

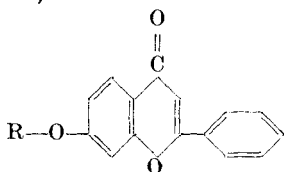
Synthese von Äthern des 7-Hydroxyflavon

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von verschiedenen Äthern durch Umsatz der Alkalisalze von 7-Hydroxyflavon mit Alkyl-, Arylalkyl-, Alkanol- und Dialkylaminoalkylhalogeniden beschrieben.

Äther des 7-Hydroxyflavon sind bisher nur einige wenige beschrieben worden¹⁾²⁾. Bei dem allgemeinen großen biologischen Interesse der verschiedenen Flavonderivate³⁾ haben wir eine Reihe neuer Äther synthetisiert (I–XL):



R = Alkyl, Alkylaryl, Dialkylaminoalkyl usw.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte auf mehreren Wegen:

a) Die Alkalisalze, Natrium- oder Kaliumsalze des 7-Hydroxyflavon wurden mit Alkylhalogeniden einige Stunden gekocht, wobei nach Filtration des Reaktionsgutes die neuen Äther gewöhnlich sofort kristallisierten.

b) 7-Hydroxyflavon wurde mit Alkylhalogeniden bei Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton mehrere Stunden gekocht.

Als Halogenide verwendeten wir solche der aliphatischen Reihe von Äthylbromid über Propylbromid bis Octylbromid (II–XI), Arylalkylhalogenide, wie Benzylbromid (XIV), β -Bromäthylbenzol XV), p-Nitrobenzylchlorid (XVI), von Alkanolhalogeniden, β -Chloräthanol (XVIII), 3-Chlorpropanol (XIX), 4-Chlorbutanol (XX), schließlich Halogenketone, wie ω -Bromacetophenon (XXI) und ihre in p-Stellung substituierten Derivate, wie

¹⁾ Vgl. J. KLOSA, J. prakt. Chemie **19**, 123 (1963).

²⁾ DBP 1055 544 und 1059 916.

³⁾ K. BÖHM, Arzneimittelforschung **10**, 54, 139, 188, 468, 547 (1960).

entsprechend p-Nitro- ω -bromacetophenon (XXIII), p-Methoxy- ω -bromacetophenon (XXIV) und Bromaceton (XXI). Mit allen diesen Ketonen waren die Ausbeuten (XXI–XXIV) jedoch gering und nicht höher als 40%, dagegen waren die Ausbeuten (I–XX) nach beiden oben genannten Methoden bei Verwendung von Alkylhalogeniden über 80%. Die entsprechenden Jodalkyle setzten sich erfahrungsgemäß besser und schneller um als die entsprechenden Bromalkyle, und diese wiederum besser als die Chloralkyle. Es ist bemerkenswert, daß auch 8-Chlorcoffein sowie entsprechende Derivate, wie auch Theophyllinderivate mit 7-Hydroxyflavon die erwarteten Äther (XXV–XXVIII) ergaben. Damit sind erstmalig Flavone mit Xanthen kondensiert, also Naturstoffe in neuartige Verbindungen überführt worden. Auch hier waren die Ausbeuten gut.

In 7-(β -Oxyäthoxy)-flavon (XVIII) ließ sich die Hydroxygruppe mit Thionylchlorid durch Chlor ersetzen, so daß 7-(β -Chloräthoxy)-flavon (XXXI) erhalten wurde. Dieses Chlor konnte durch Umsatz mit verschiedenen Basen in 8-(β -Dialkylamino-äthoxy)-flavone (XXXII–XL) überführt werden, von denen einige, wie das „Perflavon“ inzwischen therapeutisch als Arzneimittel bei verschiedenen Herzerkrankungen eingeführt worden sind⁴⁾

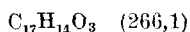
Die pharmakologische Prüfung der Äther des 7-Hydroxyflavon hat ergeben, daß den Äthern I–XL eine sehr geringe Toxizität zukommt. Sie zeichnen sich durch eine coronarerweiternde Wirkung aus.

Beschreibung der Versuche

7-(β -Äthoxy)-flavon (I)

a) 13 g Natriumsalz des 7-Hydroxyflavon wurden mit 6 g (etwas Überschuß) Äthylbromid in 50 ml 96 proz. Isopropanol 8–10 Stunden unter Rückfluß gekocht, sodann wurde heiß filtriert; aus dem Filtrat schieden sich derbe, ockergelbe Kristalle aus. Diese wurden abfiltriert, Mutterlauge auf die Hälfte eingedampft und wieder kristallisieren gelassen. Gesamtausbeute 15 g, aus Methanol umkristallisiert; Smp.: 138/140°C.

b) 23,8 g 7-Hydroxyflavon wurden in 200 ml wasserfreiem Aceton suspendiert, dazu wurden 15 g Äthylbromid zugefügt und dann 16 g wasserfreies Kaliumcarbonat. Es wurde 20 Stunden unter Rühren unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert, Filtrat auf dem Wasserbade auf die Hälfte abdestilliert; es schied sich I kristallin ab. Ausbeute 90%. Smp.: 138–140°C.



