

20 JUL 1978

ES

11

21

NUMERO  
465156

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

16-12-77



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GLICOSIDOS CON UN AGLICON INSATURADO"

71 SOLICITANTE (S)

MERCK QUIMICA, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Dr. D. HANS-WALTER VOIGTLAENDER

73 TITULAR (ES)

MERCK QUIMICA, S.A.

74 REPRESENTANTE

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

### MEMORIA DESCRIPTIVA

- Existen ya descritos varios métodos para transformar glicósidos de flavanonas en los correspondientes glicósidos de flavonas. Estas transformaciones se obtienen, como es sabido, mediante deshidratación de los átomos de carbono 2 y 3 de las agluconas. De esta manera la hesperidina se bromo mediante sustitución con bromo elemental (Kostanecki y col., B32, 326, (1899); B33, 326, (1900); B37, 2634 (1904); Zémplen y Bognár, B76, 452 (1943), N-bromosuccinimida, perbromuro de bromure de piridina (Lofette y col., J. Org. Chem. 16, 930 (1951); 6 perbromuro de 2-carboxietilbromuro (Voigländer, patente española registrada), transformándose seguidamente por medio de un tratamiento alcalino a diosmina. Se consigue lo mismo utilizando indistintamente  $SeO_2$  (Panakajamani y Seshadri, J.Ind.Chem.Soc. 31, 565 (1954), o 2,3-Dicloro-5-6-diciano-p-benzoquinona (Merck Química, Mollet). La oxidación se puede realizar asimismo con yodo en medio ácido (Narasimhachari y Seshadri, Proc.Indian.Acad,Science 30, 151 (1949) y Rössler y col., J.Org.Chem. 4346, 30, 1965).
20. Sin embargo, todos estos métodos presentan una serie de desventajas: Las operaciones son complicadas y de larga duración, especialmente en lo que se refiere a los grupos OH de los azúcares, ya que se cree que deben protegerse mediante acetilación. Por otro lado, en las oxidaciones, deshidrataciones y bromaciones se utilizan disolventes orgánicos, que en la mayoría de los casos son peligrosos, caros y (o) contaminantes.
25. Sorprendentemente se pueden evitar todas estas desventajas trabajando alcalinamente en fase acuosa, tal como se describe a continuación. Como medio oxidante se utiliza yodo elemental con un pequeño exceso, calculado sobre pro-
- 30.

porciones equivalentes. Puede emplearse tanto en solución acuosa con  $KJ_3$  como disuelto en pequeñas cantidades de disolventes orgánicos conteniendo nitrógeno, <sup>por</sup> ejemplo piridina, dietilamina, dietanolamina, o sencillamente en metanol o dimetilformamida. La oxidación se produce a través de un producto intermedio que contiene yodo, cuya eliminación se consigue con álcalis.

- 5.
- De esta manera se transforman sin problemas por ejemplo hesperidina en diosmina, neohesperidina en neodiosmina y naringina en apigenina-7-neohesperidosido (Rhoifolin), tal como se detalla en los ejemplos siguientes.

Los siguientes ejemplos de realización detallan algunos casos ilustrativos del procedimiento objeto de la invención, sin carácter limitativo de la misma:

15. EJEMPLO 1

Preparación de diosmina a partir de hesperidina:

- Se disuelven 6,1 g de hesperidina en una mezcla de 20 ml. de agua, 5 ml. NaOH 20%, agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añaden 2,5 gr de yodo, disueltos previamente en 3 ml de piridina.

- 20.
- Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas, observándose la aparición lenta de un precipitado. El pH de la solución, inicialmente 12, pasa a 10 con la aparición del sólido. Se enfría la disolución y se filtra, lavando con agua caliente y metanol el producto separado.

25.

Secado a vacío a 60°C., resultan 4 gr (Rdto 66%) de un producto con punto de fusión mayor de 270°C.

- 30.
- Se trata con una mezcla de 50 ml de etanol 96% y 20 ml de NaOH, 15%, calentando durante 30 minutos a 70°C. Se filtra en caliente y acidifica el filtrado hasta pH 6-5 con ácido acético glacial. Precipita rápidamente un produc-

to amarillo, cristalino al microscopio. Se filtra al día siguiente, lavándose con agua caliente y metanol.

Se seca a vacío a 60°C., resultando 3,2 gr de un producto que funde a aprox. 280°C. (Rdto. 52%).

5. EJEMPLO 2

Preparación de diosmina a partir de hesperidina:

Se disuelven 6,1 gr. hesperidina en una mezcla de 20 ml. de agua y 10 ml. sosa 15% agitando a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación se añaden 2,5 grs.

10. de yodo y 3,6 gr. KI disueltos previamente en 10 ml. de agua.

Se calienta la solución a reflujo durante 3 h., observándose la aparición de un precipitado amarillento. Se filtra la disolución, lavando el residuo con agua caliente y metanol.

