



303524

3 03 524

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

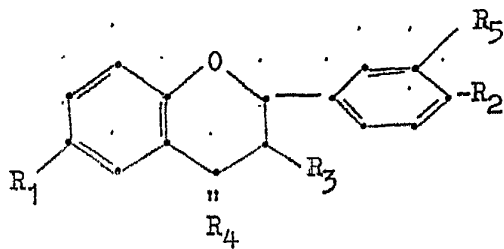
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FLAVANOIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK, A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de flavanoides sustituidos de la fórmula I

5.





303504

- en la que
5. R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significan OH, alcoxi eventualmente sustituido con 1-10 átomos de carbono, tetrahidropiranyl-(2)-oxi, aciloxi con 1 - 6 átomos de carbono, NO_2 , NH_2 , NH_2 alquilado con, en total, 1-8 átomos de carbono o acilamino con 2-6 átomos de carbono,
10. R_3 significa H, OH, alquilo o alcoxi con 1-3 átomos de carbono, NH_2 o Hal,
- R_4 significa O ó H, OH ó H,H ó H, NH_2 ,
- R_5 significa H ó R_1 ,
- Hal significa Cl, Br ó J,
15. R_2 y R_5 significan juntas, asimismo, metilenodioxi, etilenodioxi o propilenodioxi y en donde puede estar presente adicionalmente un doble enlace en posición 2,3,
- pero donde
20. en caso de que $R_3 = H$ y $R_4 = O$ y no éste presente ningún doble enlace en posición 2,3, entonces R_5 solamente significa CH_3O , cuando no significan simultáneamente R_1 , CH_3O y R_2 CH_3O ó CH_3OCH_2O ó bien R_1 NH_2 y R_2 OH, CH_3O ó $C_6H_5CH_2O$ ó bien R_1 OH y R_2 CH_3O , entonces R_2 y R_5 solamente significan juntas metilenodioxi, cuando no significa simultáneamente
25. R_1 CH ó NE_2 , entonces R_5 solamente significa H, cuan-



303594

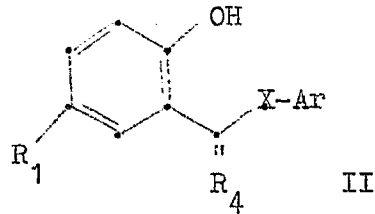
- do no significan simultáneamente R_1 CH_3O ó NH_2 y R_2 CH_3O , y en donde además, en caso de que $R_4 = \text{O}$ éste presente un doble enlace en posición 2,3, entonces R_5 solamente significa CH_3O , cuando no significan simultáneamente R_1 NO_2 , R_2 CH_3O y R_3 H ó OH , entonces R_5 solamente significa H , cuando no significan simultáneamente R_1 y R_2 los dos OH ó los dos CH_3O y R_3 significa H ó OH o bien significan R_1 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, R_2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ó CH_3O y R_3 H ó bien R_1 y R_3 OH y R_2 CH_3O , así como a las sales de adición de ácido y derivados de amonio cuaternarios de estos compuestos.
- 5.
- 10.

- Los nuevos flavanoides poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Sobre todo muestran una acción reductora del nivel de colessterina, que hasta ahora no se había observado en los flavanoides. Además tras sustitución presentan acciones estrógenas, de estimulación ovárica, antiespasmódicas y/o cardioactivas.
- 15.

- El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de flavanoides de la fórmula I, que se caracteriza porque se trata con agentes ciclizantes, un compuesto, eventualmente producido in situ, de la fórmula II
- 20.

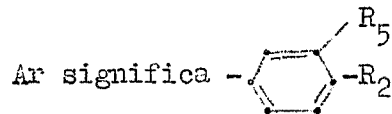


303524



5.

en la que



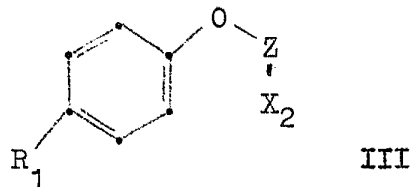
X significa $-\text{CR}_3=\text{CX}_1-$, $-\text{CHR}_3-\text{CHX}_1-$ ó $-\text{CH}-\text{CH}-$, y
 X_1 significa H, OH, Hal o amino,

10.

R_1 , R_5 y Hal, tienen la significación indicada y
 también pueden estar presentes grupos hidroxil
 fenólicos en forma bloqueada,

o un compuesto de la fórmula III

15.



20.

en la que

Z significa $-\text{CHR}_3-\text{CHAr}-$ ó $-\text{CR}_3=\text{CAr}-$,

X_2 significa COOH, COHal, CH_2OH ó CH_2Hal

Ar, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y Hal tienen la significación
 indicada,

25.



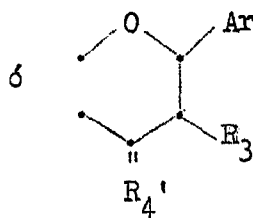
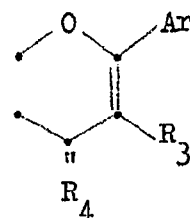
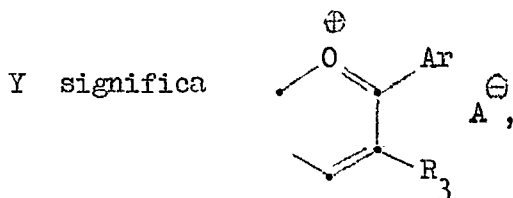
303524

o porque se trata con agentes reductores, un compuesto de la fórmula IV



IV

en la que



R₄' significa O ó H,OH, y

A⁻ significa un anión de un ácido fuerte,

Ar y R₁ a R₅ tienen la significación indicada,

y en donde también pueden estar presentes grupos

20. hidroxifenólicos en forma bloqueada,

y/o porque eventualmente se introduce un doble enlace en posi-

ción 2,3, en un compuesto de la fórmula I mediante tratamiento

con agentes deshidrogenantes y/o en un compuesto de la fórmula

I se transforma uno o varios de los sustituyentes R₁ a R₅ en

25. otros sustituyentes R₁ a R₅, de tal forma que se liberan los

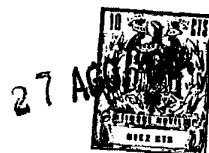


3032

- grupos hidroxil y/o amino bloqueados mediante tratamiento con agentes hidrolizantes y/o hidrógenolizantes, o se alquila o acila grupos hidroxil y/o amino libres mediante tratamiento con agentes de alquilación o acilación, o se reduce grupos
5. nitro a grupos amino o se transforma un grupo ceto en posición 4 en un grupo amino mediante oximación y a continuación reducción, o un grupo de ácido carboxílico o de éster alquílico de ácido carboxílico se transforma mediante tratamiento con agentes que aminan, eventualmente en varias fases, en un
 10. grupo de amida de ácido carboxílico o se introduce en posición 3, un átomo de halógeno o un grupo hidroxil, alquilo o amino mediante tratamiento con agentes de halogenación, de oxidación, de alquilación o que aminan y/o porque eventualmente se transforman compuestos de la fórmula I, mediante tratamiento con
 15. ácidos o bien agentes de alquilación, en sus sales de adición de ácido o bien compuestos de amonio cuaternarios tolerables fisiológicamente.

Como grupos alcoxi en los radicales R_1 , R_2 , y/o R_5 pueden entrar en consideración por ejemplo los siguientes:

20. metoxi,
- etoxi,
- propoxi,
- isopropoxi,
25. butoxi,



303524

- isobutoxi,
- butoxi secundario,
- tercibutoxi,
- amiloxi,
- 5. isoamiloxi,
- hexiloxi,
- isohexiloxi,
- heptiloxi,
- octiloxi,
- 10. noniloxi,
- deciloxi, pero también
- aliloxi,
- benciloxi,
- ciclopentiloxi,
- 15. ciclohexiloxi;
- además los grupos susodichos con, suplementariamente, sustituyentes básicos, ácidos o neutros, en donde pueden entrar en consideración, como sustituyentes, de preferencia, los siguientes:
- 20. amino;
- amino alquilado, como
- dimetilamino,
- dietilamino,
- pirrolidino,
- 25. piperidino,



303524

- morfolino;
- carboxi;
- carbalcoxi, como
- carbometoxi,
- 5. carboetoxi,
- ciano;
- carboxamido;
- dialquilcarboxamido, como
- dimetilcarboxamido o
- 10. dietilcarboxamido,
- Según esto son bien adecuados grupos como
- 2-dimetilaminoetoxi,
- 2-dietilaminoetoxi,
- 2-pirrolidinoetoxi,
- 15. 2-piperidinoetoxi,
- 2-morfolinoetoxi,
- 3-dimetilaminopropoxi,
- 3-dietilaminopropoxi,
- carboximetoxi,
- 20. carbalcoximetoxi, como
- carbometoximetoxi,
- carboetoximetoxi,
- carbopropoximetoxi,
- 2-carboxietoxi,
- 25. 3-carboxipropoxi,



303524

- 4-carboxibutoxi,
- cianometoxi,
- 2-cianoetoxi,
- carboxamidometoxi,
- 5. mono- y dialquilcarboxamidometoxi con en total 2 - 7 átomos de carbono, como
 - dimetilcarboxamidometoxi,
 - diethylcarboxamidometoxi,
 - pirrolidinocarbonilmetoxi,
 - 10. piperidinocarbonilmetoxi,
 - morfolinocarbonilmetoxi,
 - (2-hidroxiethylamino)-carbonilmetoxi,
 - 2-carboxiamidoetoxi,
 - 2-(dimetilcarboxiamido)-etoxi,
- 15. En los radicales citados también pueden estar presentes adicionalmente enlaces dobles.

En caso de que R_1 , R_2 y/o R_5 signifiquen grupos aciloxi o acilamino, pueden entrar en consideración como radicales acilo, aquellos que se derivan de ácidos
- 20. carboxílicos con hasta 6 átomos de carbono, de preferencia formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, caproilo, isocaproilo. En caso de que R_1 y/o R_2 signifiquen grupos amino, estos pueden ser mono- o dialquilados, con lo cual los radicales alquilo
- 25. pueden poseer en un grupo amino, en total hasta 8 átomos



- de carbono; pueden estar presentes de preferencia grupos metilo, etilo, n-propilo,
5. isopropilo, n-butilo, isobutilo, amilo, hexilo,
 10. dimetilo, dietilo, di-n-propilo, diisopropilo, di-n-butilo y/o
 15. diisobutilamino.

Los radicales alquilo también pueden formar junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, por ejemplo un anillo piperidínico o pirrolidínico.

- Como grupos alquilo en el radical R_3 pueden entrar
20. en consideración, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, como grupos alcoxi, metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

El radical R_1 puede significar, especialmente el grupo $R_7-CO-CHR_6-O-$, en donde R_6 significa H o alquilo inferior, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, tercibutilo, n-amilo o isoamilo



303524

5. y R_7 significa OH, alcoxi inferior, como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi-isobutoxi, butoxi secundario, terciobutoxi, n-amiloxi, isocamiloxi, n-hexiloxi, NH_2 o amino alquilado, como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, amilamino, hexilamino, heptilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, 2-hidroxi-etilamino, pirrolidino, piperidino o morfolino.

10. Los compuestos de la fórmula IV abarcan, especialmente sales de flavilio, Δ^2 - y Δ^3 -flavenos, flavanoles, flavanonas, flavonas o flavonoles, que pueden estar sustituidos como se ha indicado. Las sales de flavilio pueden contener aniones de cualquier ácido fuerte; las sales de flavilio pueden presentar, por ejemplo como cloruros, bromuros, y yoduros, perchloratos, tetracloroferratos(III) o bisulfatos.

15. Los derivados de flavano de la fórmula I son obtenibles mediante ciclización de los compuestos de la fórmula II

20. Como compuestos de la fórmula II pueden entrar en consideración, sobre todo los calconas ($R_4 = O$, $X = -CH=CH-$ y $-C(CH_3)=CH-$), además sus dihaluros, especialmente los dibromuros, halohidrinas o epóxidos. Pero también son bien adecuados para la ciclización compuestos de la fórmula II, en los que R_4 significa H,H.

25. Los compuestos de la fórmula II puede ciclizarse para llegar a los derivados de flavano de la fórmula I, sobre todo



- mediante la acción de catalizadores básicos o ácidos. Se utilizan, de preferencia, como catalizadores, álcalis, como hidróxido sódico o potásico, amida sódica, hidruro sódico, sales de reacción básica, como acetato sódico o potásico, car-
5. bonato sódico o potásico, soluciones tampón, por ejemplo las de ácido cítrico u fosfato bisódico o de fosfato ácido de sodio o de potasio y bórax o de ácido bórico, hidróxido sódico y cloruro potásico, bases orgánicas, como piperidina, piridina, tetrametilguanidina, hidróxido de benciltrimetilammonio, ácidos
 10. minerales, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico; ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido toluolsulfónico o ácido canfosulfónico, ácidos Lewis, como cloruro de aluminio, cloruro de cinc o tetracloruro estánnico.
 15. La ciclización puede efectuarse adicionalmente en presencia de un disolvente inerte, como metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, tetralina, benceno, toluol, eventualmente también en mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. También es posible
 20. utilizar como disolvente, un exceso del agente de ciclización. La ciclización se realiza a temperatura ambiente y puede acelerarse mediante calentado, eventualmente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. El tiempo de reacción importa desde algunos minutos a algunos días.
 25. Las calconas se obtienen, de preferencia, mediante



condensación de una 2-hidroxiacetofenona o bien 2-hidroxipro-
piofenona sustituida en posición 5, con un benzaldehido p-sus-
tituido (o bien 3,4-disustituido) o también de un fenol p-sus-
tituido y un derivado de ácido cinámico p- (o bien 3,4-di-)

5. sustituido en presencia de cloruro de aluminio. No es neces-
ario aislar la calcona utilizada como material de partida, sino
que también pueden hacerse reaccionar, uno junto a otro, la
2-hidroxi-acetofenona sustituida en posición 5, y el benzal-
dehido sustituido, y tratarse directamente la mezcla con el
10. agente de ciclización. Si se trabaja en presencia de un agente
de oxidación, de preferencia agua oxigenada, a temperatura baja,
por ejemplo a 0°, puede introducirse simultáneamente en la reac-
ción, un grupo hidroxil en posición 3 del sistema flavano.

Mediante reacción de las calconas de la fórmula II

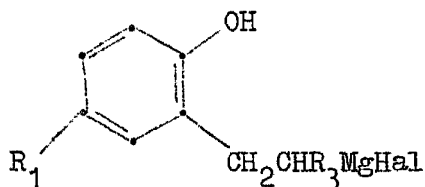
15. ($R_4 = O$, $X = -CH=CH-$) con halógenos, de preferencia bromo,
se llega a los alfa,beta-dihaluros correspondientes, que
pueden transformarse en las halohidrinas, en presencia de agua,
por ejemplo mediante tratamiento con acetona húmeda. El trata-
miento de las mismas con agua suministra probablemente deriva-
20. dos de 3-hidroxi-flavano sobre el epóxido correspondiente. A
estos también puede llegarse directamente de los dihaluros
mediante tratamiento con ácido acético/nitrato de plata; la
alfa,beta-diacetoxicalcona originada se saponifica además me-
diante cocción con ácido clorhídrico y ciclización para llegar
25. a la flavanona. Además los derivados de 3-hidroxi-flavanona



son accesibles mediante reacción de los haluros 2-hidroxifenácl-
clicos sustituidos en posición 5, con benzaldehidos sustituí-
dos en presencia de catalizadores de preferencia básicos, con
lo cual, no se aísla el epóxido intermediario originado a uti-
5. lizar.

Los compuestos de partida de la fórmula II ($R_4 = H, H$)
pueden prepararse mediante condensación de un derivado de hidro-
quinona eventualmente eterificado o esterificado, con un com-
puesto de la fórmula Hal-CH₂-X-Ar. Es posible realizar la
10. reacción, de forma que no se aisle el compuesto de la fórmula
II a utilizar. Además se puede hacer reaccionar un compuesto
de la fórmula

15.



20.

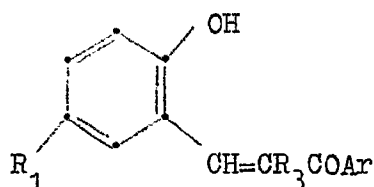
cuyo(s) grupo(s) fenólico(s) puede(n) estar presente(s) asi-
mismo en forma bloqueada, con un benzaldehido de la fórmula
ArCHO para llegar a un compuesto de la fórmula II ($R_4 = H, H$)
o reducirse una calcona de la fórmula

27



373524

5.



mediante tratamiento con un agente reductor, como amalgama

10. de sodio o mediante hidrogenación catalítica y reducción consecutiva con un hidruro de metal complejo para llegar al compuesto de la fórmula II ($R_4 = H, H$).

