

2-(1-Hydroxy-1-phenylmethyl)-1-methyl-6-pyridon (11e)

Farblose Krist. vom Schmp. 100–101° (Aceton/Petroläther); in allen Daten ident. mit authent. Vergleichssubstanz¹⁴⁾.

5) *2-Benzyl-1-methyl-6-pyridon (15)*

Eine Mischung aus 640 mg (3 mMol) **5e**, 2 g Hydrazin-Hydrat, 2 g gepulvertem NaOH, 50 g Triäthylenglykol und 50 ml Toluol wird 1 Std. am Wasserabscheider gekocht (Ölbad 180°). Anschl. wird das Toluol weitgehend abdestilliert und der Rückstand 2 Std. unter Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß gekocht (Temp. des Kolbeninhaltes 220–230°). Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 500 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase wird nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend i. Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 50 ml 2proz. Ammoniak aufgenommen und mit Äther wiederholt extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Kugelrohrdest. (130°/0,05) erhält man daraus 340 mg (57 % d. Th.) farblose Krist. vom Schmp. 93–95° (Äther/Petroläther). Rf 0,56. IR (KBr): 1640/cm (C=O). NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,45 s (N-CH₃); 4,0 s (φ-CH₂); 6,0 dd (H-3); 6,53 dd (H-5); 7,25 m (5 Phenylprot. und H-4); J_{3,4} = 7 Hz; J_{4,5} = 9 Hz, J_{3,5} = 1,5 Hz. C₁₃H₁₃NO (199,3) Ber.: C 78,36 H 6,58 N 7,03; Gef.: C 78,32 H 6,58 N 7,11; Mol.-M. 199 (ms).

Anschrift: Dr. H. Weber, Universitätsstr. 1, Geb. 26.23, 4 Düsseldorf 1.

[Ph 705]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 230–235 (1977)

Gotthard Wurm und Uwe Geres

Nucleophile Substitution im Verlauf der Baker-Venkataraman-Umlagerung, 4. Mitt.¹⁾:

Reaktivität von methoxylierten 1-(2-Hydroxyaryl)-3-(2-nitrophenyl)-propan-1,3-dionen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 3. Mai 1976)

Es wird die Reaktivität der 1,3-Diketone **1** und **2** beim Erhitzen mit K₂CO₃ in siedendem DMF untersucht und die Bildung der 2'-Hydroxyflavone **5a** und **6a** bewiesen.

Nucleophilic Substitution in Course of the Baker-Venkataraman Rearrangement, IV: Reactivity of Methoxylated 1-(2-Hydroxyaryl)-3-(2-nitrophenyl)-propane-1,3-diones

The reactivity of the 1,3-diketones **1** and **2** on heating with K₂CO₃ in boiling DMF is investigated and the formation of the 2'-hydroxyflavones **5a** and **6a** is demonstrated.

1 3. Mitt.: G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 273 (1976).

In der 2. Mitt.²⁾ wurde gezeigt, daß die *Baker-Venkataraman-Umlagerung* (BV-U.) von 2'-(2-Nitroaryl)-oxyacetophenonderivaten unter drastischen Bedingungen mit K_2CO_3 in siedendem DMF unter Substitution der NO_2 -Gruppe aus der exponierten o-Position durch das Hydroxidion zur Bildung von 2'-Hydroxyflavonderivaten führt. Ein Reaktionsmechanismus wurde diskutiert.

In der vorliegenden Mitt. sollte diese Reaktion weitergehend durch Einsatz von 2'-Hydroxy-4'-methoxy- sowie 2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxyacetophenon als Ketonkomponente untersucht werden, da wir früher zeigen konnten, daß diese Variation für das reaktive Verhalten von 2'-Aroyloxyacetophenonderivaten mit Cl und CH_3O in der entsprechenden o-Position des Benzoesäureanteils von Bedeutung war. Zunächst stellten wir fest, daß der direkte Einsatz der Ester in die Reaktion nicht zur Isolierung von Hydroxyflavonen führte, da durch die Einführung der CH_3O -Gruppen die Hydrolyseempfindlichkeit der Aroyloxyacetophenone offensichtlich stark zunimmt und Esterspaltung als Konkurrenzreaktion in den Vordergrund tritt.

Wir überführten deshalb die Ester zunächst durch BV-U. unter milden Bedingungen – K_2CO_3 in siedendem Aceton – in die 1,3-Diketone **1** und **2** und brachten erst diese mit K_2CO_3 in siedendem DMF zur Reaktion, da wir bewiesen hatten^{2,3)}, daß die nucleophile Substitution auf der β -Diketonstufe erfolgt. Jetzt konnten wir phenolische Flavonderivate isolieren und zwar aus **1** in guter Ausbeute **5a** und aus **2** in schlechter Ausbeute **6a**. Die Beobachtung steht in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen¹⁾: Die Alkaliempfindlichkeit der Flavone nimmt mit steigender Zahl von CH_3O -Gruppen im A-Ring zu.

