicaciones anteriores, los restos X ante todo los significados arriba mencionados.

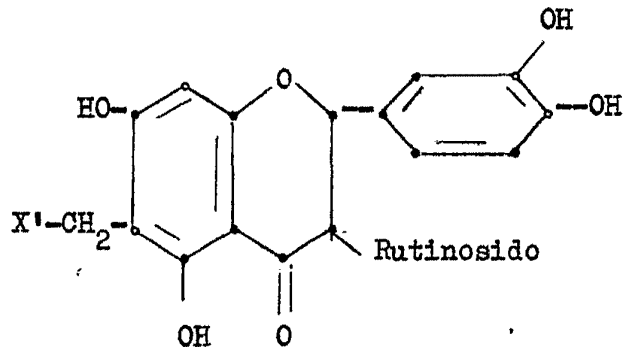
10. Los productos de reacción, especialmente los nuevos compuestos señalados, tienen propiedades anti-inflamatorias. Evitan así el aumento de la permeabilidad capilar producida por los polipepturos así como dextranoedema en la pata de la rata. Se pueden, por lo tanto, emplear como medicamentos con efecto antiinflamatorio, entre otros en las perturbaciones de la circulación sanguínea venosa. También son valiosos productos intermedios para la preparación de otros materiales utilizables como medicamentos.

15.

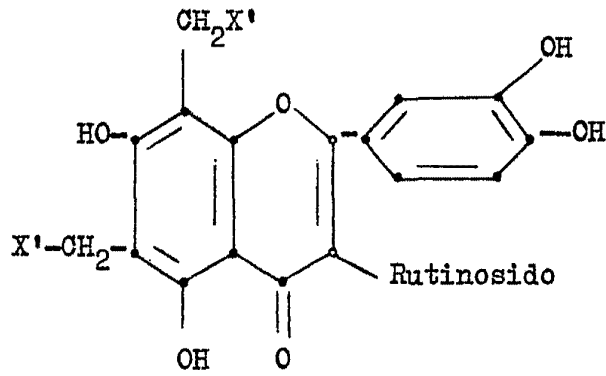
Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula III



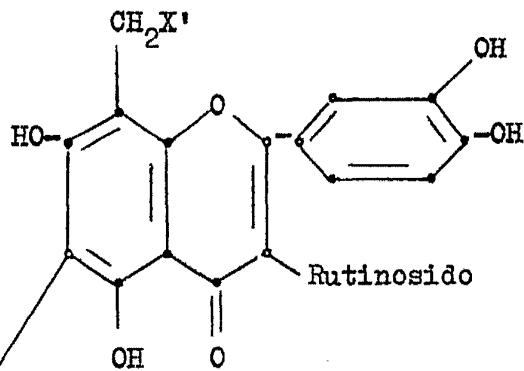
309286



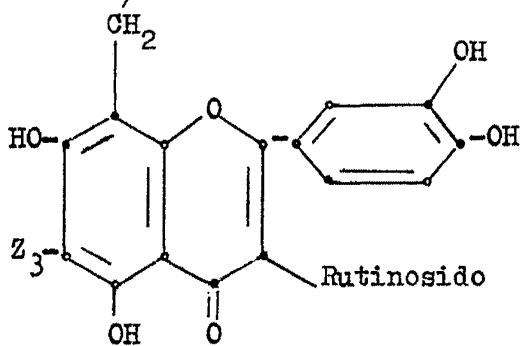
IV



V

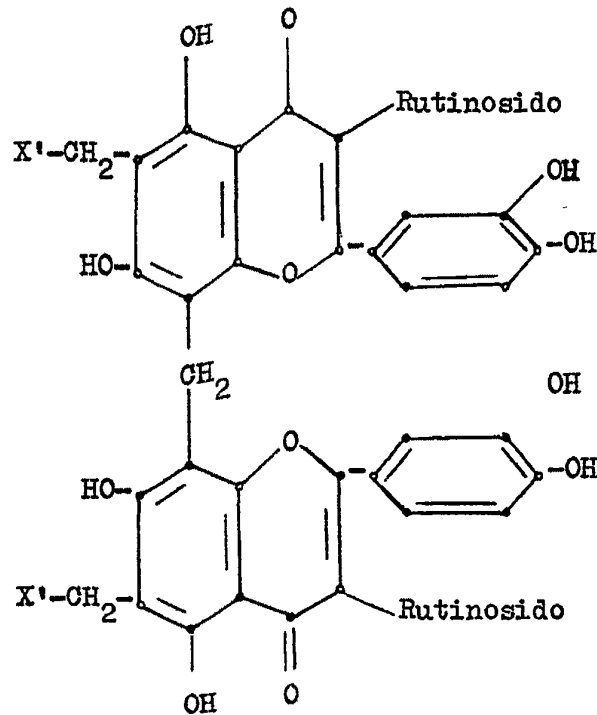


VI





y además



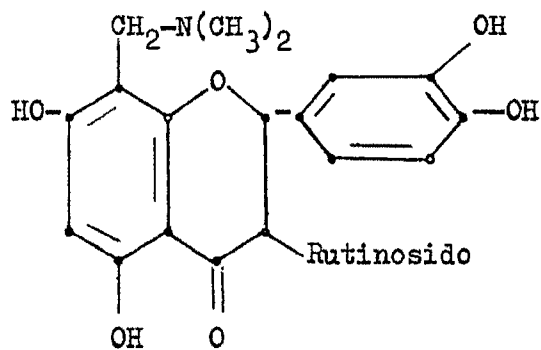
- donde Z_3 es hidrógeno ó $-\text{CH}_2-\text{X}'$ y los restos X' representan grupos de dialquilamino bajo o grupos de pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino ó
5. N-metilo-, N-etilo- ó N- β -hidroxi-etilo-piperacino, así como sus mezclas preparadas artificialmente.

- De este grupo de compuestos se destacan por sus efectos farmacológicos especialmente buenos el
10. 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-8-dimetilamino-metil-flavonol de fórmula VIII

309286

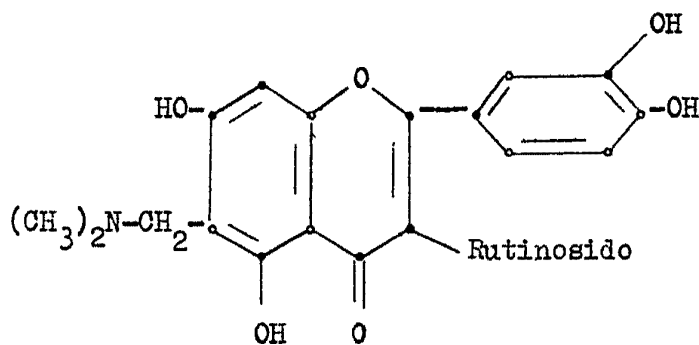
- 15 -

12



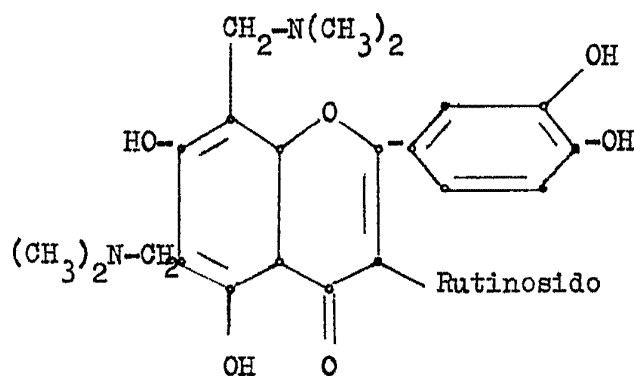
VIII

el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-dimetilaminometil-flavonol de fórmula IX



IX

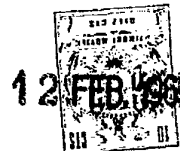
así como el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6,8-bis-(dimetilaminometil)-flavonol de fórmula X