Se pueden alcanzar las flavonas de la fórmula I

($R_4 = O$, doble enlace en posición 2,3) mediante ciclización

15. de una cetona de la fórmula II ($R_4 = O$, $X = -CR_3=CX_1-$) o de sus tautómeros. Como tales cetonas pueden entrar en consideración, de preferencia dibenzoilmetanos ($R_3 = H$, $X_1 = OH$), que naturalmente también pueden estar presentes en la fórmula correspondiente; tales compuestos pueden transformarse en

20. flavonas mediante desdoblamiento de una molécula de agua. Esta transformación puede efectuarse por ejemplo mediante calentado de varias horas con glicerina, de preferencia bajo nitrógeno acción de ácidos, como ácido clorhídrico concentrado, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
25. ácido acético glacial, ácido fórmico o sus mezclas. También se pueden utilizar los sistemas ácido acético glacial/acetato



303524

- potásico o ácido acético glacial/acetato sódico, además anhídrido fosfórico, anhídrido acético o acetato potásico en alcohol hirviente. Se salienta de preferencia, de 1/2 a 3 horas a temperaturas de alrededor de 100°. La reacción también puede
5. terminarse en frío, entonces sin embargo transcurre más lentamente en forma correspondiente. Si se trabaja en presencia de un agente de oxidación, por ejemplo con un perácido, como ácido perfórmico en cloroformo, puede simultáneamente, introducirse en la reacción, un grupo hidroxí en posición 3.
10. Naturalmente es posible introducir sustituyentes en el dibenzoilmetano, antes de ciclizar, por ejemplo se realiza fácilmente una metilación en el átomo de carbono del metano. Para la ciclización, también se puede utilizar, en lugar del dibenzoilmetano sus derivados funcionales. Así puede transformarse el dibenzoilmetano en una enamina, por ejemplo mediante reacción con bencilamina, que puede hidrolizarse mediante acción de ácidos y puede ciclizarse simultáneamente para llegar a la flavona.
15. Los dibenzoilmetanos de la fórmula II son accesibles según una serie de métodos diferentes y no hay necesidad de aislarlos para utilizarlos en la reacción.
20. Por ejemplo se puede condensar una 2-hidroxiacetofenona o bien 2-hidroxi-propiofenona 5-sustituída mediante reacción con un derivado de un ácido benzoico de la fórmula
25. ArCOOH, de preferencia un éster de uno de tales ácidos benzoi-



303524

- cos, bajo las condiciones usuales de una condensación de éster para llegar a la 1,3-dicetona. También es posible esterificar en forma usual, una 2-hidroxi-acetofenona o bien 2-hidroxi-propiofenona 5-sustituída, por ejemplo mediante reacción con
5. un haluro de ácido benzoico en presencia de una base como piridina y transformar el producto obtenido bajo las condiciones de una transposición de Baker-Venkataraman (acción de sodio, potásio, hidruro, amida, carbonato o hidróxido alcalinos, de preferencia hidróxido sódico o potásico en piridina seca) en
 10. el dibenzoilmetano. Si se trata el éster obtenido de la 2-hidroxiacetofenona o bien de la 2-hidroxipropiofenona 5-sustituída con uno de los reactivos de ciclización arriba citado, se obtiene directamente la flavona deseada. Esto puede efectuarse, de preferencia mediante varias horas de calentamiento con glicolina, de preferencia bajo nitrógeno, mediante acción de ácidos como ácido acético glacial, ácido fórmico glacial/ácido sulfúrico, de anhídrido fosfórico, anhídrido acético hirviente o acetato potásico en alcohol hirviente.

- La reacción de la 2-hidroxiacetofenona o bien de la
20. 2-hidroxipropiofenona 5-sustituída con el derivado de ácido benzoico también se puede efectuar bajo las condiciones de una reacción Kostanecki-Robinson. Aquí se trabaja con un anhídrido de ácido benzoico $(ArCO)_2O$ en presencia del benzoato sódico o potásico correspondiente o en presencia de una base
 25. terciaria, como trimetilamina o trietilamina, a temperaturas



entre 120 y 200° y se llega a la flavona, sin que con esto se aisle el derivado de dibenzoilmetano, presente, como producto intermedio.

Los derivados de dibenzoilmetano de la fórmula II

5. ($R_3 = H$, $R_4 = O$, $X_1 = OH$), son asimismo obtenibles mediante transposición de una 4-benzoiloxicumarina para llegar a la 3-benzoil-4-hidroxi-cumarina y a continuación reacción con ácido mineral, de preferencia ácido clorhídrico, con lo cual bajo las condiciones de la reacción se descarboxila en ácido diceto intermediario formado (II; $R_3 = COOH$, $R_4 = O$, $X_1 = OH$).
- 10.

La ciclización de los compuestos de la fórmula III se efectúa en general según los mismos métodos que la de los compuestos de la fórmula II. Tales compuestos de la fórmula III, en los que X_2 significa $COOH$, se ciclizan de preferencia

15. con cloruro de acetilo, oxiclорuro de fósforo, ácido sulfúrico o ácido polifosfórico. Para la ciclización de los haluros (III, $X_2 = COHal$) se utiliza cloruro de aluminio u otros ácidos Lewis. Los ácidos se pueden transformar naturalmente antes de la ciclización en los haluros de ácido correspondientes, por ejemplo
20. con cloruro de tionilo. También se pueden utilizar para la ciclización, ésteres de estos ácidos bajo condiciones hidrolizantes.

No es necesario aislar los compuestos de la fórmula III utilizados como material de partida, ya que también pueden

25. producirse in situ. Esto puede realizarse por ejemplo al hacer



reaccionar un derivado de hidroquinona eventualmente eterificado o esterificado con un compuesto halógeno de la fórmula $\text{Ar-CHHal-CHR}_3\text{-X}_2$ ó Ar-CH=CH-X_2 , bajo las condiciones arriba indicadas para la ciclización de los compuestos de la fórmula

5. II. Al trabajar bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante tratamiento con un alcoholato alcalino, se pueden aislar en caso de secado, los compuestos de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula III ($Z = \text{-CR}_3\text{-CAr-}$, $X_2 = \text{COOH}$) son obtenibles, por ejemplo mediante adición de

10. una sal alcalina de un fenol p-sustituído en un éster de un ácido de la fórmula $\text{ArC}\equiv\text{CCOOH}$ y acto seguido saponificación o mediante reacción de un fenol p-sustituído con un éster de un ácido de la fórmula $\text{ArCOCH}_2\text{COOH}$ (reacción Simonis; en el último caso no se aísla en general el producto intermedio III).

15. En las reacciones antes descritas de los compuestos de las fórmulas II y III es posible, que estén presentes grupos hidroxí fenólicos en forma bloqueada, con lo cual pueden desdoblarse los grupos bloqueados bajo las condiciones de la condensación. Así pueden ciclizarse tales compuestos en medio ácido

20. o alcalino, en los que existen bloqueados grupos hidroxí, como tetrahidropiranyléter; en el caso de una ciclización alcalina se ponen en libertad los grupos hidroxí mediante breve ebullición subsiguiente con ácido. Los compuestos con grupos hidroxí bloqueados, como éster, pueden condensarse igualmente en medio
25. ácido o alcalino, para lo cual se saponifica el grupo éster.



Además son adecuados, como grupos bloqueados, grupos éter, como éter bencílico o éter metílico. El desdoblamiento de tales éteres puede efectuarse, por ejemplo al utilizar, como agente de ciclización, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico.

5. Los derivados de flavano de la fórmula I son asimismo accesibles mediante reducción de los compuestos de la fórmula IV. Una reducción tal puede efectuarse hidrogenación catalítica o bajo forma química.

- Como catalizadores para la hidrogenación catalítica
10. son adecuados, por ejemplo los catalizadores de metal noble, níquel y cobalto, así como también óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble pueden estar presentes como catalizadores de transporte, como por ejemplo paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio,
15. de óxido, como por ejemplo óxido de platino o como catalizadores de metal finamente dividido. Los catalizadores de níquel y de cobalto se utilizan como vehículo, de preferencia como metales Rancy, también níquel sobre tierra de infusorios o piedra pómez. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente
20. y presión normal o también a temperatura elevada y/o presión elevada. De preferencia se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y +150°. De preferencia la reacción se realiza en presencia de un disolvente, como metanol, etanol, isopropanol, tercibutanol, éster etílico del ácido acético,
25. tico, dioxano, ácido acético glacial, tetrahidrofurano, agua.



300

- En muchos casos se recomienda una adición de dosis catalíticas de ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Si se utiliza para la hidrogenación un compuesto de la fórmula IV con un átomo de nitrógeno básico, puede utilizarse
5. la base libre o también una sal de esta base. Después de esto se aprecia en la hidrogenación que los anillos aromáticos no son igualmente atacados. Por consiguiente se trabaja de preferencia a presión normal en la forma que la hidrogenación se interrumpe tras absorción de la dosis calculada de hidrógeno.
 10. Si se utilizan productos de partida de la fórmula IV, en los que los grupos hidroxilo fenólicos están bloqueados mediante grupos bencilo, pueden eliminarse estos grupos bloqueados en la hidrogenación.

- En especial tales compuestos de la fórmula I, en los
15. que R_4 es igual a H,H, son bien obtenibles mediante hidrogenación catalítica.

- La reducción de los compuestos de la fórmula IV se logra asimismo con otros agentes de reducción. Así se pueden transformar flavanonas con diborano en los flavanos de la
20. fórmula I; por ejemplo se disuelve para este fin la flavanona en dimetiléter de dietilenglicol, bajo refrigeración se hace pasar diborano, y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Ulteriormente se pueden transformar las flavanonas en sus tiocetales, de preferencia sus tiocetales etilénicos,
 25. que luego se escinden reductivamente efectuable mediante reac-



7
ción con metales Raney

303

5. Los flavanoles pueden reducirse selectivamente para llegar a las 3-hidroxi-flavanonas de la fórmula I ($R_3 = OH$, $R_4 = O$). Esto se efectúa, por ejemplo en medio contenedor de agua con ditionito sódico o en tetralina con paladio-carbono, para lo cual se utiliza la tetralina simultáneamente como disolvente y como donador de agua. En la última reacción se trabaja de preferencia a temperaturas de alrededor de 200° ; en general la reacción finaliza después de 1 a 5 horas,

10. Además es posible realizar la transformación de una flavanona, de forma que se reduce simultáneamente el grupo ceto en posición 4 para llegar a un grupo $CHOH$ o para llegar a un grupo CH_2 . Por ejemplo se obtiene el derivado 4-hidroxi-flavano mediante reducción con amalgama de sodio o aluminio o con níquel Raney en alcohol acuoso, con lo cual puede trabajarse a temperatura ambiente o en caliente o bien a temperatura de ebullición; la reacción finaliza después de 1/2 hora a 3 días.

15. Los compuestos de partida de la fórmula IV pueden obtenerse según métodos usuales. Por ejemplo, son obtenibles las sales de flavilio mediante condensación de un 2,5-dihidroxi-benzaldehido eventualmente eterificado o esterificado en posición 5 con una cetona de la fórmula R_3CH_2COAr , los Δ^2 ó Δ^3 -flavenos mediante reducción de las sales de flavilio por hidruro de litio y aluminio, los compuestos usuales de la fórmula IV según los métodos descritos en esta solicitud.

20. Además es posible introducir en un compuesto de la



303524

fórmula I un doble enlace en posición 2,3, mediante tratamiento con agentes de hidrogenantes. Con ello no es necesario aislar el compuesto I; el agente dehidrogenantes también se puede hacer actuar sobre la mezcla reaccional bruta, que contiene

5. el compuesto I. Además en el procedimiento para la preparación del compuesto I puede adicionarse un agente dehidrogenante y tras finalizar la reacción, aislar directamente de I, el derivado 2,3-dehidro.

La expresión "agente dehidrogenante" se entiende,

10. según la invención, en amplio sentido. Son adecuados, por ejemplo halógenos, como cloro, bromo o yodo, N-haloamidas, bióxido de selenio, peróxido de hidrógeno, catalizadores dehidrogenantes, como paladio, de preferencia, en presencia de un aceptor de hidrógeno, quinonas halogenadas, como cloranilo y 2,3-dicloro-
15. 5,6-dicianoquinona, bromuro-perbromuro de piridinio y otras materias, que producen halógeno activo. La dehidrogenación se puede efectuar en una o también en varias fases, por ejemplo mediante transformación de una flavanona en la isonitrosocetona correspondiente y a continuación su hidrólisis o reducción,
20. Como derivados 2,3-dehidro, pueden entrar en consideración, especialmente flavonas de la fórmula I ($R_4 = O$, doble enlace en posición 2,3). Para la preparación de tales derivados de flavona se pueden tratar las flavanonas correspondientes con agentes dehidrogenantes. Sin embargo también es posible
25. no aislar en sustancia las flavanonas, sino producirlas solamen-



303524

- te in situ. Por ejemplo se pueden utilizar en la reacción, las cetonas de la anterior fórmula II ($R_4 = O$) en lugar de las flavanonas (I, $R_4 = O$). Con ello se forman las flavanonas intermedias. Como cetonas de la fórmula II ($R_4 = O$) pueden entrar
5. en consideración sobre todo las calconas ($X = -CH_2=CH-$).

- Además es posible trabajar, de forma que no se aislen las cetonas (II, $R_4 = O$), sino producirlas solamente in situ. Por ejemplo puede hacerse reaccionar una 2-hidroxiacetofenona sustituida con un aldehído $ArCHO$ y hacer actuar sobre la mezcla
10. reaccional uno de los agentes dehidrogenantes citados.

- Para la deshidrogenación se pueden tratar, por ejemplo las flavanonas (I, $R_4 = O$) con halógenos, de preferencia con cloro o bromo y a continuación desdoblar hidrácido. Si se parte de las cetonas (II, $R_4 = O$), se originan con ello los dihaluros
15. de calcona intermedios, que pierden dos moles de hidrácido bajo la acción de agentes básicos, de preferencia hidróxido sódico o potásico metanólico o etanólico y se convierten en flavonas bajo ciclización simultánea. Para esta reacción también se pueden presentar los grupos OH fenólicos en forma bloqueada y ponerse en libertad como se ha descrito. Si se parte de una flavanona, se puede colocar la reacción sobre la fase de la 3-haloflavanona. Por ejemplo se logra introducir fácilmente un átomo de halógeno en posición 3 en un derivado de flavanona no-sustituido en posición 3, mediante bromación bajo acción de la luz.
 - 20.
 25. La deshidrogenación de las 3-haloflavanonas puede efectuarse,



303524

- de preferencia a temperatura ambiente, en dimetilformamida, con álcalis alcohólicos, de preferencia metanólicos o hidróxido potásico etanólico o también mediante acción de aminas terciarias, como colidina, lutidina, piridina, picolina, además con
5. cloruro o bromuro lítico y carbonato lítico.
- En la halogenación de los compuestos (I ó II, $R_4 = O$), también se puede utilizar en lugar de halógenos, amidas o imidas de ácidos N-halocarboxílicos, de preferencia N-cloro- y N-bromo-succinimida. En este caso la reacción transcurre en
10. forma de fases según las dosis del agente utilizado. Si se parte de una flavanona, se introduce primero un átomo de halógeno en posición 3. La transformación para llegar a la flavanona se efectúa mediante exceso de reactivo, con lo que se puede obtener estable un átomo de halógeno en posición 3. La reac-
15. ción se realiza de preferencia mediante varias horas de ebullición de los compañeros de reacción en un disolvente orgánico, de preferencia cloroformo o tetracloruro de carbono, Los peróxidos, de preferencia peróxido de benzoilo y/o la irradiación de la solución aceleran la reacción.
20. Otro método de dehidrogenación consiste en la reacción de la cetona (II, $R_4 = O$) o flavanona (I, $R_4 = O$) con bióxido de selenio, La reacción se realiza de preferencia en caliente, para lo cual se utiliza un disolvente hirviente. Para ello pueden entrar en consideración, de preferencia xilol, alcohol am-
25. lico, anhídrido acético y similares; en general el tiempo reac-



cional importa de 3 a 15 horas. Si se trabaja en anhídrido acético no se precisa un bloqueo intermedio de los grupos fenólicos. Por el contrario la reacción se efectúa mejor, por ejemplo con grupos hidroxí esterificados, bloqueados.

5. Otro agente dehidrogenante adecuado a utilizar en el peróxido de hidrógeno en solución alcalina. Si se parte de una calcona, la reacción transcurre sobre el epóxido y la 3-hidroxiflavanona; las 3-hidroxiflavanonas (flavanoles) obtenibles según este método son especialmente adecuadas. Se trabaja de preferencia en solución acuosa, acuoso-alcohólica o alcohólica, por ejemplo metanólica y a temperatura ambiente, iniciándose la reacción asimismo bajo refrigeración. el peróxido se utiliza en exceso en una solución acuosa aproximadamente del 10 al 30%. La reacción finaliza esencialmente tras una hora; ventajosamente se deja reposar todavía algunas horas, por ejemplo durante la noche, hasta finalizar totalmente.
- 10.
- 15.

- Otro método es la dehidrogenación de las flavanonas (de preferencia de las 3-hidroxiflavanonas) con paladio en presencia de un aceptor de hidrógeno. Se utilizan en general como aceptores, derivados de ácidos insaturados, como ácido cícnámico, anhídrido maléico o compuestos similares. Además se trabaja, de preferencia en presencia de un disolvente inerte, como agua y en caliente, aproximadamente entre 50° y el punto de ebullición del disolvente utilizado.
- 20.

