

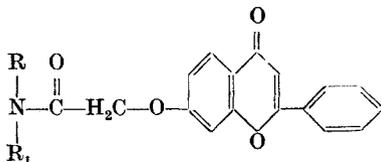
Synthese von Flavon-7-oxy-essigsäure-amiden

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese der noch nicht bekannten Flavon-7-oxy-essigsäure-amide beschrieben.

Flavonderivate haben in letzter Zeit als Herzmittel eine große Bedeutung erlangt. So sind Flavon-7-oxy-essigsäure-alkylester von P. DA RE und Mitarbeiter¹⁾²⁾ experimentell wie pharmakologisch sehr ausführlich untersucht worden³⁾⁴⁾⁵⁾. Diese Flavon-7-oxy-essigsäure-alkylester zeichnen sich durch geringe Toxizität und vorzügliche therapeutische Wirkung bei Angina pectoris aus. Der Anwendungsnachteil dieser Ester liegt jedoch darin, daß sie leicht hydrolytisch in die weniger aktive Flavon-7-oxy-essigsäure gespalten werden. Wir haben deswegen eine Reihe von Flavon-7-oxy-essigsäure-amiden⁶⁾ der nachfolgenden allgemeinen Konstitution aufgebaut:



R u. R₁ = H, Alkyle, Aryle oder Alkylamine

Zur Synthese dieser Flavon-7-oxy-essigsäure-amide gingen wir von verschiedenen Methoden aus:

Methode a). Das Natriumsalz von 7-Hydroflavon wurde mit geeigneten α -Halogenacetamiden in einem Lösungsmittel, wie Alkoholen oder auch Toluol und Benzol, zur Umsetzung gebracht. Die Ausbeuten betragen hier 60–80%.

¹⁾ Ann. Chimica (ital.) **49**, 1632 (1959). DBP. 1055544 und 1059916.

²⁾ CH. B. RAO, J. SUBRAMANYAM u. V. VENKATESWARLU, J. org. Chemistry **24**, 683 (1959).

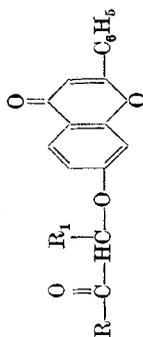
³⁾ P. DA RE, L. VERLICCHI u. J. Setnikar, J. Med. Pharmac. Chemistry **2**, 263 (1960).

⁴⁾ V. BÖHM u. W. LAMPRECHT, Ärztl. Forschung **13**, 543 (1959).

⁵⁾ K. BÖHM, Arzneimittelforschung **10**, 54, 139, 188, 468, 547 (1960).

⁶⁾ J. KLOSA, USA-Pat. 3002979.

Tabelle 1
Flavon-7-oxy-acet-alkyl-amide



Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	Smp. °C	Methode der Darstellung
XVI		H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	323,1	4,33	188-190	b
XVII	-N-C ₄ H ₉ (iso)	H	C ₁₁ H ₂₁ NO ₄	341,2	4,10	168-170	c
XVIII		H	C ₂₅ H ₂₉ NO ₄	347,3	3,52	102-104	b
XIX		H	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄	349,2	4,01	210-212	c
XX		H	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅	356,3	3,86	180-182	c + a
XXI		H	C ₂₆ H ₂₃ NO ₄		3,88	167-179	a + b
XXII		H	C ₂₅ H ₂₁ NO ₅	415,2	3,37	193-195	a + b + c

Tabelle 1 (Fortsetzung)

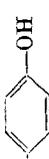
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp. °C	Methode der Darstellung
XXIII	$\begin{array}{c} \text{---HN---} \\ \\ \text{---} \end{array}$ 	H	C ₂₃ H ₁₇ NO ₅	387,1	3,61	3,70	208–205	a + b + c
XXIV	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \quad \quad \\ \text{O=C} \quad \quad \text{C---CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{N---CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	481,4	8,73	8,84	253–255	a + b
XXV	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆	383,1	3,65	3,70	148–150	c
XXVI	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C---C---OH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	H	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	367,2	3,81	3,88	164–166	c
XXVII	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C---CH}_2\text{---OH} \end{array}$	H	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅	353,2	3,96	4,02	244–246	c
XXVII _a	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \quad \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C---CH}_2\text{---OH} \end{array}$	H	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	367,3	3,81	3,85	220–222	c
XXVIII	$\text{---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$	H	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅	352,1	3,97	4,05	186–199	c
XXIX	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH---CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$	H	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅	352,1	3,97	3,92	184–186	c

