



325862

325862

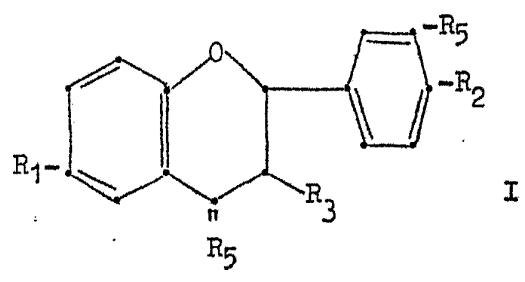
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE FLAVANOIDES SUBSTITUIDOS", a favor de la firma alemana E. MERCK Aktiengesellschaft, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los flavanoides substituidos de la fórmula I



5. en la que

POOR
QUALITY



1956

= 2 =

325862

5. R_1 y R_2 significan OH, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono (eventualmente, substituído), tetrahidropiranyl-(2)-oxi, aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono, NO_2 , NH_2 , NH_2 alquilado (con un total de 1 a 8 átomos de carbono) o acilamino con 2 a 6 átomos de carbono,
- R_3 significa alkilo con 4 a 6 átomos de carbono,
- R_4 significa O; OH; H; H,H o H, NH_2 ,
- R_5 significa H o R_1 y
10. R_2 y R_5 juntos, significan también metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi,

y en la que los radicales

- R_1 , R_2 y R_5 pueden ser iguales o diferentes entre sí,
15. así como sus sales de adición de ácido y derivados amónicos cuaternarios, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Sobre todo, manifiestan acción reductora del nivel de la colesteroína. Pero además se presentan efectos estrógenos, de estimulación ovárica, antiespasmódicos y/o cardíacos. Al mismo tiempo, los nuevos flavanoides sólo tienen escasa toxicidad.
- 20.

= 3 =

325862



Por ejemplo, la 3-n-amil-6-hidroxi-4'-metoxi-
-flavanona produjo en las ratas un descenso del nivel de
la colessterina en el suero que importó, con una

5. dosificación de 25 mg, 22%,
 " de 50 mg, 40%,
 " de 100 mg, 45%.

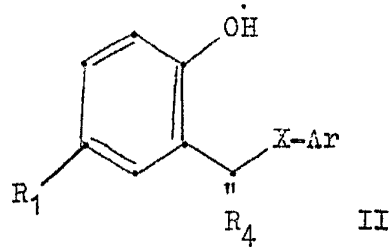
10. En comparación con las materias reductoras
del nivel de la colessterina que se conocen (por ejemplo,
la 20.25-diazacolessterina), los nuevos flavanoides se dis-
tinguen por no ocasionar ningún incremento no fisiológico
de desmosterina o de 7-dehidrocolessterina en las esterinas
del suero del hígado.

15. Los nuevos flavanoides pueden emplearse ade-
más como productos intermedios para la síntesis de otros
compuestos valiosos.

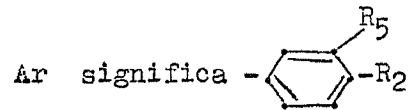
20. Objeto de este invento es un procedimiento
para la síntesis de flavanoides substituidos de la fór-
mula I, que se caracteriza por tratarse con agentes cicli-
zantes un compuesto, eventualmente producido in situ, de
la fórmula II



= 4 = 325862



5. en la que



X significa $-\text{CR}_3=\text{CH}-$ o $-\text{CHR}_3-\text{CHX}_1-$,

10. X_1 significa OH, Hal o amino,

Hal significa cloro, bromo o yodo,

R_1 a R_5 tienen el significado expuesto antes, y pueden existir también grupos hidroxifenólicos

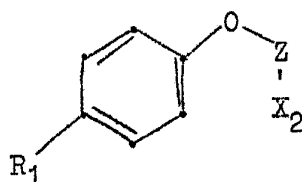
15. en forma protegida,

o un compuesto de la fórmula III



= 5 =

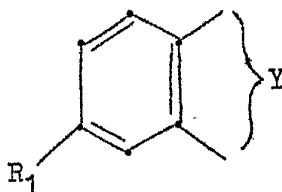
325862



III

en la que

5. Z significa $-\text{CHR}_3-\text{CHAr}-$,
X₂ significa COOH, COHal, CH₂OH o CH₂Hal y
Ar, R₁, R₂, R₃, R₅ y Hal tienen el significado expuesto
antes,
10. o por tratarse con agentes reductores un compuesto de la
fórmula IV



15.

IV

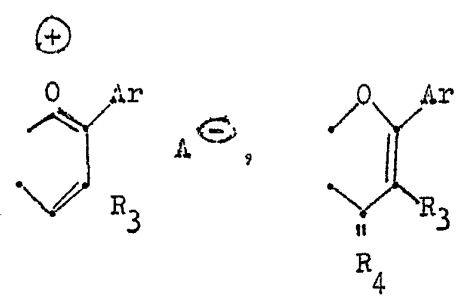


= 6 =

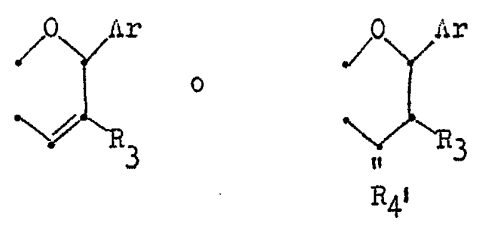
325862

en la que

Y significa



5.



10.

R₄' significa oxígeno o H,OH,

15. A⁻ significa un anión de un ácido fuerte y

Ar y R₁ a R₅ tienen el significado expuesto antes y en la que pueden existir también grupos hidroxí fenólicos en forma protegida,

20. y, eventualmente, en un compuesto de la fórmula I, por ponerse en libertad, mediante tratamiento con agentes hidrolizantes y/o hidrogenolizantes, grupos hidroxí y/o amino protegidos, o alquilarse o acilarse, por tratamiento con agen-



1965

= 7 =

325862

- tes de alquilación o acilación, grupos hidroxil y/o amino libres, o reducirse grupos nitro a grupos amino, o convertirse un grupo ceto en posición 4 en un grupo amino, mediante oximación y reducción consecutiva, o convertirse un grupo de ácido carboxílico o de éster alquílico de ácido carboxílico en un grupo de amida de ácido carboxílico, por tratamiento con agentes aminantes, eventualmente en varias etapas, y/o por transformación eventual de compuesto de la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o agentes de alquilación, en sus sales de adición de ácido o sus compuestos amónicos cuaternarios fisiológicamente compatibles.
- 5.
- 10.

- En concepto de grupos alcoxi en los radicales R_1 , R_2 y/o R_5 , entran en consideración, por ejemplo, los siguientes: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, amiloxi, isoamiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y asimismo aliloxi, benciloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi; además, los grupos citados antes con substituyentes adicionales básicos, ácidos o neutros, en cuyo caso entran preferentemente en cuenta como substituyentes los que siguen: amino; amino alquilado, como dimetilamino, dietilamino, piperidino, piperidino y morfolino; carboxi; carboalcoxi, como carbometoxi y carboetoxi; ciano; carboxamido; y dialkilcarboxamido, como dimetilcarboxamido o dietilcarboxamido.
- 15.
- 20.
- 25.
- En consecuencia, son aptos los grupos como 2-dimetilamino-



= 8 =

325862

- etoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-pirrolidinoetoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, carboximetoxi, carboalcoximetoxi (como carbometoximetoxi y carboetoximetoxi), carbopropoximetoxi, 2-carboxietoxi, 3-carboxipropoxi, 4-carboxibutoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, carboxamidometoxi, mono- y di-alkilcarboxamidometoxi con un total de 2 a 7 átomos de carbono, como dimetilcarboxamidometoxi, dietilcarboxamidometoxi, pirrolidinocarbonilmetoxi, piperidincarbonilmetoxi, morfolinocarbonilmetoxi, (2-hidroxiethylamino)-carbonilmetoxi, 2-carboxamidoetoxi y 2-(dimetilcarboxamido)etoxi. En dichos radicales pueden existir también enlaces dobles adicionales.