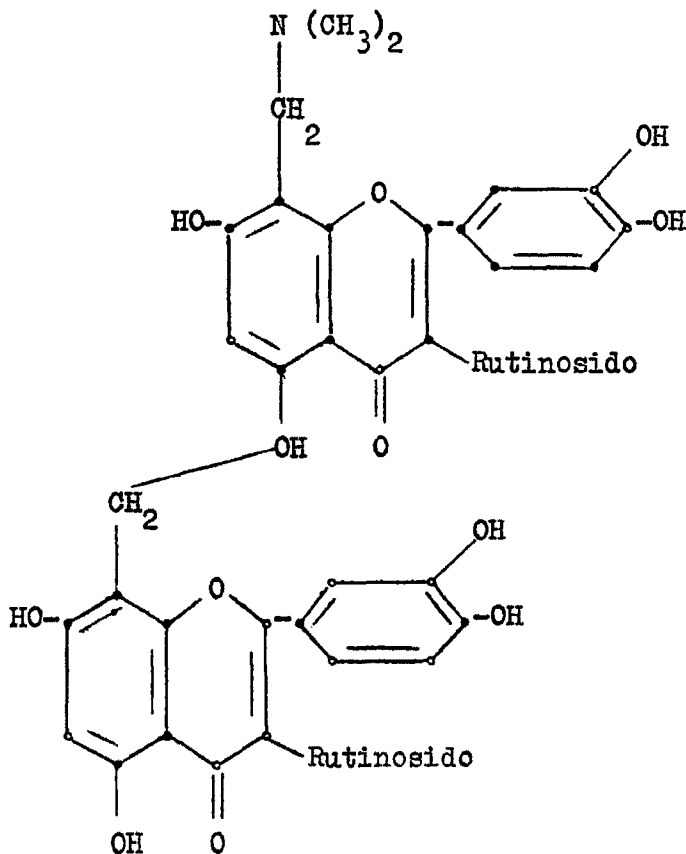
X

309285

- 16 -



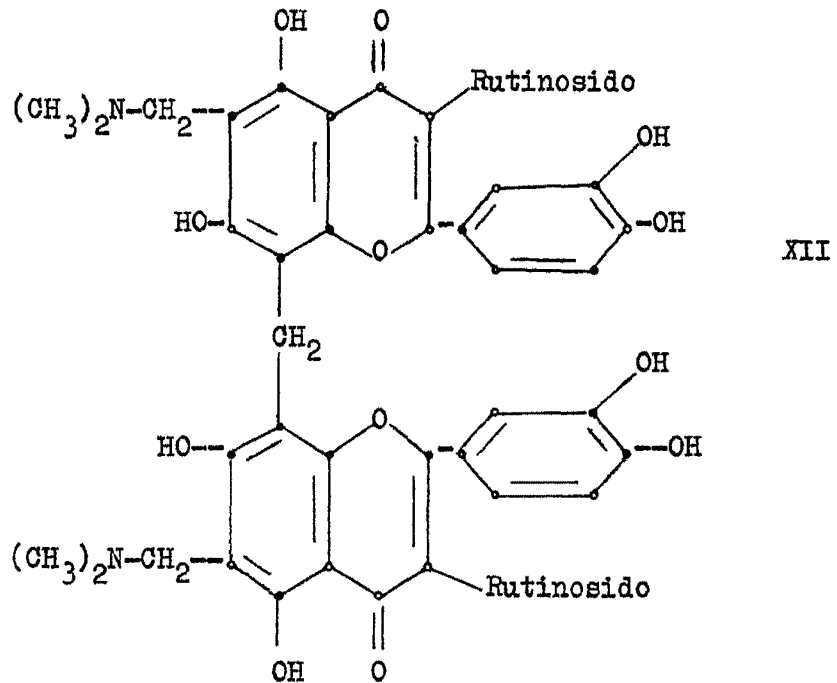
el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- $\sqrt{3}$ "-rutinosido-5'',7'',3''',4'''-tetrahidroxi-flavonol-(8'')-il-metil $\sqrt{7}$ -8-dimetilamino,etil-flavonol de fórmula XI



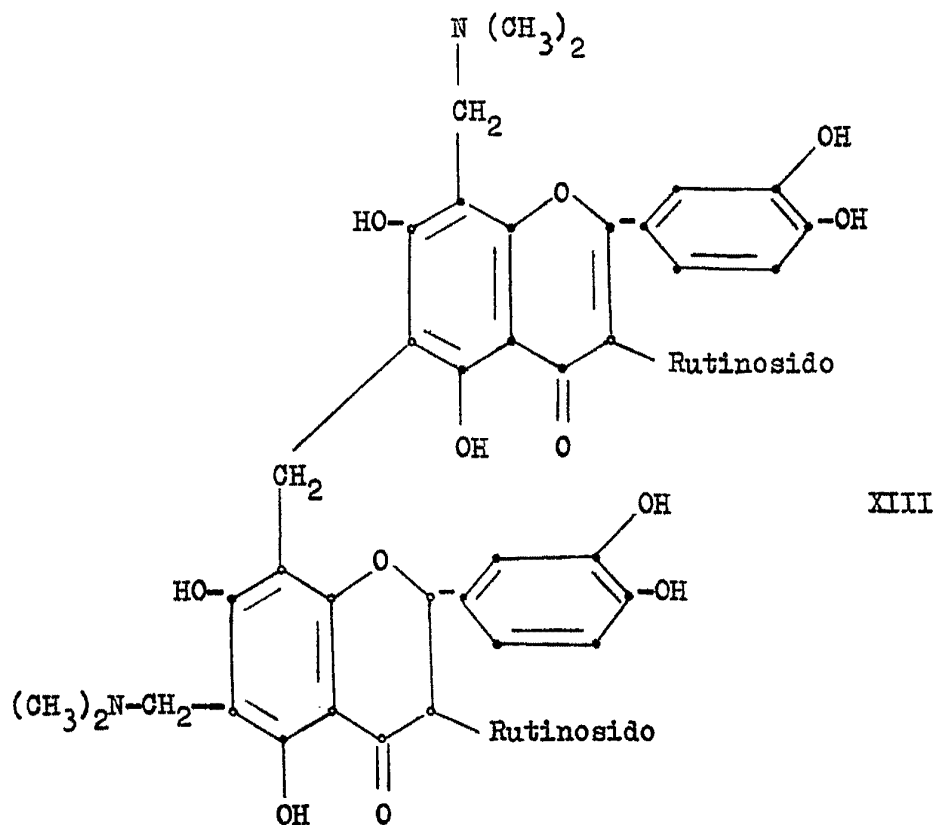
5. el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-dimetilamino-metil-8- $\sqrt{3}$ "-rutinosido-5'',7'',3''',4'''-tetrahidroxi-6"-dimetiloaminometil-flavonol-(8'')-il-metil $\sqrt{7}$ -flavonol de fórmula XII

309280

- 17 -



y ante todo el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-
 [3"-rutinosido-5",7",3"',4"'-tetrahidroxi-6"-dimetil-
 aminometil-flavonol-(8")-il-metil]-8-dimetilaminometil-
 flavonol de fórmula XIII



así como las mezclas de estos compuestos preparadas artificialmente.

5. Por lo tanto, para el procedimiento según la presente invención se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan los productos finales indicados como ventajosos.

10. Según la forma de proceder se obtienen los compuestos en forma libre o en forma de sus sales. De las bases se pueden formar con ácidos sales de aplicación terapéutica, por ejemplo, con ácidos de utilización en la terapéutica, tales como los hidrácidos halogénicos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfón-

309286

- 19 -



- cos, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carboxílicos y sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, 5. málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-oxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico; ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; 10. ácido toluenosulfónico, naftalínsulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina. Por otra parte, también con bases, tal como con hidróxidos de metal, se pueden formar sales, por ejemplo, las sales metálicas, tales como las sales alcalinas o alcalino- 15. térreas. Las sales obtenidas se pueden transformar en los compuestos libres.

- Las sales se pueden emplear también para la purificación de los compuestos libres. Debido a la estrecha relación existente entre los compuestos en 20. forma libre y en forma de sus sales se han de entender en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre en caso dado también las sales correspondientes.

- La invención se refiere también a aquellas 25. formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, 30. o un material de partida se forma bajo las condicio-



nes de reacción o se emplea en forma de una sal.

- Los compuestos obtenidos y sus sales se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan o a sus sales en mezcla con material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación tópica, enteral o parental.
- 5.

- Para la formación de los mismos entran aque-
llos materiales en consideración que no reaccionen
con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo,
agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magne-
sio, talco, vaselina, aceites vegetales, alcoholes
bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, coles-
terina u otros vehículos medicinales conocidos. Los
preparados farmacéuticos se pueden presentar, por
ejemplo, como tabletas, grageas o en forma líquida
como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso
dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales
auxiliares, tales como medios de conservación, esta-
bilización, reticulación o humectación, o medios emul-
sión, sales para variar la presión osmótica o ahueca-
dores.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos en sí ya conocidos.
- 25.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en Centígrados.

EJEMPLO 1 -

30. 26,56 g de rutina (40 milimoléculas-gramo)

3 092 86



- 21 -

- se disuelven bajo corriente de nitrógeno en 400 ml de piridina y en el plazo de 3 minutos se mezcla con una mezcla de 56,5 ml de solución metanólica 0,85 molar de amina dimetilica (48 milimoléculas-gramo) y 27,5 ml
5. de solución metanólica 1,75 molar de formaldehído. Después de agitar durante 1 hora a 20°C se enfría a 6°C y se mezcla con 290 ml de ácido acético glacial (5,05 moléculas-gramo). La solución se mezcla, después de haberla calentado de nuevo a 20°C, agitando
10. fuertemente con 4,8 l de cloroformo. La precipitación formada se agita fuertemente durante 5 minutos, se filtra en vacío, se aspira en seco, se lava con 100 ml de cloroformo y se seca durante 2 horas a 50°C en alto vacío.
15. 26,8 g del material amarillo claro, así obtenido, se disuelven en 322 ml de piridina y a 10°C se mezcla agitando fuertemente con 650 ml de cloroformo. Después de agitar durante 10 minutos, se filtra en vacío la suspensión formada en un matraz redondo
20. de 3 l, lavándose aún ulteriormente con 50 ml de cloroformo el residuo de filtración que principalmente se compone del 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6,8-bis-(dimetilaminometil)-flavonol. La precipitación se seca como queda arriba indicado.
25. El filtrado se mezcla con otros 2,5 l de cloroformo y después de agitar durante 10 minutos, como arriba mencionado, se filtra, se lava y se seca. El producto obtenido representa el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-8-dimetilaminometil-flavonol.
30. Se puede seguir purificando mezclando 21,5 g de mate

309286

- 23 -



$C_{30}H_{37}O_{16}N$ (667,62) Calculado: C 53,97, H 5,59 N 2,10%
Encontrado: 53,67 5,59 2,11%

El giro óptico es $[\alpha]_D = -16 \pm 2^\circ$ (H_2O ; $c = 0,5$).