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp. °C	Methode der Darstellung
XXX	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---NH---CH} \\ \\ \text{CH---OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	C ₂₈ H ₂₃ NO ₅	453,3	3,09	3,12	132–134	a + b
XXXI	$\text{---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_3$	H	C ₂₁ H ₂₀ NO ₅	366,2	3,85	3,92	125–127	c
XXXII	$\text{---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄	384,2	7,29	7,33	136–138 HCl 216–128	c
XXXIII	$\text{---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{---} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{---} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	H	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ JO ₄	526,4	5,31	5,37	223–225	
XXXIV	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_3\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	370,2	7,56	7,51	136–138 HCl 154–156	c + d
XXXV	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_3\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	H	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ JO ₄	515,4	5,43	5,61	163–165	
XXXVI	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_3\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄	398,3	7,03	7,15	113–115 HCl 210–212	c
XXXVII	$\text{---CH---(CH}_2\text{)}_2\text{---N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₄	356,2	7,83	7,79	120–122	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	Smp. °C	Methode der Darstellung
XXXVIII	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_7 \text{ (n)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--NH--(CH}_2\text{)}_2\text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (n)} \end{array}$	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	412,3	6,79	98–100	c
XXXIX	$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \text{ (n)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--NH--(CH}_2\text{)}_2\text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_9 \text{ (n)} \end{array}$	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄	440,2	6,36	93–95	c
XL	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN--(CH}_2\text{)}_3\text{--NH} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	H	C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₄	423,3	6,61	83–85 HCl 236–238	c
XLI	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	–CH ₃	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	365,3	3,83	224–226	a + b
XLII	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (n)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (n)} \end{array}$	–CH ₃	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄	393,3	3,56	226–228	a + b
XLIII	–NH ₂	–C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₄ NO ₄	368,2	3,80	256–258	a + b
XLIV	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	–C ₆ H ₅	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	420,3	3,33	196–198	a + b
XLV	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{--CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{--N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{--CH}_2 \end{array}$	–C ₆ H ₅	C ₂₇ H ₁₆ NO ₄	434,3	3,22	216–218	a + b

Methode b). 7-Hydroxyflavon wurde in wasserfreiem Aceton bei Gegenwart von 2 Mol wasserfreiem Kaliumcarbonat mit α -Halogenacetamiden mehrere Stunden gekocht, wobei sich die Flavon-7-oxyacetamide in Ausbeuten von 70–85% bildeten. Die Reinheit derselben war außerordentlich gut. Diese Methode gestattete es vor allem, bequem und mit einem geringen Arbeitseinsatz zu Flavon-7-oxyacetamiden zu gelangen.

Methode c). Flavon-7-oxy-essigsäure-alkylester wurden mit primären und sekundären Basen sowie Alkylendiaminen einige Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei sich die Amide bildeten, jedoch einige Amine, wie Diäthylamin und vor allem solche, die schwer wasserfrei zu erhalten sind, z. B. Diäthylamin, ergaben nicht die gewünschten Amide, sondern es bildete sich unter Verseifung der Ester das Salz zwischen Flavon-7-oxy-essigsäure und Diäthylamin, welches durch verdünnte Salzsäure zerlegt werden kann.

Methode d). Flavon-7-essigsäure-alkylester wurden in Flavon-7-oxy-essigsäure hydrolysiert, diese mit Thionylchlorid in das Chlorid überführt und letzteres mit Basen zu Amidien umgesetzt.

Die Methoden c und d verlangen mehrere Zwischenstufen, sind also gegenüber den Methoden a und b ziemlich umständlich.

Im experimentellen Teil ist beschrieben, nach welchen Methoden die einzelnen Amide am vorteilhaftesten zugänglich sind. Für die Synthese der beschriebenen Amide wurden stets alle vier Methoden angewandt.

Die pharmakologische Prüfung der Substanzen hat ergeben, daß diese zum Teil eine bessere herzaktive Wirkung bei erheblich geringerer Toxizität als die entsprechenden Flavon-7-oxy-alkylester entfalten.