- En el caso de que R_1 , R_2 y/o R_5 signifiquen grupos aciloxi o acilamino, entran en consideración, en calidad de radicales acílicos, los que se derivan de ácidos carboxílicos con 6 átomos de carbono a lo sumo, de preferencia formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, caproilo, isocaproilo, nicotinoilo, isonicotinoilo o picolinoilo. En el caso de que R_1 y/o R_2 signifiquen grupos amino, éstos pueden estar monoalkilados o dialkylados, en cuyo caso los radicales alquílicos de un grupo amino pueden poseer en total hasta 8 átomos de carbono; y pueden ser, preferentemente, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, amilo, hexilo, dimetilo, dietilo, di-n-propilo, diisopropilo, di-n-butilo



1005

= 9 =

325862

y/o diisobutilamino. Los radicales alquílicos pueden también formar, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, por ejemplo un anillo piperidínico o pirrolidínico.

5. El radical R_3 significa de preferencia n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo o isohexilo.

10. El radical R_1 puede significar particularmente el grupo R_7 -COCHR₆-O-, donde R_6 significa hidrógeno o alquilo inferior, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo o isoamilo, mientras que R_7 significa OH, alcoxi inferior, como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, n-amiloxi, iscamiloxi, n-hexiloxi, NH_2 o amino alquilado, como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, amilamino, hexilamino, heptilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, 2-hidroxietilamino, pirrolidino, piperidino o morfolino.
- 15.
- 20.

25. Los compuestos de la fórmula IV abarcan en particular las sales de flavilio, delta²- y delta³-flavenos, flavenoles, flavanonas, flavonas o flavonoles, que, como se ha dicho, pueden estar substituidos. Las sales de flavilio de la fórmula IV pueden contener aniones de cual-



= 10 = 325862

quier ácido fuerte; las sales de flavilio pueden presentarse, por ejemplo, en forma de cloruros, bromuros, yoduros, percloratos, tetracloroferratos (III) o bisulfatos.

5. Los derivados de flavano de la fórmula I son asequibles por ciclización de los compuestos de la fórmula II.

10. Como compuestos de la fórmula II entran sobre todo en consideración las chalconas ($R_4 = \text{oxígeno}$; $X = -\text{CR}_3=\text{CH}-$). Pero también son aptos para la ciclización los compuestos de la fórmula II en los que $R_4 = \text{H,H}$.

15. Los compuestos de la fórmula II pueden convertirse en los derivados de flavano de la fórmula I ciclizándolos por acción de catalizadores básicos o ácidos. En concepto de catalizadores se emplean preferentemente álcalis como el hidróxido sódico o potásico, la amida sódica, el hidruro sódico, sales de reacción básica como el acetato sódico o potásico, el carbonato sódico o potásico, soluciones tampón, por ejemplo las de ácido cítrico y fosfato disódico, o las de dihidrofosfato sódico o potásico y bórax, o las de ácido bórico, hidróxido sódico y cloruro potásico, bases orgánicas como la piperidina, la piridina, la tetrametilguanidina y el hidróxido de benciltrimetilamonio, ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido brom-
- 20.



1966

= 11 = 325862

- hídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido polifosfórico; ácidos sulfónicos orgánicos, como el ácido toluensulfónico o el ácido canfosulfónico, y ácidos Lewis como el cloruro de aluminio, el cloruro de zinc o el tetracloruro de estaño.
- 5.

- La ciclización puede efectuarse en presencia de un disolvente inerte adicional, como metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, tetralina, benceno o tolueno, y eventualmente también
10. en mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. Asimismo es posible emplear como disolvente un exceso del agente de ciclización. La ciclización se desarrolla a la temperatura ambiente y puede acelerarse mediante calentamiento, en ocasiones hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.
15. El tiempo de reacción es de unos minutos hasta algunos días.

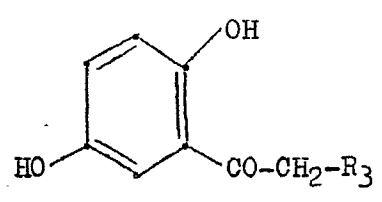
- Las chalconas se obtienen preferentemente mediante condensación de una 2-hidroxiacilofenona, substituida en la posición 5, con un aldehído benzoico p-substituido (o respectivamente 3,4-disubstituido), o también a partir
20. de un fenol p-substituido y un derivado de ácido cinámico p-substituido (o respectivamente 3,4-disubstituido), en presencia de cloruro de aluminio. No hay necesidad de aislar la chalcona empleada como producto de partida, sino que también pueden hacerse reaccionar entre sí la 2-hidro-



325002

xi-acilofenona substituída en la posición 5 y el aldehído benzoico substituído y tratarse la mezcla directamente con el agente de ciclización.

5. Un grupo preferido de nuevas 2-hidroxiacilofenonas son las 2,5-dihidroxiacilofenonas de la fórmula A:

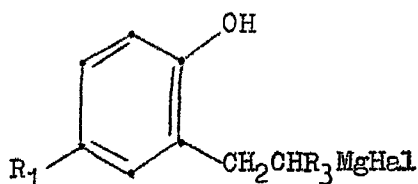


A

10. Los compuestos de partida de la fórmula II ($R_4 = H, H$) pueden sintetizarse por condensación de un derivado de hidroquinona, eventualmente eterificado o esterificado, con un compuesto de la fórmula $Hal-CH_2-X-Ar$. Es posible llevar la reacción de tal manera que no haya necesidad de aislar el compuesto de la fórmula II. Además, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula
- 15.

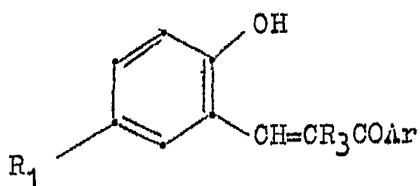


= 13 = 325862



5. cuyo grupo hidroxifenólico o cuyos grupos hidroxifenólicos pueden hallarse también en forma protegida, con un aldehído benzoico de la fórmula $ArCHO$, para formar un compuesto de la fórmula II ($R_4 = H, H$); o bien reducirse una chalcona de la fórmula

10.



15.

por tratamiento con un agente reductor (como amalgama sódica) o por hidrogenación catalítica y reducción consecutivas



= 14 =

325862

con un hidruro metálico complejo, al compuesto de la fórmula II ($R_4 = H, H$).

La ciclización de los compuestos de la fórmula III se efectúa por lo general con los mismos métodos

5. que la de los compuestos II. Los compuestos de la fórmula III en los que X_2 significa COOH se ciclizan preferentemente con cloruro de acetilo, oxiclорuro fosfórico, ácido sulfúrico o ácido polifosfórico. El cloruro de aluminio u otros ácidos Lewis sirven para la ciclización de los haluros (III, 10. $X_2 = COHal$). Los ácidos, como es natural, pueden transformarse antes de la ciclización en los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo. También pueden emplearse para la ciclización ésteres de estos ácidos, en condiciones hidrolizantes.
15. No es necesario aislar los compuestos de la fórmula III empleados como productos de partida, sino que se los puede producir también in situ. Esto puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de hidroquinona, eventualmente eterificado o esterificado, con un 20. compuesto halogenado de la fórmula $\Delta r-CHHal-CHR_3-X_2$, en las condiciones que se han indicado antes para la ciclización de los compuestos de la fórmula II. Actuando en condiciones de alcalinidad suave (por ejemplo, mediante tratamiento con un alcoholato alcalino) pueden aislarse, si se 25. quiere, los compuestos de la fórmula III.



