



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0032231

(51)⁷ C07H 1/00; C07H 17/07

(13) B

(21) 1-2017-02781

(22) 02/02/2016

(86) PCT/EP2016/052165 02/02/2016

(87) WO/2016/124585 11/08/2016

(30) 15153537.4 03/02/2015 EP

(45) 25/06/2022 411

(43) 27/11/2017 356A

(73) HealthTech Bio Actives, S.L.U. (ES)

DIAGONAL, 549 5 - 08029 Barcelona (Spain)

(72) LÓPEZ CREMADES, Francisco Javier (ES).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ DIOSMIN TỪ HESPERIDIN

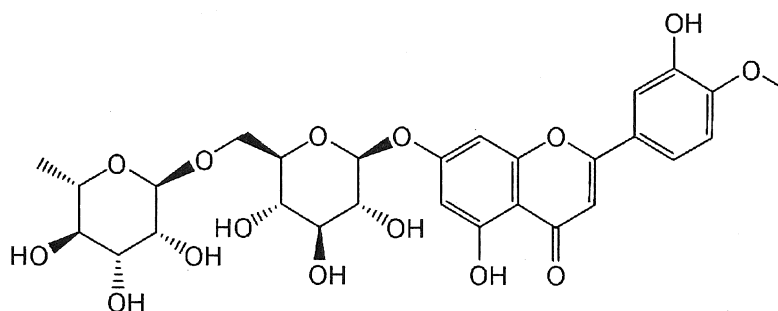
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế diosmin từ hesperidin. Quy trình này có liên quan đến việc oxy hóa hesperidin được axyl hóa bằng iot hoặc brom trong môi trường axit C₂-C₄ carboxylic và sau đó xử lý bằng bazơ vô cơ để trung hòa một phần môi trường axit. Quy trình này cho phép thu được diosmin có hàm lượng iot hoặc brom thấp, tránh được việc sử dụng các dung môi hữu cơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế diosmin, một flavonoid có hoạt tính dược lý.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Diosmin là tên gọi quốc tế chung được dùng để chỉ hợp chất 7-[[6-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-on (CAS 520-27-4), có cấu trúc hóa học sau:

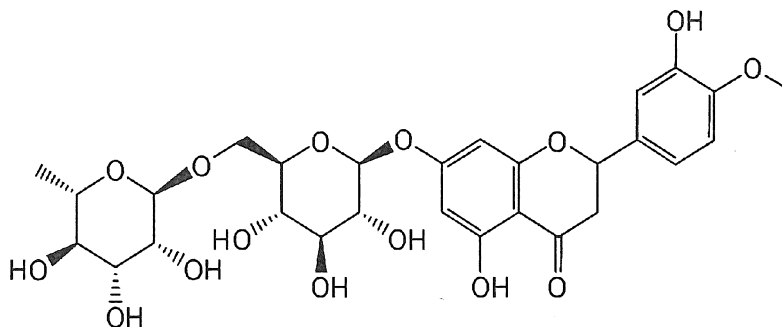


Diosmin là một flavonoid glycozit có nguồn gốc trong tự nhiên có thể thu được từ nhiều nguồn thực vật khác nhau.

Diosmin được dùng trong điều trị nhờ hoạt tính dược lý của nó giống như chất bảo vệ mạch và cải thiện lưu thông máu, vì thế hợp chất này được chỉ định để điều trị hội chứng suy tĩnh mạch mạn tính chẳng hạn.

Trong công nghiệp, diosmin thường được sản xuất từ flavonoid hesperidin, dễ dàng có được bằng cách chiết các quả họ cam quýt.

Về cấu trúc, diosmin chỉ khác hesperidin ở liên kết đôi giữa các nguyên tử cacbon 2-3 của vòng trung tâm benzopyran-4-on, vì thế hesperidin có cấu trúc hóa học sau:



Do đó, để sản xuất diosmin từ hesperidin, liên kết đơn này phải được oxy hóa thành liên kết đôi.

Ở giải pháp kỹ thuật đã biết, một số quy trình đã được mô tả để chuyển hóa hesperidin thành diosmin, thích hợp được thực hiện trong công nghiệp. Hầu hết các quy trình này đều dựa trên việc sử dụng các halogen, đó là iot hoặc brom, để tiến hành bước oxy hóa, thường bằng cơ chế halogen hóa/loại hydrohalogenua để thu được liên kết đôi.

Đôi khi, các nhóm hydroxyl của hesperidin phải được bảo vệ trước khi tiến hành bước halogen hóa/loại hydrohalogenua.

Một trong những khó khăn chính mà các quy trình này phải đối mặt đó là phải đặc biệt quan tâm đến việc loại bỏ các sản phẩm phụ hoặc các chất trung gian được iot hóa hoặc brom hóa sinh ra trong quy trình này, để thu được diosmin có mức tinh khiết chấp nhận được theo yêu cầu, ví dụ, theo dược điển châu Âu, lượng iot được cho phép tối đa là 1000 ppm (0,1%).