En el espectro infrarrojo (nujol) se presen-

5. tan bandas en: 2,97; 3,44; 3,70; 6,01; 6,33; 6,45; 6,60; 6,88; 7,26; 7,40; 7,55; 7,77; 7,98; 8,29; 8,48; 8,84; 8,95; 9,15; 9,36; 9,52; 9,74; 9,92; 10,08; 10,22; 10,67; 10,80; 11,18; 11,78; 11,95; 12,10; 12,40; 12,62; 12,76; 13,25; 13,65; 14,40 μ .

10. Espectro ultravioleta (alcohol fino) $\lambda_{max} = 269 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 19\ 600$) y $364 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16\ 700$).

En el espectro de resonancia de protones se presentan las señales siguientes:

15. 457/b (2); 412/a/J = 9 (1); 364/s (1); 310/s (10); 266/s (2); 235/s (3); 199/a/J = 9 (9); 146/s (6); 60/b (3).

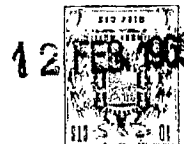
Los espectros de resonancia de protones indicados aquí y en los ejemplos siguientes fueron recogidos en sulfóxido deuterodimetílico a 60 MHz

20. con un espectrómetro Varian DP-60. Las señales de resonancia de protones están indicadas en Hz y referidas a silan tetrametílico como standard interno. Se emplearon las siguientes abreviaciones:

25. s = Singlett; d = Doublett; b = complejo de señales anchas sin descomponer; J = constante de copulación; las cifras agregadas entre paréntesis indican en número de protones redondeado hacia arriba o hacia abajo determinado por integración electrónica.

30. La titración da pKs en agua = 5,70 y 8,25, en celosolve metílico = 6,05 y 9,35.

309200



- 24 -

- En el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso: 4 partes en volumen),
5. coloreado con una solución acuosa de 5 g de ferricloruro y 5 g de ferricianuro potásico por litro, el valor R_f es = 0,47.

- En el cromatograma de papel (Papel Whatman 1), descendente, en el sistema de arriba y teñido
10. como arriba, el valor R_f es = 0,40.

EJEMPLO 2 -

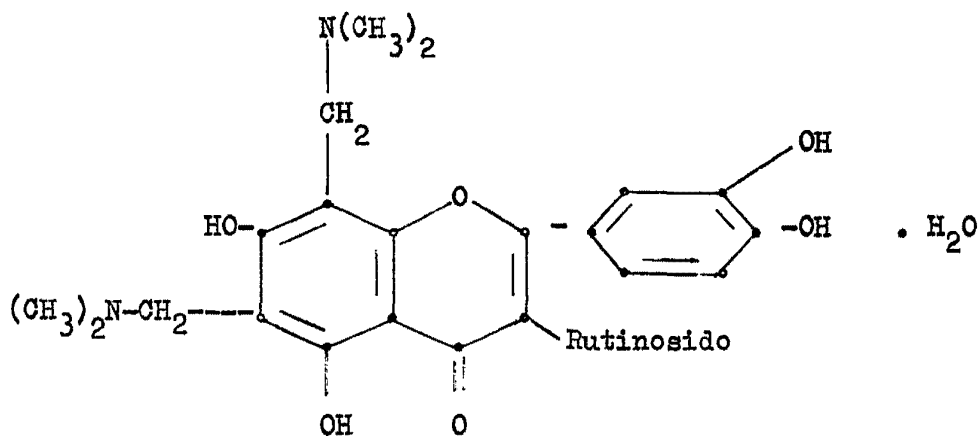
- 1,0 g de rutina (1,45 milimoléculas-gramo) se disuelve en 4 ml de piridina y 4 ml de agua, después se enfría la solución a 2°C y, agitando, se mezcla con una mezcla de 0,85 ml de solución de amina dimetílica acuosa (4,5 milimoléculas-gramo) 5,3 molar
15. y 0,36 ml de solución de formalina acuosa (4,5 milimoléculas-gramo) 13,5 molar en 1 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos a 2°C se mezcla con 145 ml
20. de alcohol etílico enfriando con hielo; la precipitación se filtra y se seca durante 2 horas a temperatura ambiente en el vacío al chorro de agua.

- El material secado (0,95 g) se disuelve en 1,6 ml de agua, la solución se enfría a 2°C y con
25. ácido clorhídrico acuoso, enfriado con hielo, se pone a un pH 4. Con solución acuosa de bicarbonato sódico 1-n se ajusta la solución a un pH de 5,6. Después se mezcla la solución con 63 ml de etanol enfriado con hielo y se filtra la precipitación que en parte contiene dímero. Con otros 100 ml de acetona se obtiene
- 30.

309280



una ulterior precipitación que se filtra y se seca.
 El 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6,8-bis-(dime-
 tilaminometil)-flavonol así obtenido, de fórmula

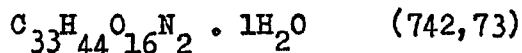


muestra las características siguientes:

5. Se disuelve bien en agua, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico diluidos, piridina, sulfóxido dimetílico, metanol, es de difícil solubilidad en benceno o éter.

El análisis elemental da los valores si-

10. guientes:



Calculado: C 53,37 H 6,24 N 3,77

Encontrado: 53,49 6,22 3,46

$$[\alpha]_D = -15 \pm 1^{\circ} (H_2O; c = 1)$$

15. Espectro ultravioleta (en alcohol fino):

λ_{max} 279 m μ ($\epsilon = 22\ 000$) y 374 m μ ($\epsilon = 16\ 100$).

Espectro infrarrojo (nujol), bandas en:

3,00; 3,44; 6,03; 6,05; 6,25; 6,47; 6,48; 7,12; 7,25;
 7,55; 7,78; 7,90; 8,37; 8,90; 9,15; 9,40; 10,17; 10,65;
 20. 10,95; 11,40; 12,00; 12,37; 12,70 μ .

300280



- 26 -

Espectro de resonancia de protones; seña-

les:

- 456/b (2); 412/a/J = 9 (1); 350/b (8); 316/b (2); 264/s (1); 234/s (5); 194/b (11); 151/s + 145/s (total 12);
5. 125/s (2); 111/s (2); 60/s (3).

Titulación: pKs en agua 8,01 (2 zonas de tope)

en celosolve metílico 7,92 (2 zonas de tope)

Cromatograma de capa delgada (como en ejemplo 1)

Rf = 0,33

10. Cromatograma de papel (como en ejemplo 1) Rf = 0,19.

EJEMPLO 3 -

- 32 g de rutina (50 milimoléculas-gramo) se disuelven a temperatura ambiente en 2700 ml de mezcla de metanol-etanol (1:1) y agitando se mezcla con
15. 7,9 ml de solución acuosa de amina dimetánica 6,35 molar (50 milimoléculas-gramo) y 4,1 ml de solución acuosa de formaldehído 12,3 molar (30 milimoléculas gramo) en 480 ml de agua. La solución de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente bajo corriente de nitrógeno y después durante 4 horas se mantiene a
20. 60°C. Después de enfriar la solución de reacción a 5°C se filtra en vacío el residuo cristalino y en el filtro en vacío se prensa con una membrana de goma. Después de secar durante 11 horas en alto vacío a
25. temperatura ambiente se disuelve el material polvoroso, amarillo claro, (7,5 g) en 37,5 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1-n y agitando se mezcla con 375 ml de etanol. La precipitación se filtra en vacío.

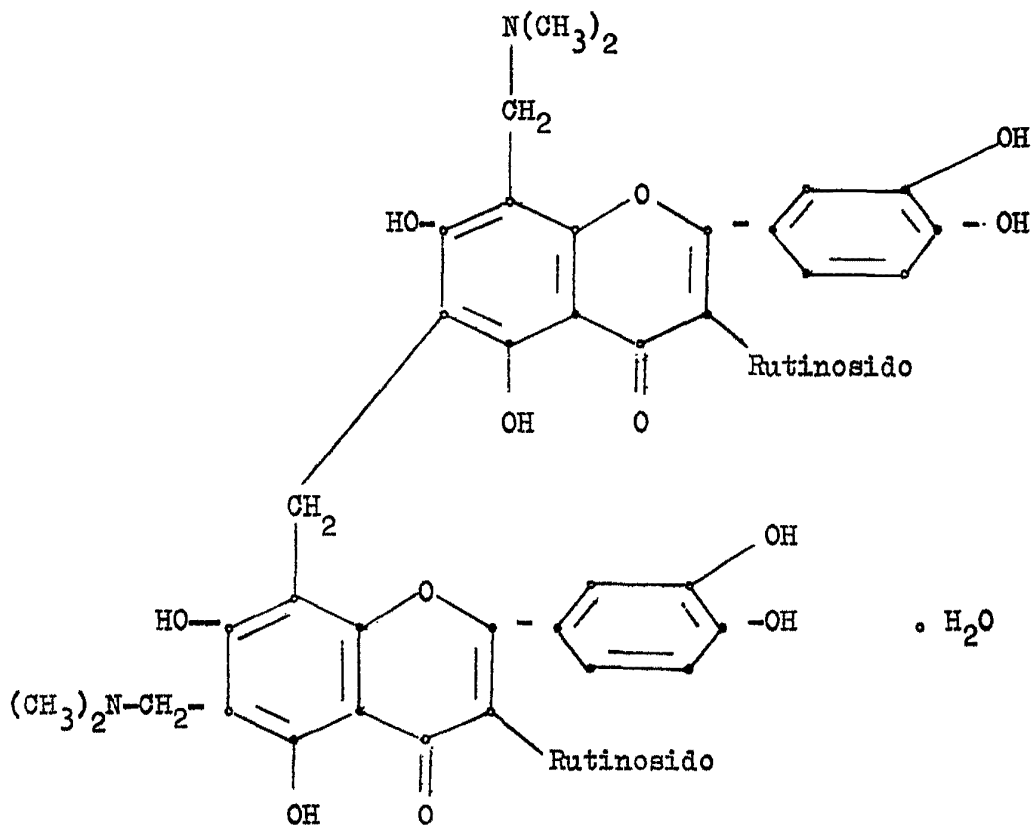
30. El filtrado se neutraliza con 35 ml de

309280

- 27 -



- solución de sosa cáustica 0,1-n, con lo que se presenta precipitación. La precipitación se filtra, se lava con 100 ml de etanol y se seca como queda arriba descrito. Se obtiene un polvo de color naranja,
5. que cromatográficamente y electroforéticamente demuestra ser unitario y representa el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- β -rutinosido-5'',7'',3''',4''', tetrahidroxi-6''-dimetilaminometil-flavonol-(8'')-il-metil-7-8-dimetilaminometil-flavonol de fórmula



10. El nuevo compuesto está caracterizado como sigue:

Se disuelve bien en agua, en ácido clorhídrico y sulfúrico diluidos, piridina, sulfóxido di-

309280

- 28 -



metílico, formamida, metanol.