= 15 =

325862

En las reacciones que se han descrito de los compuestos de las fórmulas II y III es posible que estén presentes grupos hidroxifenólicos en forma protegida, en cuyo caso los grupos protectores pueden ser desdoblados en las condiciones de la condensación. Así, los compuestos con grupos hidroxí que se hallan protegidos en forma de éter tetrahidropirranílico pueden ciclizarse en medio ácido o alcalino; en el caso de una ciclización alcalina, se pone en libertad el grupo hidroxí por breve ebullición consecutiva con ácido. Los compuestos con grupo hidroxí protegido en forma de éster pueden igualmente condensarse en medio ácido o alcalino, en cuyo caso se saponifica el grupo de éster. Asimismo son aptos como grupos protectores los grupos de éter, como el éter bencílico o el éter metílico. El desdoblamiento de tales éteres puede efectuarse, por ejemplo, empleando como agentes de ciclización ácido bromhídrico o ácido yodhídrico.

Los derivados flavánicos de la fórmula I son también asequibles por reducción de compuestos de la fórmula IV. Tal reducción puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica o por vía química. En concepto de catalizadores para la hidrogenación catalítica con aptos, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, níquel y cobalto, así como el ácido cuprocromico. Los catalizadores de metal noble pueden hallarse en forma de catalizadores de soporte, como por ejemplo el carbón paladiado, el carbona-



= 16 =

325862

- to cálcico o el carbonato de estroncio; en forma de catalizadores de óxido, como por ejemplo el óxido de platino; o en forma de catalizadores de metal finamente dividido. Los catalizadores de níquel y de cobalto se utilizan convenientemente en forma de metales de Raney, y el níquel, también aplicado a kieselgur o piedra pómez como soporte.
5. La hidrogenación puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente y con presión normal o también a temperatura elevada y/o con presión elevada. De preferencia se actúa con presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80° y +150°. Conviene efectuar la reacción en presencia de un disolvente, como metanol, etanol, isopropanol, butanol terciario, acetato de etilo, dioxano, ácido acético glacial, tetrahidrofurano o agua. En muchos casos se recomienda una adición de cantidades catalíticas de ácido mineral, por ejemplo de ácido clorhídrico o sulfúrico. Si para la hidrogenación se utiliza un compuesto de la fórmula IV con un átomo básico de nitrógeno, puede emplearse la base libre, o también una sal de esta base. En la hidrogenación debe procurarse que no se ataquen asimismo los anillos aromáticos. Por ello se actúa de preferencia con presión normal y procediendo a interrumpir la hidrogenación después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Si se emplean productos de partida de la fórmula IV en los que existen grupos hidroxifenólicos protegidos por grupos bencílicos,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



= 17 = 325862

pueden eliminarse estos grupos protectores durante la hidrogenación.

Se obtienen muy bien por hidrogenación catalítica los compuestos de la fórmula I en que $R_4 = H, H$.

5. La reducción de los compuestos de la fórmula IV se logra también con otros agentes reductores. Así, con diborano pueden transformarse flavanonas en flavanos de la fórmula I; para ello, por ejemplo, se disuelve la flavanona en éter dimetílico de dietilenglicol, se introduce diborano, mientras se refrigera, y se deja reposar durante
10. la noche a la temperatura ambiente. Además, pueden convertirse flavanonas en sus tiocetales y preferentemente en sus estilentiocetales, que luego se disocian por vía reductora, principalmente mediante reacción con metales de Raney.
15. Asimismo es posible efectuar la reducción de una flavona de tal modo que al mismo tiempo el grupo ceto en posición 4 se reduzca a un grupo $CHOH$ o a un grupo CH_2 . Por ejemplo, se obtiene el derivado de 4-hidroxi-flavano mediante reducción con amalgama sódica o aluminica o con
20. níquel de Raney en alcohol acuoso, en cuyo caso puede actuarse a la temperatura ambiente o en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición; la reacción queda terminada en un período de $\frac{1}{2}$ hora hasta 3 días.



325862

Los compuestos de partida de la fórmula IV pueden obtenerse por métodos usuales. Por ejemplo, las sales de flavilio son asequibles por condensación de un aldehído 2,5-dihidroxibenzoico, eventualmente eterificado o esterificado en la posición 5, con una cetona de la fórmula R_3CH_2COAr ; los delta²- o delta³-flavenos, por reducción de las correspondientes sales de flavilio con hidruro de litio-aluminio; y los demás compuestos de la fórmula IV, por los métodos que se describen en esta exposición.

10. En un compuesto de la fórmula I es posible transformar uno o más de los sustituyentes R_1 a R_5 en otros sustituyentes R_1 a R_5 .

Así, mediante hidrólisis o reducción pueden volverse a poner en libertad grupos hidroxilo y/o amino protegidos. Por ejemplo, los grupos hidroxilo esterificados, o protegidos en forma de éter tetrahidropiránico o bencílico, y/o los grupos amino acilados pueden hidrolizarse en medio básico, neutro o ácido. En concepto de bases entran en consideración principalmente el hidróxido sódico o potásico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico; y en concepto de ácidos, sobre todo el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Los grupos benciloxi, bencilamino o benzal-amino pueden disociarse hidrogenolíticamente.



22

= 19 = 325862

Asimismo es posible alkilar o acilar grupos hidróxi libres. Tales grupos hidroxí pueden ser de carácter fenólico (en posición 6, 3' y/o 4') o alcohólico (en posición 4 o como substituyentes en un grupo alcoxi).

5. La eterificación puede efectuarse, por ejemplo, mediante reacción con haluros de alkilo, sulfatos de alkilo o ésteres alkílicos inferiores correspondientes, en presencia de álcali (como hidróxido o carbonato sódicos o potásicos), en cuyo caso puede estar también añadido uno
10. de los disolventes inertes, usuales. Es importante la conversión de grupos hidroxifenólicos en grupos alcoxi que contengan todavía como substituyentes grupos básicos o ácidos. En consecuencia, los compuestos fenólicos de partida pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, con yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, haluros de etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, amilo e iscamilo, haluros de
15. 2-dialkilaminoetilo, como los de 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo y 2-metiletilaminoetilo, haluros de 2-pirrolidinoetilo, 2-piperidinoetilo, 2-morfolinoetilo o 3-
20. dialkilamino-propilo o con los correspondientes alcoholes. Tales eterificaciones se producen, por ejemplo, según el principio de una síntesis de Williamson, para la cual se parte de los correspondientes fenolatos alcalinos (fenolatos sódicos o potásicos). Pero también es posible hacer
25. reaccionar los fenoles libres con los alcoholes correspon-



325862

- dientes, o respectivamente alcoholes amínicos substituídos, en presencia de catalizadores ácidos, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido p-toluensulfónico. Los grupos OH fenólico pueden eterificarse también con ácidos halogen-carboxílicos o sus derivados, por ejemplos ésteres, amidas o nitrilo; en particular, de esta manera puede introducirse el radical $R_7-CO-CHR_6-O-$ en la posición 6. Ácidos halogen-carboxílicos apropiados son, por ejemplo, el ácido cloro-acético o bromoacético, el ácido alfa-cloro- o alfa-bromo-propiónico, los ácidos alfa-cloro- o alfa-bromo-butírico, el ácido alfa-cloro- o alfa-bromo-valeriánico, los ácidos alfa-cloro- o alfa-bromo-caprónicos, los ácidos alfa-cloro o alfa-bromo-heptánicos, como el ácido alfa-cloro- o alfa-bromo-isoamilacético, lo mismo que sus ésteres metílicos y etílicos, amidas, dialkilamidas y nitrilos.
- 5.
- 10.
- 15.