Trong các quy trình được mô tả từ trước đến nay, việc loại bỏ iot hoặc brom luôn cần các điều kiện bazơ, hoặc bằng cách xử lý bằng dung dịch kiềm rượu nước hoặc, theo cách khác, bằng các bazơ hữu cơ, như morpholin hoặc pyridin.

Do đó, ví dụ, trong đơn yêu cầu cấp patent Đức số DE2602314-A1 mô tả quy trình điều chế diosmin, trong đó đầu tiên hesperidin được axetyl hóa bằng anhydrit axetic, để bảo vệ các nhóm hydroxyl. Hesperidin được axetyl hóa thu

được tách ra, và sau đó được oxy hóa bằng cách xử lý bằng brom trong dung môi như etyl axetat, etylen clorua hoặc axit axetic. Các bước loại hydro bromua và loại axetyl cuối cùng được tiến hành trong dung dịch kiềm rượu nước, bằng cách xử lý bằng hỗn hợp của metanol và dung dịch nước natri hydroxit. Diosmin thô thu được như vậy được tái kết tinh, ví dụ bằng cách hòa tan nó trong dung dịch natri hydroxit trong hỗn hợp nước/metanol/pyridin, và sau đó axit hóa bằng axit axetic để kết tủa diosmin.

Trong đơn yêu cầu cấp patent Tây Ban Nha số ES440427 mô tả quy trình trong đó đầu tiên hesperidin cũng được axetyl hóa bằng anhydrit axetic, bằng cách sử dụng pyridin làm chất xúc tác, và sau đó được brom hóa bằng N-bromosuccinimide trong axit axetic và khi có mặt benzoyl peroxide. Các bước loại hydro bromua và loại axetyl cuối cùng cũng được tiến hành bằng cách xử lý bằng dung dịch kiềm rượu nước, sử dụng hỗn hợp của etanol và dung dịch nước natri hydroxit.

Theo cách khác, trong đơn yêu cầu cấp patent Ý số IT1150612-B đã đề xuất việc sử dụng một chất xúc tác chuyển pha để loại hydro bromua và loại axetyl hoàn toàn sử dụng các điều kiện nhẹ. Do đó, theo quy trình này, hesperidin được axetyl hóa đầu tiên được brom hóa bằng brom trong 1,2-dicloetan, và tiến hành bước loại hydro bromua và loại axetyl sau đó trong hệ hai pha benzen/nước hoặc toluen/nước sử dụng n-tetrabutylamoni sulfat làm chất xúc tác chuyển pha.

Các quy trình khác được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết, đề cập đến quy trình điều chế diosmin bằng cách halogen hóa/loại hydrohalogenua hesperidin không được bảo vệ, bằng cách tiến hành phản ứng trong dung môi hữu cơ có tính bazơ yếu, tốt hơn là pyridin, như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Đức số DE2740950-A1.

Tương tự, trong đơn yêu cầu cấp patent Bỉ số BE904614-A1 đã mô tả rằng, hesperidin có thể được iot hóa bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ trơ, như dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit, làm dung môi thay thế cho việc sử dụng dung môi pyridin, nhưng chứa một lượng bazơ nhất định để cho phép loại bỏ iot.

Trong công bố đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO00/11009-A2 mô tả quy trình sản xuất diosmin có hàm lượng iot thấp bằng cách cho hesperidin phản ứng với iot trong pyridin chứa bazơ vô cơ với lượng xúc tác, ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc canxi cacbonat. Lượng iot dư có thể vẫn được làm giảm bằng cách xử lý sản phẩm cuối bằng morpholin.

Do đó, mặc dù cho đến nay nhiều quy trình thay thế khác nhau đã được đề xuất trong giải pháp kỹ thuật đã biết, nhưng quy trình sản xuất diosmin vẫn còn là thử thách, đặc biệt là việc sản xuất hợp chất này với hàm lượng iot và/hoặc hàm lượng brom thấp và sử dụng quy trình khả thi trong công nghiệp và kinh tế.

Cụ thể là, theo cách này hoặc cách khác, tất cả các phương pháp được đề xuất đều đòi hỏi sử dụng nhiều loại dung môi hữu cơ khác nhau, và do đó, diosmin được sản xuất chắc chắn chứa các dung môi hữu cơ dư, mà không mong muốn sử dụng làm dược chất. Hơn thế nữa, việc sử dụng các dung môi hữu cơ trong công nghiệp luôn luôn gây độc hại, vì chúng có tác động lớn đến môi trường và cũng có thể tiềm ẩn các nguy hiểm đối với sức khỏe nghề nghiệp của công nhân, ngoài việc chi phí sản xuất tăng.