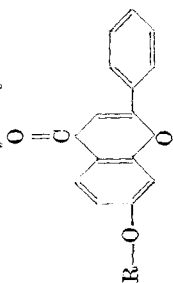
ber.: C 76,69; H 5,26;

gef.: C 76,71; H 5,21.

Analog wurden die weiter beschriebenen Verbindungen in Tab. 1 dargestellt.

⁴⁾ E. SZIRMAT, Hippokrates **32**, 491 (1961).

Tabelle 1
Äther der Hydroxyflavon



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %				Smp. °C	Bemerkungen
				Ber. C	Ber. H	Gef. C	H		
II.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$	280,1	77,14	5,71	77,30	5,65	140/42	zeisiggelbe Nadeln
III.	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$	280,1	77,14	5,71	77,18	5,77	133/35	zarte, gelbe Nadeln
IV.	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$	294,2	77,55	6,12	77,64	6,08	108/10	gelbe Kugeln
V.	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$	294,2	77,55	6,12	77,48	6,15	188/90	gelbe Nadeln
VI.	$-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$	294,2	77,55	6,12	77,50	6,23	236/38	ockergelbe Nadeln
VII.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$	308,2	77,92	6,49	78,03	6,53	111/13	strohgelbe Nadeln
VIII.	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$	322,2	78,26	6,83	78,11	6,74	103/05	gelbe Prismen
IX.	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$	336,2	78,57	7,11	78,20	7,08	72/74	gelbe Nadeln
X.	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$	350,3	78,86	7,43	78,73	7,48	78/80	schwarzgelbe Prismen

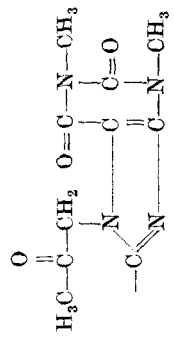
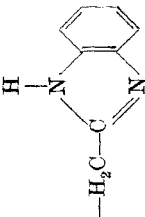
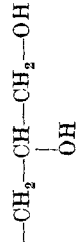
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mod.-Gew.	Analyse in %				Smp. °C	Bemerkungen
				Ber.		Gef.			
			C	H	C	H			
XI.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ (\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$	350,3	78,86	7,43	78,95	7,48	220/22	schwachgelbe Prismen
XII.	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$	287,1	77,60	5,04	77,75	5,00	96/98	derbe, gelbe Kristalle
XIII.	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$	276,1	78,26	4,35	78,10	4,21	194/96	gelbe Prismen
XIV.	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3$	316,2	79,43	5,06	79,41	5,02	176/78	strohgelbes Kristallmehl
XV.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$	330,2	80,00	5,46	80,13	5,49	153/55	strohgelbe Nadeln
XVI.	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2(\text{p})$	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	365,2	69,04	4,11	70,13	4,13	178/80	ockergelbes Kristallmehl
XVII.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_3$	404,3	83,16	4,95	83,31	5,03	233/37	ockergelbe Nadeln
XVIII.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}^*$	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$	292,1	72,34	4,96	72,20	4,78	158/60	schwachgelbe Nadeln
XIX.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$	296,1	72,97	5,40	73,00	5,51	58/60	gelbe Nadeln
XX.	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$	310,1	74,55	5,80	73,41	5,53	228/30	ockergelbe Nadeln
XXI.	$-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$ $\quad \quad \quad \parallel$ $\quad \quad \quad \text{O}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$	294,1	73,81	4,76	73,92	4,71	158/60	braune Nadeln

Tabelle 1 (Fortsetzung)

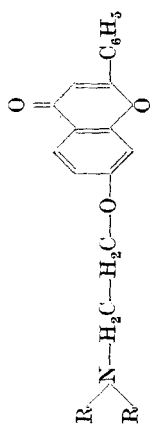
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %				Smp. °C	Bemerkungen
				Ber. C	H	Gef. C	H		
XXII.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---C---C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_4$	356,2	77,52	4,49	77,35	4,41	170/72	farblose Nadeln
XXIII.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---C---C}_6\text{H}_4\text{---NO}_2\text{(p)} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_6$	401,2	68,82	3,74	69,01	3,67	208/10	rotbraunes Pulver
XXIV.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---C---C}_6\text{H}_4\text{---O---CH}_3\text{(p)} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_5$	386,1	74,61	4,66	74,78	4,71	172/74	orange Nadeln
XXV.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} = \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{C} = \text{O} \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$	430,1	64,18	4,18	64,23	4,33	168/70	farblose Nadeln
XXVI.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} = \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{C} = \text{O} \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$	460,2	65,21	5,21	65,40	5,28	198/200	gelbliche Nadeln
XXVII.	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH}_2 \quad \text{O} = \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{C} = \text{O} \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---C} \quad \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$	443,2	65,01	4,29	65,21	4,17	254/47	farbloses Pulver