- La acilación de grupos hidróxi puede efectuarse por calentamiento con un anhídrido o haluro de ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriánico, caprónico, nicotínico, isonicotínico o picolínico, para mayor ventaja en presencia de una base como la piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente, o también de una pequeña cantidad de ácido mineral, como ácido sulfúrico o clorhídrico.
- 20.

- Los grupos amino pueden alquilarse, por ejemplo mediante reacción con los correspondientes haluros de
- 25.



= 21 = 325862

alkilo, como los haluros de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o con sulfato de dimetilo o dietilo. Además, los grupos amino, lo mismo que los grupos hidroxifenólicos, pueden acilarse con haluros de ácido o anhídridos de ácido, en presencia de bases como la piridina.

5. La reducción de las acilaminas obtenidas, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en éter o tetrahidrofurano, conduce a las correspondientes monoalkilaminas, en cuyo caso pueden reducirse al mismo tiempo los grupos ceto que se hallen en la posición 4.

10.

También es posible reducir, con hidrógeno excitado catalíticamente, o por vía química, los grupos nitró en posición 6, 3' y/o 4' a grupos amino. En concepto de reductores químicos son aptos en primer término los metales como el hierro, el zinc, y el estaño, en presencia de ácidos como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido acético; la adición de un disolvente orgánico inerte afecta favorablemente a la reducción. Un grupo ceto en posición 4 puede eliminarse por vía reductiva o transformarse en un grupo hidroxilo. Además de procedimientos de una sola etapa (hidrogenación catalítica, por ejemplo con óxido de platino en ácido acético glacial o etanol; reacción con amalgama de aluminio o con hidruros complejos como el hidruro de litio-aluminio, eventualmente en presencia de cloruro de aluminio o borohidruro sódico), pueden emplearse también procedimientos de varias etapas. Así, es posi-

15.

20.

25.



= 22 =

325862

ble convertir el grupo ceto en su tiocetal y preferentemente en su etilendicetal, que luego se disocia por vía reductiva, preferentemente por reacción con metales de Raney.

- También es posible transformar un grupo ceto
5. en posición 4 en la oxima y reducir ésta a la amina correspondiente por vía catalítica o química. En concepto de reductores son aptos sobre todo los hidruros complejos del tipo de hidruro de litio-aluminio, y como catalisadores para la hidrogenación es muy apropiado el níquel de Raney. La
 10. amina así obtenida puede convertirse en el compuesto 4-hidroxilado por tratamiento con ácido nitroso.

- En un compuesto de la fórmula I en el que R_1 sea $R_7-CO-CHR_6-O$ puede además transformarse el radical R_7 en otro radical R_7 , por esterificación, saponificación,
15. amidación o alquilación. La esterificación se efectúa de la manera ordinaria en los compuestos en los que R_7 significa un grupo hidroxilado. Por ejemplo puede procederse a la reacción con metanol o etanol en presencia de ácidos, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, y con
 20. empleo de métodos de esterificación azeotrópicos o también por tratamiento con diazometano o diazoetano en éter, tetrahidrofuran o dioxano. Si el radical R_7 significa metoxilado o etoxilado se le puede saponificar por los métodos que se han descrito antes o convertir en las correspondientes amidas
 25. de ácido por reacción con amoníaco o con alquilaminas pri-



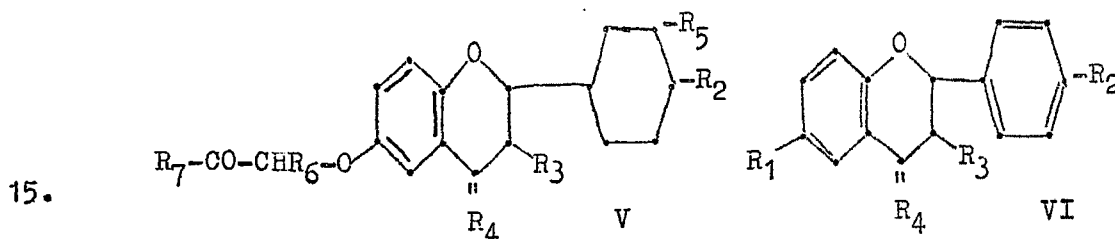
= 23 = 325862

5. marias o secundarias, eventualmente aminas cíclicas. En el caso de que el radical R₇ signifique un grupo amino libre, por reacción con los correspondientes haluros de alquilo, como haluros de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo o isoamilo, o con sulfato de dimetilo o dietilo, o con 1,4-dicloro- o 1,4-dibromo-butano, 1,5-dicloro-pentano o 1,5-dibromo-pentano se le puede convertir en un grupo alquilamino o dialkilamino, que eventualmente puede ser también cíclico.
10. Per último, es posible transformar los flavonoides básicos de la fórmula I, por tratamiento con ácidos, en sus sales fisiológicamente compatibles de adición de ácido. Para esta reacción entran en cuenta los ácidos que dan sales fisiológicamente inocuas. Así, pueden emplearse ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos monobásicos o polibásicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, los ácidos amino carboxílicos, el ácido sulfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido
- 15.
- 20.
- 25.

isonicotínico, el ácido metansulfónico, los ácidos naftalín-mono- y -di-sulfónicos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o los ácidos fosfóricos como el ácido ortofosfórico.

5. Los flavanoides de la fórmula I que contienen grupos básicos pueden transformarse en sus compuestos amónicos cuaternarios fisiológicamente compatibles mediante tratamiento con agentes de alquilación, como el yoduro de metilo, el sulfato de dimetilo o los haluros de etilo.

10. De preferencia pueden obtenerse según este invento compuestos de las fórmulas V a XII que siguen:



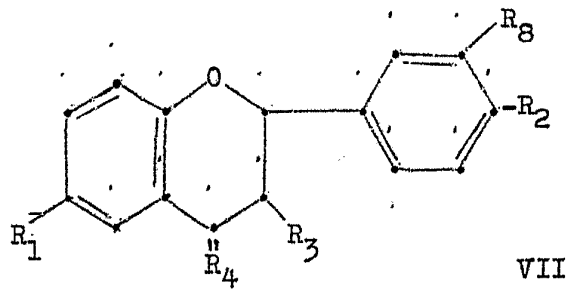
donde

R₁ a R₇ tienen el significado ya expuesto,



325862

- 25 -

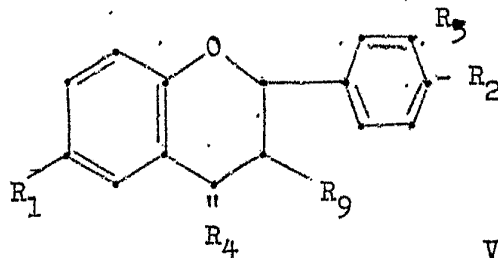


VII

5. donde

R_8 significa OH, alcoxi con un total de 1 a 10 átomos de carbono (eventualmente substituído), tetrahidro-piranyl-(2)-oxi, sciloxi con 1 a 6 átomos de carbono, NO_2 , NH_2 , amino alkilado, con un total de 1 a 8 átomos de carbono, o scil-amino con 2 a 6 átomos de carbono;

10.