Beschreibung der Versuche

Natriumsalz des 7-Hydroxyflavon (I)

7-Hydroxyflavon wurde nach J. H. LOOKER u. W. W. HANNEMAN⁷⁾ hergestellt. Das Natriumsalz des 7-Hydroxyflavon stellten wir wie folgt dar:

2,3 g Natrium wurde in 150 ml Methanol gelöst. In diese Lösung wurden 23,8 g 7-Hydroxyflavon gut getrocknet und gepulvert in der Weise eingetragen, daß sich stets alles löste. Gegen Beendigung der Zugabe von 7-Hydroxyflavon blieb eine Suspension bestehen. Nun wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Die tiefbraune Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der braune Rückstand wurde mit 100 ml Aceton verrührt, wobei sich ein dicker, kanariengelber Kristallbrei bildete. Es wurde abgesaugt, dreimal mit je 50 ml wasserfreiem Aceton nachgewaschen und das Salz zwei Stunden bei 50–70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute etwa 22 g.

Dieses Salz wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen verwendet.

⁷⁾ J. H. LOOKER u. W. W. HANNEMAN, J. org. Chemistry **22**, 1237 (1957).

Flavon-7-oxy-essigsäure-äthylester (II)

25 g I wurden in 150 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Die Suspension wurde unter Rühren auf 80–90 °C unter Rückfluß erhitzt. Nun wurden innerhalb von 60–90 Minuten 28 g α -Brom-essigsäureäthylester zugetropft. Das gelbe Natriumsalz verschwand und es bildete sich eine dunkle Masse. Nun wurde noch eine Stunde unter Rühren zum Sieden erhitzt und erkalten gelassen, wobei sich eine dunkle schmierige Masse absetzte, während die darüberstehende Toluolschicht wasserhell war. Toluol wurde dekantiert und mit dem doppelten Volumen Petroläther versetzt. Flavon-7-oxy-essigsäure-äthylester schied sich in farblosen Kristallen ab. Smp. 122–124 °C. Analog dargestellt wurden folgende Ester:

Flavon-7-oxy-essigsäure-methylester (III)

Smp. 133–135 °C.

Flavon-7-oxy-essigsäure-n-propylester (IV)

Smp. 166–168 °C.

Flavon-7-oxy-essigsäure-n-butylester (V)

Smp. 98–100 °C.

Die Ester II bis V sind bereits¹⁾ aus 7-Hydroxyflavon und den entsprechenden Hydroxy-essigsäure-alkylestern in wasserfreiem Aceton bei Gegenwart von Alkalicarbonaten synthetisiert worden. Diese Methode ergibt jedoch in diesem Falle stets gefärbte Produkte. Die Entfärbung dieser farbigen Verunreinigungen ist schwierig und verlangt mehrfache Umkristallisationen. Die vorliegende, von uns beschriebene Methode ergibt farblose Ester.

Noch nicht beschrieben sind:

Flavon-7-oxy-essigsäure-benzylester (VI)

Aus I und α -Bromessigsäure-benzylester: Smp. 117–119 °C, Ausbeute 60%.

$C_{21}H_{18}O_5$ (386,2) ber.: C 74,61; H 4,66;
gef.: C 74,53; H 4,60.

Flavon-7-oxy-(α -phenyl)-essigsäure-n-propanolester (VII)

Aus I und α -Phenyl- α -brom-essigsäure-propanolester: Smp. 118–120 °C, Ausbeute 65%.

$C_{26}H_{22}O_5$ (414,3) ber.: C 75,36; H 4,85;
gef.: C 75,54; H 5,03.

Flavon-7-oxy-(n)-buttersäure-äthylester (VIII)

Aus I und α -Brombuttersäure-äthylester: Smp. 102–104 °C, farblose Nadeln.

$C_{21}H_{20}O_5$ (352,3) ber.: C 71,59; H 5,69;
gef.: C 71,64; H 5,71.

Flavon-7-oxy-propionsäure-äthylester (IX)

Aus I und α -Brompropion-säure-äthylester: Smp. 140–142 °C, farblose Kristalle.

$C_{20}H_{18}O_5$ (338,2) ber.: C 71,00; H 5,32;
gef.: C 72,23; H 5,37.

Ausbeuten von VIII und IX waren 60–65%.

Flavon-7-oxy-essigsäure (X)

10 g II werden in 70 ml einer 60proz. alkoholischen wäßrigen Lösung, welche 10% Natronlauge enthält, 30 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, dann wird alles im Vakuum eingedampft, Rückstand in Wasser aufgenommen, filtriert und angesäuert, dicker, farbloser Kristallbrei, der aus Dimethylformamid umkristallisiert wird. Smp. 256–258°C.