25. Otra variante consiste en la reacción de las flavano-



- nas con ésteres del ácido nitroso, de preferencia nitrito butílico o isoamílico, en presencia de ácido, de preferencia ácido mineral, y a continuación transformaciones de las isonitrosocetonas obtenidas. Por ejemplo la isonitrosocetona se
5. puede transformar mediante hidrólisis con ácido sulfúrico al 10% hirviendo en ácido acético glacial o con ácido clorhídrico en el flavanol correspondiente. Si en el tratamiento con ácido nítrico de la flavanona se trabaja con un exceso de ácido, se obtiene directamente el flavanol. Si por el contrario la iso-
10. nitrosocetona se trata con agentes reductores, por ejemplo cloruro de estaño(II), se alcanzan las 3-amino-flavonas.

La enumeración anterior de los agentes de dehidrogenación a utilizar según la invención es solamente a título de ejemplo. Naturalmente, en el ámbito de la invención es posible utilizar

15. asimismo otros agentes de dehidrogenación bajo condiciones adecuadas.

- En un compuesto de la fórmula I es posible transformar uno o más de los sustituyentes R_1 a R_5 en otros sustituyentes R_1 a R_5 .
20. Así se pueden poner de nuevo en libertad grupos hidroxilo y/o amino mediante hidrólisis y reducción. Pueden entrar en consideración como bases, particularmente hidróxido sódico o potásico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico, como ácidos, sobre todo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Los grupos benciloxi, bencilamino o benzalamino se pueden desdoblar hidrogeno-
25. ciloxi, bencilamino o benzalamino se pueden desdoblar hidrogeno-



nolíticamente.

Además es posible alquilar o acilar grupos hidroxilibrés. Tales grupos hidroxilibrés pueden ser fenólicos (en posición 6, 3' y/o 4') o alcohólicos (en posición 3 ó 4 o como sustituyente en un grupo alcoxi).

La eterificación se puede efectuar mediante reacción con haluros, sulfatos alquílicos correspondientes o ésteres alquílicos inferiores en presencia de álcalis, como hidróxido o carbonato sódico o potásico, en lo que también se puede

10. adicionar uno de los disolventes inertes usuales. Es importante la transformación de los grupos hidroxilibrés fenólicos en tales grupos alcoxi, que todavía contienen como sustituyentes, grupos básicos o ácidos. Correspondientemente se pueden hacer reaccionar los compuestos fenólicos de partida con

15. yoduro de metilo,
sulfato dimetílico,
haluros etílicos,
haluros propílicos,
haluros isopropílicos,
20. haluros n-butílicos,
haluros isobutílicos,
haluros amílico,
haluros isoamílicos,
haluros 2-dialquilaminoetílicos, como
25. haluros 2-dimetilaminoetílicos,



- haluros 2-dietilaminoetílicos,
- haluros 2-metiletilaminoetílicos,
- haluros 2-pirrolidinoetílicos,
- haluros 2-piperidinoetílicos,
- 5. haluros 2-morfolinoetílicos o
haluros 3-dialquilamino-propílicos,

Tales esterificaciones se efectúan por ejemplo según el principio de una síntesis de Williamson, en la que se parte de los fenolatos alcalinos correspondientes (fenolatos sódico o potásico). Sin embargo también es posible hacer reaccionar los fenoles libres con los alcoholes correspondientes o bien aminoalcoholes sustituidos en presencia de catalizadores ácidos, como

10. ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluolsulfónico.

- También se pueden eterificar los grupos OH fenólicos con ácidos
15. halocarboxílicos o sus derivados, por ejemplo ésteres, amidas, nitrilos; en especial se puede introducir de esta forma en posición 6, el radical $R_7-CO-CHR_6-O-$. Ácidos halocarboxílicos adecuados son por ejemplo el ácido clorhídrico o bromhídrico, el ácido alfa-cloropropiónico o alfa bromopropiónico, los
20. ácidos alfa-cloro-butíricos o alfa-bromo-butíricos, el ácido alfa-cloro-valeriánico o alfa-bromo-valeriánico, los ácidos alfa-cloro-caprónicos o alfa-bromo-caprónicos, los ácidos alfa-cloro-heptánicos o alfa-bromo-heptánicos como el ácido alfa-cloro-isoamilacético o ácido alfa-bromo-isoamilacético, así
25. como sus ésteres metílico y etílico, amidas, amidas dialquili-



30

cas o nitrilos.

Puede efectuarse una acilación de los grupos hidroxil mediante calentamiento con un anhídrido o un haluro del ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valerianico, isovalerianico o caprónico, ventajosamente en presencia de una base como piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente o también una dosis adecuada de ácido mineral como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

Los grupos amino pueden alquilarse, por ejemplo mediante reacción con los haluros alquílicos correspondientes como haluro metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o con sulfato dimetílico o dietílico. Se puede además acilar los grupos amino de la misma forma que los grupos hidroxil fenólicos con haluros de ácido o anhídridos en presencia de bases como piridina. Se conduce una reducción de las acilamidas obtenidas, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en éter o tetrahidrofurano para llegar a las monoalquilaminas correspondientes, con lo cual pueden reducirse simultáneamente los grupos ceto existentes en posición 4.

Además es posible reducir los grupos nitro en posición 6, 3' y/o 4' con hidrógeno producido catalíticamente o en forma química para llegar a los grupos amino. Como agentes de reducción química son apropiados en primer lugar los metales, como hierro, cinc, estaño en presencia de ácidos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético; la adición de un



302524

disolvente orgánico inerte se muestra como favorable en la reducción. Un grupo ceto en posición 4 puede eliminarse reductivamente o transformarse en un grupo hidroxilo. Además del procedimiento de una fase (hidrogenación catalítica, por ejemplo en óxido de platino en ácido acético glacial o etanol, reacción con amalgama de aluminio o con hidruros complejos como hidruro de litio-aluminio, eventualmente en presencia de cloruro de aluminio, o hidruro de sodio-boro) también se puede utilizar un procedimiento de varias fases. Así es posible transformar el grupo ceto en su tiocetal, de preferencia su ticetal etilénico, que luego puede desdoblarse reductivamente, de preferencia mediante reacción con metales Raney.

También es posible transformar un grupo ceto en posición 4 en la oxima y ésta reducirse en forma catalítica o química para llegar a la amina correspondiente. Como agentes de reducción son adecuados sobre todo hidruros complejos del tipo del hidruro de litio-aluminio, como catalizados para la hidrogenación es en especial adecuado el níquel Raney. La amina así obtenida se deja transformar mediante tratamiento con ácido nitroso en el compuesto 4-hidroxilo.

En un compuesto de la fórmula I, en la que R_1 es igual a $R_7-CO-CHR_6-O$, puede además transformarse el radical R_7 mediante esterificación, saponificación, amidación o alquilación en otro radical R_7 . Se efectúa una esterificación en forma usual en tales compuestos, en los que R_7 significa un



303524

- grupo hidroxilo. Por ejemplo se puede efectuar la reacción con metanol o etanol en presencia de ácidos, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico y bajo aplicación de métodos de esterificación azeotrópica o también mediante tratamiento con diazometano o diazoetano en éter, tetrahidrofurano o dioxano.
5. Si el radical R_7 significa metoxi o etoxi, puede saponificarse según los métodos arriba descritos o mediante reacción con amoníaco o alquilaminas primarias o bien secundarias, eventualmente aminas cíclicas en las amidas de ácido correspondientes.
10. En caso de que el radical R_7 signifique un grupo amino libre puede transformarse mediante reacción con los haluros de alquilo correspondientes, como haluros metílicos, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, amílico, isoamílico, o con sulfato dimetílico o dietílico o con 1,4-diclorobutano o 1,4-dibromobutano, 1,5-dibromopentano, 1,5-diclorobutano o 1,5-dibromobutano en un grupo alquilamino o bien dialquilamino, que eventualmente también puede transformarse cíclicamente.

- Además se puede introducir en posición 3, un átomo de cloro, bromo o yodo, por ejemplo mediante tratamiento de un flavanoide no-substituido en posición 3, de la fórmula I ($R_4 = O$) con agentes de halogenación, como N-clorosuccinimida o N-bromo-succinimida o con halógeno libre. Tales halogenaciones se realizan en presencia de un disolvente, como cloroformo, tetracloruro de carbono u otros hidrocarburos halogenados.
20. Puede trabajarse en frío, a temperatura ambiente o en caliente.
- 25.



303524

La reacción se activa mediante irradiación o adición de catalizadores adecuados como peróxido de benzoilo. Las 3-haloflavanonas también son obtenibles mediante tratamiento de 3-hidroxi-flavanonas con haluros de ácidos orgánicos, como cloruro de

5. tionilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, o bromuro de fósforo.

Ulteriormente se deja introducir un grupo hidroxilo en posición 3 mediante tratamiento de flavanonas no-sustituídas en posición 3 con peróxido de hidrógeno en presencia de

10. sulfato de hierro(II) o con tetraacetato de plomo en ácido acético glacial. En último caso se produce el 3-acetato, del que mediante saponificación con ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, se obtiene el compuesto 3-hidroxilo.

15. La introducción de un grupo amino se realiza en posición 3 mediante reacción con un éster del ácido nitroso para llegar a las isonitrosocetonas y acto seguido reducción, por ejemplo con cloruro de estaño(II) en ácido acético glacial/ácido clorhídrico; además se obtienen las 3-aminoflavanonas. Puede introducirse asimismo un grupo amino en posición 3 mediante

20. "transposición de Neber". En este caso se parte de una oxima de una flavanona de la fórmula I ($R_3 = H$, $R_4 = O$), que se transforma en su derivado arilsulfonilo, de preferencia mediante reacción con cloruro de p-toluolsulfonilo en presencia de piridina.

25.



La oxima de arilsulfonilo se transpone bajo la influencia de catalizadores básicos, como alcoholato potásico, y bajo desdoblamiento del grupo arilsulfonilo con lo que se origina una 3-aminoflavanona. La reacción se realiza adecuadamente

5. en presencia de un disolvente apropiado, como benceno y a temperaturas entre 0° y temperatura ambiente.

- Ulteriormente se deja introducir un grupo alquilo en posición 3, de preferencia un grupo metilo o etilo mediante alquilación, de preferencia metilación o etilación de un derivado de flavano no sustituido en posición 3, de la fórmula I. Esto puede efectuarse mediante reacción directa de una flavanona con haluros alquílicos, como haluros metílicos o etílicos en presencia de una base o mediante alquilación de la enamina correspondiente con hidrólisis subsiguiente. Mediante calentamiento con paraformaldehído en ácido acético glacial/ácido clorhídrico y reducción subsiguiente del grupo clorometilo formado con polvo de cinc se puede introducir un grupo 3-metilo en las flavonas de la fórmula I.
- 10.
 - 15.

- Finalmente es posible transformar flavanoides básicos de la fórmula I mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos, que forman sales no peligrosas fisiológicamente. Así se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo,
- 20.
 - 25.



fáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o polibásicos, como

- ácido fórmico,
- ácido acético,
- 5. ácido propiónico,
- ácido pivalínico,
- ácido dietilacético,
- ácido oxálico,
- ácido malónico,
- 10. ácido succínico,
- ácido pimélico,
- ácido fumárico,
- ácido maleico,
- ácido láctico,
- 15. ácido tartárico,
- ácido málico,
- ácidos aminocarboxílicos,
- ácido sulfamínico,
- ácido benzoico,
- 20. ácido salicílico,
- ácido fenilpropiónico,
- ácido cítrico,
- ácido glucónico,
- ácido ascorbico,
- 25. ácido isonicotínico,

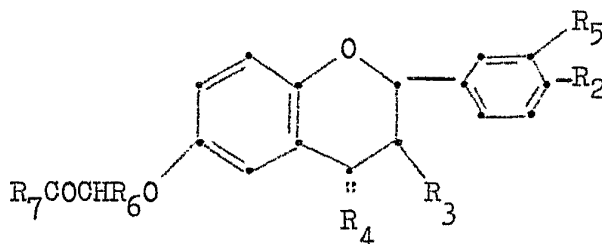
ácido metansulfónico,
 ácido naftalin-monosulfónico,
 ácido naftalin-disulfónico,
 ácido nítrico,

5. hidrácidos, como
 ácido clorhídrico, o
 ácido bromhídrico, o
 ácidos fosfóricos, como
 ácido ortofosfórico.

10. Los flavanoides de la fórmula I, que contienen grupos básicos, pueden transformarse mediante tratamiento con agentes de alquilación, como yoduro metílico; sulfato dimetílico, o haluros etílicos en sus compuestos de amonio cuaternario tolerables fisiológicamente.

15. De preferencia se obtienen según la invención, compuestos de las fórmulas siguientes:

20.

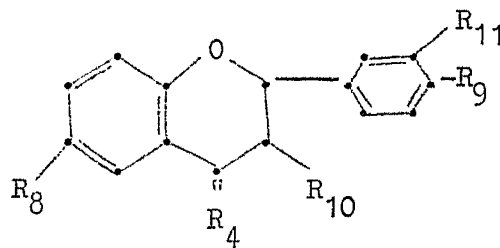




en la que

- R_6 significa H o alquilo con 1-5 átomos de carbono, y
5. R_7 significa OH, alcoxi con 1-6 átomos de carbono, NH_2 , amino alquilado con 1-8 átomos de carbono, 2-hidroxi-etil-amino, pirrolidino, piperidino o morfolino,
- R_2 a R_5 tienen la significación indicada y puede estar presente un doble enlace adicional en posición
10. 2,3, pero en donde el radical R_7COCHR_6 posee en total 10 átomos de carbono a lo sumo;

15.



20.

en la que

- R_8 significa OH, alcoxi con 1-5 átomos de carbono aciloxi con 1-6 átomos de carbono, o
25. $R_7-CO-CHR_6-O-$,

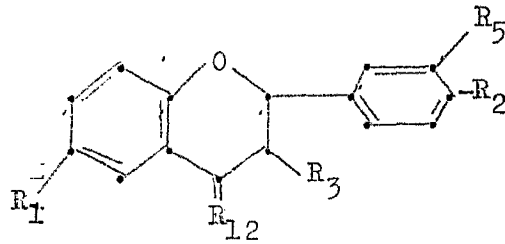


- R_9 significa OH, alcoxi con 1-5 átomos de carbono aciloxi con 1-6 átomos de carbono, benciloxi, dialquilaminoalcoxi con 4-7 átomos de carbono o dialquilamino con 2-4 átomos de carbono,
5. R_{10} significa H, OH, alquilo o alcoxi con 1-3 átomos de carbono,
- R_{11} significa H o CH_3O ,
- R_9 y R_{11} también significan juntas metilendioxi,
- R_4 , R_6 y R_7 tienen la significación indicada y puede estar
10. presente un doble enlace adicional en posición 2,3,
- pero en donde, en caso de que R_{10} es igual a H y R_4 a O y no está presente ningún doble enlace en posición 2,3, R_{11} solamente significa luego CH_3O , cuando no significan simultáneamente
15. R_8 OH o CH_3O y R_9 CH_3O , y además en donde, en caso de que esté presente un doble enlace en posición 2,3 y R_4 sea igual a O, entonces R_{11} significa solamente H, cuando no significan simultáneamente R_8 y R_9 ambos OH o ambos CH_3O y R_{10} H o OH o bien
20. R_8 C_2H_5O , R_9 C_2H_5O ó CH_3O y R_{10} H ó bien R_8 y R_{10} OH y R_9 CH_3O ;



303524

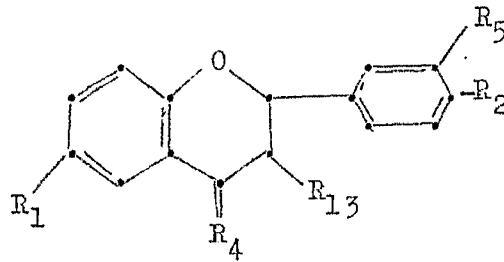
5.



en la que

R_{12} significa H, OH o H, H o H, NH_2 y
 R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen la significación indicada;

10.



15. en la que

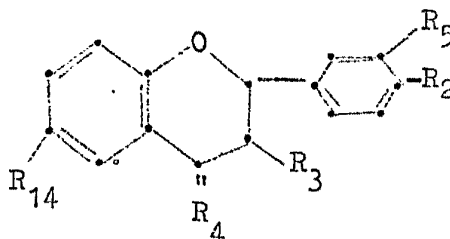
R_{13} significa alquilo con 1-3 átomos de carbono,
 R_1, R_2, R_4 y R_5 tienen la significación indicada
y puede estar presente un doble enlace adicional en posición 2,3;



- 40 -

303524

5.



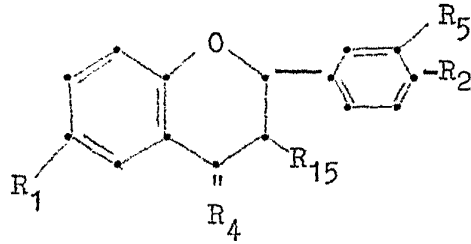
en la que

10. R_{14} significa OH, CH_3O , aciloxi con 1-6 átomos de carbono o tetrahidropiranyl-(2)-oxi,
 R_2 a R_5 tienen la significación indicada y puede estar presente un doble enlace adicional en posición 2,3,
15. pero en donde, en caso de que R_3 sea igual a H y R_4 a O, y no esté presente ningún doble enlace en posición 2,3 entonces R_5 solamente significa CH_3O cuando no significan simultáneamente R_{14} CH_3O y R_2 CH_3O ó CH_3OCH_2O o bien R_{14} OH y R_2 CH_3O y R_2 y R_5 solamente significan entonces juntas metilendioxi
20. cuando no significa simultáneamente R_{14} OH y entonces R_5 solamente significac H, cuando no significa simultáneamente R_{14} y R_2 ambas OH o ambas CH_3O y R_3 H o OH o bien R_{14} y R_3 OH y R_2 CH_3O ;



303524

5.