Vì thế, mong muốn phát triển một phương pháp sản xuất diosmin khác có độ tinh khiết cao, đặc biệt có hàm lượng iot và/hoặc brom thấp, và tránh được việc sử dụng các dung môi hữu cơ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là quy trình điều chế diosmin.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến diosmin được sản xuất bằng quy trình này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

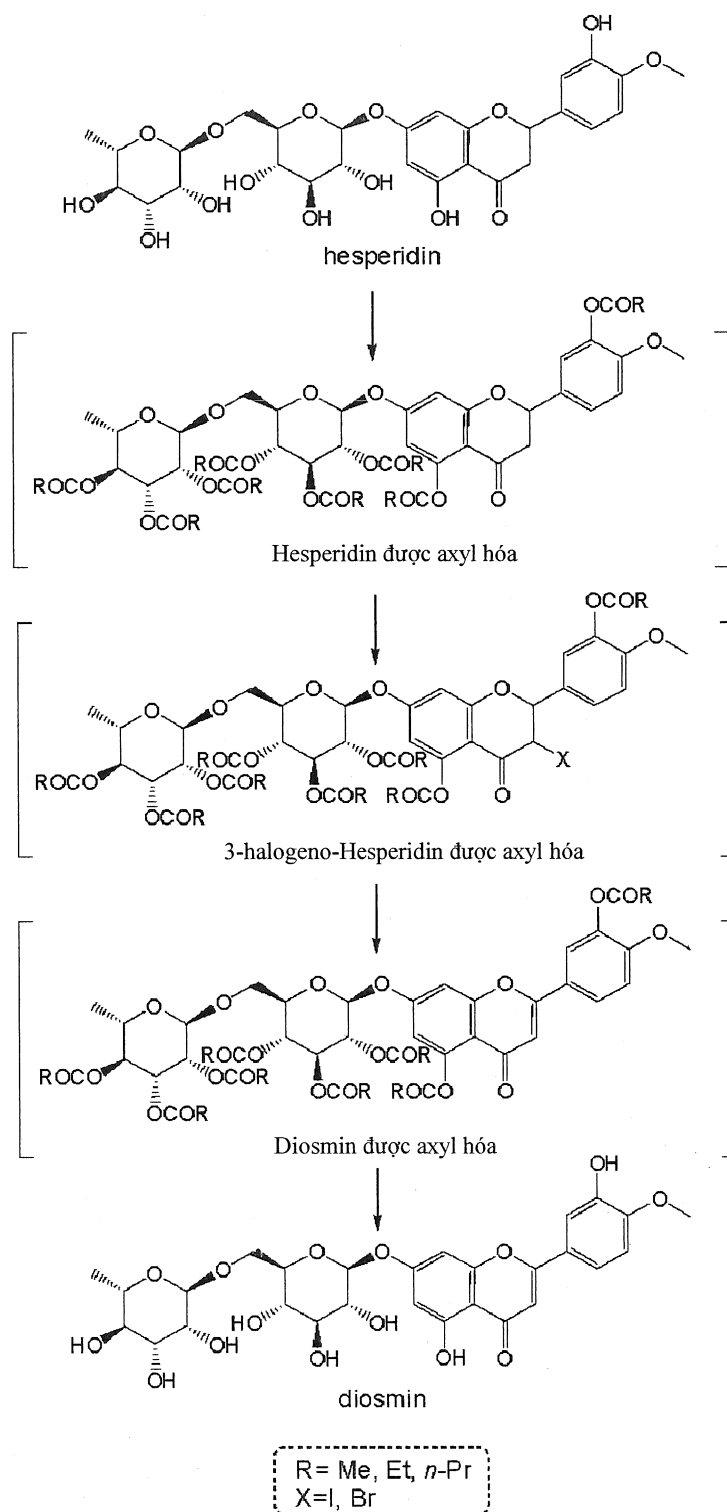
- a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic;
- b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng halogen được chọn từ iot và brom trong môi trường nước;
- c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ để đạt được giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5;
- d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, cụ thể là dung dịch nước của bazơ vô cơ;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Ngạc nhiên là, các tác giả của sáng chế đã phát triển một quy trình mới mà cho phép sản xuất diosmin có độ tinh khiết được cải thiện, đó là có hàm lượng iot và brom thấp mà không cần sử dụng các dung môi hữu cơ trong suốt quy trình.

Quy trình theo sáng chế liên quan đến việc điều chế diosmin từ hesperidin. Hesperidin là tên gọi chung của hợp chất (2S)-7-[[6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-on (CAS 520-26-3). Hesperidin là hợp chất có nguồn gốc trong tự nhiên, thu được từ các quả họ cam quýt, và sẵn có trên thị trường từ một vài nguồn.

Quy trình này bao gồm đầu tiên điều chế dẫn xuất được axyl hóa của hesperidin, sau đó oxy hóa bằng cơ chế halogen hóa/loại hydrohalogenua, để thu được diosmin được axyl hóa, cuối cùng loại axyl để thu được diosmin. Quy trình này được thể hiện bằng sơ đồ trong hình vẽ minh họa sau, dù tốt hơn là các chất trung gian được mô tả không được tách ra trong quy trình:



Trong bước a) của quy trình hesperidin được bảo vệ, tức là, các nhóm hydroxyl (OH) của nó được chuyển hóa thành các nhóm axyl (O-CO-C₁₋₃ alkyl). Để kết thúc, hesperidin phản ứng với anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic (sau đây cũng được gọi là anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic) để thu được hesperidin được axyl hóa, và axit C₂-C₄ carboxylic tương ứng được giải phóng vào môi trường phản ứng.

Anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic là chất phản ứng được dùng để axyl hóa hesperidin, và nó cũng đóng vai trò là dung môi duy nhất trong bước này. Tốt hơn là nó được dùng với lượng theo hệ số tỷ lệ, tức là tỷ lệ mol của anhydrit: hesperidin là khoảng 8, như vậy tám phân tử anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic cần để axyl hóa tám nhóm hydroxyl có mặt trong mỗi phân tử hesperidin, vì thế hầu như toàn bộ anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic được sử dụng được tiêu thụ trong bước này, để thu được hesperidin được axyl hóa và axit C₂-C₄ carboxylic. Cuối cùng nếu một lượng nhỏ anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic còn lại không được phản ứng, thì nó sẽ được thủy phân thành axit C₂-C₄ carboxylic ở các giai đoạn chứa nước sau đó.

Tốt hơn là, chất xúc tác được dùng cho phản ứng axyl hóa của bước a). Tốt hơn là chất xúc tác này được chọn từ natri axetat và kali axetat. Tốt hơn là, kali axetat được dùng làm chất xúc tác.

Tốt hơn là, chất xúc tác này được dùng với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1, so với hesperidin.

Anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic được chọn từ anhydrit axetic, anhydrit propanoic, anhydrit butanoic và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, anhydrit axetic được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên này, hesperidin được axetyl hóa được tạo ra, và axit axetic được giải phóng vào môi trường phản ứng.

Tốt hơn là phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 150°C, tốt hơn nữa là phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 140°C.

Tốt hơn là phản ứng được tiến hành trong điều kiện khuấy trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 0,25 giờ đến 6 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 3 giờ.

Tiếp đó, tốt hơn là hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ dưới 90°C, tốt hơn là được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 90°C.

Trong bước b) của quy trình, hỗn hợp phản ứng thu được ở bước a), mà không tách hesperidin được axyl hóa, được xử lý trực tiếp bằng halogen được chọn từ iot và brom. Tốt hơn là chất phản ứng halogen được dùng trong môi trường chứa nước, cụ thể là trong dung môi nước.

Trong bước này, hesperidin đã axyl hóa được oxy hóa thành diosmin được axyl hóa nhờ cơ chế halogen hóa và loại hydrohalogenua. Do đó, bằng cách phản ứng với halogen phân tử (X_2), hoặc iot phân tử (I_2) hoặc brom phân tử (Br_2), đầu tiên nguyên tử halogen được bổ sung vào vị trí 3 của axyl hesperidin, và sau đó một liên kết đôi được tạo thành bằng cách giải phóng hydro halogenua (hydro iotua, HI, hoặc hydro bromua, HBr), do đó thu được diosmin được axyl hóa.

Theo một phương án, halogen được sử dụng trong bước b) có thể được bổ sung ở dạng halogen phân tử (X_2). Tốt hơn là halogen được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ.

Theo một phương án khác, tiền halogen, đó là halogenua kim loại kiềm hoặc halogenua kim loại kiềm thổ, được oxy hóa trong môi trường phản ứng nhờ chất oxy hóa, cũng có thể được sử dụng để halogen phân tử (X_2) được tạo thành

tại chỗ. Tiền halogen cũng có thể được bổ sung với lượng theo hệ số tỷ lệ và chất oxy hóa được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ. Sau đó, halogen phân tử được tổng hợp tại chỗ với lượng theo hệ số tỷ lệ.

Theo một phương án khác, halogen phân tử được sử dụng với lượng xúc tác và chất oxy hóa được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ. Theo phương án này hydro halogenua được giải phóng (nhờ loại hydrohalogenua 3-halogenohesperidin được axyl hóa) sẽ lại được oxy hóa thành halogen phân tử và được sử dụng lại trong phản ứng.

Theo một phương án khác, halogenua được sử dụng với lượng xúc tác và chất oxy hóa được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ. Theo phương án này, lượng xúc tác của halogen phân tử được tổng hợp tại chỗ và hydro halogenua được giải phóng (nhờ loại hydrohalogenua 3-halogenohesperidin được axyl hóa) sẽ lại được oxy hóa thành halogen phân tử và được sử dụng lại trong phản ứng.

Thuật ngữ "lượng xúc tác" như được sử dụng ở đây có nghĩa là lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 mol, so với hesperidin được axyl hóa.

Thuật ngữ "lượng theo hệ số tỷ lệ" như được sử dụng ở đây có nghĩa là lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2 mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1 mol, so với hesperidin được axyl hóa.

Khi tiền halogen được sử dụng, tốt hơn là tiền halogen này được chọn từ nhóm bao gồm natri iodua (NaI), kali iodua (KI), canxi iodua (CaI_2), magie iodua (MgI_2), natri bromua (NaBr), kali bromua (KBr), canxi bromua (CaBr_2), magie bromua (MgBr_2), và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là được chọn từ natri iodua, kali iodua, natri bromua và kali bromua. Việc sử dụng tiền halogen có ưu điểm là hydrohalogenua được giải phóng khi tạo ra liên kết đôi có thể được oxy hóa lại bằng chất oxy hóa thành halogen phân tử, mà có thể được sử dụng lại trong phản ứng.