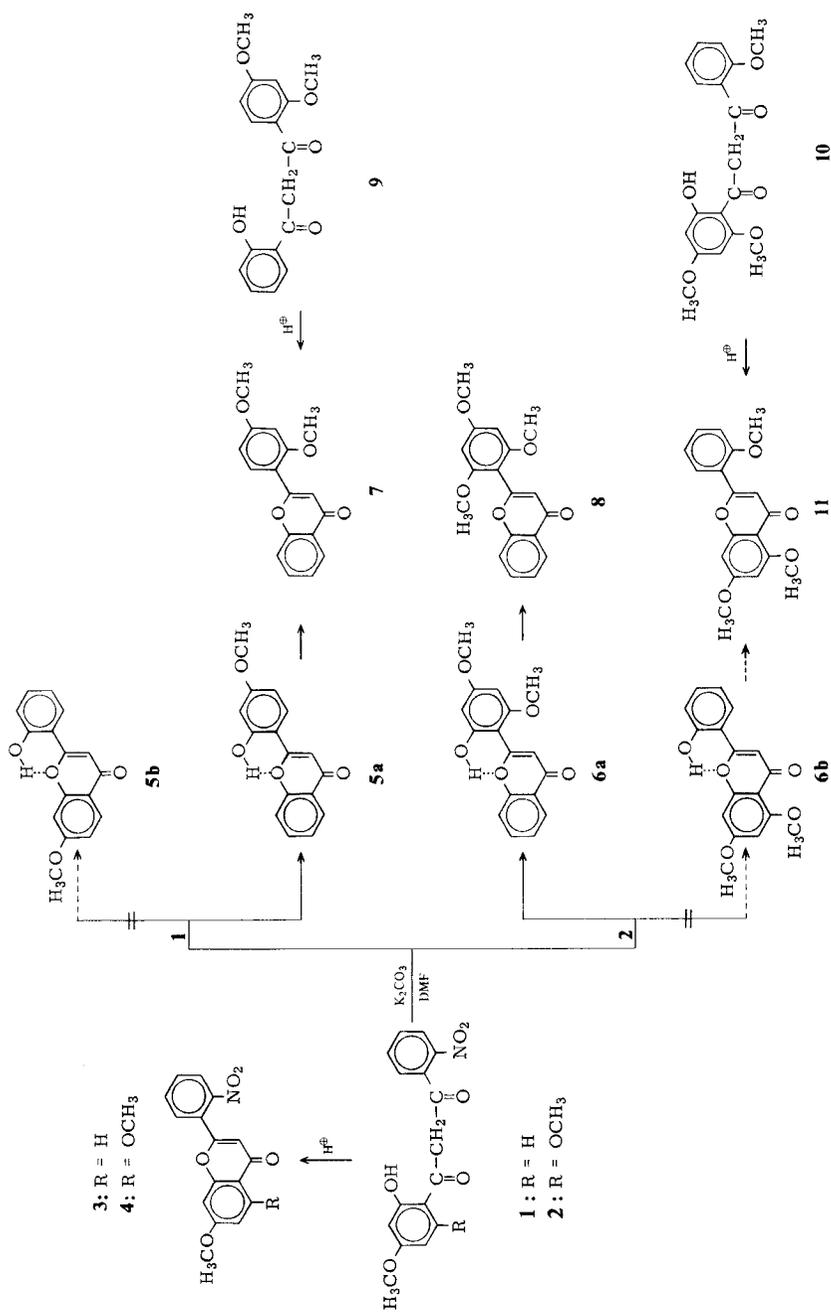
Wie früher gezeigt und bewiesen¹⁾, erfolgt auch bei der BV-U. unter den energischen Bedingungen der vorliegenden Untersuchung die Verteilung der CH_3O -Gruppen ausschließlich auf den B-Ring der gebildeten 2'-Hydroxyflavone, so daß von dem jeweils möglichen alternativen **5a–b** und **6a–b** stets die isomeren **5a** und **6a** entstehen.

Die Struktur von **5a** wurde direkt durch gezielte Synthese seines Methyläthers **7**, der bei der Zyklisierung des Diketons **9** entsteht, bewiesen.

Der Strukturbeweis von **6a** erfolgte mit Hilfe des NMR-Spektrums seines Methyläthers **8** und chemisch auf indirektem Weg: **8** ist nicht identisch mit dem alternativen isomeren Trimethoxyflavon **11**, das gezielt durch Zyklisierung des Diketons **10** dargestellt wurde. – Die NMR-spektroskopische Identifizierung von **8** als 2',4',6'-Trimethoxyflavon ist daher eindeutig, weil die Verbindung im Gegensatz zu **11** zwei magnetisch äquivalente aromatische Protonen (H-3' und H-5') besitzt, so daß das Spektrum im Bereich der aromatischen Wasserstoffkerne ein 2 Protonen zuzuordnendes Singulett bei 6,2 ppm (δ) aufweist. – Im Spektrum von **11** werden die Protonen H-6 und H-8 in o-Position zu den CH_3O -Gruppen in 5- und 7-Stellung des A-Ringes als zwei getrennte m-gekoppelte Dubletts bei 6,37 und 6,54 ppm (δ) dargestellt.

