

Paolo Da Re, Enrico Sianesi und Vittorio Mancini

Über eine neue Synthese der Flavon-carbonsäure-(8)

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Universität Perugia, Italien

(Eingegangen am 7. Januar 1966)

Die Darstellung der Flavon-carbonsäure-(8) durch Oxydation von 8-Allyl- oder 8-Propenylflavon wird beschrieben.

Das pharmakologische Interesse für die basischen Ester der 3-Methylflavon-carbonsäure-(8), besonders für den Piperidinoäthylester als Spasmolyticum¹⁾, regte uns an, ein neues Syntheseverfahren für die genannte Säure wie auch für ihre Homologen zu suchen, um vor allem die biologischen Studien auf eine breitere Basis ausdehnen zu können. Die verfügbaren Synthesemethoden für Carbonsäuren unterliegen bei Anwendung auf die Flavongruppe Beschränkungen, besonders, wenn die Bildung der Carboxylfunktion direkt im Flavonring vollzogen wird: nur die Reaktionen von Sandmeyer und, in letzter Zeit, jene von Rosenmund-von Braun²⁾ scheinen anwendbar.

Die Synthese von Flavon-carbonsäuren-(8) läßt sich mit einer allgemeinen Methode verwirklichen, indem man die zweckmäßig eingeführte Allyl- oder Propenylgruppe oxydiert. In die Zwischenprodukte der Flavonsynthese, die [2-Hydroxy-aryl]-alkylketone, lassen sich diese Gruppen glatt in der erwünschten Position einführen. Ausgehend von 2-Hydroxy-aceto-, -propio- und -butyrophenon, stellt man durch Claisenche Umlagerung der entsprechenden Allyläther die 3-Allylderivate her und isomerisiert diese mit wäßr. Kaliumhydroxyd zu 2-Hydroxy-3-propenyl-aceto-, -propio- und -butyrophenon. Die entsprechenden Flavone werden im Fall der Acetophenonderivate durch Benzoylierung, Baker-Venkataramansche Umlagerung und Ringschluß der resultierenden α,β -Diketone erhalten, in den anderen Fällen durch Acylierung nach Kostanecki-Robinson mit Benzoylchlorid/Natriumbenzoat. Die resultierenden 8-Allyl- und 8-Propenylflavone werden in wäßr. Pyridin mit Kaliumpermanganat zu den Carbonsäuren-(8) oxydiert.

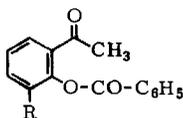
Die Ausbeuten belaufen sich auf 30—40% und sind reproduzierbar. Zur Charakterisierung der Säuren dienen die entsprechenden Chloride, die Methyl- und die Äthylester.

Die besten Ergebnisse erzielt man mit den 8-Propenylderivaten, in denen die Doppelbindung günstig gelegen ist. Besonders die Flavon-carbonsäure-(8) (3c) wird nur durch Oxydation des 8-Propenylflavons (3b) erreicht. Verwendet man das 8-Allylisomere 3a, so gelingt die Isolierung der gewünschten Säure nur in kleinen Mengen. Im Gegensatz dazu werden 3-Methyl- und 3-Äthyl-8-allylflavon (5a) leicht

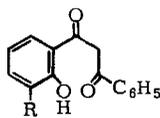
¹⁾ I. Setnikar, M. T. Ravasi und P. Da Re, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **130**, 356 (1960).

²⁾ S. S. Lele, M. G. Patel und S. Sethna, J. org. Chemistry **27**, 637 (1962).

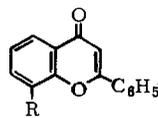
oxydiert. Wahrscheinlich bedingt der Ersatz des Wasserstoffes in Position 3 durch eine Alkylgruppe eine Stabilisierung des oxydationsempfindlichen α,β -ungesättigten Ketonsystems.



1a, b

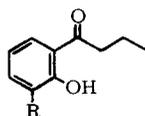


2a, b

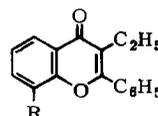


3a-c

	R
a	-CH ₂ -CH=CH ₂
b	-CH=CH-CH ₃
c	-CO ₂ H



4a, b



5a-c

Beschreibung der Versuche

Die Beschreibung beschränkt sich auf die 2-Hydroxy-aceto- und -butyrophenon-Derivate, da diejenigen des 2-Hydroxy-propiophenons schon in einer Patentschrift³⁾ beschrieben sind.