VIII

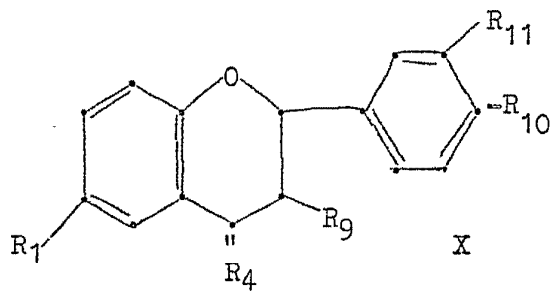
15. donde



= 26 = 325862

R₉ significa n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo o isohexilo;

5.



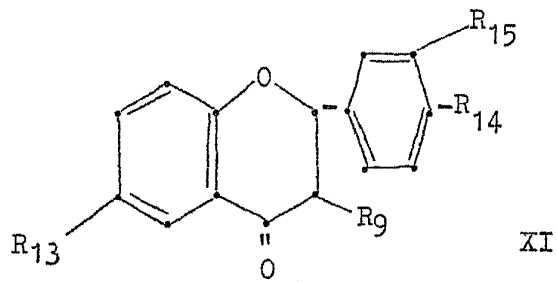
10.

donde

15.

R₁₀ y R₁₁ significan OH, alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono o aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono o, juntos, metilendioxi;

20.





325862

= 27 =

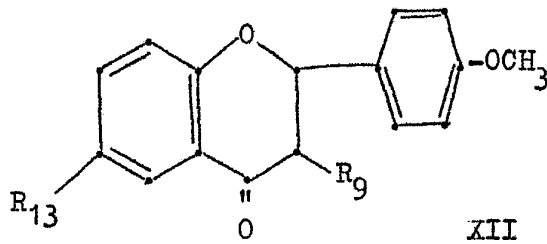
donde

R₁₃ significa OH o acetoxi;

R₁₄ significa OCH₃; y

R₁₅ significa hidrógeno u OCH₃ o bien

5. R₁₄ y R₁₅ juntos, significan metilendioxi.



10. Los nuevos derivados de flavano pueden, en
mezcla con los vehículos usuales para medicamentos, utilizarse en la medicina humana o veterinaria. En concepto de sustancias de vehículo entran en consideración las materias, tanto orgánicas como inorgánicas, que son aptas para la aplicación parenteral, enteral o tópica y que no reaccionan con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua,
15. aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa,



1966

= 28 =

325862

- almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina, etc. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, de preferencia las oleosas o acuosas, lo mismo que las suspensiones, las emulsiones o los implantados. Para la aplicación enteral pueden utilizarse además pastillas o grageas, y para el empleo tópico, pomadas o cremas, que en ocasiones están esterificadas o tratadas con agentes coadyuvantes, como agentes de conservación agentes de estabilización, humectantes, sales para influir en la presión osmótica o sustancias tampón. Las nuevas materias se aplican de preferencia en dosis de 1 a 500 mg por unidad de dosificación.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1.

- Una solución de 2,1 g de 2,5-dihidroxifenil-
15. -n-amilcetona y 1,5 g de piperonal en 80 cc de etanol absoluto y 80 cc de piperidina absoluta se hierve durante la noche y luego se deslíe en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica, se la seca y se la evapora. En benceno-
20. éter de petróleo cristaliza la 3-n-butyl-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona, de punto de fusión 137-138°.



= 29 =

325862

De manera análoga se obtienen:

- con piperonal:

la 3-isobutil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
de punto de fusión 153-154°;

5. la 3-n-amil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona, de
punto de fusión 122-132°C; y

la 3-n-hexil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
de punto de fusión 99-100°C;

10. - con aldehído anísico:

la 3-n-butil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, de punto
de fusión 112-114°;

la 3-isobutil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, de punto
de fusión 130°;

15. la 3-n-amil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, de punto
de fusión 103-105°; y

la 3-n-hexil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, de punto
de fusión 103-105°.

20. Las nuevas cetonas empleadas como material de
partida se preparan por calentamiento de hidroquinona en
el ácido saturado con trifluoruro bórico, a 125° y durante



= 30 = 325862

2 horas:

2,5-dihidroxifenil-n-amilcetona, de punto de fusión 81-83°;

2,5-dihidroxifenil-isoamilcetona, de punto de fusión 65-66°;

5. 2,5-dihidroxifenil-n-hexilcetona, de punto de fusión 50°; y

2,5-dihidroxifenil-n-heptilcetona, de punto de fusión 86-87°.

EJEMPLO 2.

- 2,1 g de 2,5-dihidroxifenil-n-amilcetona y
10. 1,5 g de piperonal se disuelven en 38 cc de etanol y se tratan a gotas con una solución de 20 g de hidróxido potásico en 14 cc de agua. Después de breve calentamiento a 40-50°, se deja la preparación en reposo durante 2 días, bajo nitrógeno, y luego se la deslíe en agua, se la acidifica
15. con ácido clorhídrico diluido y se la extrae con cloroformo. Se destila el disolvente en vacío y la 2',5'-dihidroxi-3,4-metilendioxi-alfa-n-butil-chalcona que queda se disuelve en 13 cc de etanol, se trata con 3,3 cc de agua y 1,3 g de acetato sódico y se hierve 2 horas en baño de vapor. Se
20. deslíe la mezcla reaccional en agua, se la extrae con éter, se lava el extracto con agua y se le seca sobre sulfato só-



= 31 =

325862

dico. Luego se destila el éter, se cristaliza el residuo en etanol y se obtiene 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona. Punto de fusión 137-138°.

EJEMPLO 3.

5. Hirviendo durante 1 hora 1 g de 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona con 5 cc de anhídrido acético y 5 cc de piridina, enfriando, elaborando con agua y cloroformo y recristalizando en metanol, se obtiene 3-n-butil-6-acetoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona. De manera análoga son asequibles las 3-n-butil-6-propionoxi-, 6-butiriloxi-, 6-valeriloxi- y 6-caproiloxi-3',4'-metilendioxi-flavanonas.
- 10.

EJEMPLO 4.

15. Se hidrogenan a 85°, durante 12 horas, 3 g de 3-n-butil-6,3',4'-trimetoxiflavona en 70 cc de etanol, con 5 g de níquel de Raney, como catalizador. Se separa el catalizador por filtración, se destila el disolvente y se cromatografía el residuo en óxido de aluminio neutro. La elución con cloroformo da 3-n-butil-6,3',4'-trimetoxi-flavanona y 3-n-butil-4-hidroxi-6,3',4'-trimetoxi-flavono, además de material de partida sin modificar.
- 20.



EJEMPLO 5.

5. Se calientan a 200°, durante 2 horas, 1 g de 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavona y 0,4 g de carbón paladiado al 5%, en 40 cc de tetralina. Luego se enfría, se separa el catalizador por filtración, se lava el extracto 3 veces con un poco de éter y se le acidifica. La 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavanona bruta que se obtiene es recristalizada en etanol acuoso.

EJEMPLO 6.