Theo một phương án của sáng chế, halogen được sử dụng ở bước b) là iot (I_2). Theo một phương án được ưu tiên hơn, tiền halogen được sử dụng được chọn từ, natri iotua, kali iotua, canxi iotua, magie iotua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri iotua, kali iotua và hỗn hợp của chúng để tạo thành iot tại chỗ.

Theo một phương án khác của sáng chế, halogen được sử dụng ở bước b) là brom (Br_2). Theo một phương án được ưu tiên hơn, tiền halogen được sử dụng được chọn từ natri bromua, kali bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri bromua, kali bromua và hỗn hợp của chúng để tạo thành brom tại chỗ.

Tốt hơn là chất oxy hóa mà có thể được sử dụng ở bước b) theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm hydro peroxit, natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, natri permanganat, kali permanganat, natri dicromat, kali dicromat, và các hydrat của chúng. Do đó, ví dụ, kali percacbonat thường sẵn có ở dạng monohydrat ($K_2C_2O_6 \cdot H_2O$); natri perborat thường sẵn có ở dạng được hydrat hóa, hoặc monohydrat ($NaBO_3 \cdot H_2O$), trihydrat ($NaBO_3 \cdot 3H_2O$) hoặc tetrahydrat ($NaBO_3 \cdot 4H_2O$); kali perborat thường sẵn có ở dạng monohydrat ($2KBO_3 \cdot H_2O$); natri permanganat thường sẵn có ở dạng được hydrat hóa, hoặc monohydrat ($NaMnO_4 \cdot H_2O$) hoặc trihydrat ($NaMnO_4 \cdot 3H_2O$); và natri dicromat thường sẵn có ở dạng dihydrat ($Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$); vì thế tất cả các hợp chất này đều là các dạng hydrat hóa của chất chống oxy hóa thích hợp cho bước b). Natri percacbonat ($Na_2CO_3 \cdot 3/2H_2O_2$), là sản phẩm cộng của natri cacbonat và hydro peroxit.

Tốt hơn là chất oxy hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5 đương lượng mol so với hesperidin được axyl hóa.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chất oxy hóa trong bước b) là hydro peroxit.

Nếu chất oxy hóa là hydro peroxit, tốt hơn là nó được bổ sung ở dạng dung dịch nước, tốt hơn nữa là có nồng độ nằm trong khoảng từ 3 đến 50%, tốt hơn nữa là có nồng độ nằm trong khoảng từ 4 đến 30%, trong đó phần trăm là theo trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng).

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chất oxy hóa trong bước b) được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, và các hydrat của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng, tốt hơn nữa là chất oxy hóa này là natri perborat hoặc các hydrat của nó.

Tốt hơn là axit vô cơ mạnh cũng được bổ sung vào bước b), cùng với chất oxy hóa và halogen. Tốt hơn là axit vô cơ mạnh được chọn từ axit clohydric, axit nitric hoặc axit sulphuric. Axit sulphuric được ưu tiên. Tốt hơn là axit vô cơ mạnh được sử dụng với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,01 so với hesperidin được axyl hóa.

Tốt hơn là phản ứng ở bước b) được tiến hành ở các điều kiện hồi lưu.

Ở bước c) của quy trình, hỗn hợp phản ứng thu được ở bước b) được xử lý bằng bazơ vô cơ để đạt được giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5. Bazơ vô cơ có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng chứa nước ở dạng rắn hoặc ở dạng dung dịch chứa nước.

Tốt hơn là bazơ vô cơ ở bước c) được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kiềm thổ, cacbonat kiềm, cacbonat kiềm thổ, bicacbonat kiềm và bicacbonat kiềm thổ, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, bazơ vô cơ trong bước c) được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, và

hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là kali hydroxit.

Theo một phương án khác của sáng chế, bazơ vô cơ trong bước c) được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là natri cacbonat hoặc các hydrat của nó.

Ở bước c), môi trường axit mạnh của hỗn hợp phản ứng thu được ở bước b) được trung hòa một phần, cho đến khi đạt đến độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là đạt đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, và tốt hơn nữa là đạt đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5.

Tốt hơn là việc xử lý này được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 125°C, tốt hơn nữa là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ.

Đã nhận thấy rằng bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ này sau bước oxy hóa b), cho đến khi đạt đến giá trị pH cụ thể, diosmin được axyl hóa thu được ở giai đoạn này của quy trình có hàm lượng halogen rất thấp, hoặc brom hoặc iot, tùy thuộc vào halogen được sử dụng ở bước oxy hóa b), đó là dưới 1000ppm. Theo cách này, quy trình theo sáng chế đề xuất việc loại halogen hiệu quả, hoặc loại brom hoặc loại iot, của diosmin vẫn trong các điều kiện axit.