2-Benzoyloxy-3-allyl-acetophenon (1a): Zu 20 g 2-Hydroxy-3-allyl-acetophenon⁴⁾ in 100 ccm Pyridin tropft man 16 g Benzoylchlorid und erwärmt das Reaktionsgemisch 4 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit verd. Natronlauge gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Bei 155–157°/1 Torr gehen anschließend 25 g farbloses Öl über.

$C_{18}H_{16}O_3$ (280.3) Ber. C 77.13 H 5.75 Gef. C 76.95 H 5.60

2-Hydroxy-3-allyl-dibenzoylmethan (2a): 10 g 1a in 50 ccm Pyridin versetzt man mit 10 g trockenem, feingepulvertem Ätzkali und erhitzt 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach dem Entfernen des Pyridins wird die gelbliche Masse mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Benzol extrahiert, die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand bildet aus Ligroin 9 g gelbe Kristalle vom Schmp. 91–92°.

$C_{18}H_{16}O_3$ (280.3) Ber. C 77.13 H 5.75 Gef. C 77.10 H 5.73

8-Allyl-flavon (3a): 5 g 2a in 50 ccm absol. Äthanol werden mit 0.2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man engt sodann auf ein kleines Volumen ein, versetzt mit Wasser, saugt das Produkt ab und erhält aus Ligroin 4.1 g farblose Kristalle vom Schmp. 136–138°.

$C_{18}H_{14}O_2$ (262.3) Ber. C 82.42 H 5.38 Gef. C 82.30 H 5.25

2-Benzoyloxy-3-propenyl-acetophenon (1b): 10.0 g 2-Hydroxy-3-propenyl-acetophenon und 7.95 g Benzoylchlorid in Pyridin ergeben 11.0 g farbloses Öl vom Sdp.₈ 230°.

$C_{18}H_{16}O_3$ (280.3) Ber. C 77.13 H 5.75 Gef. C 77.02 H 5.80

³⁾ Belg. Pat. 653 323 (D.A.S. Dtsch. Pat. 38 873).

⁴⁾ T. Takahashi und T. Oshika, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 74, 48 (1964).

2-Hydroxy-3-propenyl-dibenzoylmethan (2b): Wie für das Allylisomere **2a** beschrieben, ergeben 10 g **1b** 9 g Rohprodukt, das aus Ligroin gelbe Kristalle vom Schmp. 105–107° bildet.

$C_{18}H_{16}O_3$ (280.3) Ber. C 77.13 H 5.75 Gef. C 76.98 H 5.80

8-Propenyl-flavon (3b): 5.0 g **2b** werden auf übliche Weise cyclisiert. Das Rohprodukt liefert aus Ligroin 3.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 162–165°.

$C_{18}H_{14}O_2$ (262.3) Ber. C 82.42 H 5.38 Gef. C 82.25 H 5.38

Flavon-carbonsäure-(8) (3c): Eine Suspension von 10.0 g **3b** in 150 ccm 50-proz. wäbr. Pyridin wird mit einem Gemisch von 16.3 g *Kaliumpermanganat* und 6 g *Magnesiumnitrat-hexahydrat* in kleinen Portionen versetzt (Temp. unter 15°). Man filtriert vom abgeschiedenen Mangandioxyd ab und konzentriert das Filtrat. Beim Ansäuern fällt die *Säure 3c* aus, die durch Umfällen gereinigt und aus Äthanol umkristallisiert wird: 4.8 g farbloses, kristallines Produkt mit Schmp. 250–252°.

$C_{16}H_{10}O_4$ (266.2) Ber. C 72.18 H 3.78 Gef. C 72.10 H 3.75

Chlorid: Farblose Kristalle aus Ligroin, Schmp. 153–155°.

$C_{16}H_9ClO_3$ (284.7) Ber. C 67.51 H 3.18 Cl 12.45 Gef. C 67.58 H 3.20 Cl 12.30

Methylester: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 180–181°.