15.

Secado a vacío, a 60°C. resultan 2,9 gr. (Rd. aprox. 48%), de un producto que funde a 250°C.

Se trata el producto con una mezcla de 50 ml. etanol 96% y 20 ml. NaOH 15%, calentando a 70°C. durante 30 minutos.

20.

Se filtra la solución en caliente, y se acidifica el filtrado con ácido acético glacial hasta pH 6-5. Precipita rápidamente un producto amarillento, cristalino al microscopio. Se filtra, lavando el residuo con agua caliente y metanol.

25.

Secado a vacío, a 60°C., resultan 2,4 grs. (Rdto. 42%) de un producto que funde a 265°C.-270°C.

EJEMPLO 3

Preparación de neodiosmina a partir de neohesperidina:

30.

Se disuelven 6,1 gr de neohesperidina en una mezcla de 20 ml de agua y 5 ml de NaOH 20%, agitando a temperatura

ambiente durante 15 minutos. A continuación se añaden 2,5 gr de yodo disueltos previamente en 2 ml de DMF.

Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfría en la nevera, observándose

5. la aparición lenta de un precipitado amarillento. Se filtra al día siguiente, lavándose el producto con agua caliente y metanol. Se seca a vacío a 60°C.

Resultan 2,60 gr. (Rdto. aprox. 43%) de un producto con un punto de fusión 203-208°C.

10. Se trata el producto con una mezcla de 50 ml de etanol 96% y 25 ml de sosa 15% calentado a 70°C durante 30 minutos.

A continuación se filtra y acidifica el filtrado con ácido acético glacial hasta pH 6-5. Precipita un producto amarillento, cristalino, tipo granular. Se separa

15. el producto al día siguiente lavándolo con agua caliente y metanol, Se seca a vacío a 60°C., resultando 2,3 gr de producto (Rdto. aprox. 38%) con un punto de fusión 190°C.

#### EJEMPLO 4

20. Preparación de apigenina-7-neohesperidósido(rhoifolin) a partir de naringina:

Se disuelven 6,1 gr de naringina en una mezcla de 15 ml de agua y 5 ml de NaOH 20%, agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añaden 2,5

25. gr de yodo disueltos en 3 ml de piridina.

Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas.

El pH de la disolución es de 11. Se deja enfriar y se añade agua destilada hasta un volumen de 500 ml, acidificando con ácido acético glacial hasta pH 6-5. Se produce

30. rápidamente la precipitación de un producto amarillo fuerte,

tipo granular.

Se separa dicho producto al día siguiente, la  
vándolo con agua destilada a temperatura ambiente.

5 Se seca a vacío a 60°C, resultando un peso de  
producto seco de 4,6 gr (rdto. aprox. 75%), con un punto de  
fusión de aprox. 180°C.

10 Se trata el producto con una mezcla de 50 ml  
de etanol 96% y 25 ml de sosa 15%. Se calienta a 70°C. -  
durante 30 minutos. A continuación se filtra y acidifica  
el filtrado con ácido acético glacial hasta pH 6-5. Precipi-  
ta rápidamente un producto amirillento, cristalino. Se sepa-  
ra el producto al día siguiente, lavándose con agua fría, se  
seca a vacío a 60°C., resultando 4,2 gr (Rdto. aprox. 68%)  
de un producto que sinteriza a 192°C y funde a 196-200°C.

15 Si fuese necesario, puede recristalizarse el  
producto en metanol.

= . =

N O T A

20 Descrito el objeto del presente invento se de-  
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivindi-  
caciones.

25 1.- Procedimiento para preparar glicosidos con  
un aglicon insaturado, caracterizado porque se somete a un  
tratamiento de oxidación una flavanona correspondiente, hacien-  
dola reaccionar en una solución alcalina-acuosa con la canti-  
dad equimolar de yodo, formándose un producto intermedio, el  
cual se trata a continuación con una solución acuosa-alco-  
holica fuertemente alcalina, liberándose la flavona, que  
se separa mediante acidificación.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque el yodo se sustituye en relación de 1 a

1,5 mols. por mol de la flavanona y se libera en el tratamiento subsiguiente para formar la flavona.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización el yodo participa en forma de disolución en un medio disolvente orgánico conteniendo nitrógeno u opcionalmente en solución acuosa en presencia de yoduro de potasio, como complejo  $KJ_3$ .

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se consigue la sustitución de yodo en la flavanona a una temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, especialmente entre 20-110°C.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, se seleccionan como materias primas para fabricar las correspondientes flavonas, hesperidina, neohesperidina o naringina.

6.- Procedimiento para preparar glicósidos con un aglicón insaturado.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 DIC. 1977

JAIME ISERN

P. D.

Firmado: JESUS PICAZO