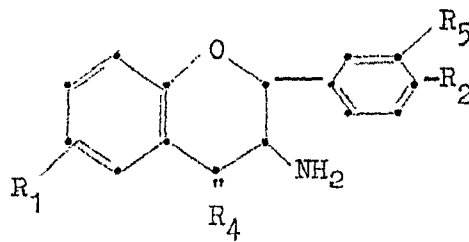


10. en la que

R_{15} significa alcoxi con 1-3 átomos de carbono,
 R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada
y puede estar presente un doble enlace adicional en posición 2,3;

15.

20.



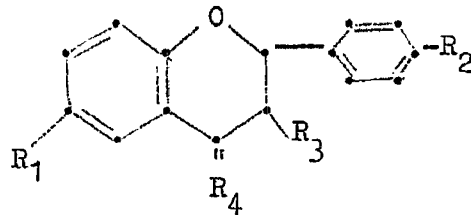
en la que

25. R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada
y puede estar presente un doble enlace adi-



cional en posición 2,3;

5.



10.

en la que

R_1 a R_4 tienen la significación indicada y puede estar presente un doble enlace adicional en posición 2,3,

15.

pero en donde, en caso que R_3 sea igual a H y R_4 a O, y no esté presente ningún doble enlace en posición 2,3, entonces R_2 solamente significa CH_3O , cuando R_1 no significa ni CH_3O ni NH_2 , y en donde además en caso que R_4 sea igual a O y esté presente un doble enlace en posición 2,3, entonces R_3 solamente

20.

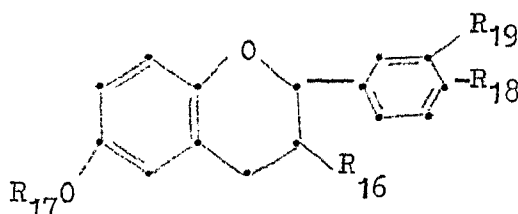
significa H, cuando no significan simultáneamente R_1 y R_2 ambas OH o CH_3O o $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ o bien R_1 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ y R_2 CH_3O y R_3 solamente significa entonces OH, cuando no significa simultáneamente R_1 y R_2 ambas OH o CH_3O o bien R_1 OH y R_2

25.

CH_3O ;



6.



en la que

10.

R_{16} significa H, OH, CH_3O , CH_3 o C_2H_5 ,

R_{17} significa H, acilo con 1-6 átomos de carbono, alquilo con 1-5 átomos de carbono, dialquilaminoalquilo con 4-7 átomos de carbono, tetrahidropiranyl-(2), o el grupo

15.

$R_{20}COCHR_6$,

R_{18} significa OH, alcoxi con 1-5 átomos de carbono o dialquilaminoalcoxi con 4-7 átomos de carbono, y

R_{19} significa H o R_{18} ,

20.

R_{20} significa HO, CH_3O , C_2H_5O , NH_2 o amino alquilado, eventualmente cíclico, con 1-8 átomos de carbono en total,

R_6 tienen la significación indicada y puede estar presente un doble enlace adicional en posición 2,3,

25.

Los nuevos flavanoides pueden disponerse en mezcla con porta-



31

- dores de medicamentos usuales en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias portadoras pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas u inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica, y que no
5. entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colestearina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas,
 10. así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica pueden además utilizarse tabletas o grageas para la aplicación tópica pomadas o cremas, que eventualmente son esterilizadas o tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilizantes o humectantes o sales
 15. para influir la presión osmótica o con sustancias tampón.

Las sustancias según la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 1 a 500 mg por dosificación unitaria.

20. EJEMPLO 1.

- 1 g de 2-hidroxi-5-metoxi-acetofenona y 1,15 g de p-isoamiloxi-benzaldehido se disuelven en 8 cc de etanol, se tratan con lejía de sosa (o lejía potásica) al 50% y se sacude
25. durante 5 minutos, con lo que la mezcla se solidifica para



SECRET

llegar a una masa semisólida rojiza. Se trata con agua, se succiona el precipitado y recristaliza en etanol. La 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona obtenida funde a 115-116°.

En forma análoga se obtienen mediante reacción los

- 5. benzaldehidos sustituidos correspondientes:
 - de la 2-hidroxi-5-metoxi-acetofenona:
 - la 6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona, punto de fusión 109-110°;
 - la 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona, punto de fusión 104°;
 - 10. la 6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona, punto de fusión 91°;
 - la 6-metoxi-4'-hidroxi-flavanona, punto de fusión 178-179°;
 - la 6-metoxi-4'-benciloxi-flavanona, punto de fusión 146-147°;
- 15. de la 2-hidroxi-5-metoxi-propiofenona (obtenida mediante transposición del dipropionato de hidroquinona en una masa en fusión de cloruro de aluminio y cloruro sódico y a continuación metilación con sulfato dimetílico):
 - la 3-metil-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 20. la 3-metil-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-metil-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3-metil-6-metoxi-4'-(2-dimetilamino-etoxi)-flavanona
 - la 3-metil-6-metoxi-4'-(3-dimetilamino-propoxi)-flavanona
- 25. la 3-metil-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona



3 12524

- 1a 3-metil-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 1a 3-metil-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- 1a 3-metil-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 1a 3-metil-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- 5. 1a 3-metil-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
- 1a 3-metil-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
- 1a 3-metil-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona;

- de la 2,5-dihidroxi-acetofenona;
- 10. 1a 6-hidroxi-4'-dimetilamino-flavanona (clorhidrato, punto de fusión 186-188º, bajo descomposición);
- de la 2,5-dihidroxi-alfa-metoxi-acetofenona (obtenida mediante tratamiento del bis-metoxiacetato de hidroquinona con cloruro de aluminio/cloruro sódico):

- 15. 1a 3-metoxi-6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- 20. 1a 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
- 1a 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
- 1a 3,3'-dimetoxi-6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanona
- 1a 3,3'-dimetoxi-6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 25. 1a 3,3'-dimetoxi-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona



303524

- la 3,3'-dimetoxi-6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 3,3'-dimetoxi-6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- la 3,3', 4'-trimetoxi-6-hidroxi-flavanona;
- 5. de la 2,5-dihidroxi-alfa-etoxi-acetofenona;
- la 3-etoxi-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona;
- de la 2,5-dihidroxi-alfa-etoxi-acetofenona;
- la 3-etoxi-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona;
- de las 2-hidroxi-5-alcoxi-acetofenonas correspondientes (obtenidas mediante dos horas de cocción de las dosis equimoleculares de 2,5-dihidroxi-acetofenona, bromuro alquílico y lejía de sosa acuosa en etanol):
- la 6-isoamiloxi-4'-metoxi-flavanona, punto de fusión 90-91°
- la 6-etoxi-4'-metoxi-flavanona
- 15. la 6-isopropoxi-4'-metoxi-flavanona
- la 6-secbutoxi-4'-metoxi-flavanona
- la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-metoxi-flavanona
- la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-metoxi-flavanona
- la 6,4'-diisoamiloxi-flavanona
- 20. la 6,4'-diisopropoxi-flavanona



303524

- la 6,4'-diisobutoxi-flavanona
- la 6,4'-bis-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6,4'-bis-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- la 6-isopropoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 5. la 6-isopropoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 6-isopropoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
 - la 6-isopropoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 6-isobutoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 6-isobutoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 10. la 6-isobutoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
 - la 6-isobutoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 6-isoamiloxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 6-isoamiloxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 6-isoamiloxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 15. la 6-isoamiloxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano-
- 20. na
 - la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano-
- 25. na



303524

- la 6-isoamiloxi-3',4'-dimetoxi-flavanona
- la 6-etoxi-3',4'-dimetoxi-flavanona
- la 6-isopropoxi-3',4'-dimetoxi-flavanona
- la 6-isobutoxi-3',4'-dimetoxi-flavanona
- 5. la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3',4'-dimetoxi-flavanona
- la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-3',4'-dimetoxi-flavanona
- la 6,4'-diisopropoxi-3'-metoxi-flavanona
- la 6,4'-diisoamiloxi-3'-metoxi-flavanona
- la 6,4'-bis-(2-dimetilaminoetoxi)-3'-metoxi-flavanona
- 10. la 6,4'-bis-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metoxi-flavanona
- la 6-isopropoxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- la 6-isopropoxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- la 6-isopropoxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano-
na
- 15. la 6-isopropoxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano-
na
- la 6-isobutoxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- la 6-isobutoxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- la 6-isobutoxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 20. la 6-isobutoxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano-
na
- la 6-isoamiloxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- la 6-isoamiloxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- la 6-isoamiloxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 25. la 6-isoamiloxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-favanona



- la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 la 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-
 5. xi)-flavanona
 la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavano-
 na
 la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano-
 10. na
 la 6-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metoxi-4'-(2-dimetilamino-
 etoxi)-flavanona;
 de la 2,5-dihidroxi-propiofenona:
15. la 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, punto de fusión
 189-190°;
 la 3-metil-6-hidroxi-4'-dimetilamino-flavanona, punto de fusión
 240° (clorhidrato, punto de fusión 230° bajo descomposición);
 la 3-metil-6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavanona, punto de fusión
 20. 186-187°;
 la 3-metil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona, punto de
 fusión 206-207°
 la 3-metil-6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 la 3-metil-6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
 25. la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-etoxi-flavanona



- la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-
 5. flavanona
 la 3-metil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-
 flavanona
 la 3-metil-6,4'-dihidroxi-3'-metoxi-flavanona;
10. de la 2-hidroxi-5-etoxi-propiofenona (obtenida de la 2,5-dihidroxipropiofenona y sulfato dietílico);
 la 3-metil-6-etoxi-4'-isoamiloxi-flavanona, de punto de fusión
 119-120°
 la 3-metil-6-etoxi-3',4'-dimetoxi-flavanona, punto de fusión
 15. 107-108°
 la 3-metil-6-etoxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 la 3-metil-6-etoxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 3-metil-6-etoxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 la 3-metil-6-etoxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flava-
 20. nona
 la 3-metil-6-etoxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flava-
 nona
 la 3-metil-6-etoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
 la 3-metil-6-etoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 25. la 3-metil-6-etoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona.



30

E J E M P L O 2.

- Una solución de 2,4 g de 5-tetrahidropiranyléter de 2,5-dihidroxiacetofenona (punto de fusión 65-67°, obtenido mediante ebullición de 2,5-dihidroxiacetofenona con dihidropirano y algunas gotas de ácido clorhídrico) y 1,9 g de p-isoamiloxibenzaldehído en 19 cc de etanol se sacude durante 5 minutos con 12 g de lejía de sosa al 50% caliente, se trata con agua, el precipitado se filtra y recristaliza en etanol. El tetrahidropiranyl-(2)-éter obtenido de la 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona (punto de fusión 94-95°) se hierve durante 2 1/2 horas en ácido clorhídrico acuoso-alcohólico al 5%, se introduce agitando en agua y la mezcla se extrae con cloroformo. Tras evaporación del cloroformo recristaliza en etanol la 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona bruta. Punto de fusión 163-165°.

Análogamente se obtienen:

- la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-metoxi-flavanona
- la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-etoxi-flavanona
- la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-isopropoxi-flavanona
- 20. la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-isobutoxi-flavanona, punto de fusión 111-112°
- la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 25. la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-



300

flavanona

la 6-tetrahidropiranyl-(2)-oxi-4'-benciloxi-flavanona

así como los derivados 3-metilo de estos compuestos.

De ello mediante tratamiento con ácido clorhídrico

5. acuoso-metanólico se obtienen los fenoles libres correspondientes:

la 6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, punto de fusión 184-185°

la 6-hidroxi-4'-etoxi-flavanona

10. la 6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanona, punto de fusión 162-165°

la 6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanona, punto de fusión 179°

la 6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona

la 6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona

15. la 6-hidroxi-4'-benciloxi-flavanona, punto de fusión 198°

la 3-metil-6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanona

la 3-metil-6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanona

la 3-metil-6-hidroxi-4'-isocamiloxi-flavanona, punto de fusión 198-199°

20. la 3-metil-6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona

la 3-metil-6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona.

Si se calientan a reflujo durante una hora las 6-hidroxi-flavanonas con anhídrido acético en pirida, se obtienen los compuestos 6-acetoxi correspondientes. Análogamente son

25. accesibles los compuestos 6-propionoxi, 6-butiloxi, 6-valer-



roiloxi y 6-caproiloxi.

3035

E J E M P L O 3.

5. 1 g de 2'-hidroxi-5'-metoxi-4-isopropoxi-calcona, obtenida mediante condensación de 2-hidroxi-5-metoxi-acetofenona con p-isopropoxibenzaldehido como en el ejemplo, pero aislada a temperatura ambiente tras reposo durante la noche, se disuelve en 20 cc de lejía de sosa 2n, se enfría a 0º, se trata con 1 cc de agua oxigenada al 30%, y se deja reposar
10. durante 15 minutos a 0º. Tras una nueva adición de 1 cc de agua oxigenada al 30% y otro reposo de 24 horas a 0º, se acidifica (pH 4) con ácido acético, se succiona el precipitado, se lava a fondo con éter y el residuo, que consta de 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona, recristaliza en metanol.
15. Según el mismo procedimiento se preparan de las 5'-metoxi-calconas correspondientes:
- la 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona

20. la 3-hidroxi-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona

 - la 3-hidroxi-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-hidroxi-6,3',4'-trimetoxi-flavanona
 - la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-etoxi-flavanona

25. la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona



303524

- la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
 la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
 5. la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona;
- de la 2,5-dihidroxicalconas o 5-tetrahidropiranyl-(2)-oxicalconas correspondiente se obtienen las 3,6-dihidroxi-flavanona correspondientes sustituidas en posición 4' ó 3',4'.
- 10.

EJEMPLO 4.

- 2 g de 2-hidroxi-5-metoxi-acetofenona y 1,8 g de 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehido se disuelven en 38 cc de etanol
15. y se tratan en forma de gotas con una solución de 20 g de hidróxido potásico en 14 cc de agua. Tras un breve calentamiento a 40 - 50° se deja estar la mezcla durante 2 días bajo nitrógeno, luego se introduce agitando en agua, se acila con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. El disolvente
20. se destila en vacío, el residuo se disuelve en 13 cc de etanol, se trata con 3,3 cc de agua 1 1,3 g de acetato sódico y se calienta al baño de vapor durante 2 horas. Luego se introduce agitando en agua, se extrae con éter, el extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. El residuo, tras eliminación
25. del éter, es recristalizado en metanol. La 6,3'-dimetoxi-



303524

-4'-hidroxi-flavanona obtenida tiene el punto de fusión 149-150°.

Análogamente se preparan:

- la 6,3-dimetoxi-4'-etoxi-flavanona, punto de fusión 154°
- 5. la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-etoxi-flavanona, punto de fusión 184-186°
- la 6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona, punto de fusión 140-141°
- 10. la 6,4'-dihidroxi-3'-metoxi-flavanona, punto de fusión 212-214°
- la 6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
- la 6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
- la 6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona
- la 6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
- 15. la 6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- la 6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- la 6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- la 6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- 20. la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona



303524

- la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropil)-flavanona.

5. E J E M P L O 5.

Una solución etanólica caliente de 2,6 g de 2-hidroxi-5-acetamido-acetofenona y 2,4 g de p-isopropoxi-benzaldehido se trata con 8 cc de piperidina y se deja reposar a 25° durante 6 días. Luego la mezcla se introduce agitando en agua, la 10. 6-acetamido-4'-isopropoxi-flavanona obtenida se succiona, se lava con agua y recristaliza en etanol.

Análogamente se preparan:

- la 6-acetamido-4'-isobutoxi-flavanona
- 15. la 6-acetamido-4'-iscamiloxi-flavanona
- la 6-acetamido-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6-acetamido-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- la 6-acetamido-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
- la 6-acetamido-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 20. la 6-acetamido-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6-acetamido-3',4'-etilendioxi-flavanona
- la 6-acetamido-3',4'-propilendioxi-flavanona.

Mediante ebullición durante 8 horas de estos compues-
25. tos con ácido clorhídrico metanólico al 10% se preparan los



clorhidratos de los compuestos 6-amino correspondientes.

El material de partida, 2-hidroxi-5-acetamido-acetofenona, puede prepararse a partir de la p-hidroxi-acetanilida, que mediante cocción con cloruro acético en benceno en presencia de piridina se transforma en el acetato y a continuación se transformar mediante calentamiento durante 3 horas con cloruro de aluminio a 140-160°.

Si se utilizan como materiales de partida la 2-hidroxi-5-nitroacetofenona y el 3-nitro-4-isopropoxi-benzaldehido (preparado mediante alquilación del 3-nitro-4-hidroxi-benzaldehido), se obtiene la 6,3'-dinitro-4'-isopropoxi-flavanona.