10. En una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de éter absoluto se instilan en el curso de 30 minutos 2 g de 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona en 20 cc de éter absoluto y 30 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de $\frac{1}{2}$ hora de ebullición, se descompone con acetato de etilo el exceso de hidruro de litio-aluminio y a continuación se trata con ácido clorhídrico fuertemente diluido. Se separa la fase orgánica, se la lava y se la seca. Después de evaporar el disolvente, se obtiene 3-n-butil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-flavano.

15.

20.



325862

EJEMPLO 7.

Se agita a la temperatura ambiente, durante 10 horas, una mezcla de 1 g de 3-n-amil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona y 0,3 g de borohidruro sódico en 30 cc de etanol. Luego se acidifica con un poco de ácido acético y se concentra en vacío. El 3-n-amil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-flavano que entonces se precipita es recristalizado en metanol.

EJEMPLO 8.

- 10. a) A una solución de 3 g de 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona en 60 cc de etanol se añaden 0,82 g de acetato sódico y 0,7 g de clorhidrato de hidroxilamina. Después de 3 horas de ebullición en reflujo, se enfría, se separa por filtración la oxima segregada, se la lava con agua y se seca.
- 15. b) Una solución de 1,5 g de 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanonoxima en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto se añade a una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter absoluto y a continuación se hierve durante 10 horas. Luego se destilan en vacío 50 cc de disolvente y se agregan 100 cc de ácido clorhídrico etéreo. Se precipita el clorhidrato de 3-n-butil-
- 20.



= 34 =

325862

-4-amino-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavano.

EJEMPLO 9.

- Se hierven en reflujo durante 24 horas, en 15 cc de acetona absoluta, 1,7 g de 3-isobutil-6-hidroxi-
5. -4'-metoxi-flavanona, 0,9 g de éster etílico de ácido bromoacético (o 0,7 g de éster etílico de ácido cloroacético) y 0,7 g de carbonato potásico. Se trata la mezcla con agua y se la extrae con cloroformo. Del extracto se obtiene éster etílico de ácido 3-isobutil-4'-metoxi-flavanon-6-oxi-
10. acético.

EJEMPLO 10.

- Se añaden 0,2 g de éster etílico de ácido 3-
15. -isobutil-4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético a una solución de 0,1 g de pirrolidina en 5 cc de benceno absoluto y se hierve durante 6 horas. Después del enfriamiento, se precipita pirrolidida bruta de ácido 3-isobutil-4'-metoxiflavanon-6-oxiacético, que se recristaliza en etanol.

- Si se efectúa la reacción con morfolina, piperidina o dietilamina, se obtienen las correspondientes morfolidas, piperididas y dietilamidas.
- 20.



= 35 =

325862

EJEMPLO 11.

5. Se hierven durante 24 horas en 5 cc de acetona seca 0,2 g de 3-isobutil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona con 0,9 g de bromuro de decilo y 0,1 g de carbonato potásico anhidro. Después de la elaboración final acostumbrada, se obtiene 3-isobutil-6-deciloxi-3',4'-metilendioxi-flavanona.

EJEMPLO 12.

10. Se hidrogenan previamente 7 g de dióxido de platino en 2,5 litros de metanol y luego se tratan con 60 g de cloruro de 3-n-hexil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavilio. Se prosigue la hidrogenación hasta que se han absorbido 2 moles de hidrógeno y entonces se la interrumpe, se filtra y se destila el metanol bajo presión reducida. El residuo consiste en 3-n-hexil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

15.

EJEMPLO 13.

20. Se hidrogenan en 15 cc de etanol y en presencia de 500 mg de níquel de Raney 2 g de 3-isobutil-6-hidroxi-4'-metoxi-3-flaveno (obtenido a base de cloruro de 3-isobutil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavilio e hidruro de litio-

**POOR
QUALITY**



325862

aluminio). Después de la absorción de 1 mol de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente bajo presión reducida, con lo cual se obtiene 3-isobutil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

5. EJEMPLO 14.

Una solución de 1,5 g de 3-n-butil-6-acetoxi-4'-metoxi-flavanona en 2 cc de etanditiol y 2 cc de eterato de trifluoruro bórico se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minutos y, después de añadirle 20 cc de cloroformo, durante la noche. Se diluye la mezcla reaccional con 200 cc de cloroformo, se la lava con agua y con solución de cloruro sódico y se la seca sobre sulfato sódico. El residuo que se obtiene después de eliminar el cloroformo se disuelve en 300 cc de etanol absoluto y se hierve en reflujo durante 10 horas con níquel de Raney activado. Después de separar el catalizador por filtración, se concentra la solución hasta 20 cc. El 3-n-butil-6-acetoxi-4'-metoxi-flavano que entonces se precipita es recristalizado en metanol.

20. EJEMPLO 15.

2,4 g de 3-n-amil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavano se disuelven en 100 cc de dioxano, se trata con 1,2



325862

= 37 =

g de cloruro de paladio y se hidrogenan a la temperatura ambiente. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución dioxánica

5. bajo presión reducida, se la diluye con agua y, para eliminar el dioxano restante, se la vuelve a concentrar. El producto bruto se recristaliza en etanol, con lo cual se obtiene 3-n-amil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

EJEMPLO 16.

10. 2 g de 3-isoamil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavona se hidrogenan con 0,5 g de níquel de Raney en 30 cc de etanol, a 120° y bajo presión de 40 atmósferas de hidrógeno. Después del enfriamiento se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado hasta la cristalización del 3-isoamil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

15.

EJEMPLO 17.

Se hierven en reflujo durante 6 horas 4 g de hidroquinona, 8 g de bromuro de p-metoxi-alfa-n-butil-cinamilo y 5 g de cloruro de zinc recién fundido, en 55 cc de

20. benceno absoluto. Luego se deja enfriar, se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se eli-



1966

= 38 =

325862

mina el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografía en 20 g de óxido de aluminio, lo que da 3-n-butil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

EJEMPLO 18.

5. Se calientan en reflujo durante 4 horas, hasta ebullición, 2 g de 1-p-anisil-2-(2-hidroxi-5-metoxibencil)-octanol-(1) en 10 cc de ácido clorhídrico metanólico al 2%, a continuación se concentra bajo presión reducida y se obtiene así 3-n-hexil-6,4'-dimetoxi-flavano.

10. EJEMPLO 19.

- Se hierven en reflujo durante 2 horas 2 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-tercibutil-3-(2',5'-dimetoxifenil)-propanol con una solución al 5% de ácido bromhídrico en 50 cc de ácido acético glacial. Luego se vierte la mezcla en agua, se la extrae con cloroformo, se lava el extracto con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se le concentra hasta sequedad, lo que da 3-tercibutil-6,4'-dihidroxi-flavano.
- 15.



= 39 =

325862

EJEMPLO 20.

2 g de cloruro de 1-p-anisil-2-(2-hidroxi-5-metoxibencil)-heptilo se disuelven en frío en 200 cc lejía de sosa cáustica al 5% y a continuación se calientan en el baño de vapor, con lo cual se obtiene 3-n-amil-6,4'-dimetoxiflavano.

EJEMPLO 21.

En tubo cerrado a la lámpara, se calientan a 200° durante 6 horas 3 g de cloruro de 3-p-anisil-3-p-anisiloxi-2-n-hexil-propilo y 0.3 g de tetracloruro de estaño. Después del enfriamiento, se procede a la elaboración final con éter y ácido clorhídrico acuoso, se lava la fase etérea con solución de sosa, se la seca sobre sulfato sódico, se extrae el disolvente bajo presión reducida y se obtiene 6,4'-dimetoxi-3-n-hexil-flavano.

EJEMPLO 22.