Es de difícil solubilidad en benceno o éter.

En etanol precipita como complejo.

Análisis elemental:

5. $C_{61}H_{74}O_{32}N_2 \cdot 1H_2O$ (1365,26)

Calculado: C 53,67 H 5,61 N 2,05%

Encontrado: 53,38 5,65 2,05%

$[\alpha]_D = \pm 86 \pm 12$ (H_2O ; $c = 1$)

Espectro ultravioleta (en alcohol fino):

10. λ_{max} 279 m μ ($\epsilon = 50\,800$) y 364 m μ ($\epsilon = 28\,000$)

Espectro infrarrojo (nujol); bandas en:

3,05; 3,42; 5,89; 6,05; 6,40; 6,87; 7,79; 8,30;

8,85; 9,13; 9,40; 10,20; 12,38 μ .

Espectro de resonancia de protones; se-

15. fiales:

454/s + 446/s + 438/s (total 4); 401/a/J = 9 (2);

317/s (20); 266/s (4); 230/b (8); 195/v (16); 103/b

(14); 62/b (6).

Titulación: pKs: en agua 8,40 y 9,28;

20. en celosolve metílico al 80% 7,98 y 9,10.

Cromatograma de capa delgada (como en ejemplo 1)

Rf = 0,20

Cromatograma de Papel (como en ejemplo 1) Rf = 0,085.

EJEMPLO 4 -

25. 32 g de rutina (50 milimoléculas-gramo)

se disuelven en 265 ml de solución metanólica de sosa cáustica (106 milimoléculas-gramo), 100 ml de metanol

y 700 ml de piridina y agitando se mezcla con una solución enfriada con hielo de 153 ml de solución de

30. amina dimetílica metanólica 0,85 molar (130 milimo-

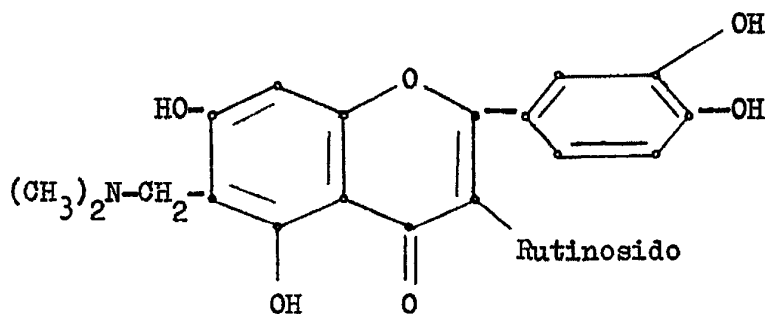
3-9280



5. lécúlas-gramo) y 43,5 ml de solución de formaldehído metanólico 1,5 molar (65 milimoléculas gramo) y se agita durante 4 horas a 20°. La precipitación formada se filtra en vacío y se desecha. El filtrado se mezcla con 3 l de cloroformo y la precipitación se filtra en vacío y se seca durante 15 horas en alto vacío a 20°.

10. Para la ulterior limpieza se disuelven 28 g de material secado en 100ml de solución de ácido acético 1-n. Después se mezcla la solución con 500 ml de metanol y 1000 ml de etanol, se filtra y el filtrado se mezcla con otros 2000 ml de acetona y 2000 ml de éter. Después de filtrar y secar (como arriba) se obtiene el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxí-6-dimetilaminometil-flavonol puro de la fórmula

15.



20. Para su análisis se disuelven 1,3 g de sustancia en 4 ml de agua, se mezcla con 1,9 ml de solución de ácido clorhídrico 1-n (1,9 milimoléculas-gramo) (pH = 4,6) se filtra a través de algodón, con 2,7 ml de solución de bicarbonato sódico 1-n (2,7 milimoléculas-gramo) se pone a un pH de 6,7 y se enfría a 0°. Después de 1 hora se filtran en vacío las

309290

- 30 -



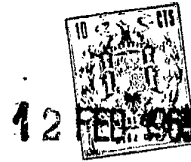
bonitas agujas amarillas y se secan durante 15 horas en alto vacío a 20°.

5. La sustancia se disuelve bien el ácido sulfúrico y clorhídrico diluidos, en ácido acético glacial, piridina, sulfóxido dimetílico, formamida, metanol y agua, se disuelve con dificultad en éter y benceno.

El análisis elemental da los valores siguientes:

10. $C_{30}H_{37}O_{16}N_1 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (676,61)
 Calculado : C 53,26 H 5,66 N 2,07 %
 Encontrado : C 53,19 H 5,49 N 1,91 %
 $[\alpha]_D = -11^\circ \pm 1^\circ$ (H_2O : c = 1)
 Espectro ultravioleta (en alcohol fino)
15. λ_{max} 276 m μ ($\epsilon = 22.000$)
 escalón 330 m μ ($\epsilon = 11.000$) λ_{max} 371 m μ ($\epsilon = 15.900$)
 Espectro infrarrojo (Nujol), bandas en 3,00; 3,45; 3,68; 6,05; 6,30; 6,81; 7,75; 8,30; 8,90; 9,17; 9,40; 9,60; 10,20; 12,35; 12,65 μ .
20. Espectro de resonancia de protones, señales:
 455/b (2); 410/d/ τ = 9 (1); 372/s (1); 317/s (11); 267/s (1) 232/s (3); 207/s + 185/s (total 9); 145/s (6); 63/b (3).
 Cromatograma de capa delgada (como en ejemplo 1) valor $R_f = 0,52$.
25. EJEMPLO 5 -
 45 g de rutina (73 milimoléculas-gramo) se disuelven en 600 ml de formamida dimetílica y se mezcla con 5,9 ml de piridina (Solución A).
30. 5,8 ml de solución acuosa 13,3 molar de

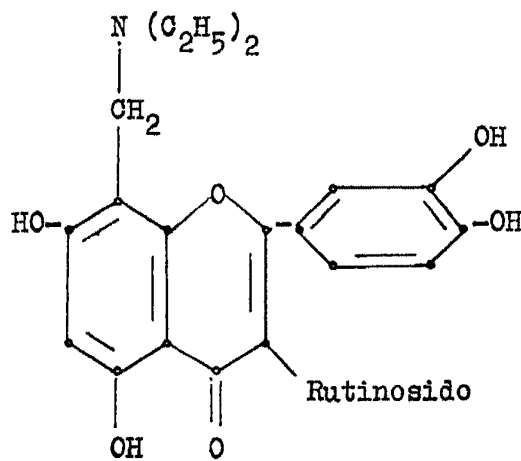
309280



- 31 -

formaldehído (77 milimoléculas-gramo) se introducen en 154 ml de solución de amina dietílica en formamida dimetílica 1 molar y se mezcla con 50 g de sulfato de calcio ($\frac{1}{2}$ H₂O).

5. Después de 10 minutos se filtra (solución B) lavándose ulteriormente el sulfato de calcio con 20 ml de formamida dimetílica. Bajo exclusión de humedad se gotea la solución B en la solución A y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.
10. Después se introduce gas clorhídrico en la solución hasta que el papel indicador señale un pH de 3 - 4. La solución acidificada se mezcla agitando con 4,5 l de éter, se deja durante la noche a 0°C y se decanta. El residuo de decantación se disuelve en 1 litro de agua poniéndose entonces la solución, con solución de sosa cáustica 2-n, a un pH = 5,7 y concentrándose después en vacío a 0,5 litros.
15. Se mezcla entonces con 1 litro de etanol y la precipitación del 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-8-dietilaminometilo-flavonol de fórmula
- 20.



309280



- 32 -

se filtra en vacío y se seca.

2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución de ácido clorhídrico), 5-n y n-butanol (10 ml fase inferior, 10 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

5.

La sustancia pura se encuentra en el elemento de distribución número 13 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua

10.

(7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Corning nº 9863 λ_{\max} 365 m μ) una mancha castaña unitaria con Rf 0,53.

15.

En el espectro de resonancia de protones muéstrase la señal del protón aromático en la posición 6:388/s (1).

EJEMPLO 6 -

20.

