



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 311/30
C 07 H 17/06



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

636 097

21 Gesuchsnummer:	12259/78	73 Inhaber: Fabrica Espanola de Productos Quimicos y Farmacéuticos, S.A. "FAES", Lejona-Lamiaco/Vizcaya (ES)
22 Anmeldungsdatum:	30.11.1978	
30 Priorität(en):	25.04.1978 ES 469.101	72 Erfinder: Dr. Aurelio Orjales Venero, Lejona/Vizcaya (ES) Dr. Ramon Mosquera Pestana, Lejona/Vizcaya (ES) Angel Ruiz Noval, Bilbao (ES)
24 Patent erteilt:	13.05.1983	
45 Patentschrift veröffentlicht:	13.05.1983	74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von wasserlöslichen Hydroxyflavonäthern.

57 Man setzt ein Hydroxyflavon mit einem substituierten Alkylhalogenid um. Vorzugsweise verwendet man ein wässriges Reaktionsmedium, insbesondere eine wässrige Alkalimetallhydroxydlösung. Als Alkylhalogenide kommen Halogenalkohole in Frage.

Die so hergestellten wasserlöslichen Hydroxyflavonäther enthalten vorzugsweise zwei freie Hydroxylgruppen in 5- und 3'-Stellung und gegebenenfalls eine weitere Hydroxylgruppe in der 7-Stellung, die entweder frei oder an einen organischen Rest gebunden ist. Sie haben die gleiche pharmakologische Wirkung wie die praktisch wasserunlöslichen Ausgangsverbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von wasserlöslichen Hydroxyflavonäthern, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Hydroxyflavon mit einem substituierten Alkylhalogenid umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reaktionsmedium eine wässrige Alkalimetallhydroxydlösung verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 0,5- bis 5-normale wässrige Alkalimetallhydroxydlösung verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wässrige Natrium- oder Kaliumhydroxydlösung verwendet.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als substituiertes Alkylhalogenid einen Halogenalkohol verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Halogenalkohol 2-Chloräthanol oder 2-Bromäthanol verwendet.
7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Reaktionsdauer von 1 bis 8 Stunden anwendet.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Reaktionstemperatur von 30 bis 90°C anwendet.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man als Hydroxyflavon 5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyflavon verwendet.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Hydroxyflavon das 7-Rhamnoglucosid von 5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyflavon verwendet.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von organischen Verbindungen können häufig durch Bildung von Derivaten an die Erfordernisse angepasst werden, die sich bei der Verwendung oder Handhabung der Verbindungen ergeben. Obgleich in bestimmten Fällen auch andere, eng mit der Struktur zusammenhängende Eigenschaften, wie z.B. die antimikrobielle Aktivität von Antibiotika, verändert werden, können derartige Eigenschaften unter Umständen bei bestimmten Derivaten gleich sein wie bei der Ausgangsverbindung.

Die Löslichkeit einer Verbindung ist sehr oft für ihre Verwendung auf therapeutischem Gebiet von Bedeutung, da ein Pharmazeutikum häufig wegen seiner geringen Löslichkeit in pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmitteln nicht in einer geeigneten Dosierung verabreicht werden kann.

Die Wahl der in jedem einzelnen Fall herzustellenden Derivate hängt grundsätzlich von der chemischen Struktur der Verbindung, deren Eigenschaften verändert werden sollen, sowie von den Eigenschaften, die das Derivat haben soll, ab. Es ist nicht immer leicht, die gewünschte Kombination von Eigenschaften zu erzielen, da bereits geringe Änderungen der Struktur bekanntlich sehr oft Derivate liefern, deren Verhalten sich in bestimmten Punkten sehr von demjenigen der Ausgangsverbindungen unterscheidet.

Wenn ein in Wasser lösliches Derivat hergestellt werden soll, ist es in der Praxis üblich, ein geeignetes Salz zu bilden, wenn die Ausgangsverbindung eine Säure oder Base ist. Wenn die Verbindung keinen Säuren- oder Basencharakter hat, muss man ein anderes Derivat herstellen, dessen Typ je nach der betreffenden Ausgangsverbindung sehr unterschiedlich sein kann.

Es kann andererseits auch zu Schwierigkeiten führen, wenn eine Verbindung mehrere gleichartige funktionelle Gruppen enthält, die in Derivate übergeführt werden sollen; die jeweilige Umgebung der funktionellen Gruppen hat nämlich einen grossen Einfluss auf ihre individuelle chemische Reaktivität, wobei der Einfluss der benachbarten Atome überwiegt und der Einfluss von Atomen mit zunehmendem Abstand von der funktionellen Gruppe abnimmt. Bei organischen Verbindungen ist die sogenannte Wasserstoffbrückenbindung die häufigste Art der Wechselwirkung mit Hydroxylgruppen; dabei teilt ein Atom eines stark elektronegativen Elementes, wie Sauerstoff, ein freies Elektronenpaar in gewissem Umfang mit dem Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe. Wasserstoffbrücken können sich innerhalb eines Moleküls (intramolekulare Wasserstoffbrücken) oder zwischen verschiedenen Molekülen (intermolekulare Wasserstoffbrücken, z.B. bei Essigsäure) bilden. Die intermolekularen Wasserstoffbrücken unterscheiden sich von den intramolekularen Wasserstoffbrücken dadurch, dass intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen durch Verdünnen geschwächt werden bis zu einem Punkt, wo praktisch überhaupt keine Wasserstoffbrücke mehr vorhanden ist. Intramolekulare Wasserstoffbrücken werden durch Verdünnung nicht beeinflusst; ihre Stärke kann jedoch durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels ebenfalls verändert werden bis zu einem Punkt, wo die Wasserstoffbrücken verschwinden.