$C_{17}H_{12}O_4$ (280.3) Ber. C 72.86 H 4.38 Gef. C 72.95 H 4.44

Äthylester: Farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 170–171°.

$C_{18}H_{14}O_4$ (294.3) Ber. C 73.46 H 4.79 Gef. C 73.50 H 4.80

2-Allyloxy-butyrophenon: 50 g *2-Hydroxy-butyrophenon*⁵⁾ in 500 ccm Aceton werden mit 50 g Kaliumcarbonat und dann tropfenweise unter gutem Rühren mit 41 g *Allylbromid* versetzt. Nach 8stdg. Kochen kühlt man ab, filtriert und destilliert das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit verd. Natronlauge gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Destillation des Rückstandes ergibt 55 g eines farblosen Öls mit angenehmem Geruch, Sdp.₂ 124°.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.3) Ber. C 76.42 H 7.89 Gef. C 76.31 H 7.64

2-Hydroxy-3-allyl-butyrophenon (4a): Man erhitzt 50 g *2-Allyloxy-butyrophenon* im Ölbad 30 Min. auf 260°. Blaßgelbes Öl (40 g), Sdp.₃ 123–125°.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.3) Ber. C 76.42 H 7.89 Gef. C 76.25 H 7.88

2-Hydroxy-3-propenyl-butyrophenon (4b): 20 g **4a** werden mit 40 g pulverisiertem, reinem *Ätzkali* und 20 ccm Wasser im 170°-Ölbad 8 Stdn. lang gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das abgeschiedene Produkt wird mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Bei Destillation des Rückstands gehen bei 120–122°/0.5 Torr 12 g farbloses Öl über.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.3) Ber. C 76.42 H 7.89 Gef. C 76.50 H 7.87

3-Äthyl-8-allyl-flavon (5a): 20 g **4a** werden mit 40 g *Benzoylchlorid* und 30 g *Natriumbenzoat* 8 Stdn. bei 180–190° gekocht. Man trägt alsdann den Kolbeninhalt in 10-proz. Natronlauge ein, saugt auf einem Filtertiegel ab und wäscht wiederholt mit 10-proz. Natronlauge und anschließend mit Wasser. Nach dem Trocknen kommen aus Hexan 18 g kristallines Produkt, Schmp. 93–95°.

$C_{20}H_{18}O_2$ (290.3) Ber. C 82.74 H 6.25 Gef. C 82.80 H 6.27

⁵⁾ C. E. Coulthard, J. Marshall und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] 1930, 280.

3-Äthyl-8-propenyl-flavon (**5b**) gewinnt man analog aus 12 g **4b**, 24 g *Benzoylchlorid* und 36 g *Natriumbenzoat*. Ausb. 6 g farbloses Produkt, Schmp. 123–125° (aus Ligroin).

$C_{20}H_{18}O_2$ (290.3) Ber. C 82.74 H 6.25 Gef. C 82.80 H 6.30

3-Äthyl-flavon-carbonsäure-(8) (**5c**)

a) Wie für Flavon-carbonsäure-(8) (**3c**) beschrieben, erhält man aus 9 g **5a**, 23 g *Kaliumpermanganat* und 9 g *Magnesiumnitrat-hexahydrat* 3 g **5c**, Schmp. 213–215° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{14}O_4$ (294.3) Ber. C 73.46 H 4.79 Gef. C 73.50 H 5.81

b) Aus 15 g **5b**, 23 g *Kaliumpermanganat* und 9 g *Magnesiumnitrat-hexahydrat* gewinnt man 7 g **5c**, Schmp. 213–215° (aus Äthanol).

Chlorid: Farblose Kristalle aus Ligroin, Schmp. 150–152°.

$C_{18}H_{13}ClO_3$ (312.7) Ber. C 69.13 H 4.19 Cl 11.34 Gef. C 69.23 H 4.20 Cl 11.22

Methylester: Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 133–135°.

$C_{19}H_{16}O_4$ (308.3) Ber. C 74.02 H 5.23 Gef. C 74.10 H 5.26

Äthylester: Farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 90–92°.

$C_{20}H_{18}O_4$ (322.3) Ber. C 74.53 H 5.63 Gef. C 74.37 H 5.58

[4/66]