Thực tế này là ngạc nhiên, vì ở giải pháp kỹ thuật đã biết đã bộc lộ rằng để đạt được việc loại hydrohalogenua hoàn toàn và để làm giảm lượng iot hoặc brom đến mức có thể chấp nhận được thì cần phải có các điều kiện bazơ, bằng cách xử lý bằng dung dịch kiềm rượu nước hoặc bằng dung môi bazơ hữu cơ, như morpholin hoặc pyridin.

Phương pháp theo sáng chế tránh được việc xử lý bằng dung dịch kiềm sau đó có liên quan đến việc sử dụng dung môi hữu cơ.

Bước c) của quy trình theo sáng chế, có liên quan đến việc xử lý bằng bazơ vô cơ cho đến khi đạt đến giá trị pH cụ thể, được coi là bước chính để loại halogen hoàn toàn diosmin được axyl hóa.

Quả thực, đã nhận thấy rằng sau bước b) hàm lượng iot hoặc brom của diosmin được axyl hóa thu được là khoảng 5%, mà là mức cao không thể chấp nhận được, và là kết quả của việc còn lại các chất trung gian được halogen hóa và/hoặc sản phẩm phụ được halogen hóa.

Ngạc nhiên là, sau bước c) diosmin được axyl hóa có hàm lượng iot hoặc brom nhỏ hơn 0,1%.

Hàm lượng halogen được xác định bằng thử nghiệm đo điện thế sau khi đốt cháy oxy, theo các phương pháp 2.2.36 (xác định nồng độ ion bằng phép đo điện thế sử dụng các điện cực chọn lọc ion) và 2.5.10 (phương pháp bình-oxy) được mô tả trong bản tái bản 8.3 của dược điển châu Âu.

Cuối cùng, ở bước d) diosmin được axyl hóa được loại axyl bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ chứa nước.

Bazơ vô cơ trong bước d) có thể được sử dụng ở dạng rắn hoặc ở dạng dung dịch nước. Tốt hơn là bazơ vô cơ được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kiềm thổ, cacbonat kiềm, cacbonat kiềm thổ, bicacbonat kiềm và bicacbonat kiềm thổ, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit và hỗn hợp của chúng, cũng tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, và cũng tốt hơn nữa là natri hydroxit.

Sau khi bổ sung bazơ vô cơ ở bước d), tốt hơn là độ pH của môi trường phản ứng lớn hơn 11, tốt hơn nữa là lớn hơn 12, và tốt hơn nữa là lớn hơn 13.

Diosmin sau đó có thể được tách bằng cách bổ sung axit vô cơ vào môi trường phản ứng, nhờ vậy diosmin được kết tủa và có thể được thu hồi bằng cách lọc. Tốt hơn là axit vô cơ là axit sulphuric. Tốt hơn là độ pH của môi trường phản ứng sau khi bổ sung axit khoáng là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,5, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0.

Tất cả các phương án cụ thể và các lựa chọn được ưu tiên được mô tả trên đây cho mỗi bước trong số các bước a), b), c) và d) của quy trình có thể độc lập được kết hợp với tất cả các phương án cụ thể và các lựa chọn được ưu tiên của các bước khác. Do đó, sáng chế đề xuất tất cả các tổ hợp có thể có của các phương án cụ thể và các lựa chọn được ưu tiên được mô tả trên đây của mỗi trong số các bước này.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng hydro peroxit và hợp chất iot (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ iot phân tử (I₂), natri iotua, kali iotua, canxi iotua, magie iotua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri iotua, kali iotua và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là natri iotua;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là kali hydroxit, để đạt được giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến

6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là bằng dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2-C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng hydro peroxit và hợp chất brom (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ brom phân tử (Br_2), natri bromua, kali bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri bromua, kali bromua và hỗn hợp của chúng;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là kali hydroxit, để đạt được giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2-C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng chất oxy hóa được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, và các hydrat của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng, tốt hơn nữa là chất oxy hóa này là natri perborat hoặc các hydrat của chúng, và hợp chất iot (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ iot phân tử (I_2), natri ioduua, kali ioduua, canxi ioduua, magie ioduua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri ioduua, kali ioduua và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là natri ioduua;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là kali hydroxit, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2-C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng chất oxy hóa được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, và các hydrat của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng, tốt hơn nữa là chất oxy hóa này là natri perborat hoặc các hydrat của nó, và hợp chất brom (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ brom phân tử (Br_2), natri bromua, kali bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri bromua, kali bromua và hỗn hợp của chúng;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là kali hydroxit, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2-C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng hydro peroxit và hợp chất iot (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ iot phân tử (I_2), natri iotua, kali iotua, canxi iotua, magie iotua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri iotua, kali iotua và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là natri iotua;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là bằng natri cacbonat hoặc các hydrat của chúng, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2-C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng hydro peroxit và hợp chất brom (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ brom phân tử (Br_2), natri bromua, kali

bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri bromua, kali bromua và hỗn hợp của chúng;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là bằng natri cacbonat hoặc các hydrat của chúng, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2 - C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng chất oxy hóa được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, và các hydrat của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng, tốt hơn nữa là chất oxy hóa này là natri perborat hoặc các hydrat của chúng, và hợp chất iot (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ iot phân tử (I_2), natri iodua, kali iodua, canxi iodua, magie iodua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn

là được chọn từ natri iđua, kali iđua và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là natri iđua;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là bằng natri cacbonat hoặc các hydrat của chúng, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C_2 - C_4 carboxylic, tốt hơn là bằng anhydrit axetic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng chất oxy hóa được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, và các hydrat của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng, tốt hơn nữa là chất oxy hóa này là natri perborat hoặc các hydrat của chúng, và hợp chất brom (cụ thể là với lượng xúc tác) được chọn từ brom phân tử (Br_2), natri bromua, kali bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp

của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri bromua, kali bromua và hỗn hợp của chúng;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, các hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là bằng natri cacbonat hoặc các hydrat của chúng, để đạt đến giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5;

d) loại axyl diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ, tốt hơn là dung dịch nước của bazơ vô cơ, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit, tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

Tùy ý, diosmin thu được sau bước d) có thể được tinh chế sau đó bằng một hoặc nhiều quy trình kết tinh trong môi trường chứa nước.

Ví dụ, diosmin có thể được tái kết tinh trong dung dịch kiềm chứa nước/hydroxit kiềm/axit sulphuric, bằng cách tạo mầm diosmin. Hydroxit kiềm là natri hydroxit hoặc kali hydroxit chẳng hạn.

Theo cách khác, hoặc ngoài ra, diosmin có thể được tái kết tinh bằng cách hòa tan trong dung dịch kiềm hydroxit kiềm chứa nước, và sau đó axit hóa bằng axit sulphuric để kết tủa diosmin. Hydroxit kiềm là natri hydroxit hoặc kali hydroxit chẳng hạn.

Phương pháp theo sáng chế là có lợi cho ngành công nghiệp vì nó tránh được việc sử dụng các dung môi hữu cơ trong suốt quy trình.

Việc tránh sử dụng các dung môi hữu cơ trong các nhà máy sản xuất hóa chất có một vài ưu điểm. Trước hết, làm giảm tác động lên môi trường của quy trình bằng cách tránh xả các dung môi vào nước công nghiệp và chúng được thải dưới dạng các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi (volatile organic compound-VOC). Việc này cũng làm giảm các mối nguy hiểm nghề nghiệp tiềm ẩn đối với công nhân. Và còn làm giảm đáng kể chi phí sản xuất.

Mặt khác, lần đầu tiên quy trình theo sáng chế đề xuất diosmin có hàm lượng halogen nhỏ hơn 1000 ppm và không chứa các dung môi hữu cơ dư. Lượng halogen có nghĩa là lượng brom trong trường hợp brom được sử dụng ở bước b) của quy trình, hoặc có nghĩa là iot trong trường hợp iot được sử dụng ở bước b) của quy trình.

Dung môi hữu cơ duy nhất được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế là anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic được sử dụng trong bước a), mà đồng thời là chất phản ứng của quy trình, vì thế dung môi này được thủy phân hoàn toàn thành axit C₂-C₄ carboxylic tương ứng, trong khi đó axit C₂-C₄ carboxylic được giải phóng lần lượt được loại bỏ hoàn toàn khỏi nước công nghiệp ở dạng các muối kiềm hoặc kiềm thổ được tạo thành bằng các bazơ kiềm hoặc kiềm thổ, mà có thể được sử dụng với lượng dư trong các bước c) và d) của quy trình.

Như vậy, bằng phương pháp theo sáng chế, diosmin được sản xuất trong công nghiệp không chứa các dung môi hữu cơ.

Cụ thể là, diosmin thu được bằng phương pháp theo sáng chế không chứa các dung môi rượu (như butanol, propanol, etanol hoặc metanol), các dung môi amin (như pyridin hoặc morpholin), các dung môi thơm (như toluen), các dung môi amit (như dimethylformamit), các dung môi hữu cơ chứa lưu huỳnh (như dimethyl sulfoxit), hoặc các dung môi được halogen hóa (như cloroform, etylen clorua hoặc diclorometan).

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất diosmin thu được bằng quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên, khía cạnh này của sáng chế đề cập đến diosmin thu được bằng quy trình này, khác biệt ở chỗ là hợp chất này có hàm lượng halogen nhỏ hơn 1000ppm, và không chứa các dung môi hữu cơ dư.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến diosmin thu được bằng quy trình này, khác biệt ở chỗ hợp chất này có hàm lượng iot nhỏ hơn 1000ppm, và không chứa các dung môi hữu cơ dư, trong trường hợp iot được sử dụng trong bước b) của quy trình.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến diosmin thu được bằng quy trình này, khác biệt ở chỗ hợp chất này có hàm lượng brom nhỏ hơn 1000ppm, và không chứa các dung môi hữu cơ dư, trong trường hợp mà brom được sử dụng trong bước b) của quy trình.