Se prepara una mezcla de 108 ml de solución metanólica 1,85 molar de amina dietílica (200 milimoléculas-gramo), 10 ml de solución acuosa 10 molar de formaldehído (100 milimoléculas-gramo), 200 ml de metanol, 500 ml de solución metanólica 0,4 molar de sosa cáustica (200 milimoléculas-gramo) que se agita durante 30 minutos con 80 g de sulfato sódico anhidro.

25.

Esta suspensión se vierte en una solución de 64 g de rutina (100 milimoléculas gramo) en 500 ml de metanol y se agita durante 20 minutos. Seguidamente se enfría la solución a 0° y se mezcla con 83 ml de solución metanólica 4,25 molar de ácido clorhídrico

30.

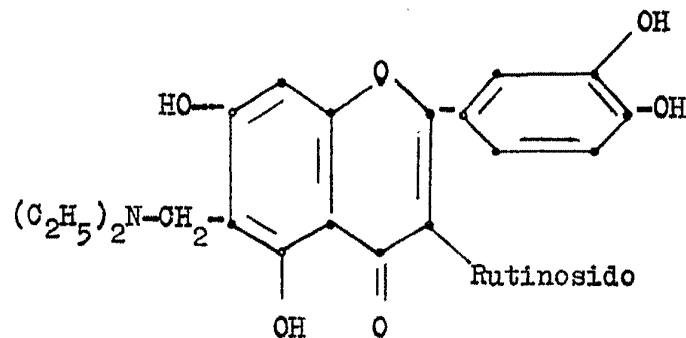
(350 milimoléculas-gramo). Las sales inorgánicas

3 092 86

- 33 -



separadas se filtran y el filtrado se mezcla con 15 litros de acetona con lo que se aísla el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-dietilaminometil-flavonol de fórmula



5. 2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución de ácido acético 0,5-n y n-butanol (10 ml fase inferior, 10 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

10. La sustancia pura se encuentra en los elementos de distribución nº 15 - 22 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Coring nº 9863 λ_{\max} 365 m μ) una mancha marrón claro unitaria del Rf 0,55.

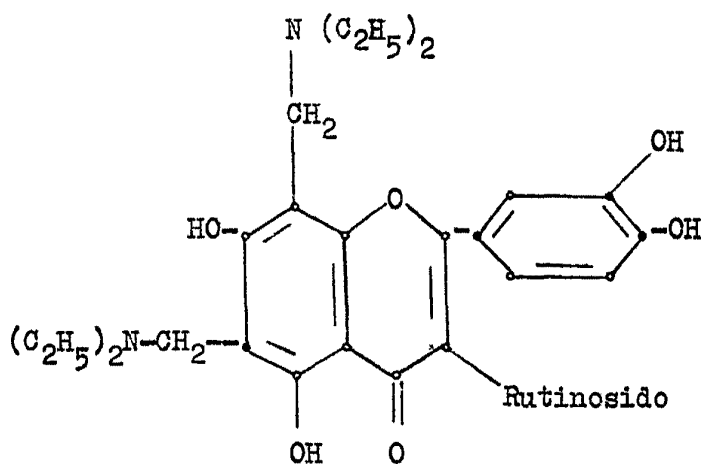
20. En el espectro de resonancia de protones se presenta la señal del protón aromático en la posición 8: 404/s (1).

EJEMPLO 7 -

1,0 g de rutina (1,45 milimoléculas-gramo)



- se disuelve en 4 ml de piridina y 4 ml de agua, después se enfría la solución a 2°C y agitando se mezcla con una mezcla de 0,85 ml de solución acuosa 5,3 molar de amina dietílica (4,5 milimolécula-gramo) y 0,36 ml de solución acuosa 13,5 molar de formalina (4,5 milimoléculas-gramo) en 1 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos a 2°C se mezcla con 145 ml de alcohol etílico enfriado con hielo; la precipitación se filtra y se seca durante dos horas a temperatura ambiente al vacío de la bomba de chorro de agua. El material seco se disuelve en 1,6 ml de agua, la solución se enfría a 2°C y con solución acuosa 1-n de ácido clorhídrico enfriado con hielo se pone a un pH de 4. Con 0,56 ml de solución acuosa 1-n de bicarbonato sódico se pone la solución a un pH = 5,6. Después se mezcla la solución con 63 ml de etanol enfriado con hielo y se filtra la precipitación que en parte contiene dímero. Con otros 20 ml de acetona se obtiene una precipitación del 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6,8-bis(dietilaminometil)-flavonol de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



309285

12



2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución de ácido acético 0,5-n y n-butanol (10 ml fase inferior, 10 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

5. La sustancia pura se encuentra en los elementos de distribución número 4 - 7 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Corning nº 9863 λ_{\max} 365 m μ) una mancha de color naranja, unitaria, intensamente luminosa del Rf = 0,45.
- 10.

EJEMPLO 8 -

15. 40 g de rutina (62,5 milimoléculas-gramo) se disuelven a temperatura ambiente en 1700 ml de mezcla de metanol-etanol (1:1) y agitando se mezcla con 10 ml de solución acuosa 6,3 molar de amina dietílica (62,5 milimoléculas-gramo) y 5 ml de solución acuosa 12,35 molar de formaldehído (62,5 milimoléculas-gramo)
20. en 300 ml de agua.

La solución de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se mantiene durante 5 horas a 50°C.

25. La solución de reacción se deja reposar durante 14 horas a 4°C y la precipitación se filtra en vacío.

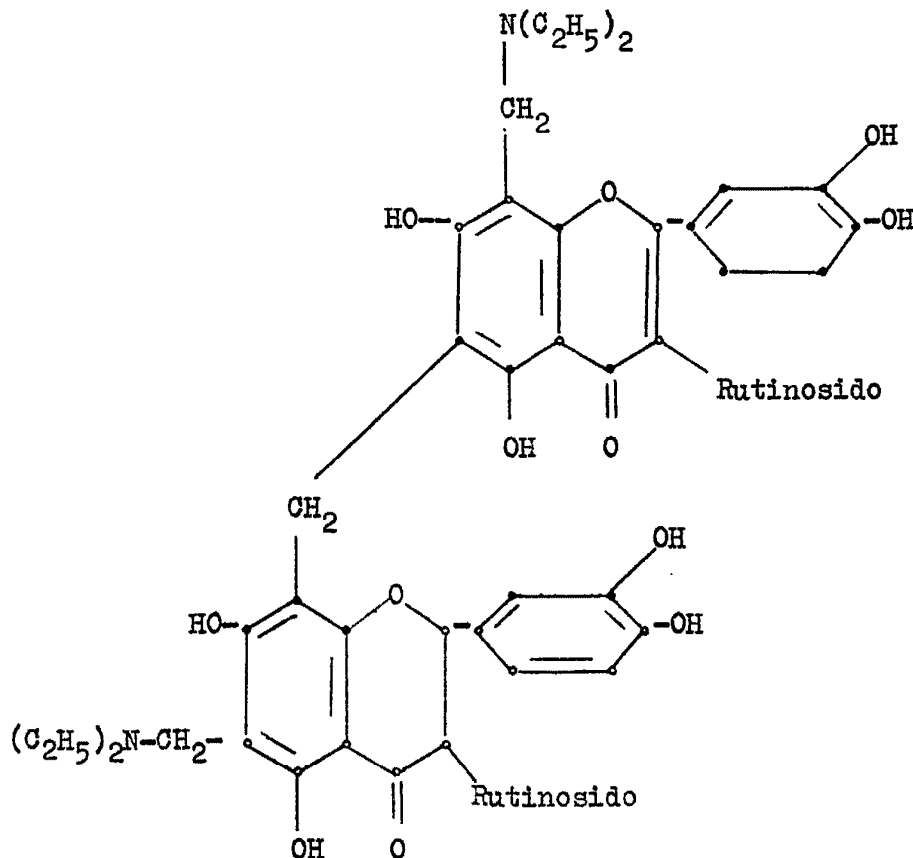
El filtrado se mezcla con 2,5 ml de solución acuosa 12,35 molar de formaldehído (31,25 milimoléculas-gramo) y se mantiene durante otras 5 horas

30.



a 50°C. Después se enfría y se filtra en vacío.

- Los dos residuos de filtración se reúnen, se disuelven en 100 ml de agua a 0°C, el valor pH se gradúa con solución de ácido clorhídrico 2-n a 3,5 y la solución se evapora y se seca. El residuo de evaporación se disuelve en 266,8 ml de agua, se pone con 3,2 ml de solución 2-n de sosa cáustica a un pH = 8 y se mezcla con 1080 ml de etanol. El 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- β -rutinosido-5'',7'',3''',4'''-tetrahidroxi-6''-dietilaminometil-flavonol-(8'')-il-metil-7-8-dietilaminometil-flavonol de fórmula
- 5.
- 10.



3 092 86



- 37 -

obtenido por precipitación se filtra, se disuelve a 0° en 200 ml de agua y con 2,1 ml de solución de ácido clorhídrico 2-n se pone a un pH de 3,5 y se evapora.

5. Para purificar se disuelve 1 g del residuo de evaporación en 19 ml de agua a 0°C, con 1 ml de solución 0,5-n de sosa cáustica se pone a un pH de 8,0 y se mezcla con 5 ml de etanol.

10. La precipitación se filtra, se disuelve en 10 ml de agua, se pone con 0,5 ml de solución 0,5-n de ácido clorhídrico a un pH = 3,5 y se liofiliza.

15. La sustancia muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa, en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen), en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Corning nº 9863 λ_{\max} 365 m μ) una mancha marrón unitaria con Rf. = 0,43.