Análogamente son obtenibles:

- la 6,3'-dinitro-4'-etoxi-flavanona
- la 6,3'-dinitro-4'-isobutoxi-flavanona
- 15. la 6,3'-dinitro-4'-isoamiloxi-flavanona
- la 6,3'-dinitro-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- la 6,3'-dinitro-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona.

Si se utiliza 2,5-dihidroxi-butirofenona (obtenida a partir de dibutirato de hidroquinona al fundir con cloruro de aluminio/cloruro sódico) como material de partida, se puede obtener:

- la 3-etil-6,4'-dihidroxi-flavanona
- 25. la 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona



36

- la 3-etil-6-hidroxi-4'-etoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 5. la 3-etil-6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-etoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 10. la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-
 flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-
 flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 15. la 3-etil-6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 la 3-etil-6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona

Al utilizar la 2-hidroxi-5-metoxi-butirofenona
 se obtienen las 6-metoxi-flavanonas correspondientes.

20.

E J E M P L O 6.

- 1,5 g de 2'-hidroxi-4,5'-dinitro-calcona (obtenida
 mediante condensación de p-nitrobenzaldehido con 2-hidroxi-
 25. 5-nitroacetofenona), se calientan durante 2 horas a 130°



en el tubo cerrado a la lámpara en 70 cc de etanol junto con 0,5 g de ácido canfosulfónico. Al enfriar la mezcla reacción se precipita 6,4'-dinitro-flavanona, que se succiona y recristaliza en etanol.

5. Si se utiliza como material de partida, la 2'-hidroxi-3,5'-dinitro-4'-metoxi-calcona (obtenida a partir de 3-nitroanisaldehído), se obtiene la 6,3'-dinitro-4'-metoxi-flavanona.

10. E J E M P L O 7.

2 g de 1-p-anisil-3-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-propanol se calientan hasta ebullición durante 4 horas en 10 cc de ácido clorhídrico metanólico al 2%.

15. A continuación se concentra bajo presión reducida, con lo que cristaliza el 6,4'-dimetoxi-flavano; punto de fusión 91-92°.

Análogamente se puede preparar el 6-n-amiloxi-4'-metoxi-flavano.

20.

E J E M P L O 8.

2 g de 1-(4'-hidroxifenil)-3-(2',5'-dimetoxifenil)-propanol se hierven a reflujo durante 2 horas

25. con una solución al 5% de ácido bromhídrico en 50 cc



- 61 -

de ácido acético glacial. Luego se vierte la mezcla en agua, se extrae con cloroformo, el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad, con lo que se obtiene el 6,4'-di-

5. hidroxiflavano.

E J E M P L O 9.

10. 2 g de cloruro 1-p-anisil-3-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-propílico se disuelven en frío en 200 cc de lejía de sosa al 5% y a continuación se calientan al baño de vapor, con lo que se separa por cristalización el 6,4'-dimetoxiflavano. Punto de fusión 91-92°.

15. E J E M P L O 10.

20. 1 g de 2'-hidroxi-5'-metoxi-4-isoamiloxi-calco-na (punto de fusión 88°; obtenido a partir de 2-hidroxi-5-metoxiacetofenona y p-isoamiloxibenzaldehído) se hierve durante 5 horas con 1 g de bióxido de selenio en 30 cc de alcohol isoamílico. El selenio precipitado se filtra y se lava con etanol caliente. Tras destilación del vapor de agua del filtrado se enfría, el precipitado se succiona, se seca y se extrae con cloroformo. Tras la destilación del cloroformo, es recristalizada en etanol, la



303574

6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona, Punto de fusión 159-160°.

Análogamente se preparan:

- la 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona, punto de fusión 108-109°
- la 6-metoxi-4'-n-propoxi-flavona
- 5. la 6-metoxi-4'-n-butoxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-sec.butoxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-n-amiloxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-n-hexiloxi-flavona
- 10. la 6-metoxi-4'-isohexiloxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-heptiloxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-octiloxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-noniloxi-flavona
- la 6-metoxi-4'-deciloxi-flavona
- 15. la 6-metoxi-4'-benciloxi-flavona, punto de fusión 162 -
163°
- la 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavona
- la 6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona, punto de
fusión 109-110°
- 20. la 6,3'-dimetoxi-4'-benciloxi-flavona
- la 6,4'-dinitro-flavona.



303524

EJEMPLO 11.

- 1 g de 2'-hidroxi-5'-metoxi-4-isoamiloxi-calcona se disuelven en 40 cc de etanol. Tras la adición de 40
5. cc de lejía de sosa al 5% se enfría a 0º, se introducen 10 cc de peróxido de hidrógeno al 16,5% y se mantiene la temperatura a 0º durante 2 horas. Tras permanencia durante 18 horas a temperatura ambiente se trata la mezcla reaccional con una mezcla de ácido clorhídrico diluido y
10. hielo, el 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanol precipitado se filtra, se lava con agua y recristaliza en acetato de etilo. Punto de fusión 144-145º.

Análogamente se obtienen de las 5'-metoxi-calconas correspondientes:

15. el 6-metoxi-4'-n-propoxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-n-butoxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-sec.butoxi-flavanol
20. el 6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-n-amiloxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-n-hexiloxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-isohexiloxi-flavanol
el 6-metoxi-4'-heptiloxi-flavanol
25. el 6-metoxi-4'-octiloxi-flavanol



303524

- el 6-metoxi-4'-noniloxi-flavanol
- el 6-metoxi-4'-deciloxi-flavanol
- el 6-metoxi-4'-benciloxi-flavanol, punto de fusión 190 - 191°.

5.

De los éteres tetrahidropiránílicos de las 5'-hidroxicalconas correspondientes se obtienen:

- el 6-hidroxi-4'-n-propoxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavanol
- 10. el 6-hidroxi-4'-n-butoxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-secbutoxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-n-amiloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanol
- 15. el 6-hidroxi-4'-n-hexiloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-isohexiloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-heptiloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-octiloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-noniloxi-flavanol
- 20. el 6-hidroxi-4'-deciloxi-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-benciloxi-flavanol



30

E J E M P L O 12.

- 3 g de 2-hidroxi-5-metoxi-propiofenona se hierven durante 16 horas en 150 cc de acetona absoluta con 4,5 g de
5. cloruro del ácido p-isopropoxibenzoico y 15 g de carbonato potásico exento de agua. La acetona se destila en vacío, el residuo se trata con agua y se agota con éter. El éter se expulsa tras el secado, el residuo se disuelve a 50° en 15 cc de piridina seca y se trata bajo agitación
10. con 1,4 g de hidróxido potásico pulverizado. Después de 30 minutos se acila la mezcla reaccional con ácido acético al 10%, el aceite precipitado se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato sódico. El producto bruto obtenido se disuelve en 11 cc de ácido acético glacial, se trata
15. con 0,35 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta al baño de vapor durante una hora. La mezcla se introduce agitando en agua helada, la 3-metil-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona precipitada se succiona, se lava con agua y recristaliza en metanol.
20. Se prepara en forma análoga:
- la 3-metil-6,4'-dimetoxi-flavona,
la 3-metil-6-metoxi-4'-etoxi-flavona,
la 3-metoxi-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavona
25. la 3-metil-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona



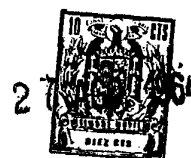
Si se utiliza en lugar de la 2-hidroxi-5-metoxi-propiofenona, el éter 5-tetrahidropiránico de la 2,5-dihidroxi-propiofenona, se alcanzan en forma análoga:

5. la 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavona
la 3-metil-6-hidroxi-4'-etoxi-flavona
la 3-metil-6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavona
la 3-metil-6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavona
la 3-metil-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavona.
10. Partiendo de la 2-hidroxi-alfa.5-dimetoxiacetofenona se obtienen:
la 3,6-dimetoxi-4'-etoxi-flavona,
la 3,6-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavona
la 3,6-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavona
15. la 3,6-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavona
la 3,6-dimetoxi-4'-benciloxi-flavona.

20. EJEMPLO 13.

De la 2-hidroxi-5-metoxi-acetofenona y del cloruro de p-benciloxibenzoilo se prepara análogamente al ejemplo 12, la 6-metoxi-4'-benciloxi-flavona, Punto de fusión

25. 162-163°.



1,5 g de 6-metoxi-4'-benciloxi-flavona se suspenden en 50 cc de ácido acético glacial y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta al baño de vapor durante una hora. El disolvente se destila en vacío, la 6-metoxi-4'-hidroxi-flavona bruta se trata con agua, se filtra, se lava y recristaliza húmedo en etanol. Punto de fusión 226°.

En 25 cc de acetona absoluta se hierven a reflujo bajo agitación, durante 24 horas, 2,7 g de 6-metoxi-4'-hidroxi-flavona, 2,6 g de 1-cloro-3-dimetilaminopropano y 5,6-g de carbonato potásico exento de agua. La mezcla se filtra caliente, lo que filtrado se evapora, y el residuo se trata con agua. La 6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona cruda se succiona y recristaliza en etanol; punto de fusión 109-110°.

Se preparan análogamente:

la 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminopropoxi)-flavona
la 3,6-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminopropoxi)-flavona
la 3,6-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona.

Análogamente se hace reaccionar la 6,3'-dimetoxi-4'-benciloxiflavona para llegar a la 6,3'-dimetoxi-4'-hidroxi-flavona y de esta se llega a la 6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona.



E J E M P L O 14.

Una solución alcohólica caliente de 3 g de dibromuro de 4-isopropoxi-2'-acetoxi-5'-metoxi-calcona (obte-
5. nida mediante bromación de la 4-isopropoxi-2'-acetoxi-5'-
metoxi-calcona en cloroformo absoluto) se trata bajo agi-
tación con lejía de sosa 0,1 n. Tras algunos minutos se
enfria, el precipitado se filtra y recristaliza en etanol.
La 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona obtenida funde a 108 -
10. 109°.

E J E M P L O 15.

1 g de 2-hidroxi-5-isobutoxi-omega-metoxi-aceto-
15. fenona (obtenido de monoisobutiléter de hidroquinona y
metoxiacetonitrilo en éter bajo acción de cloruro de
cinc/hidrógeno), 1,8 g de anhídrido de ácido p-metoxi-
benzoico y 0,85 g de p-metoxibenzoato potásico se pul-
verizan finamente y se calientan a 180°, durante 3 horas
20. bajo una presión de 13 mm de Hg. La mezcla reaccional se
tritura tras el calentamiento y se hierve durante 15 minu-
tos con 30 cc de solución de hidróxido potásico acuoso-eta-
nólica al 8%. El etanol se elimina en vacío, se añaden
100 cc de agua y lo precipitado separado se filtra. La
25. recristalización en etanol da 3,4'-dimetoxi-6-isobutoxi-



305374

flavona.

Análogamente son obtenibles otras 6,3',4'- y 3,6,4'-trialcoxi- y 6,4'-dialcoxi-flavonas.

5. EJEMPLO 16.

4 g de hidroquinona, 8 g de bromuro de p-metoxi-cinamilo y 5 g de cloruro de cinc recién fundido se hierven durante 6 horas en 35 cc de benceno absoluto. Luego se
10. deja enfriar, la fase orgánica se lava con agua, se seca bajo sulfato sódico y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografía en 20 g de óxido de aluminio, con lo que se obtiene el 6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

15. Se obtiene análogamente en la utilización del mono-terci.butiléter de hidroquinona en lugar del 6-terci.butoxi-4'-metoxi-flavano de hidroquinona.

EJEMPLO 17.

20. 3 g de cloruro de 3-p-anisil-3-p-anisiloxi-propilo y 0,3 g de tetracloruro de estaño se calientan a 200° durante 6 horas en el tubo cerrado a la lámpara. Tras el enfriado se trata con éter y con ácido clorhídrico acuoso,
25. la fase etérea se lava con solución de sosa, se



303524

seca sobre sulfato sódico, destila el disolvente y el producto bruto recristaliza en metanol, con lo que se obtiene el 6,4'-dimetoxi-flavano de punto de fusión 91-92°.

5.

EJEMPLO 18.

3 g de p-anisil-3-p-anisiloxi-propanol se calientan a 200° durante 30 minutos en el tubo cerrado a la lámpara con 0,3 g de cloruro de cinc y tras el enfriado se trata como en el ejemplo precedente, con lo que se obtiene el 6,4'-dimetoxi-flavano. Punto de fusión 91-92°.

10.

EJEMPLO 19.

15.

2 g de monoisopropiléter de hidroquinona y 2,1 g de éster etílico del ácido p-metoxi-benzoilacético (obtenido mediante acción de sodio sobre una mezcla de éster etílico del ácido p-metoxi-benzoico y éster etílico del ácido acético) se tratan en forma de porciones con 3 g de anhídrido fosfórico y a continuación se calienta durante 2 horas en el baño de vapor. Luego se enfría, se adiciona de nuevo la misma dosis de éster etílico del ácido p-metoxi-benzoilacético y de anhídrido fosfórico y se calienta durante otras 2 horas. El producto reaccio-

20.

25.



303524

- nal se trata con agua, el ácido fosfórico casi se neutraliza con lejía de sosa, la mezcla se satura con cloruro sódico y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato
5. sódico y se evapora hasta sequedad. La 6-isopropoxi-4'-metoxi-flavona que permanece recristaliza en etanol.

Son obtenibles análogamente:

- la 6-etoxi-4'-isopropoxi-flavona
10. la 6-etoxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 6-etoxi-4'-isoamiloxi-flavona
- la 6-isopropoxi-4'-etoxi-flavona
- la 6-isopropoxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 6-isopropoxi-4'-isoamiloxi-flavona.

15. E J E M P L O 20.

- 2 g de cloruro de 6-hidroxi-4'-metoxi-flavilio se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente en 100 cc de éter absoluto con 1,6 g de hidruro de litio-aluminio.
- 20.

Se obtiene el 6-hidroxi-4'-metoxi-2-flaveno de punto de fusión 183° (en metanol/éter).

Se prepara análogamente:

el 6,4'-dimetoxi-2-flaveno, punto de fusión 148 - 150°.



303524

E J E M P L O 21.

1 g de bióxido de platino se hidrogena previamente en 150 cc de metanol y luego se trata con 4 g de cloruro de 6,4'-dimetoxi-flavilio. Se hidrogena ulteriormente hasta la fijación de 2 moles de hidrógeno, se filtra, se separa por destilación el metanol y en metanol con carbono re-cristaliza el 6,4'-dimetoxi-flavano originado. Punto de fusión 91-92°.

10. Son obtenibles análogamente el 6-hidroxi-4'-metoxi-flavano, el 4'-hidroxi-6,3'-dimetoxi-flavano, el 6,3',4'-trihidroxi-flavano, así como el 6-hidroxi-3,4'-dimetoxi-flavano.

15. Del cloruro de 3-metil-6-hidroxi-4-benciloxi-flavilio se produce análogamente el 3-metil-6,4'-dihidroxi-flavano, que se hace reaccionar con anhídrido acético/piridina para llegar al 3-metil-6,4'-diacetoxi-flavano, punto de fusión 165-166° (en metanol).

20. E J E M P L O 22.

3,1 g de 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona se hidrogenan a 85° durante 12 horas en 70 cc de etanol con 5 g de níquel Raney como catalizar. El catalizador se filtra, el disolvente se separa por destilación y el residuo



30

se cromatografía en óxido de aluminio neutro. La elución da con cloroformo la 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona y el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavano junto con el material de partida inalterado.

5.

EJEMPLO 23.

1,1 g de 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavona y 0,4 g de paladio-carbono al 5% se calientan a 200° durante 2 horas en 40 cc de tetralina. Luego se enfría, el catalizador se filtra, el extracto se lava tres veces con un poco de éter y se acila. De ello precipita la 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona que es recristalizada en etanol acuoso; punto de fusión 163-165°.

15.

EJEMPLO 24.

1,1 g de 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavona y 8,5 g de carbonato sódico se introducen bajo nitrógeno en 100 cc de agua hirviente. A eso se adicionan bajo agitación 20 g de ditionito sódico. Tras 30 minutos se enfría a 0°, tras adición de 15 cc de ácido clorhídrico concentrado se deja reposar la mezcla, durante 3 horas a 0°. El flavanol inalterado que precipita se filtra, lo filtrado se extrae a fondo con acetato de

25.



etilo, el extracto se seca sobre sulfato sódico, se concentra hasta sequedad y la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona obtenida es recristalizada en etanol acuoso.

5. Son obtenibles en forma análoga otras 3,6-dihidroxi-flavanonas.

EJEMPLO 25.

10. A una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de éter absoluto se añade gota a gota en el término de 30 minutos, 2 g de 6,3'-dimetoxi-4'-hidroxi-flavanona en 80 cc de éter absoluto y 30 cc de tetrahidrofurano. Tras media hora de cocción se descompone el
15. exceso de hidruro con acetato etílico y a continuación se trata con ácido clorhídrico fuertemente diluido. La fase orgánica se separa, se lava y se seca, el éter se evapora. Se obtiene el 4,4'-dihidroxi-6,3'-dimetoxi-flavano de punto de fusión 146-148°.
20. Análogamente se preparan:
- el 4-hidroxi-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavano, punto de fusión 140-144°
- el 3-metil-4-hidroxi-6-etoxi-4'-isoamiloxi-flavano, punto de fusión 188°
25. el 3-metil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavano, punto de fu-



30

sión 222-223^a

el 3-metil-4,6-dihidroxi-4'-isoamiloxi-flavano, punto de fusión 162-163^a

el 4,6-dihidroxi-3',4'-dimetoxi-flavano, punto de fusión 213-214^a

5.

el 4,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano

el 4-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavano

el 4-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavano

el 4-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-fla-

10. vano

el 4-hidroxi-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavano

el 4-hidroxi-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavano.

