



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	459665	
22	FECHA DE PRESENTACION		
	10 JUN. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7H	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HESPERETINA PURA"

71 SOLICITANTE (ES)
MERCK QUIMICA, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Carrt. N-152, Km. 19 MOLLET DEL VALLES (Barcelona)

72 INVENTOR (ES)
Dr. D. HANS - WALTER VOIGTLANDER

73 TITULAR (ES)
MERCK QUIMICA, S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La hesperetina es la flavanona-aglucona de la hesperidina, que se encuentra, en la naturaleza, especialmente, en los cítricos. La hesperetina se obtiene mediante una hidrólisis ácida del glicósido. Sin embargo, la unión tipo éter del azúcar, (en este caso rutinosa), en la posición 7 del anillo A, es, en las flavanonas, especialmente difícil de romper. Por ello, de las hidrólisis hasta ahora descritas se obtienen unos productos mediocres y unos rendimientos insuficientes. Se ha intentado evitar estos inconvenientes mediante la hidrólisis en etilenglicol.

Pero este procedimiento no es técnicamente satisfactorio.

- Sorprendentemente, se constató que la hidrólisis se puede realizar de una forma técnicamente sencilla y con buenos rendimientos obteniendo al mismo tiempo una hesperetina mejor, cuando se hierve hesperidina, a reflujo, en una mezcla de CH_3OH o $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ o Isopropanol y ClH_3N o Acido Sulfúrico. Es de especial significación el que el líquido de la hidrólisis se cambie al cabo de 1-2 horas. La ventaja de esto es que las sustancias secundarias hidrolizables, que se descomponen fácilmente, se separan y que la hesperetina no resulta impurificada durante el siguiente período de hidrólisis, ni se oscurece por la caramelización de los azúcares. Con ClH a la misma temperatura, la hidrólisis se desarrolla considerablemente más rápida que con SO_4H_2 de la misma normalidad. Con una concentración de alcohol al 50% se consiguen disminuir las característi-

cas tixotrópicas de la hesperidina, la hidrólisis transcurre más homogénea que si fuese solamente en solución acuosa de ácido y se puede trabajar a temperaturas inferiores, por cuyo motivo se obtendrán unos subproductos de hidrólisis menos coloreados.

5.

En estas concentraciones de alcohol, la solubilidad de la hesperidina no hidrolizada es muy pequeña y la de las hesperetina que se forma se puede despreciar.

Se puede controlar el desarrollo de la hidrólisis mediante cromatografía de capa fina y de papel. Por estos métodos se puede seguir la formación de la hesperetina, glucosa y rhamnosa, así como la disminución de la hesperidina.

(eluyente acético, agua 1,5 + 8,5 : hesperidina $R_F = 0,80$ y hesperetina $R_F = 0,43$).

15.

Si se hidrolizara hasta el final, tanto en la hidrólisis con ClH como en la hidrólisis tratada con $SO_4^{H_2}$ aparecerían coloraciones.

Después de 2 + 2 horas de duración de hidrólisis con 3 n ClH, se filtra el líquido de reacción. El residuo sólido, de un color amarillo grisáceo se lava en el filtro hasta reacción neutra y a continuación se hierve con alcohol y se vuelve a filtrar. En el filtro solamente queda una hesperidina muy pura.

20.

El extracto alcohólico contiene la aglucona, hesperetina, fácilmente soluble en álcali. Se concentra al vacío y el concentrado que se obtiene, se precipita añadiendo agua.

25.

Para conseguir una cristalización casi total del

producto, se ajusta el pH aproximadamente a 2. Inmediatamente la hesperetina cristaliza en forma de rombos largos y planos que se separa del líquido por filtración. Posee un F_p de 223°. El rendimiento teórico es de aprox. 80%.

5. Con objeto de facilitar la explicación los siguientes ejemplos muestran algunos casos de realización, con carácter ilustrativo y no limitativo de la invención.

EJEMPLO Nº 1

10. Se mezcla 5 gr. de hesperidina con 250 ml. de Metanol y 250 ml. de ClH 3 n. Al cabo de 2 horas de hervir a reflujo, se filtra y el residuo se vuelve a hervir otras 2 horas, también a reflujo, con 250 ml. de Metanol y 250 ml ClH 3 n. A continuación se filtra y el residuo del filtro se hierve con 250 ml de Isopropanol y se vuelve a filtrar. Al filtrado se le añaden 4 veces su volumen en agua. 15. El pH se ajustará aprox. a 2 con ClH. Precipita hesperetina. El producto es amarillo con un ligero tono marrón. Rendimiento aproximado 2 g.

EJEMPLO Nº 2

20. Se hierven a reflujo 5 gr. de hesperetina (obtenida según el ejemplo 1) en 500 ml. de Metanol. A continuación se filtra y se mezcla con 5 veces de volumen de agua. Debe cuidarse especialmente en ajustar el pH aprox. a 2. Precipita hesperetina en forma muy pura. El 25. producto tiene un color blanco y un aspecto micáceo. Rendimiento aprox. 4 gr.

La invención dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las expuestas en la descripción a

título de ejemplo y a las cuales alcanzará la misma protección que se desea obtener para las comprendidas en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

= . =

5.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.

10. 1. Procedimiento para la preparación de hesperetina pura, caracterizado porque se somete el glicósido hesperidina de calidad comercial a un proceso de hidrólisis ácida, por ebullición a reflujo en una composición formada por un alcohol, inferior 1-3 átomos de carbono y ácido clorhídrico 3 N, durante un período de tiempo de al menos 2 horas cambiando después el disolvente de la hidrólisis y continuándola dos horas más y posteriormente el material formado se hierve en un alcohol de 1 a 3 átomos de carbono, filtrando y evaporando, y finalmente el material concentrado se precipita sobre agua, obteniéndose hesperetina pura.
15. 2. Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque en calidad de alcohol, en la etapa hidrolítica de la hesperidina, se seleccionan preferentemente metanol, etanol o isopropanol.
20. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una forma opcional de su realización, se substituye el ácido clorhídrico 3 N por ácido sulfúrico.
25. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1,

m/e

caracterizado porque, en la etapa de precipitación de la hesperetina, se ajusta preferentemente el pH a 2, utilizando un ácido mineral, en especial ácido clorhídrico y sulfúrico.

5.

5. Procedimiento para la preparación de hesperetina pura.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 JUN. 1977

D. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

mE