20. EJEMPLO 9 -

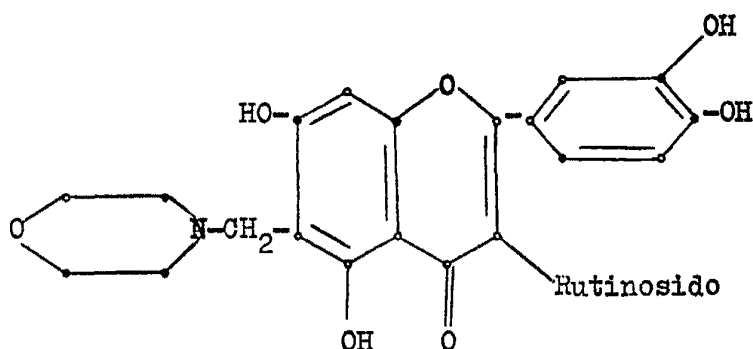
40 g de rutina (62,5 milimoléculas-gramo) se disuelven en 380 ml de metanol y se mezcla con 331 ml de solución metanólica 0,4-n de sosa cáustica (125 m. Aeq.) Solución A).

25. 10,9 ml de morfolino (125 milimoléculas-gramo) se diluyen con 120 ml de metanol y 6,25 ml de solución acuosa 10-molar de formaldehído (62,5 milimoléculas-gramo) y se mezcla con 55 g de sulfato sódico anhidro (Suspensión B).

30. Después de 30 minutos se vierte B en A,



- calentándose entonces durante 2 horas bajo exclusión de humedad y agitando a 60°C. Después de dejar enfriar a 10° se mezcla con 67 ml de solución metanólica 3,6 molar de ácido clorhídrico (pH papel indicador = 3 - 4) y se filtra de las sales inorgánicas. El filtrado se evapora. Se obtiene así el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-morfolinometil-flavonol de la fórmula



- 2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución de ácido acético 0,5-n y n-butanol (25 ml fase inferior, 25 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

- La sustancia pura se encuentra en los elementos de distribución 14 - 19 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Corning nº 9863

- λ_{\max} 365 m μ) una mancha unitaria del Rf = 0,55.

En el espectro de resonancia de protones se presenta la señal del protón aromático en la posi-

309283

- 39 -



ción 8 = 405/s (1).

EJEMPLO 10 -

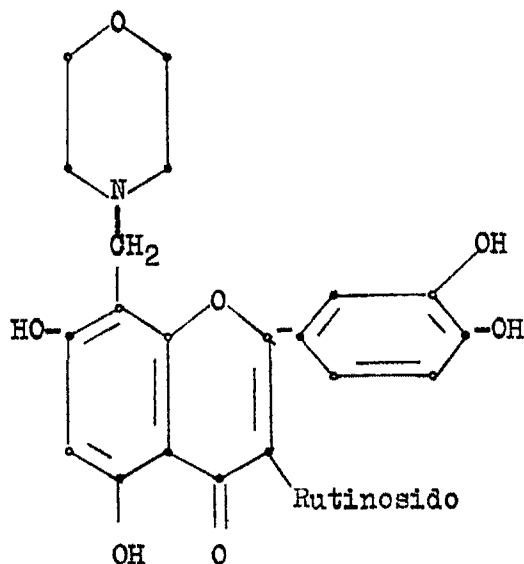
5. 45 g de rutina (73 milimoléculas-gramo) se disuelven en 600 ml de formamida dimetílica y se mezcla con 5,9 ml de piridina (Solución A).

10. 5,8 ml de solución acuosa 13,3 molar de formaldehído (77 milimoléculas-gramo) se diluyen con 12,3 ml de morfolino (73 milimoléculas-gramo) en 170 ml de formamida dimetílica y se mezcla con 60 g de sulfato de calcio (2 H₂O). Después de 10 minutos se filtra (Solución B) lavándose ulteriormente el sulfato de calcio con 20 ml de formamida dimetílica.

15. Bajo exclusión de humedad se gotea la solución B en la solución A y se agita durante 6 horas a 60°.

Después se introduce a 0° gas clorhídrico en la solución hasta que el papel indicador muestre un valor pH de 3 - 4.

20. La solución así acidificada se mezcla agitando con 5 litros de éter, se deja reposar durante la noche a 0°C y se decanta. El residuo de decantación se disuelve en 1 litro de agua y la solución se pone con solución 2-n de sosa cáustica a un pH = 5,7, después se evapora en vacío a 0,4 litros, se mezcla
25. con 1 litro de etanol y el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-8-morfolinometil-flavonol precipitado, de fórmula



se filtra en vacío y se seca.

2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución 0,5-n de ácido acético y n-butanol (25 ml fase inferior, 25 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

5.

La sustancia pura se encuentra en el elemento de distribución nº 12 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua

10.

(7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio cuarzo (con filtro Corning Nº 9863

15.

λ_{\max} 365 m μ) una mancha castaña unitaria del Rf = 0,54.

En el espectro de resonancia de protones se presenta la señal del protón aromático en la posición 6: 393/s (1).

309286

- 41 -

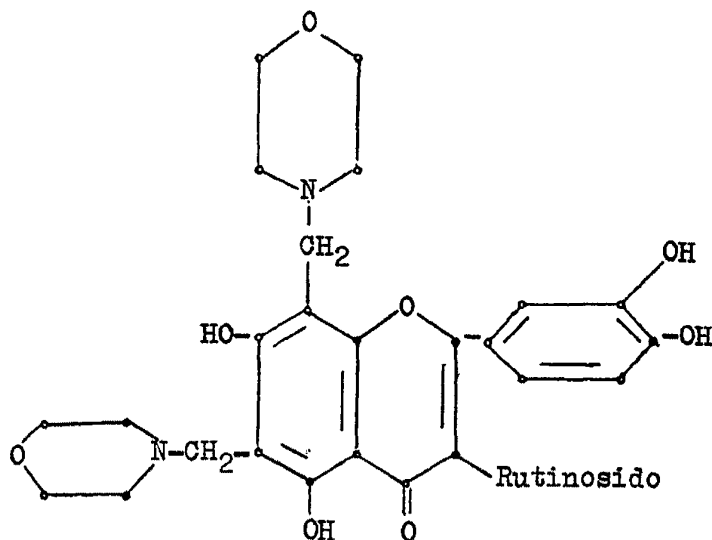


EJEMPLO 11 -

5. 6,3 g de rutina (10 milimoléculas-gramo) se disuelven en 40 ml de piridina y 40 ml de agua, se mezcla con solución al 2-n de sosa cáustica, después a 40° con 3,4 ml de morfolino (40 milimoléculas-gramo) en 1,48 ml de solución 13,5 molar de formaldehido (20 milimoléculas gramo) y se deja reaccionar durante 2 horas agitando a la misma temperatura. Después de enfriar a 2°C se mezcla con 1,5 litros de etanol y se filtra en vacío.
- 10.

15. El residuo de la filtración se disuelve a 0°C en 16 ml de agua, se pone solución de ácido clorhídrico 1-n a un pH de 4, después se pone con solución acuosa 1-n de bicarbonato sódico a un pH = 5,6. Se mezcla entonces la solución con 600 ml de etanol enfriado con hielo y se filtra la precipitación, que en parte contiene dímero.

20. Con otros 2 litros de acetona se obtiene una precipitación del 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6,8-bis-(morfolinometil)-flavonol de fórmula



30000

- 42 -



2 g de este material en bruto se distribuyen entre solución 0,5-n de ácido acético y n-butanol (25 ml fase inferior, 25 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

5. La sustancia pura se encuentra en el elemento de distribución número 8 y muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butano sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso: 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo (con filtro Corning número 9863 λ_{\max} 365 m μ) una mancha marrón-verde unitaria del $R_f = 0,33$.
- 10.

EJEMPLO 12 -

15. 40 g de rutina (62,5 milimoléculas-gramo) se disuelven en 1700 ml de mezcla 1:1 de metanol-etanol y se mezcla con 5,45 ml de morfolino (62,5 milimoléculas-gramos) y 5,1 ml de solución acuosa 12 molar de formaldehído (62,5 milimoléculas-gramo) en 305 ml de agua.
- 20.

- Primeramente se calienta durante 2 horas a 25°C, después durante 5 horas a 50°C. Se agregan nuevamente 5,1 ml de solución acuosa 12 molar de formaldehído (62,5 milimoléculas-gramo) y se agita otras 5 horas a 50°C. Después de enfriar a 0° se filtra de la reducida precipitación (2,4 g).
- 25.

El filtrado se gradúa con 17 ml de solución 2-n de ácido clorhídrico a un pH de 3,5 y se evapora (Residuo de evaporación A).