E J E M P L O 26.

15.

Una mezcla de 1 g de 6-metoxi-4'-isobutoxi-flavona y 0,3 g de hidruro de sodio-hro. en 30 cc de etanol se agita durante 10 horas a temperatura ambiente, después de eso se acila con un poco de ácido acético y se

20.

concentra en vacío. El 4-hidroxi-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavano con ello precipitado es recristalizado en metanol.

Son preparables análogamente:

25.

el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavano



307504

- el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano
- el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano
- el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano.

5. E J E M P L O 27.

10. 1 g de 6,3',4'-trimetoxi-flavanona y amalgama de aluminio (de 3 g de láminas de aluminio) se hierven durante 6 horas en 100 cc de etanol al 80%. El catalizador se filtra y la solución se concentra en vacío con lo que se separa por cristalización el 4-hidroxi-6,3',4'-trimetoxi-flavano.

15. Son obtenibles análogamente otros 4-hidroxi-flavanos, por ejemplo el 4-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano.

E J E M P L O 28.

20. Una solución de 1,5 g de 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona en 2 cc de etanditiol y 2 cc de eterato de trifluoruro de boro se dejan reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego tras adición de 20 cc de cloroformo se deja reposar durante la noche. La mezcla reaccional se vierte en 200 cc de cloroformo, se lava 25. con agua y solución de cloruro sódico y se seca sobre



303524

sulfato, sódico. El residuo obtenido tras la eliminación del cloroformo se disuelve en 300 cc de etanol absoluto y se hierve durante 10 horas en níquel Raney activo. Tras filtración del catalizador se concentra la solución. Con

5. ello precipita el 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano. Este es recristalizado en metanol.

Son obtenibles análogamente:

- el 6-metoxi-4'-isopropoxi-flavano
el 6-metoxi-4'-isobutoxi-flavano
10. el 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano
el 6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano
el 6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavano
el 6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavano
el 3-metil-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavano
15. el 3-metil-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavano
el 3-metil-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavano
el 3-metil-6-metoxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano
el 3-metil-6-metoxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavano
el 3-metil-6,3',4'-trimetoxi-flavano
20. el 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano
el 6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavano
el 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavano
el 6-formiloxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano.



303524

E J E M P L O 29.

2,6 g de 6,4'-dimetoxi-flavanona se hidrogenan en 250 cc de dioxano absoluto con bióxido de platino, a temperatura ambiente y presión normal para llegar al 4-hidroxi-6,4'-dimetoxi-flavano. Punto de fusión 148-150° (en etanol).

Análogamente se puede hidrogenar:

10. la 6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona para llegar al 4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavano, punto de fusión 183-184°
la 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona para llegar al 4,6-dihidroxi-4'-isoamiloxi-flavano, punto de fusión 162 - 163°.

15.

E J E M P L O 30.

20. Tetrahidrofurano enfriado con hielo se satura con diborano, luego se trata con 1,5 g de 6,3'-dimetoxi-4'-etoxi-flavanona. La mezcla persiste durante 24 horas a temperatura ambiente. El exceso de diborano se destruye mediante adición de 3 cc de ácido acético y el disolvente se separa por destilación. El residuo se trata con agua, se extrae con éter y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico.
25. De la solución etérea se obtiene el 6,3'-dimetoxi-4'-etoxi-flavano, que es recristalizado en benceno.



303524

Son obtenibles análogamente:

- el 3,6,4'-trimetoxi-flavano
- el 6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavano
- el 6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano
- 5. el 6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano.

E J E M P L O 31.

- 2 g de 6-hidroxi-4'-metoxi-2-flavono se hidrogenan
- 10. en presencia de 500 mg de níquel Raney en 15 cc de etanol. Tras absorción de 1 mol de hidrógeno se filtra el catalizador y el disolvente se elimina bajo presión reducida, con lo que se obtiene el 6-hidroxi-4'-metoxi-flavano.

Análogamente se pueden obtener:

- 15. el 6-(2-dimetilaminoetoxi)-3',4'-di-n-propoxi-flavano
- el 6-hidroxi-3'-(2-metiletilaminoetoxi)-flavano
- el 6-hidroxi-3'-(3-metiletilaminopropoxi)-flavano
- el 6-hidroxi-4'-sec.butoxi-flavano
- el 6-hidroxi-4'-n-butoxi-flavano.

- 20. Análogamente se hidrogenan el 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavono (preparado del cloruro de flavilio correspondiente con hidruro de litio-aluminio) para llegar al 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavano. Asimismo son obtenibles los siguientes compuestos de los 3-flavenos correspondientes:
- 25. tes:



el 3-metoxi-6-hidroxi-4'-n-amiloxi-flavano
el 3-metoxi-6-hidroxi-4'-(2-metiletilaminoetoxi)-flavano
el ácido 3-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-oxiacético.

5. E J E M P L O 32.

2,4 g de 3-metil-4-hidroxi-6-tetrahidropirani-
4'-ctoxi-flavano se disuelven en 100 cc de dioxano, se tra-
tan con 1,2 g de cloruro de paladio y se hidrogena a tem-
10. peratura ambiente. Tras fijación de la dosis calculada de hi-
drógeno se filtra el catalizador, la solución de dioxano
se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua y
se concentra de nuevo para eliminar el dioxano restante.
El producto bruto es recristalizado en etanol, con lo que
15. se obtiene el 3-metil-6-tetrahidropirani-4'-ctoxi-
flavano.

Análogamente se hidrogena el 4-hidroxi-6-valeriloxi-
4'-(3-dietilaminopropoxi)-2-flavano para llegar al 6-vale-
riloxi-4'-(3-dietilaminopropoxi)-flavano.

20. Análogamente son obtenibles de los 4-hidroxi-fla-
vanos o 4-hidroxi-2-flavenos correspondientes:
el 3-metil-6-butiloxi-4'-metoxi-flavano
el 3-metil-6-isobutiloxi-4'-metoxi-flavano
25 el 3-metil-6-etoxi-4'-isoamiloxi-flavano



el 6-(2-metiletilaminoctoxi)-4'-(3-metiletilaminopropoxi)-
flavano

el 6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavano.

5. EJEMPLO 33.

2 g de 6-n-butoxi-4'-(2-dietilaminoetoxi)-flavanol
se hidrogenan a 120° bajo presión de 40 atmósferas de hidró-
geno con 0,5 g de níquel Rancy en 30 cc de etanol. Tras el
10. enfriado se filtra el catalizador y lo filtrado se concen-
tra hasta la cristalización del 3-hidroxi-6-n-butoxi-4'-(2-
dietilaminoetoxi)-flavano.

Se puede preparar análogamente:

15. el 3,4'-dihidroxi-6-metoxi-flavano
el 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano
el 3-hidroxi-6-sec.butoxi-3'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano.

EJEMPLO 34.

20. 5 g de 6-acetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona y 0,1 g
de peróxido de benzoilo se disuelven en 40 cc de cloroformo
y se ceden a una solución hirviente de 3 g de N-bromo-
succinimida en 30 cc de cloroformo. El cloroformo se destila
tras 4 horas de ebullición, el residuo se disuelve en 70 cc
25. de etanol se trata con 50 cc de solución de carbonato potá-



sico acuosa al 20% y se hierve durante 30 minutos. Luego la solución se acila débilmente (pH 6,5), el etanol se destila, el residuo se trata con agua y se extrae con cloroformo. Tras evaporación del disolvente, la 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavona obtenida es recristalizada en etanol.

Se obtienen de la misma forma:

- la 6-hidroxi-4'-n-propoxi-flavona
- la 6-hidroxi-4'-isopropoxi-flavona
- 10. la 6-hidroxi-4'-n-butoxi-flavona
- la 6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 6-hidroxi-4'-n-amiloxi-flavona
- la 6-hidroxi-4'-n-hexiloxi-flavona
- la 6-hidroxi-4'-isohexiloxi-flavona
- 15. la 6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoctoxi)-flavona
- la 6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona.

Si se calientan a reflujo durante 1 hora las 6-hidroxi-flavonas libres con anhídrido acético en piridina,

20. se obtienen los correspondientes compuestos 6-acetoxi. Análogamente son accesibles los compuestos 6-propionoxi, 6-buti-roxi, 6-valeroiloxi y 6-caproiloxi correspondientes.



EJEMPLO 35.

A una solución de 1,4 g de 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoctoxi)-flavanona en 90 cc de metanol se ceden bajo

5. enfriamiento, 10 cc de peróxido de hidrógeno al 15% y 15 cc de lejía de sosa al 16%. Tras 4 horas de agitación y permanencia a temperatura ambiente durante la noche se acila con ácido sulfúrico diluido y se succiona el precipitado. La solución alcohólica de la sustancia es llevada

10. a la columna de sílice gelatinosa y esta se eluye con una mezcla de lejía de sosa diluida/metanol. El eluato se concentra, se trata con igual volumen de agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava, se seca con sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación

15. y el residuo cristaliza en etanol, con lo que se obtiene el 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoctoxi)-flavanol puro; punto de fusión 197°.

En lugar del metanol también se puede utilizar una mezcla de etanol y dioxano.

20. Se preparan análogamente:

el 6-metoxi-4'-hidroxi-flavanol, punto de fusión 270 - 271°

el 6,3',4'-trimetoxi-flavanol, punto de fusión 188 - 189°

el 6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanol, punto de fusión

25. 211 - 212°



- el 6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanol
- el 6-metoxi-4'-(2-dietilaminoetoxi)-flavanol
- el 6-metoxi-4'-(2-pirrolidinoetoxi)-flavanol
- el 6-metoxi-4'-(2-piperidinoetoxi)-flavanol
- 5. el 6-metoxi-4'-(2-morfolinoetoxi)-flavanol
- el 6-acetamido-4'-metoxi-flavanol
- el 6-acetamido-4'-etoxi-flavanol
- el 6-acetamido-4'-isopropoxi-flavanol
- el 6-acetamido-4'-isobutoxi-flavanol
- 10. el 6-acetamido-4'-isoamiloxi-flavanol
- el 6-acetamido-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanol
- el 6-acetamido-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanol
- el 6,4'-bis-(dimetilamino)-flavanol
- el 6,4'-bis-(dietilamino)-flavanol
- 15. y de los tetrahidropiraniéteros de las 6-hidroxi-flavononas correspondientes:
 - el 6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavanol, punto de fusión 272 - 273°
 - el 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanol, punto de fusión 297 - 298°
- 20. el 6-hidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-(2-dietilaminoetoxi)-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-(2-pirrolidinoetoxi)-flavanol
- el 6-hidroxi-4'-(2-piperidinoetoxi)-flavanol
- 25. el 6-hidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanol.



Para la preparación de los 6-hidroxi-flavanoles también se puede partir directamente de las 6-hidroxiflavanonas y efectuarse la reacción en lejía de sosa acuosa sin adición de un disolvente orgánico.

5. Mediante tratamiento del éster etílico del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético con peróxido de hidrógeno en lejía de sosa acuoso/metanólica y a temperatura ambiente, se obtiene análogamente el ácido 4'-metoxi-flavanol-6-oxiacético de punto de fusión 233 - 234° (en etanol).
10. Bajo el influjo del medio de reacción alcalino se efectúa simultáneamente una saponificación del grupo éster.

E J E M P L O 36.

15. Una solución de 3,6 g de 3-bromo-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona en 45 cc de etanol se trata con 20 cc de una solución de hidróxido potásico al 10% y se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua, la 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona separada se filtra, se lava con agua y recristaliza en etanol.
- 20.

Análogamente son preparables otras 6-alcoxiflavanonas.



302504

EJEMPLO 37.

- Una solución de 3,4 g de 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona en 150 cc de éter se trata alternativamente en
5. forma lenta con 7,7 g de nitrito pentílico y 2 cc de ácido clorhídrico concentrado, se deja reposar durante la noche a 0° y luego se introduce agitando en 100 cc de lejía de sosa al 2%. La capa acuosa se acila con ácido acético y se extrae con benceno. La isonitrosocetona bruta obtenida
 10. tras la evaporación del benceno se disuelve en 40 cc de ácido acético y a eso se cede una solución de 3,1 g de cloruro de estaño(II) en 6,2 cc de ácido clorhídrico concentrado, el precipitado que se separa se filtra tras largo reposo, se lava con un poco de ácido acético y el compuesto
 15. 3-amino se coloca en libertad mediante 40 minutos de agitación con 40 cc de lejía de sosa al 10%. La mezcla se extrae con cloroformo, el extracto se lava con agua y se seca con sulfato sódico. La 3-amino-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona que permanece tras la eliminación del cloroformo
 20. es recristalizada en etanol.

Se preparan análogamente:

- la 3-amino-6,4'-dimetoxi-flavona
- la 3-amino-6-metoxi-4'-etoxi-flavona
- la 3-amino-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona
- 25. la 3-amino-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavona



27A

- 87 -
303524

la 3-amino-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavona

la 3-amino-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona

EJEMPLO 38.

5.

1,5 g de 6-acetamido-4'-isobutoxi-flavanona y 4,5 g de cloranilo se hierven bajo agitación durante 3 horas en 100 cc de tercibutanol. El exceso de cloranilo se filtra, lo filtrado se concentra hasta sequedad, el residuo se fija con cloroformo y la fase orgánica se lava con agua, solución de carbonato potásico y de nuevo con agua. Del extracto seco, tras expulsión del disolvente, se obtiene la 6-acetamido-4'-isobutoxi-flavona.

Se preparan análogamente:

15.

la 6-acetamido-4'-metoxi-flavona

la 6-acetamido-4'-etoxi-flavona

la 6-acetamido-4'-isopropoxi-flavona

la 6-acetamido-4'-isoamiloxi-flavona

20.

la 6-acetamido-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavona

la 6-acetamido-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona.

Mediante 8 horas de ebullición de estas sustancias con ácido clorhídrico metanólico al 10% se preparan los clorhidratos de los compuestos 6-amino correspondientes.



27 AGO

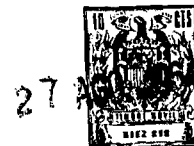
303524

E J E M P L O 39

1 g de 3-isonitroso-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona (preparada como en el ejemplo 37) se disuelve en ácido acético glacial. Se añade ácido sulfúrico al 10% hasta que se produce una turbidez. Luego se calienta durante 30 minutos al baño de vapor, a continuación se enfría a temperatura ambiente. Tras reposo durante la noche se filtra el 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanol precipitado y se recristaliza con etanol; punto de fusión 144 - 145°.

E J E M P L O 40

0,45 g de 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona y 1 g de ácido cinámico se calienta hasta ebullición, bajo agitación y durante 20 minutos, en 20 cc de agua con 0,15 g de paladio-carbono al 10%. Tras el enfriado se añade etanol, la mezcla se calienta y se filtra caliente. Lo filtrado se trata con solución acuosa de bicarbonato sódico, el 6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanol que precipita, se filtra, se lava con agua, y recristaliza en etanol; punto de fusión 144 - 145°.



E J E M P L O 41

303524

5. 2 g de 3-metil-6-tetrahidropirani-loxi-4'-etoxi-flavano se hierven bajo reflujo, durante 2 1/2 horas, en 50 cc de ácido clorhídrico acuoso-etanólico al 5%. Tras el enfriado se trata con cloroformo y agua, con lo que se obtiene el 3-metil-6-hidroxi-4'-etoxi-flavano.

Pueden obtenerse analogamente el 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano (punto de fusión 142°, en éter) y 3-metil-6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavano.

10. E J E M P L O 42

15. A una solución de 0,3 g de 3-metil-6,4'-dimetoxi-flavona en 100 cc de benceno exento de agua se cede una solución de 2,5 g de yoduro magnésico. El disolvente se destila en vacío, y el residuo se calienta a 180° durante 2 horas. La mezcla reaccional se trata con ácido sulfúrico diluido, el precipitado se filtra y se disuelve en agua hirviente. Tras la extracción con benceno caliente se segrega la fase acuosa y se enfria, con lo que precipita la 3-metil-6,4'-dihidroxi-flavona.



27

30

E J E M P L O 43

5. 1 g de 6-metoxi-4'-benciloxi-flavanona se hidrogena a 35° hasta la absorción de la dosis calculada de hidrógeno, en 50 cc de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico en paladio carbono al 5%. El catalizador se filtra y la 6-metoxi-4'-hidroxi-flavanona obtenida es recristalizada en metanol; punto de fusión 178 - 179°.

E J E M P L O 44

10. 0,2 g de 6-hidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona se hierven a reflujo durante 24 horas con 0,2 g de bromuro decílico y 0,1 g de carbonato sódico exento de agua en 5 cc de acetona seca. La acetona se destila luego en vacío, el residuo se trata con agua, y se extrae con cloroformo. El cloroformo se destila, la 6-deciloxi-4'-isoamiloxi-
15. flavanona obtenida se purifica mediante recristalización en etanol.