En tubo cerrado a la lámpara se calientan a 200° durante 30 minutos 3 g de 3-p-anisil-3-p-anisiloxi-2-isoamil-propanol con 0,3 g de cloruro de zinc y, después del enfriamiento, se someten a elaboración final con éter y con ácido clorhídrico acuoso, lo que da 6,4'-dime-



325862

= 40 =

toxi-3-isoamil-flavano.

EJEMPLO 23.

- En atmósfera de nitrógeno y agitando, se hier-
ven durante 24 horas, en 50 cc de acetona anhidra, 2,6 g
5. de 3-n-amil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano, 1,5 g de dietil-
-amida de ácido cloroacético y 2,8 g de carbonato potásico
anhidro. Luego se destila la acetona bajo presión reducida,
se elabora el residuo con cloroformo y agua y la dietilami-
da de ácido 3-n-amil-4'-metoxi-flavan-6-oxiacético que así
10. se obtiene se purifica mediante recristalización en etanol.

EJEMPLO 24.

- Se hierven en reflujo durante 3 horas 2 g de
éster etílico de ácido 3-isobutil-4'-metoxi-flavanon-6-
-oxiacético con 30 cc de solución etanólica 2-n/^{de}hidró-
15. xido potásico. acidificando la solución con ácido sulfúri-
co diluido, se obtiene ácido 3-isobutil-4'-metoxi-flavanon-
-6-oxiacético.

EJEMPLO 25.

- a) Agitando, se hierven durante 20 horas, en 40
20. cc de acetona absoluta, 1 g de 3-n-butil-6-metoxi-4'-hidro-



1966

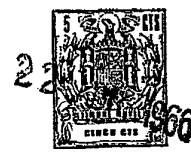
325862

= 41 =

- xi-flavanona y 4 g de cloruro de 2-pirrolidinoetilo con 1,2 g de carbonato potásico anhidro. Se concentra, se añaden agua y éter, se separan las capas, se seca la fase orgánica sobre hidróxido potásico, se evapora y se cromatografía en óxido de aluminio. Con cloroformo se eluye 3-n-butil-6-metoxi-4'-(2-pirrolidinoetoxi)-flavanona.
- 5.
- b) 0,2 g de 3-n-butil-6-metoxi-4'-(2-pirrolidinoetoxi)-flavanona se disuelven en un poco de etanol y se tratan con exceso de ácido clorhídrico etanólico. Luego se separa por filtración el clorhidrato de la base precipitado.
- 10.
- De manera análoga puede prepararse, con empleo de ácido bromhídrico, el correspondiente bromhidrato.
- c) 0,5 g de 3-n-butil-6-metoxi-4'-(2-pirrolidinoetoxi)-flavanona se disuelven en éter y se tratan con yoduro de metilo en exceso. Se deja reposar 24 horas a la temperatura ambiente, se elabora como de ordinario y se recristaliza en metanol el metoyoduro de la base.
- 15.

EJEMPLO 26.

20. Una solución de 2,6 g de éter 2,5-dihidroxi-fenil-n-hexil-ceton-5-tetrahidropiránflico (obtenido por ebullición durante 30 minutos de 2,5-dihidroxifenil-n-he-



325862

- xilcetona con dihidropirano y unas gotas de ácido clorhídrico) y 1,9 g de aldehído p-isoamiloxibenzoico en 19 cc de etanol se sacude durante 5 minutos con 12 g de lejía de sosa cáustica al 50%, caliente, se trata con agua, se separa por filtración el precipitado y se recristaliza éste en etanol. El éter tetrahidropiranílico de 3-n-amil-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavenona obtenido se hierve durante 2 horas con ácido clorhídrico acuosoalcohólico al 5%, se deslíe en agua y se extrae la mezcla con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo, se recristaliza en etanol la 3-n-amil-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavenona bruta.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 27.

- De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen, a partir de las correspondientes 2,5-dihidroxi-fenil-alkilcetonas y los correspondientes aldehídos benzoicos substituidos, los compuestos que siguen:
- 15.

- 3-secubutil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona,
- 3-tercibutil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona,
- 3-isoamil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona,
20. 3-isohexil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona,



325862

- 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-etoksi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-isopropoksi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-isobutoksi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-isoamiloksi-flavanona,
- 5. 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoksi)-flavanona
- 3-n-butyl-6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoksi)-flavanona
- 3-n-butyl-6,4'-dihidroxi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona,
- 10. 3-secubutyl-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
- 3-tercibutyl-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
- 3-isoamil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
- 3-isohexil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona,
- 3-n-butyl-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 15. 3-isobutyl-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 3-secubutyl-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 3-tercibutyl-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,

22
325862



- 3-n-amil-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 3-isoamil-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 3-n-hexil-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 3-isohexil-6-hidroxi-3',4'-dimetoksi-flavanona,
- 5. 3-n-butil-6,4'-dihidroxi-3'-metoksi-flavanona,
- 3-isobutil-6,4'-dihidroxi-3'-metoksi-flavanona,
- 3-n-amil-6,4'-dihidroxi-3'-metoksi-flavanona,
- 3-isoamil-6,4'-dihidroxi-3'-metoksi-flavanona,
- 3-n-butil-6,3',4'-trimetoksi-flavanona,
- 10. 3-isobutil-6,3',4'-trimetoksi-flavanona,
- 3-n-amil-6,3',4'-trimetoksi-flavanona,
- 3-isoamil-6,3',4'-trimetoksi-flavanona,
- 3-n-butil-6-hidroxi-4'-nitro-flavanona,
- 3-n-butil-6-hidroxi-4'-dimetilamino-flavanona,
- 15. 3-n-butil-6-hidroxi-4'-(di-n-butilamino)-flavanona, y
- 3-n-amil-6-hidroxi-4'-acetamido-flavanona.



325862

EJEMPLO 28.

De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, por acetilación de los correspondientes 6-hidroxiflavonoides, los compuestos que siguen:

5. - 3-n-butil-, 3-isobutil-, 3-secubutil-, 3-tercibutil-, 3-n-amil-, 3-isoamil-, 3-n-hexil- y 3-isohehil-6-acetoxi-4'-metoxi-flavanona;
10. - 3-isobutil-, 3-secubutil-, 3-tercibutil-, 3-n-amil-, 3-isoamil-, 3-n-hexil- y 3-isohehil-6-acetoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona;
15. - 3-n-butil-, 3-isobutil-, 3-secubutil-, 3-tercibutil-, 3-n-amil-, 3-isoamil-, 3-n-hexil- y 3-isohehil-6-acetoxi-3',4'-dimetoxi-flavanona;
15. - 3-n-butil-, 3-isobutil-, 3-n-amil-, 3-isoamil- y 3-n-hexil-6-acetoxi-4'-metoxi-flavano.

EJEMPLO 29.

De manera análoga a la del ejemplo 9, se obtienen, por reacción de los correspondientes 6-hidroxifla-



325862

vanoides con éster etílico de ácido bromoacético o cloroacético:

- éster etílico de ácido 3-n-butil-, 3-n-amil-, 3-isoamil-, 3-n-hexil- y 3-isohexil-4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético;

5. - éster etílico de ácido 3-n-butil-, 3-isobutil-, 3-n-amil-3-isoamil-, 3-n-hexil- y 3-isohexil-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxiacético;

- éster etílico de ácido 3-n-butil-, 3-isobutil-, 3-n-amil- y 3-n-hexil-3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxiacético.