Lượng halogen (iot hoặc brom) được xác định bằng thử nghiệm đo điện thế sau khi đốt cháy oxy, theo phương pháp 2.2.36 (xác định nồng độ ion bằng phép đo điện thế sử dụng các điện cực chọn lọc ion) và 2.5.10 (phương pháp bình-oxy) được mô tả trong bản tái bản 8.3 của dược điển châu Âu.

Ví dụ dưới đây được đề xuất bằng cách minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

160g anhydrit axetic, 3g kali axetat và 120g hesperidin được bổ sung vào bình phản ứng. Sau đó, gia nhiệt môi trường phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 115 đến 120°C, duy trì nhiệt độ này trong gần một giờ, và sau đó làm nguội môi trường này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C.

Dung dịch natri iotua trong nước (3,5g, 24mL) được bổ sung vào bình phản ứng, và được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau đó, bổ sung dung dịch được tạo thành bằng 140mL hydro peroxit chứa nước 5,4% (trọng lượng/trọng lượng) và 70 μ l axit sulphuric 7,5N vào bình phản ứng, duy trì các điều kiện hồi lưu. Sau đó, môi trường phản ứng được làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C. Tiếp đó, KOH (40g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để duy trì pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5,5, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 115 đến 120°C trong tối thiểu 3 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ 30°C.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào bình chứa dung dịch nước NaOH (1200mL, 2,0-2,5M) và hỗn hợp này được giữ trong 90 phút, và sau đó bổ sung axit sulphuric cho đến khi đạt được độ pH bằng 7,5. Sau đó, lọc kết tủa và rửa bằng nước để thu được diosmin thô ướt.

Diosmin thô thu được được kết tinh bằng cách hòa tan hợp chất này trong dung dịch nước NaOH, và sau đó axit hóa bằng axit sulphuric cho đến khi kết tủa sản phẩm.

Lọc chất rắn, rửa bằng nước và thu được 92g diosmin khô (hiệu suất 77%). Độ tinh khiết 90% HPLC.

Lượng iot là 750ppm như được xác định bằng thử nghiệm đo điện thế sau khi đốt cháy oxy, theo các phương pháp 2.2.36 (xác định nồng độ ion bằng phép đo điện thế sử dụng các điện cực chọn lọc ion) và 2.5.10 (phương pháp bình-oxy) được mô tả trong bản tái bản 8.3 của dược điển châu Âu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế diosmin từ hesperidin bao gồm các bước sau:

a) axyl hóa hesperidin bằng anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic;

b) xử lý hỗn hợp thu được ở bước a) bằng halogen được chọn từ iot và brom, trong môi trường nước;

c) xử lý hỗn hợp thu được ở bước b) bằng bazơ vô cơ để đạt được giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5;

d) loại axyl hóa diosmin được axyl hóa thu được ở bước c) bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ;

trong đó dung môi hữu cơ không được bổ sung vào trong suốt quy trình này.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước a) chất xúc tác được sử dụng được chọn từ natri axetat và kali axetat.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó anhydrit của axit C₂-C₄ carboxylic trong bước a) là anhydrit axetic.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó halogen được sử dụng ở bước b) là ở dạng halogen phân tử được thêm vào theo hệ số tỷ lệ lượng.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ở bước b):

i) halogen được sử dụng là halogen phân tử được tạo thành *in situ* từ tiền chất halogen, trong đó tiền chất halogen được thêm vào với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng và bị oxy hóa trong môi trường phản ứng với sự có mặt của chất oxy hóa với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng;

ii) halogen được sử dụng là ở dạng halogen phân tử với một lượng xúc tác, và một chất oxy hóa được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ; hoặc

iii) halogen được sử dụng là halogen phân tử được tạo thành *in situ* từ halogenua, trong đó halogenua được sử dụng với một lượng xúc tác và một chất oxy hóa được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó chất oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm hydro peroxit, natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat, natri permanganat, kali permanganat, natri dicromat, kali dicromat, và các hydrat của chúng.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó chất oxy hóa được chọn từ natri percacbonat, kali percacbonat, natri perborat, kali perborat và các hydrat của chúng.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó halogen là iot phân tử và được tạo thành *in situ* từ tiền chất halogen như được định nghĩa trong i) hoặc từ halogenua như được định nghĩa trong iii) theo điểm 5, và trong đó tiền chất halogen hoặc halogenua được chọn từ natri iotua, kali iotua, canxi iotua, magie iotua và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là iotua được chọn từ natri iotua, kali iotua và hỗn hợp của chúng.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó halogen là brom phân tử và được tạo thành *in situ* từ tiền chất halogen như được định nghĩa trong i) hoặc từ halogenua như được định nghĩa trong iii) theo điểm 5, và trong đó tiền chất halogen hoặc halogenua được chọn từ natri bromua, kali bromua, canxi bromua, magie bromua, và hỗn hợp của chúng.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó bazơ vô cơ trong bước c) được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, các hydrat của chúng, và hỗn hợp của chúng.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó ở bước c) giá trị pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó diosmin thu được sau bước d) được tái kết tinh trong môi trường chứa nước.