Wenn also ein Molekül mehrere gleiche funktionelle Gruppen enthält, deren Umgebung verschieden ist, verhalten sich diese funktionellen Gruppen verschieden. So wird bei der Acetylierung von Dihydroquercetin unter bestimmten Reaktionsbedingungen ein Tetraacetat gebildet, bei dem die Hydroxylgruppe in der 5-Stellung nicht acetyliert ist, was durch Bildung einer Wasserstoffbrücke mit dem Carbonylsauerstoff in der 4-Stellung erklärt wird. Zur Herstellung des Pentaacetates sind andere Reaktionsbedingungen erforderlich; im allgemeinen ist es aber mit dem Tetraacetat verunreinigt. Ein anderes Beispiel ist die Veresterung von Hesperidin mit Nicotinylochlorid, bei der je nach den Reaktionsbedingungen ein Octa-, Hexa-, Tetra- oder Trinitocinat erhalten wird, wenn man Pyridin oder ein Gemisch aus Pyridin und Chloroform als Lösungsmittel verwendet.

Bei der Herstellung von Äthern verschiedener Flavonoide ist es wegen der unterschiedlichen Reaktivität der Hydroxylgruppen ebenfalls erforderlich, die Reaktionsbedingungen genau einzuhalten, bei denen die gewünschten Derivate gebildet werden; andernfalls werden andere Verbindungen oder mehr oder weniger komplizierte Mischungen erhalten.

Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich speziell für die Herstellung von Flavonäthern, die zwei freie Hydroxylgruppen in 5- und 3'-Stellung enthalten und gegebenenfalls eine weitere Hydroxylgruppe in der 7-Stellung tragen, die entweder frei oder an einen organischen Rest gebunden ist. In pharmakologischer Hinsicht haben diese Derivate die gleichen Vitamin P-Eigenschaften wie die Ausgangsverbindungen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Hydroxyflavon mit einem substituierten Alkylhalogenid umsetzt, und zwar vorzugsweise in einem wässrigen Medium. Als Reaktionsmedium verwendet man zweckmässig eine wässrige Lösung eines Alkalimetallhydroxyds, wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd, die vorzugsweise 0,5- bis 5-normal ist. Als substituierte Alkylhalogenide werden Halogenalkohole, insbesondere 2-Chloräthanol oder 2-Bromäthanol, bevorzugt. Die Reaktions-

dauer beträgt in der Regel 1 bis 8 Stunden. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise bei 30 bis 90°C. Geeignete Hydroxyflavone sind 5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyflavon und das 7-Rhamnoglucosid von 5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyflavon. Die oben erwähnten Ausführungsformen können in beliebiger Weise miteinander kombiniert werden.

Beispiel 1

100 Liter einer 0,5-normalen Kaliumhydroxydlösung werden in einen gläsernen Reaktionskolben, der mit Rückflusskühler, Thermometer, Heizmantel und Rührwerk versehen ist, gefüllt. Anschliessend gibt man unter ständigem Rühren 4,5 kg Diosmin zu. Wenn sich das Diosmin gelöst hat, setzt man im Verlauf von 90 Minuten 2,5 Liter 2-Bromäthanol zu. Die Mischung wird nicht länger als 4 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt und dann auf etwa 40 bis 50°C gekühlt. Anschliessend destilliert man unter vermindertem Druck und wäscht den Rückstand dreimal mit reinem Äthanol. Die Waschflüssigkeiten werden auf $\frac{1}{3}$ des anfänglichen Volumens eingengt. Die so erhaltene konzentrierte Flüssigkeit wird gekühlt. Die gebildeten Feststoffe werden durch Vakuumfiltration abgetrennt. Nach Umkri-

stallisation erhält man ein Produkt vom Schmelzpunkt 159 bis 161°C, dessen Ultraviolettpektrum Absorptionsmaxima bei 252 und 340 nm aufweist.

5

Beispiel 2

6 kg 5,7,3'-Trihydroxy-4-methoxyflavon werden in einen Rundkolben, der mit Kühlvorrichtung, Heizsystem, Thermometer und Rührwerk versehen ist, gefüllt und in einer möglichst geringen Menge einer 5-normalen Natrium-
10 hydroxydlösung gelöst. Anschliessend wird eine Lösung von 4,2 Liter 2-Chloräthanol in 50 Liter Wasser unter ständigem Rühren langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird dabei erhitzt, so dass am Ende der Zugabe eine Temperatur von 70°C erreicht wird. Diese Temperatur wird
15 weitere zwei Stunden lang aufrechterhalten. Dann wird die Mischung destilliert, bis der Rückstand dickflüssig wird. Darauf werden 50 Liter Aceton zugesetzt. Die Destillation wird wiederholt und der Rückstand zwei Stunden lang mit 100 Liter Aceton gerührt. Dann filtriert man und engt das
20 Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird umkristallisiert. Sein Ultraviolettpektrum zeigt Absorptionsmaxima bei 269 und 341 nm.