10. Estos ésteres pueden, de manera análoga a la del ejemplo 10, convertirse en las correspondientes pirrolididas, morfolidas, piperididas o dietilamidás o, de manera análoga a la del ejemplo 24, transformarse por saponificación en los ácidos libres.

15. EJEMPLO 30.

Se hierven durante 8 horas 0,5 g de 3-n-amil-6-hidróxi-4'-acetamido-flavanona con 25 cc de ácido clorhídrico metanólico al 10% y luego se evapora.

Se obtiene el clorhidrato de 3-n-amil-6-hidróxi-4'-amino-flavanona.



EJEMPLO 31.

5. a) La condensación de 2,5-dihidroxifenil-n-amil-cetona con bencilvainilla, de manera análoga a la del ejemplo 1, conduce a la 3-n-butil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-benciloxi-flavanona.

10. b) 1 g de este compuesto se disuelve en 50 cc de acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno y se hidrogena a 35° y con carbón paladiado al 5% hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente. Se obtiene 3-n-butil-6,4'-dihidroxi-3'-metoxi-flavanona.

EJEMPLO 32.

15. a) Se hierven durante 4 horas, en una mezcla de 50 cc de acetona y 20 cc de ácido acético al 10%, 0,6 g de 3-n-butil-6-hidroxi-4'-nitro-flavanona con 2 g de hierro en polvo. Luego se filtra la mezcla en caliente. Del filtrado se precipita con el enfriamiento 3-n-butil-6-hidroxi-4'-amino-flavanona.

20. b) 0,3 g de 3-n-butil-6-hidroxi-4'-amino-flavanona se dejan en reposo a la temperatura ambiente con 2 cc de anhídrido acético y 2 cc de piridina, durante 24 ho-

= 48 =



325862

ras. Luego se deslie la mezcl en agua helada, se separa por succión la 3-n-butil-6-acetoxi-4'-acetamido-flavanona precipitada y se la recristaliza en etanol.

325862

- 49 -



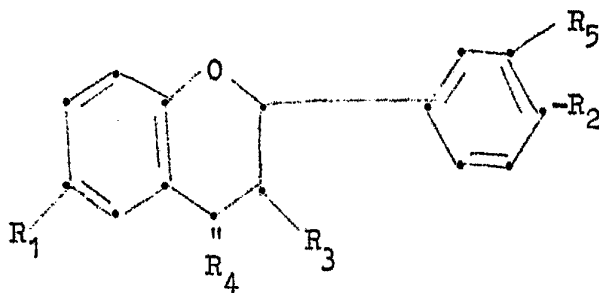
325862

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades alemanas nº M 64 983 IVb/12qu del 23 de abril de 1965 y nº M 66 372 12qu del 19 de Agosto de 1965, existiendo en ambas unidades de invención:

1. Procedimiento para la síntesis de flavanoides sustituidos, de la fórmula I

10.



15.

en la que



5. R_1 y R_2 significan OH, alcoxi con un total de 1 a 8 átomos de carbono (eventualmente sustituido por tetrahidropiranyl-(2)-oxi, aciloxi con 1 a 8 átomos de carbono, NO_2 , NH_2 , amino alquila con un total de 1 a 8 átomos de carbono, acilamino con 2 a 6 átomos de carbono,

R_3 significa alquilo con 4 a 6 átomos de carbono,

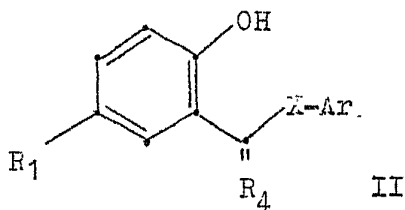
10. R_4 significa =O; H,OH; H,H o H, NH_2 ,

R_5 significa hidrógeno o R_1 y

R_2 y R_5 significan también, juntos, metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi,

15. y de las sales de adición de ácido y los derivados amónicos cuaternarios de estos compuestos, que se caracteriza por tratarse con agentes ciclizantes un compuesto (eventualmente producido in situ) de la fórmula II

20.



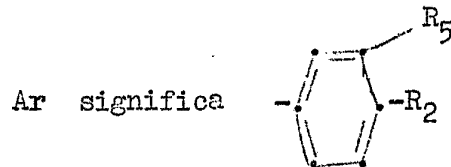
325862

- 51 -

325862



en la que



X significa $-\text{CR}_3=\text{CH}-$ o $-\text{CHR}_3-\text{CHX}_1-$,

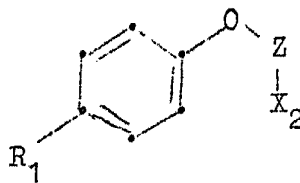
X_1 significa OH, Hal o amino,

Hal significa cloro, bromo o yodo,

10. R_1 a R_5 tienen el significado que se ha expuesto antes y pueden existir también grupos hidroxifeno en forma protegida,

o un compuesto de la fórmula III

15.



III

20.

en la que

Z significa $-\text{CHR}_3-\text{CHAr}-$,

X_2 significa COOH, COHal, CH_2OH o CH_2Hal y

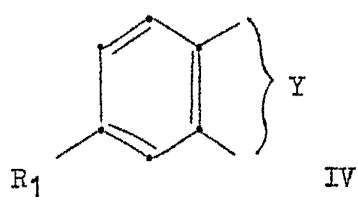


325862

Ar, R₁, R₂, R₃, R₅ y Hal tienen el significado ya expuesto,

o por tratarse con agentes reductores un compuesto de la fórmula IV

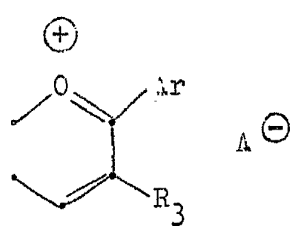
5.



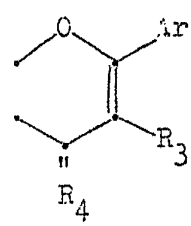
10.

en la que

Y significa



15.



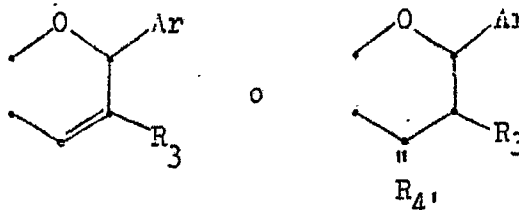
20.

325862



19

= 53 =



R₄' significa O o H,OH,

5. A⁻ significa un anión de un ácido fuerte,

Ar y R₁ hasta R₅ tienen el significado ya expuesto
y pueden existir grupos hidroxifenólicos
también en forma protegida,

10. y eventualmente, en un compuesto de la fórmula I, ponerse
en libertad grupos hidroxilo y/o amino protegidos, mediante
tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes
o alquilarse o acilarse grupos hidroxilo y/o amino libres,
mediante tratamiento con agentes de alquilación o acilación

15. o reducirse grupos nitro a grupos amino,

o convertirse un grupo ceto en posición 4, mediante oxima-
ción y reducción consecutiva, en un grupo amino,

o convertirse un grupo de ácido carboxílico o de éster al-
quilico de ácido carboxílico, por tratamiento con agentes

20. aminantes, en un grupo carbonamido,



= 54 = 325862

y/o transformarse eventualmente los compuestos de la fórmula 1, por tratamiento con ácidos o con agentes de alquilación, respectivamente, en sus sales de adición de ácido o sus compuestos amónicos cuaternarios, respectivamente, fisiológicamente compatibles.

5.

2. Procedimiento para la síntesis de flavanoides substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 54 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 22 de abril de 1966

P.A. JAIME IBERN

LA P.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