30. El residuo de evaporación A se disuelve en

3 092 86

- 43 -

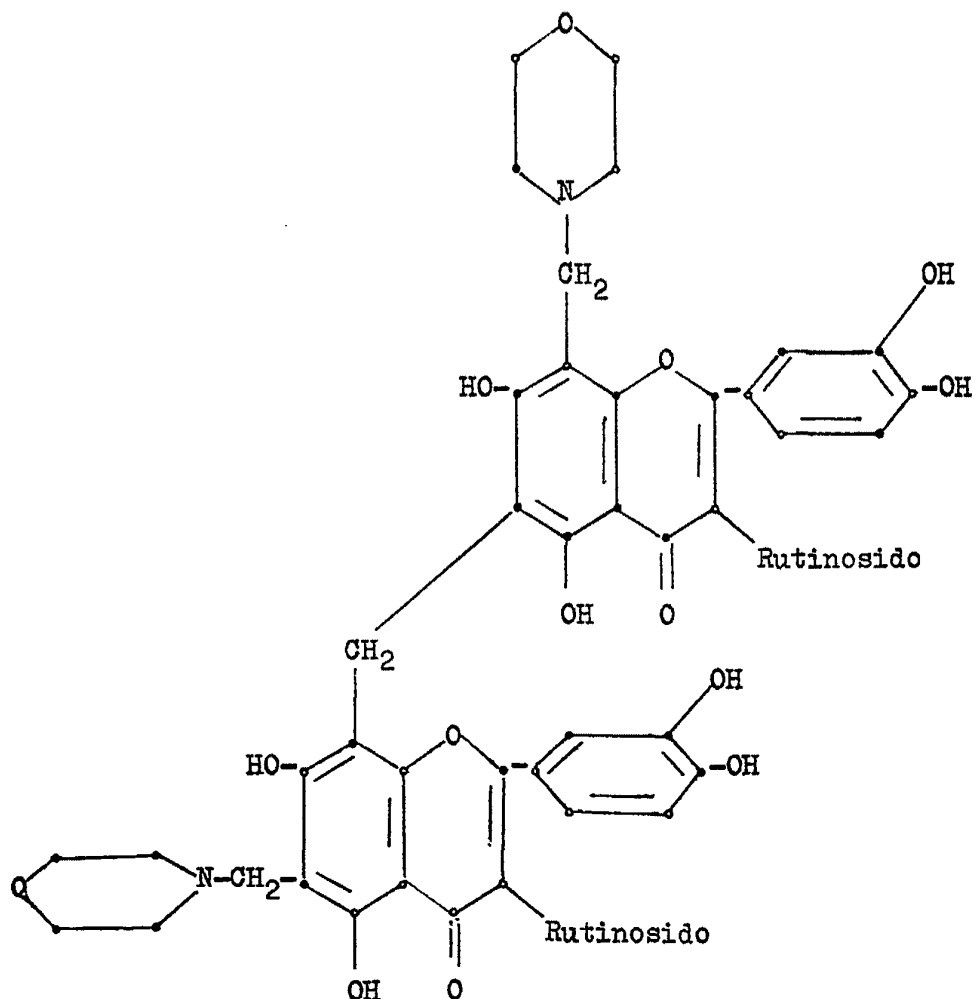


- 800 ml de agua, se pone con 23,5 ml de solución 2-n de sosa cáustica a un pH de 8,2 y a 0° se mezcla con 1,6 litros de etanol, después con 2,4 litros de éter. La precipitación se recoge en 500 ml de metanol, se
5. mezcla con 4,5 ml de solución metanólica 3,6-n de ácido clorhídrico (pH = 3 - 4 sobre papel indicador húmedo) y se evapora (Residuo de evaporación B); 20 g del residuo de evaporación se disuelven y precipitan como se indica arriba en 400 ml de agua, 7,4 ml de
10. solución 2-n de sosa cáustica (pH 8,2), 800 ml de etanol y 1,2 litros de éter. El residuo de la filtración se recoge en 240 ml de metanol, se ajusta con 4,5 ml de solución metanólica 3,6-n de ácido clorhídrico a un pH de 3,5 y se evapora (residuo de evaporación C). 14 g del residuo de evaporación C se di-
15. suelven y precipitan como antes a 0°C en 63 ml de agua, 7,9 ml de solución 2-n de sosa cáustica, 72 ml de etanol.

- Esta precipitación se recoge después de filtrar en vacío en 180 ml de metanol, se gradúa con 1,16 ml de solución metanólica 3,5-n de ácido clorhídrico a un pH = 3,5 y se evapora. Residuo de evaporación D).
- 20.

- 10 g del residuo de evaporación D se disuelven y precipitan como antes a 0° en 90 ml de agua,
25. 2,7 ml de solución 2-n de sosa cáustica, 100 ml de etanol y se filtra en vacío con lo que se obtiene el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- β -rutinosido-5'', 7'', 3''', 4'''-tetrahidroxi-6''-morfolinometil-flavonol-(8'')-il-metil-7-8-morfolinometil-flavonol de fórmula
- 30.

12 FEB 1953



- En el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) muestra la sustancia en la lámpara de mercurio-cuarzo con filtro Corning número 9863 λ_{max} 365 m μ una mancha gris-marrón pura del Rf = 0,18.

EJEMPLO 13 -

800 g de rutina (1,25 moléculas-gramo) se

309283

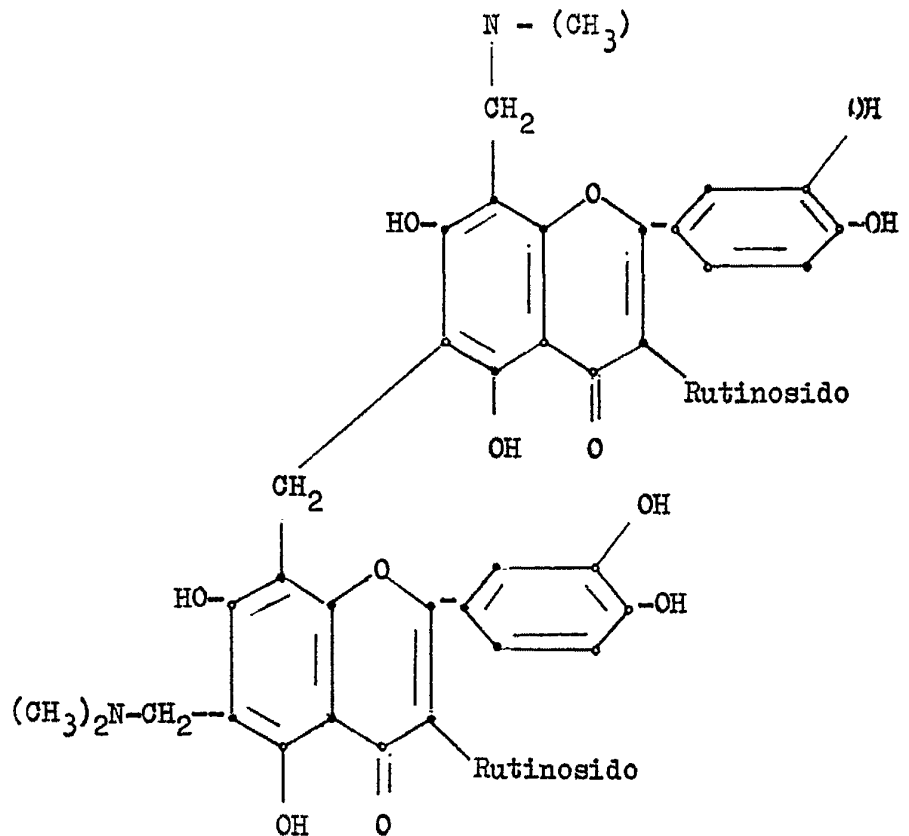
- 45 -



- disuelven en 34 litros de mezcla de etanol-metanol (1:1). Seguidamente se diluyen 200 ml de solución acuosa 6,3 molar de amina dimetílica (1,25 moléculas-gramo) y 105 ml de solución acuosa 12 molar de formaldehído (1,25 molécula-gramo) con 6 litros de agua, se introduce en la solución rutínica y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se calienta en un baño de calentamiento a 50°C temperatura de solución y se agita durante otras 5 horas.
- 5.
10. El preparado de reacción se deja reposar durante la noche en la nevera (0°C) y después se filtra.
- El filtrado se mezcla con otros 105 ml de solución acuosa 12 molar de formaldehído y se agita aún durante 5 horas a 50°C, después se enfría a 0°C y se filtra en vacío.
- 15.
20. Los dos residuos de filtración se suspenden a 0°C en 2,4 litros de agua, después se ajusta con solución de ácido clorhídrico 2-n a un pH de 3,5 y en el evaporador de rotación se destila el alcohol aún existente. Después de enfriar a 4°C se completa con agua destilada a 2,4 litros de solución y con solución de sosa cáustica 2-n se pone el pH a 5,8. Ahora se agregan agitando fuertemente 7,2 litros de acetona
25. y después de una hora se decanta del aceite viscoso precipitado.
- La solución decantada se pone con solución de sosa cáustica 2-n a un pH = 8 y la precipitación polvorosa formada se filtra rápidamente.
30. El residuo de filtración se suspende a 0°C



- en 8 litros de agua destilada, se acidifica rápidamente con solución 2-n de ácido clorhídrico a un pH de 3,5. Después se retira la acetona en el evaporador de rotación (12 Torr), la solución se enfría a
5. 4°C, se completa con agua hasta 9 litros, se pone con solución de sosa cáustica 2-n a un pH = 8,0 y se mezcla con 1 litro de etanol abs. El alcoholato formado del 3-rutinoxido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- $\sqrt{3}$ "-rutinoxido-5'',7'',3''',4'''-tetrahidroxi-6''-dimetilaminometil-flavonol-(8'')-il-metil-7-8-dimetil-aminometil-flavonol
10. de fórmula



se filtra en vacío y disolviendo en solución acuosa de ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, tártrico,

309286-47 -



vaporización o precipitación en éter-acetona o liofilización, se transforma en la sal correspondiente.

Cromatograma de capa delgada (como en ejemplo 1) : $R_f = 0,20$.