$C_{17}H_{12}O_5$ (296,1) ber.: C 68,95; H 4,05;
gef.: C 69,00; H 4,23.

II läßt sich auch durch mehrstündiges Kochen mit 25–30proz. Schwefelsäure zu X hydrolysieren.

IX läßt sich durch Kochen mit Alkoholen, wie Methanol, Äthanol und Propanol bei Gegenwart von katalytisch wirkenden Mengen konz. Schwefelsäure zu II–V verestern.

Flavon-7-oxy-essigsäurechlorid (XI)

20 g X wurden mit 40 ml Thionylchlorid portionsweise versetzt und zwei Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde überflüssiges Thionylchlorid im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wenig Benzol verrieben, mit Petroläther versetzt und abgesaugt, kann aus heißem, wasserfreiem Toluol umkristallisiert werden. Ausbeute 70%. Smp.: 254–256°C.

$C_{17}H_{11}ClO_4$ (319,3) ber.: C 63,95; H 3,45; Cl 11,15;
gef.: C 64,03; H 3,51; Cl 11,23.

Durch Erwärmen von XI mit Methanol, Äthanol, Propanol konnten ebenso die vorher beschriebenen Ester erhalten werden.

Flavon-7-oxy-essigsäure-alkylamide (XII)

Methode a). Flavon-7-oxy-acetamid. 2,5 g I und 1 g Chloracetamid wurden in 50 ml Toluol 3–5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach 1 Stunde Kochen wurde die gelbe Suspension farblos und im Verlauf des weiteren Kochens bildete sich ein dicker Kristallbrei. Nach Beendigung der Kochzeit wurde erkalten gelassen, Toluol abgesaugt, der Kristallbrei getrocknet und sodann mit etwa 50 ml Wasser aufgeköcht, es wurde abgesaugt und die Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 243–245°C. Ausbeute 80%.

$C_{17}H_{13}NO_4$ (295,2) ber.: C 69,15; H 4,40; N 4,74;
gef.: C 69,24; H 4,38; N 4,92.

An Stelle von Toluol läßt sich die Umsetzung auch in Alkoholen, wie Methanol, ausführen.

Flavon-7-oxy-acet-diäthylamid (XIII)

Methode b). 2,3 g 7-Hydroxyflavon, 1,5 g α -Chlor-acet-diäthylamid und 2,8 g wasserfreies gepulvertes Kalicarbonat wurden unter Rühren in wasserfreiem Aceton 10–20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es wurde heiß filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrührt und die Kristalle abgesaugt; aus Alkohol Smp. 126°C bis 128°C. Ausbeute 65%.

$C_{21}H_{21}NO_4$ (351,2) ber.: N 3,98%; gef.: N 4,01%.

Flavon-7-oxy-acet- β -äthanolamid (XIV)

Methode c). 3,2 g Flavon-7-oxy-essigsäureäthylester werden in 40 ml absolutem Äthanol mit 2 ml β -Aminoäthanol unter Rückfluß gekocht. Es löste sich alles auf. Nach 30 Minuten Kochen begannen sich schöne, farblose, lange Nadeln abzuscheiden. Die Umsetzung war nach einer Stunde Kochen beendet. Ausbeute 90%. Smp. 208–210 °C, läßt sich aus viel heißem Wasser oder siedendem Alkohol umkristallisieren.

$C_{19}H_{17}NO_5$ (339,3) ber.: C 67,10; H 5,01; N 4,10;
gef.: C 67,28; H 5,08; N 4,31.

Flavon-7-oxy-acet-piperidid (XV)

Methode d). In eine Lösung von 1,6 g Piperidin in 10 ml abdestilliertem Benzol wurden portionsweise 3,2 g IX eingetragen. Die Temperatur stieg auf 30–40 °C. Es schied sich ein Kristallbrei aus. Nach 20 Minuten langem Stehen wurde noch 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, nach Erkalten wurde Kristallbrei abgesaugt, zuerst mit Äther und Benzol gewaschen, dann zur Entfernung des Piperidinhydrochlorids mit Wasser. Der Kristallbrei wurde getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 198–200 °C. Ausbeute 68%.

$C_{22}H_{21}NO_4$ (363,3) ber.: C 72,53; H 5,78; N 3,84;
gef.: C 72,31; H 5,72; N 3,50.

Analog wurden die neuen Amide in Tab. 1 dargestellt.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privat-Labor.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Juni 1962.