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %			Smp. °C	Bemerkungen
				Ber.	Gef.	H		
				C	H	C	H	
XXVIII.		$C_{23}H_{20}N_4O_6$	472,2	63,55	4,23	63,41	4,28	162/64 gelbe Prismen
XXIX.		$C_{23}H_{16}N_2O_3$	368,1	75,00	4,34	75,13	4,27	188/90 gelbe Nadeln
XXX.		$C_{18}H_{16}O_3$	312,1	69,23	5,12	69,40	5,07	bei 85/ 85 ge- sintert ge- schmol- zen bei 174/76 gelbe Nadeln

* konnte auch erhalten werden durch Kochen des Natriumsalzes des 7-Hydroxyflavon oder auch Erhitzen des 7-Hydroxyflavon mit Äthylencarbonat: 7,5 g Natriumsalz des Hydroxyflavon wurden mit 3 g Äthylencarbonat in 25 ml Toluol 3–5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis die Kohlendioxidentwicklung nachgelassen hat. Die gelbe Farbe des Natriumsalzes ging in eine ockergelbe Masse über. Es wurde dekantiert, wobei sofort Kristallisation einsetzte, farblose Nadeln, Smp.: 158/160 °C, aus Alkohol, Smp.: 158/160 °C, Ausbeute 6 g. Wurde 7-Hydroxyflavon allein für die Umsetzung verwendet, so war der Zusatz von 1 Mol Kalicarbonat zweckmäßig.

Tabelle 2



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Smp. °C	
				Gef. N	Gef. N	freie Base	Hydrochlorid
XXXIII.	CH ₃	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	307,1	4,56	4,59	115/117	218/220
XXXIV.	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	335,1	4,17	4,03	76/78	188/190
XXXV.	C ₃ H ₇ (n)	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	363,1	3,85	3,91	82/84	176/178
XXXVI.	C ₄ H ₉ (n)	C ₂₅ H ₂₉ NO ₃	391,2	3,58	3,64	70/72	170/172
XXXVII.	Piperidin	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	349,1	4,01	3,97	132/134	248/250
XXXVIII.	Morpholin	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄	351,1	3,99	4,06	154/156	250/252
IXL.		C ₂₈ H ₃₄ NO ₄	488,2	3,19	3,31	82/84	148/150
XL.		C ₂₁ H ₂₃ NO ₅	369,1	3,97	3,82	86/88	

7-(β -Chloräthoxy)-flavon (XXXI)

60 g XVIII wurden in 200 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. Nun wurden 70 ml Thionylchlorid zugefügt und alles zwei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten gelbe Nadeln, es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Smp.: 152–154 °C, Ausbeute 68 g. Durch Lösen in Äthanol und Zusatz von Wasser kann umkristallisiert werden. Kristallisiert mit 1 Mol Wasser. Smp.: 130–132 °C, durch Trocknen bei 80–90 °C wird Substanz wasserfrei.

$C_{17}H_{13}ClO_3$ (300,6) ber.: C 68,00; H 4,33; Cl 11,83;
gef.: C 67,93; H 4,19; Cl 12,00.

7-(β -Phenylisopropylamino-äthoxy)-flavon (XXXII)

9 g 7-(β -Chloräthoxy)-flavon wurden mit 2,6 g (\sim 3 ml) D,L-Phenyl-isopropylamin zwei Stunden auf 120–130 °C direkt erhitzt. Die Suspension ging mit roter Farbe in Lösung. Nach Stehen über Nacht wurde die rote zähe Masse mit Alkohol aufgekocht, filtriert und mit Wasser versetzt; es schied sich zunächst ein Öl ab, welches nach Reiben mit einem Glasstabe kristallisierte; Smp.: 76–78 °C, nochmals aus Alkohol und Wasser umkristallisiert; Smp.: 80–82 °C.

$C_{26}H_{25}O_3N$ (399,2) ber.: C 78,18; H 6,26; N 3,51;
gef.: C 78,02; H 6,38; N 3,64.

Durch Verwendung von Dimethylamin und anderen primären und sekundären Basen konnten auf analogem Wege die in Tab. 2 beschriebenen Verbindungen erhalten werden, von denen einige in Form der Hydrochloride bereits bekannt waren⁵⁾.

⁵⁾ E. KOHLSTAEDT u. K. H. KLINGLER, DBP 1054091.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Labor.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. April 1963.