EJEMPLO 14 -

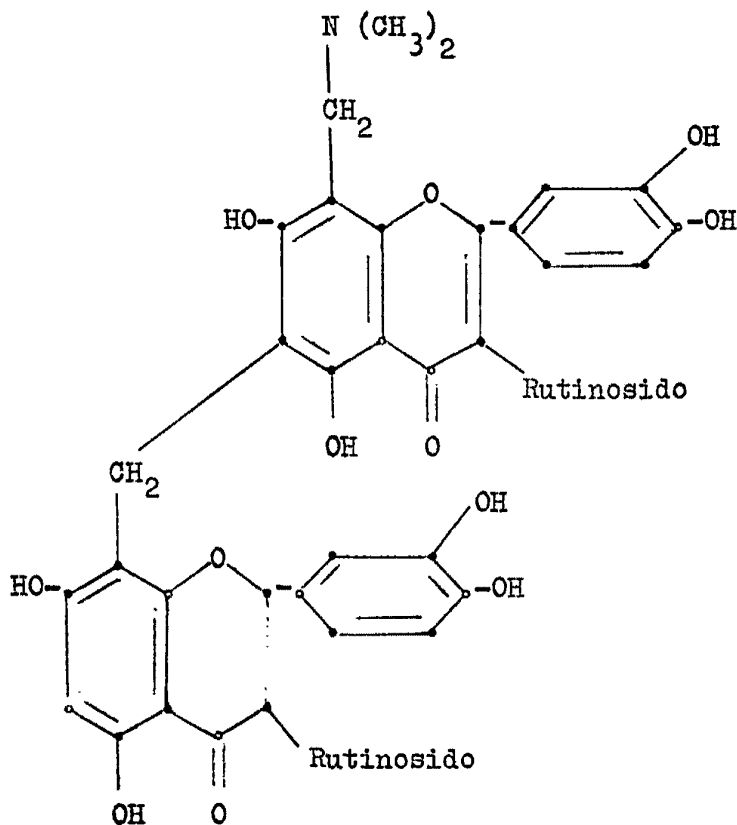
8 g de rutina (12,5 milimoléculas-gramo) se disuelven en 340 ml de mezcla de metanol-etanol (1:1) se mezcla con 1 ml de solución acuosa 6,25 molar de amina dimetílica y 1,25 ml de solución acuosa 10 molar de formaldehído (12,5 milimoléculas-gramo) y se agita durante 5 horas a 50°C. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente se filtra el residuo cristalino.

2 g se distribuyen entre solución de ácido acético 0,5-n y n-butanol (25 ml fase inferior, 25 ml fase superior, 165 escalones de distribución).

El elemento de distribución número 7 contiene el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6- β -3"-rutinosido-5",7",3"',4"'-tetrahidroxi-flavonol-(8)-il-metil γ -8-dimetilaminometil-flavonol puro de fórmula

309286

- 48 -



- La sustancia muestra en el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec./isopropanol/ácido monocloroacético/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen: 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen) en la lámpara de mercurio-cuarzo con filtro Corning número 9863 λ_{\max} 365 m μ una mancha violeta castaño con Rf = 0,36.
- 5.

- En el cromatograma de papel (Papel Whatman 1) descendente, en el sistema de arriba, el valor Rf es = 0,21.
- 10.

$C_{58}H_{67}O_{32}N$ (1290,15)

Calculado : N 1,09%

Encontrado : N 1,01%

309200

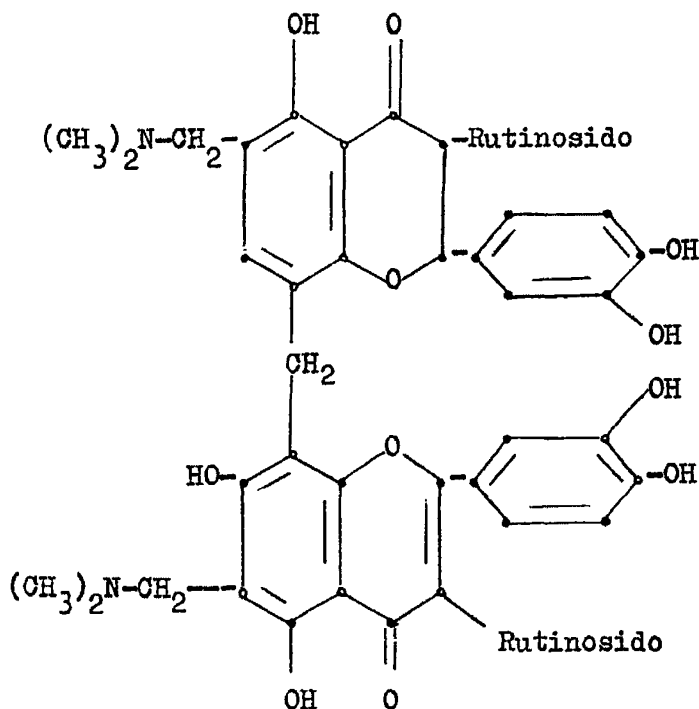
- 49 -

EJEMPLO 15 -

1 g del residuo de evaporación del último filtrado del ejemplo 13, graduado a un pH = 3,5, se disuelve en 38 ml de agua, se ajusta con solución de sosa cáustica 2-n a 0° a un pH de 8,1, se mezcla con 270 ml de etanol y se filtra. El filtrado se mezcla con 103 ml de acetona, 27 ml de éter y 27 ml de cloroformo, se filtra y el filtrado se pone, con solución de ácido clorhídrico 2-n, a 0°C a un pH = 3,5, y se evapora.

210 mg del residuo de evaporación se distribuyen entre solución de ácido acético 0,5-n y n-butanol (10 ml fase superior, 10 ml fase inferior, 89 escalones de distribución).

Los elementos de distribución nº 2, 3, 4, 5 contienen el 3-rutinosido-5,7,3',4'-tetrahidroxí-8- $\sqrt{3}$ "-rutinosido-5",7",3"',4''-tetrahidroxí-6"-dimetilaminometil-flavonol-(8")-il-metil-7-6-dimetilaminometil-flavonol puro de fórmula



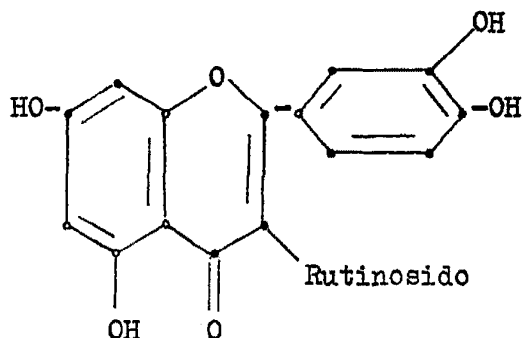


12 FEB 1965

- En el cromatograma de capa delgada sobre celulosa en el sistema butanol sec/isopropanol/yoduros monocloroacéticos/agua (7 partes en volumen : 1 parte en volumen : 0,3 partes en peso : 4 partes en volumen),
5. teñido con una solución acuosa de 5 g de ferricloruro y 5 g de ferricianuro potásico por litro, el valor R_f es = 0,21.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
15. se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 14 de febrero de 1964, 15 de abril de 1964 y 29 de diciembre de 1964, números: 1793/64, 4819/64 y 16794/64, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios
20. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS AMINOMETILICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos aminometilicos, caracterizado porque para la metilización amínica de flavonoles de la fórmula



en caso dado en forma de sus fenolatos bimetálicos, a un máximo aproximado de 60°C, se hace reaccionar con una amina secundaria y formaldehído.

5. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en lugar del formaldehído se emplean medios cededores de éste.

10. 3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean aproximadamente cantidades equimoleculares de formaldehído.

4ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean aproximadamente 2 moléculas de formaldehído y amina por 1 molécula de flavonol.

15. 5ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 4ª, caracterizado porque se trabaja a temperatura baja.

20. 6ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 4ª, caracterizado porque se trabaja a temperatura más elevada.



- 7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a hasta 6^a, caracterizado porque se trabaja en medio anhidro.
5. 8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a hasta 7^a, caracterizado porque se trabaja en una amina terciaria.
- 9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a hasta 8^a, caracterizado porque se trabaja en piridina.
10. 10^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a hasta 9^a, caracterizado porque se emplean los fenolatos bimetálicos de los materiales de partida o se efectúa la reacción en presencia de medios cededores de fenolatos bimetálicos.
15. 11^a.- Procedimiento, según la reivindicación 10^a, caracterizado porque se emplean los fenolatos de bimetálico alcalino de los materiales de partida o se trabaja en presencia de medios cededores de tales.
20. 12^a.- Procedimiento, según la reivindicación 11^a, caracterizado porque se trabaja en presencia de álcalis, convenientemente oxihidratos alcalinos.
25. 13^a.- Procedimiento, según la reivindicación 12^a, caracterizado porque se trabaja en presencia de aproximadamente 2 moléculas de oxihidrato alcalino.
30. 14^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a hasta 6^a, caracterizado porque se trabaja en medio acuoso.

3 092 86

- 53 -



15ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 6ª, o 14ª, caracterizado porque se trabaja en alcohol acuoso.

5. 16ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 15ª, caracterizado porque la reacción se efectúa con un amina dialquímica baja o con un pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacina ó N-metilo-, N-etilo- ó N β -hidroxi-etil-piperacina.

10. 17ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 15ª, caracterizado porque la reacción se efectúa con amina dimetífica.

18ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos aminometílicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

15. Esta memoria consta de cincuenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 FEB. 1965
CIBA SOCIETE ANONYME.-

ACEBO Y MOYER
e. p.