Son obtenibles analogamente otros 6,4'-dialcoxi-flavanodes y 6,3',4'-trialcoxi-flavanoides con grupos alcoxi iguales o diferentes.



E J E M P L O 45

- 2,5 g de 6,4'-dihidroxi-flavona (obtenida mediante reacción de 2-hidroxi-5-benciloxiacetofenona con cloruro del ácido p-benciloxibenzoico, transposición del éster obtenido con hidróxido potásico en piridina y cierre del anillo con ácido clorhídrico/acetato de etilo concentrado bajo desdoblamiento simultáneo de éter),
5. 4,8 g de bromuro isopropílico y 13,2 g de carbonato potásico exento de agua se hacen reaccionar y se tratan
10. en 30 cc de acetona seca, como se describe bajo el ejemplo 13. Se aísla como producto final, la 6,4-di-isopropoxi-flavona.

Se obtienen análogamente mediante reacción con los cloruros o bromuros correspondientes:

15. la 6,4'-di-n-propoxi-flavona
la 6,4'-di-n-butoxi-flavona
la 6,4'-di-sec.butoxi-flavona
la 6,4'-di-isobutoxi-flavona
la 6,4'-di-n-amiloxi-flavona
20. la 6,4'-di-isoamiloxi-flavona
la 6,4'-di-n-hexiloxi-flavona
la 6,4'-di-iso-hexiloxi-flavona
la 6,4'-di-heptiloxi-flavona



- la 6,4'-di-octiloxi-flavona
- la 6,4'-di-noniloxi-flavona
- la 6,4'-di-deciloxi-flavona
- la 6,4'-bis-(2-dimetilaminoetoxi)-flavona
- 5. la 6,4-bis-(-dimetilaminopropoxi)-flavona.

E J E M P L O 46

- 10. 1,4 g de 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona, 0,9 g de éster etílico del ácido bromhídrico (o ester etílico del ácido clorhídrico) y 0,7 g de carbonato potásico se hierven a reflujo durante 24 horas en 15 cc de acetona absoluta. La mezcla se trata con agua y se extrae con cloroformo. Del extracto se obtiene el éster etílico del ácido 3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxiacético, que tras recristalización en etanol, funde a 136 - 138°.
- 15. Son preparables análogamente:
 - el éster etílico del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 120°
 - el éster etílico del ácido 4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 92 - 93°
- 20. el éster etílico del ácido 4'-dimetilamino-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 151 - 152°
- el éster etílico del ácido 3-metil-4'-metoxi-flavanon-



6-oxiacético, punto de fusión 92 - 93°

el éster etílico del ácido 3-metil-4'-dimetilamino-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 137 - 138°

5.

el éster etílico del ácido 3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 130 - 131°

el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 100 - 101°.

el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 114 - 115°

10.

el éster etílico del ácido 4'-etoxi-flavanon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 4'-isopropoxi-flavanon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 4'-isobutoxi-flavanon-6-oxiacético

15.

el éster etílico del ácido 4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-etoxi-flavanon-6-oxiacético

20.

el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanon-6-oxiacético

25.

el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxiacético



303524

- el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanon-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanon-6-oxiacético
- 5. el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-etilendioxi-flavanon-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-propilendioxi-flavanon-6-oxiacético, así como
- 10. el éster etílico del ácido 4'-metoxi-flavan-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-etoxi-flavan-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-isopropoxi-flavan-6-oxiacético
- 15. el éster etílico del ácido 4'-n-butoxi-flavan-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-isoamiloxi-flavan-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-metoxi-flavon-6-oxiacético (punto de fusión 175°)
- 20. el éster etílico del ácido 4'-etoxi-flavon-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-isopropoxi-flavon-6-oxiacético
- el éster etílico del ácido 4'-isobutoxi-flavon-6-oxiacético
- 25.



303524

el éster etílico del ácido 4'-isoamiloxi-flavon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 3',4'-etilendioxi-flavanon-6-oxiacético

5. el éster etílico del ácido 3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxiacético

el éster etílico del ácido 3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanon-6-oxiacético.

10. Calentando durante una hora los ésteres obtenidos con solución de hidróxido potásico etanólico 2n, se forma tras acilación, los ácidos flavanon-6-oxiacéticos, los ácidos flavan-6-oxiacéticos o los ácidos flavon-6-oxiacéticos correspondientes.

15. Si se sustituye el éster etílico del ácido bromhídrico mediante éster metílico del ácido cloro- α bromo-acético, se obtienen analogamente los ésteres metílicos correspondientes del ácido flavan-6-oxiacético.

20. Si se utiliza otros ésteres de ácido graso alfa-clorico o bien alfa-bromico, se obtiene los ésteres grasos correspondientes de ácidos grasos alfa-(flavan-6-oxi), por ejemplo

el éster metílico del ácido 3-metil-4'-metoxi-flavan-6-oxi-alfa-isoamil-acético, punto de fusión 90 - 92° (con éster metílico del ácido alfa-bromoisocaprónico).



303524

- el éster etílico del ácido 3-metil-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxi-alfa-isoamil-acético (con éster etílico del ácido alfa-bromoisocaprónico),
- el éster etílico del ácido 3-etil-4'-n-butoxi-flavan-6-oxi-alfa-metil-acético (con éster etílico del ácido alfa-bromopropiónico).
- 5.

Si se utiliza cloro- o bromoacetónitrilo, se obtienen los flavan-6-oxi-acetonitrilos correspondientes, por ejemplo

10. el 4'-metoxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-etoxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isopropoxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isobutoxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
15. el 4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
el 3-metil-3',4'-etilen di oxo -flavanon-6-oxi-acetonitrilo,
20. el 4'-metoxi-flavon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-etoxi-flavon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isopropoxi-flavon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isobutoxi-flavon-6-oxi-acetonitrilo,
el 4'-isoamiloxi-flavon-6-oxi-acetonitrilo,
25. el 4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavon-6-oxi-acetonitrilo, y



el 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavon-6-oxi-acetonitrilo.

E J E M P L O 47

- 2,5 g de 6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, 0,9 g de cloroacetamida y 2,5 g de carbonato potásico exento de agua se hierven durante 48 horas, en una atmósfera de nitrógeno y bajo agitación en 25 cc de acetona exenta de agua. Luego se destila la acetona en vacío, el residuo se trata con agua y se extrae con cloroformo. El cloroformo se separa por destilación, la amida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético obtenida, se purifica mediante recristalización en etanol, punto de fusión 218°.

- Mediante reacción de los derivados de 6-hidroxi-flavano correspondientes con cloro- o bromoacetamida
15. o cloro- o bromoacetamidas sustituidas como dimetilamida, dietilamida, pirrolidida, morfolida o piperidida del ácido cloro- o bromoacético, se preparan análogamente: la amida del ácido 3-metil-4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 193 - 194°
20. la pirrolidida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 187 - 188°.
- la pirrolidida del ácido 3-metil-4'-dimetilamino-6-oxiacético, punto de fusión 170 - 171°, (clorhidrato,



- punto de fusión 197 bajo descomposición),
la pirrolidida del ácido 3-metil-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-oxiacético, punto de fusión 164 - 166°
la dimetilamida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético
5. acético
- la dietilamida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético
la piperidida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético
la morfolida del ácido 4'-metoxi-flavanon-6-oxiacético
así como las amidas correspondientes de los ácidos
10. 4'-etoxi-flavanon-6-oxiacético
4'-isopropoxi-flavanon-6-oxiacético
4'-isobutoxi-flavanon-6-oxiacético
4'-isoamiloxi-flavanon-6-oxiacético
4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanon-6-oxiacético y
15. 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanon-6-oxiacético,
de los ácidos
4'-metoxi-flavan-6-oxiacético
4'-etoxi-flavan-6-oxiacético
4'-isopropoxi-flavan-6-oxiacético
20. 4'-isobutoxi-flavan-6-oxiacético
4'-iscamiloxi-flavan-6-oxiacético
4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavan-6-oxiacético y
4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavan-6-oxiacético y
los ácidos



- 4'-metoxi-flavon-6-oxiacético
- 4'-etoxi-flavon-6-oxiacético
- 4'-isopropoxi-flavon-6-oxiacético
- 4'-isobutoxi-flavon-6-oxiacético
- 5. 4'-isoamiloxi-flavon-6-oxiacético
- 4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavon-6-oxiacético y
- 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavon-6-oxiacético.

Si se utiliza en lugar de la cloroacetamida, otras amidas de ácido graso alfa-clórico o bien alfa-brómico, se obtienen amidas de ácido graso alfa-(flavan-6-oxi), por ejemplo de 3-metil-6-hidroxi-3',4'-dimetoxi-flavanona y morfólida del ácido alfa-bromoisocaprónico, la morfólida del ácido alfa-(3-metil-3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxi)-isocaprónico.

15. E J E M P L O 48

1 g de 6-hidroxi-4'-metoxi-flavano se calienta a 50° durante 5 horas con 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético. Tras el enfriado se acaba con agua y cloroformo y el 6-acetoxi-4'-metoxi-flavano recristaliza en metanol. Punto de fusión 90°.

Mediante acilación de los compuestos 6-hidroxi correspondientes, se obtienen en forma análoga:



= 100 =

36

- el 3,4'-dimetoxi-6-acetoxi-flavano, punto de fusión 136-139°
- el 3-metil-6-acetoxi-4'-metoxi-flavano, punto de fusión 127 - 128°
- 5. el 3-metil-6-acetoxi-3',4'-metilendioxi-flavano, punto de fusión 125-127°
- el 6-trimetilacetoxi-4'-metoxi-flavano
- el 6-caproiloxi-4'-metoxi-flavano.

E J E M P L O 49

- 10. 2 g de ácido 3-etil-4'-n-butoxi-flavan-6-oxiacético se disuelven en éter y se tratan con solución etérica de diazometano en exceso. Después de 30 minutos se añade ácido acético, se destila todo el disolvente bajo presión reducida y el éster metílico del ácido 3-etil-4'-n-butoxi-flavan-6-oxiacético que se produce, recristaliza en metanol.
- 15.

La 3,6,3',4'-tetrametoxiflavona se obtiene en forma análoga del 6,3',4'-trimetoxiflavanol (tiempo reaccional 20 horas).

20. E J E M P L O 50

2 g de amida del ácido 4'-etoxi-flavan-6-



oxiacético se disuelven en 40 cc de benceno absoluto y se tratan con una suspensión de 2 g de amida sódica en 10 cc de toluol, así como 5 g de bromuro n-propílico.

La mezcla se hierve a reflujo durante 5 horas, se

5. vierte sobre hielo, se separa la fase bencénica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo que se obtiene la di-n-propilamida del ácido 4'-etoxi-flavan-6-oxiacético.

E J E M P L O 51

10. 0,6 g de 6,4'-dinitroflavanona se hierven durante 4 horas con 3 g de polvo de hierro en una mezcla de 50 cc de acetona y 20 cc de ácido acético al 10%. La solución se filtra caliente; tras el enfriado precipita la 6,4'-diamino-flavanona.

15. Mediante adición de ácido clorhídrico etérico a una solución etanólica concentrada de la diamina se obtienen sus diclorhidratos.

20. Son obtenibles en forma análoga de la 6,3'-dinitro-4'-metoxi-flavanona, la 6,3'-diamino-4'-metoxi-flavanona y sus diclorhidratos, de la 6,4'-dinitro-flavona la 6,4'-diaminoflavona y sus diclorhidratos.

27 AGO 1964



3-5624

E J E M P L O 52

2,4 g de 6,4'-diamino-flavanona y 4,4 g de bromuro etílico se hierven a reflujo durante 5 horas, en 50 cc de etanol. Tras destilar el disolvente permanece la 6,4'-bis-(dietilamino)-flavanona. Se disuelve en éter y se trata con un exceso de ácido clorhídrico etérico. El diclorhidrato precipitado de la 6,4'-bis-(dietilamino)-flavanona se succiona, se lava con agua y a continuación se seca.

Al utilizar yoduro de metilo en lugar de bromuro de etilo puede obtenerse análogamente la 6,4'-bis-(dimetilamino)-flavanona y su diclorhidrato. Son además obtenibles en forma análoga al utilizar los bromuros alquílicos correspondientes, la 6,4'-bis-(dipropilamino)-flavanona y la 6,4'-bis-(di-n-butilamino)-flavanona y sus diclorhidratos.

Análogamente son obtenibles los siguientes compuestos y sus clorhidratos:

- la 6,3'-bis-(dietilamino)-4'-metoxi-flavanona
- la 6,3'-bis-(dimetilamino)-4'-metoxi-flavanona
- la 6,3'-bis-(dipropilamino)-4'-metoxi-flavanona
- la 6,3'-bis-(di-n-butilamino)-4'-metoxi-flavanona
- la 6,4'-bis-(dimetilamino)-flavona
- la 6,4'-bis-(dietilamino)-flavona



303524

la 6,4'-bis-(dipropilamino)-flavona

la 6,4'-bis-(di-n-butilamino)-flavona.

E J E M P L O 53

- 2 g de 6,4'-diamino-flavona se tratan con 10 cc
5. de una mezcla de partes iguales de piridina y anhídrido acético y se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se introduce agitante en agua y el precipitado se succiona. Mediante recristalización en ácido acético glacial se obtiene pura la 6,4'-bis-
10. (acetamido)-flavanona.

Son obtenibles analogamente la 6,3'-bis-(acetamido)-4'-etoxi-flavanona y la 6,4'-bis-(acetamido)-flavanona.

- Si se sustituye el anhídrido acético por
15. anhídrido propiónico, se obtiene la 6,4'-bis-(propionamido)-flavanona.

Son obtenibles analogamente la 6,3'-bis-(propionamido)-4'-isoamiloxi-flavanona y la 6,4'-bis-(propionamido)-flavona.

20. E J E M P L O 54

A una suspensión de 2,5 g de hidruro de litio-



30004

- Aluminio en 50 cc de dioxano absoluto se cede una solución de 3,3 g de 6,4'-bis-(acetamido)-flavanona en 50 cc de dioxano absoluto y la mezcla se hierve a reflujo durante 10 horas. El hidruro de litio-aluminio excedente se descompone mediante dioxano acuoso, se hace hervir fugazmente bajo adición de 2 cc de lejía de sosa al 20% y se filtra tras adición de 6 cc de agua. Lo filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en un poco de etanol. Al adicionar ácido clorhídrico etérico precipita el diclorhidrato del 4-hidroxi-6,4'-bis-(etilamino)-flavano.
- 5.
- 10.

Pueden prepararse análogamente:

- el 4-hidroxi-6,4'-bis-(propilamino)-flavano
el 4-hidroxi-6,3'-bis-(etilamino)-4'-etoxi-flavano
15. el 4-hidroxi-6,3'-bis-(propilamino)-4'-isoamiloxi-flavano.

- Mediante reducción análoga del 6,4'-bis-(acetamido)-flavon-4,4-etilencetal (preparado mediante cetali-
zación de la flavona con etilenglicol) y a continuación
hidrólisis del grupo cetal mediante 24 horas de permanen-
20. cia con ácido clorhídrico acuoso-etanólico a 30° se ob-
tiene el diclorhidrato de la 6,4'-bis-(etilamino)-flavona.

Se prepara análogamente el diclorhidrato de
6,4'-bis-(propilamino)-flavona.



303524

E J E M P L O 55

- Una solución de 1,5 g de 6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanonoxima (obtenida análogamente al ejemplo 65) en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto se
5. cede a una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter absoluto y a continuación se hierve durante 10 horas. Luego se separan por destilación en vacío 50 cc de disolvente y se adicionan 100 cc de ácido clorhídrico etérico. Precipita el diclorhidrato
10. del 4-amino-6,3-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano.

De las flavanonoximas correspondientes pueden obtenerse análogamente los clorhidratos o bien diclorhidratos de los compuestos siguientes:

15. el 4-amino-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavano
el 4-amino-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavano
el 4-amino-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavano
el 4-amino-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavano
el 4-amino-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano
20. el 4-amino-6,3'-dimetoxi-4'-etoxi-flavano
el 4-amino-6,3'-dinetoxi-4'-isopropoxi-flavano
el 4-amino-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavano
el 4-amino-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavano



27

30

el 4-amino-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano

el 4-amino-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavano

el 4-amino-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavano.

5. E J E M P L O 56

4-oximino-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano, obtenido mediante reacción de la flavanona correspondiente con hidroxilamina, se hidrogena en ácido acético glacial a temperatura ambiente y 6 atmósferas en paladio-carbono.

10. El catalizador se filtra, el disolvente se destila, el residuo se disuelve en un poco de etanol y se trata con ácido clorhídrico etérico. Tras largo reposo precipita el clorhidrato del 4-amino-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano de punto de fusión 224-226°.

15. E J E M P L O 57

1,8 g de éster etílico del ácido 3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxiacético se ceden bajo agitación a una solución de 1,1 g de pirrolidina en 50 g de benceno absoluto y se hierve a reflujo durante 6 horas. Tras el enfriado precipita la pirrolidida bruta del ácido 3',4'-dimetoxi-flavanon-6-oxiacético, que se obtiene pura mediante re-

20.



30.

cristalización en etanol.

Se pueden obtener en forma análoga de los correspondientes ésteres etílicos del ácido flavan-6-oxiacético:

- la pirrolidida del ácido 4'-metoxi-flavan-6-oxiacético,
punto de fusión 208 - 210°
- 5. la pirrolidida del ácido 3',4'-propilendioxi-flavanon-6-oxiacético
- la pirrolidida del ácido 3'-metoxi-4'-etoxi-flavanon-6-oxiacético
- 10. la pirrolidida del ácido 3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanon-6-oxiacético
- la pirrolidida del ácido 3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanon-6-oxiacético
- la pirrolidida del ácido 3'-metoxi-4'-(3-dimetilamino-propoxi)-flavanon-6-oxiacético
- 15. la pirrolidida del ácido 4'-metoxi-flavan-6-oxiacético.

- Si se realiza la reacción con morfolina, piperidina, N-metil-piperazina o dietilamina, se obtienen las morfolidas, piperididas, N-metil-piperazidas y dietilamidas correspondientes.
- 20.

E J E M P L O 58

Una solución de 3,5 g de 6,3'-dimetoxi-4'-isoami-



- loxi-flavanona en 20 cc de clóroformo absoluto se trata a 0° con una solución de 1,6 g de bromo en 30 cc de cloroformo absoluto y se irradia con luz ultravioleta. Tras un corto tiempo la solución se decolora. La irradiación se
5. sustrae después de 20 minutos, la solución de cloroformo se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico. Tras la destilación del disolvente permanece la 3-bromo-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona bruta, que es recristalizada en metanol.
10. Se preparan analogamente:
- la 3-bromo-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
15. la 3-bromo-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- la 3-bromo-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
20. la 3-bromo-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- la 3-bromo-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona



E J E M P L O 59

303514

- 3,6 g de 6-acetoxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona, obtenida mediante acetilación de 6-hidroxí-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona (ver ejemplo 4), 1,78 g de
5. N-bromo-succinimida y 0,22 g de peróxido de benzoilo se hierven durante 20 minutos en 30 cc de tetracloruro de carbono. Luego se enfría la mezcla en hielo, la succinimida originada se filtra y se lava con tetracloruro de carbono se lava sucesivamente con agua, soluciones acuosas de
10. yoduro potásico y tiosulfato sódico, luego de nuevo con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se produce la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona oleosa mediante tratamiento con etanol y agua para la cristalización.
15. Se preparan analogamente:
- la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-acetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
20. la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-etoxi-flavanona
- la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona



303524

la 3-bromo-6-acetoxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-
flavanona

la 3-bromo-6-acetoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona

la 3-bromo-6-acetoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona

5. la 3-bromo-6-acetoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona.

Si se utiliza la N-cloro-succinimida o bien la N-yodo-succinimida en lugar de la N-bromo-succinimida, pueden obtenerse las 3-cloro- o bien 3-yodoflavanonas correspondientes.

10. E J E M P L O 60

Una mezcla de 1,43 g de 6,4'-dimetoxiflavona, 0,89 g de D-bromo-succinimida o 15 cc de tetracloruro de carbono se hierven durante 5 horas bajo irradiación con luz ultravioleta, y después de 30 minutos se añade

15. 0,1 cc de piridina seca. Luego se deja reposar la mezcla durante la noche. La fase de tetracloruro de carbono se separa, se lava con agua, y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se destila. La recristalización del residuo en etanol de la 3-bromo-6,4'-dimetoxiflavona.

20.

Se preparan analogamente:
la 3-bromo-6-metoxi-4'-etoxi-flavona



303524

- la 3-bromo-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavona
- la 3-bromo-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 3-bromo-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavona.

Partiendo de las 6-acetoxi-flavonas correspondientes se obtienen en forma analoga:

- 5. la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isopropoxi-flavona
- la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isobutoxi-flavona
- la 3-bromo-6-acetoxi-4'-isoamiloxi-flavona
- la 3-bromo-6-acetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavona
- 10. la 3-bromo-6-acetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavona.

Al utilizar N-cloro- o bien N-yodo-succinimida en lugar de N-bromo-succinimida se obtienen las 3-cloro- o bien 3-yodoflavonas correspondientes.

15. EJEMPLO 61

- Una solución de 1 g de 6-hidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona en 20 cc de hidróxido sódico 2n se enfría a 0°, se trata lentamente con 1 cc de peróxido de hidrógeno al 30% y se mantiene durante 15 horas a 0°.
- 20. Tras la adición de otro (1 cc) de peróxido de hidrógeno al 30% y permanencia durante 24 horas a 0° se acila a un pH de 6 con ácido acético. La mezcla se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava, se seca sobre sulfato sódico y tras concentración sobre óxido de alu-



303524

minio neutro se cromatografía. Con una mezcla de partes iguales de cloroformo y acetona se eluye la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona y se obtiene pura mediante recristalización en etanol.

5. Se obtienen analogamente:
- la 3,6-dihidroxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-4'-isoamiloxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
 - 10. la 3,6-dihidroxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
 - 15. la 3,6-dihidroxi-3'-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
 - la 3,6-dihidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanona.

20. E J E M P L O 62

Una solución de 2,6 g de 6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona en ácido acético glacial se trata con 4,4 g de tetracetato de plomo y se mantiene durante 3 horas a



- 90°. Luego se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava con solución de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina, el residuo se cromatografía sobre óxido de aluminio neutro, se eluye con benceno la 3-acetoxi-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona, que en metanol cristaliza en forma de agujas incoloras.
- 5.

- Mediante 30 minutos de ebullición de 0,85 g de 3-acetoxi-6,4'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona en 20 cc de metanol y 2 cc de ácido clorhídrico concentrado se origina la 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona.
- 10.

Se preparan analogamente:

- 1a 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
15. 1a 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
20. 1a 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
- 1a 3-hidroxi-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
- 25.



- la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
- la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
- la 3-hidroxi-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona.

E J E M P L O 63

5. Una solución de 3,0 g de 6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona en 150 cc de tercibutanol absoluto se cede a una solución de 0,43 g de potasio en 300 cc de tercibutanol absoluto y a ello se añade a gotas 1,8 g de yoduro de etilo. La mezcla reaccional se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego se destila el disolvente, el residuo se trata con agua, se acila con ácido clorhídrico al 5% y se extrae con cloroformo. El residuo obtenido del extracto se disuelve en 80 cc de etanol, se trata con una solución de 8,2 g de acetato sódico en 20 gg de agua y se hierve a reflujo durante 2 horas. La mezcla reaccional se introduce agitando en agua y se extrae con éter. En el extracto lavado y seco, tras concentración, recristaliza la 3-etil-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona.
- 10.
- 15.
20. Al utilizar yoduro n-propílico se obtiene en forma análoga la 3-n-propil-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona.

= 115 =



202501

27

E J E M P L O 64

- En una mezcla agitada de 3 g de 6,4'-bis-(dimetilamino)-flavona, 5 g de paraformaldehído y 30 cc de ácido acético al 80% se hace pasar a 80 - 90°, durante 5 horas, ácido clorhídrico. Luego se concentra en vacío a la mitad del volumen, se completa hasta 100 cc con ácido acético al 90% y se trata en forma de porciones con 8 g de polvo de cinc. Tras adición de 50 cc de agua se hierve durante 1 hora bajo agitación. El polvo de cinc se filtra, se trata con agua y se regula a un pH de 7,5 con lejía de sosa diluida. La 3-metil-6,4'-bis-(dimetilamino)-flavona se extrae con cloroformo.

E J E M P L O 65

15. A una solución de 3,1 g de 6,3',4'-trimetoxi-flavanona en 60 cc de etanol se adicionan 82 g de acetato sódico y 0,7 g de clorhidrato hidroxilaminico. Tras tres horas de ebullición a reflujo se enfría. La oxima de precipita se filtra, se lava con agua y se seca. La solución de la oxima en 26 cc de piridina seca se trata en forma de porciones con 3,4 g de cloruro p-toluolsulfónico, a continuación se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se introduce agitando en



- agua fría y se acila debilmente en ácido sulfúrico diluido. La 4-(p-toluolsulfonil-oximino)-6,3',4'-trimetoxi-flavanona precipitada se succiona, se lava, se seca en vacío, se disuelve en 18 cc de benceno absoluto,
5. y se trata con una solución de 0,36 g de potasio en 14 cc de etanol absoluto. A continuación se agita durante 5 horas a 10°. El p-toluol-sulfonato potásico formado se filtra, lo filtrado se concentra en vacío y se acila con ácido clorhídrico al 12%. El precipitado
10. oleoso que con ello se separa, se disuelve en un poco de etanol caliente. Tras el enfriado recristaliza el clorhidrato puro de 3-amino-6,3',4'-trimetoxi-flavanona. La base libre se obtiene mediante sacudimiento de la solución etanólica de la sal con un exceso escaso
15. de una solución de acetato sódico acuosa, se extrae de la mezcla reaccional con cloroformo y cristaliza en etanol.

Analogamente se preparan los compuestos siguientes y sus clorhidratos:

20. la 3-amino-6,4'-dimetoxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-4'-etoxi-flavanona
la 3-amino-6,3',4'-trimetoxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-4'-isopropoxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-4'-isobutoxi-flavanona



- la 3-amino-6-metoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-etoxi-flavanona
5. la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-isopropoxi-flavanona
la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-isobutoxi-flavanona
la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-isoamiloxi-flavanona
la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona
10. la 3-amino-6,3'-dimetoxi-4'-(3-dimetilaminopropoxi)-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-3',4'-etilendioxi-flavanona
la 3-amino-6-metoxi-3',4'-propilendioxi-flavanona.

15. E J E M P L O 66

0,5 g de 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona se disuelven en éter y se tratan con un exceso de yoduro metílico.

20. Tras 24 horas de reposo se aísla el metoyoduro de 6-metoxi-4'-(2-dimetilaminoetoxi)-flavanona obtenido y recristaliza en etanol.

Son obtenibles análogamente los metoyoduros de las (2-dimetilaminoetoxi)- y (3-dimetilaminopropoxi)-flavano-



nas -flavanos y -flavonas usuales, y de las mono- y
bis-(dialquilamino)-flavanonas, -flavanos y -flavonas.

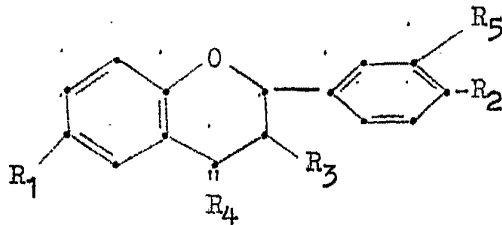


303524

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes alemanas núm. M 57 991 IVb/12 qu, depositada el 28 de Agosto de 1.963, 5. núm. M 58 433 IVb/12 qu, depositada el 5 de Octubre de 1.963, núm. M 59 597 IVb/12 qu, depositada el 18 de Enero de 1.964, núm. M 60 149 IVb/12 qu, depositada el 4 de Marzo de 1.964 y núm. M 60 951 IVb/12 qu, depositada el 9 de Mayo de 1.964, existiendo en todas ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de flavanoides sustituidos de la fórmula I



15.

en la que

20.

R₁ y R₂ significan OH, alcoxi eventualmente sustituido con 1 - 10 átomos de carbono en total, tetrahidropiranyl-(2)-oxi, aciloxi con 1 - 6 átomos de carbono, NO₂, NH₂, amino alquilado con 1 - 8 átomos de carbono en total, o acilamino con 2 - 6 átomos de carbono.



303024

27

- R_3 significa H, OH, alquilo o alcoxi con 1 - 3 átomos de carbono, NH_2 o Hal,
- R_4 significa =O; H, OH; H, H o H, NH_2 ,
- R_5 significa H o R_1
5. Ha 1 significa Cl, Br o J,
- R_2 y R_5 significan asimismo juntas metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi y en donde puede estar presente un doble enlace adicional en la posición 2,3,
10. pero en donde, en caso de que sea $R_3 = H$ y $R_4 = O$ y no esté presente ningún doble enlace en posición 2,3, entonces R_5 solo significa CH_3O , cuando no significan simultáneamente $R_1 CH_3O$ y $R_2 CH_3O$ o CH_3OCH_2O o bien $R_1 NH_2$ y $R_2 OH, CH_3O$ o $C_6H_5CH_2O$ o bien $R_1 OH$ y R_2
15. CH_3O , y entonces R_2 y R_5 solo significan juntas metilendioxi, cuando no significa simultáneamente $R_1 OH$ o NH_2 y entonces R_5 solo significa H, cuando no significan simultáneamente $R_1 CH_3O$ o NH_2 y $R_2 CH_3O$, y en donde además, en caso de que sea $R_4 = O$ y esté
20. presente un doble enlace en posición 2,3, entonces R_5 solamente significa CH_3O , cuando no significan simultáneamente $R_1 NO_2, R_2 CH_3O$ y $R_3 H$ o OH, y entonces



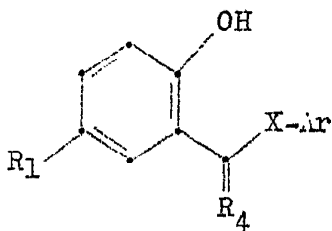
27

303524

R_5 solamente significa H, cuando no significan simultáneamente R_1 y R_2 , las dos OH o las dos CH_3O y R_3 H o OH o bien R_1 C_2H_5O , R_2 C_2H_5O o CH_3O y R_3 H o bien R_1 y R_3 OH y R_2 CH_3O ,

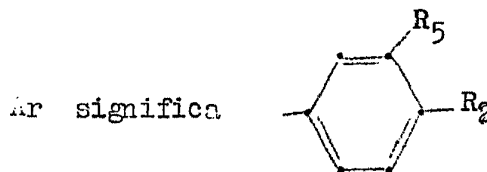
5. así como de las sales de adición de ácido y derivados de amonio cuaternarios de estos compuestos,

caracterizado porque se trata con agentes ciclizantes un compuesto de la fórmula II, eventualmente formado in situ



II

10. en la que



27
100-081

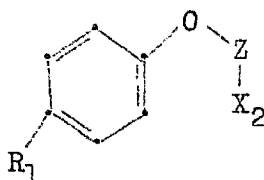
X significa $-CR_3=CX_1-$,
 $-CHR_3-CHX_1-$ o
 $-CH \begin{array}{c} \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} CH-$, y

X_1 significa H, OH, Hal o amino,

R_1 a R_5 y Hal tienen la significación
 indicada y también pueden estar presentes
 grupos hidroxí fenólicos en forma bloquea-
 da,

5.

o un compuesto de la fórmula III



III

10. en la que

Z significa $-CHR_3-CHAr-$ o $-CR_3=CAr-$,

X_2 significa COOH, COHal, CH_2OH o CH_2Hal y

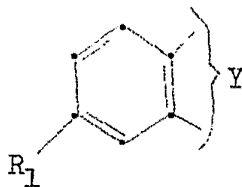


500024

27

Ar, R₁, R₂, R₃, R₅ y Hal tienen la significación indicada,

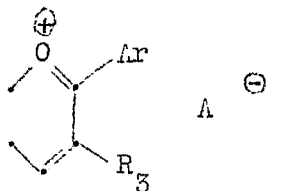
o porque se trata con agentes reductores un compuesto de la fórmula IV



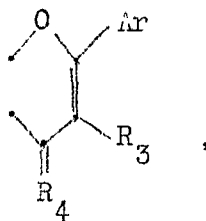
IV

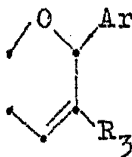
5. en donde

Y significa



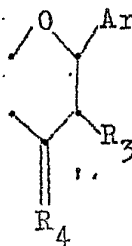
A[⊕]





o

5.



10.

R_4 significa O o H,OH y
 A^- significa un anión de un ácido fuerte,
 Ar y R_1 a R_5 tienen la significación indicada
y en donde también pueden estar presentes
grupos hidroxí fenólicos en forma bloqueada,

15.

y/o porque eventualmente se introduce un doble enlace
en posición 2,3, en un compuesto de la fórmula I median-
te tratamiento con agentes dehidrogenantes y/o se trans-
forma en un compuesto de la fórmula I, uno o varios de los
sustituyentes R_1 a R_5 en otros sustituyentes R_1 a R_5 , de tal

20.

suerte que se liberan los grupos hidroxí y/o amino bloquea-
dos mediante tratamiento con agentes hidrolizantes y/o hidro-
genolizantes, o se alquila o acila grupos hidroxí y/o
amino libres mediante tratamiento con agentes



303524

27

- de alquilación o acilación,
o se reduce grupos nitro a grupos amino,
o se transforma un grupo ceto en posición 4, mediante oximación y a continuación reducción en un grupo amino
5. o se transforma un grupo de ácido carboxílico o bien de alquiléster de ácido carboxílico, mediante tratamiento con agentes aminantes, eventualmente en varias fases, en un grupo de amida carboxílica
- o se introduce en posición 3 un átomo de halógeno o un
10. grupo hidroxilo, alquilo o amino, mediante tratamiento con agentes de halogenación, oxidación, alquilación o aminantes,
- y/o porque se transforman eventualmente, compuestos de la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o bien
15. agentes de alquilación, en sus sales de adición de ácido o bien compuestos de amonio cuaternarios tolerables fisiológicamente.



303524

2. Procedimiento para la preparación de flavanoides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ciento veintiseis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5. Madrid, a 27 de Agosto de 1.964

E. MERCK, A.G.

p. a.

JAIME ISERIN
B. P.
as gny