2 G. Wurm und Ch. Lachmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 389 (1975).

3 G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 259 (1975).



Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmapparatur (nicht korr.), *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor des Instituts für Pharmazie der F.U. Berlin, *IR-Spektren* in KBr: Photometer 237 Perkin-Elmer, *Massenspektren*: Varian-MAT CH 7, *NMR-Spektren*: Varian A-60A in CDCl_3 mit TMS als inn. Standard.

Allgemeine Darstellungsmethoden

A. 2'-Aroyloxyacetophenone; B. 1,3-Diarylpropan-1,3-dione und C. Zyklisierung von 1,3-Diarylpropan-1,3-dionen zu Flavonen: S.³⁾

D. Nucleophile Substitution der NO_2 -Gruppe in 1,3-Diarylpropan-1,3-dionen

1 g Diketonderivat und 3 g K_2CO_3 werden in 30 ml DMF 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Ansätze mit 70 ml H_2O versetzt und mit HCl angesäuert. Die Niederschläge werden mit H_2O gewaschen und getrocknet.

E. Methylierung von 2'-Hydroxyflavonen

1 g 2'-Hydroxyflavonderivat, 1 ml $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ und 5 g K_2CO_3 werden in 100 ml Aceton 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Acetons wird der Rückstand mit 100 ml H_2O versetzt und mit HCl angesäuert. Der mit H_2O gewaschene Rückstand wird getrocknet.

Darstellung der Verbindungen

1) 2'-Aroyloxyacetophenone

I 2'-(2,4-Dimethoxybenzoyl)-oxyacetophenon

Aus 2'-Hydroxyacetophenon und 2,4-Dimethoxybenzoesäure nach A, farblose Nadeln, Ausbeute 80 %, Schmp. $87-88^\circ$ (aus n-Butanol). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (300,3) Ber.: C 67,99 H 5,37; Gef.: C 67,93 H 5,44.

II 2'-(2-Methoxybenzoyl)-oxy-4',6'-dimethoxyacetophenon

Aus 2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxyacetophenon und 2-Methoxybenzoesäure nach A, farblose Nadeln, Ausbeute 60 %, Schmp. $102-104^\circ$ (aus n-Butanol). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (330,3) Ber.: C 65,45 H 5,49; Gef.: C 65,22 H 5,51.

III 2'-(2-Nitrobenzoyl)-oxy-4'-methoxyacetophenon

Aus 2'-Hydroxy-4'-methoxyacetophenon und 2-Nitrobenzoesäure nach A, farblose Nadeln, Ausbeute 75 %, Schmp. 82° (aus n-Butanol). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (315,3) Ber.: C 60,96 H 4,16 N 4,44; Gef.: C 61,01 H 4,19 N 4,33.

IV 2'-(2-Nitrobenzoyl)-oxy-4',6'-dimethoxyacetophenon

Aus 2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxyacetophenon und 2-Nitrobenzoesäure nach A, farblose Nadeln, Ausbeute 55 %, Schmp. $108-110^\circ$ (aus n-Butanol). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ (345,3) Ber.: C 59,13 H 4,38 N 4,06; Gef.: C 58,96 H 4,39 N 3,88.

2) 1,3-Diarylpropan-1,3-dione

V 1-(2-Oxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-propan-1,3-dion Kaliumsalz (9)

Aus I nach B, gelbe Nadeln aus Äthanol, Ausbeute 60 %. IR (cm^{-1}): 1615 (CO). $\text{KC}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_5$ (338,4) Ber.: C 60,34 H 4,47; Gef.: C 60,16 H 4,46.

VI *1-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion (10)*

Aus II nach B, gelbe Nadeln, Ausbeute 55 %, Schmp. 88–89° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}) 1605 (CO). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (330,3) Ber.: C 65,45 H 5,45; Gef.: C 65,09 H 5,49 Mol.-Masse 330 (ms).

VII *1-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(2-nitrophenyl)-propan-1,3-dion (1)*

Aus III nach B, gelbe Nadeln, Ausbeute 50 %, Schmp. 168–170° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}): 1625 (CO), 1530, 1350 (NO_2). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (315,3) Ber.: C 60,96 H 4,16 N 4,44; Gef.: C 60,73 H 4,23 N 4,39 Mol.-Masse 315 (ms).

VIII *1-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2-nitrophenyl)-propan-1,3-dion (2)*

Aus IV nach B, gelbe Nadeln, Ausbeute 40 %, Schmp. 143–145° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}): 1620 (CO) 1525, 1350 (NO_2). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ (345,3) Ber.: C 59,13 H 4,38 N 4,06; Gef.: C 59,00 H 4,42 N 3,87 Mol.-Masse 345 (ms).

3) *2'-Nitroflavone*

IX *2'-Nitro-7-methoxyflavon (3)*

Aus VII nach C, gelbliche Nadeln, Ausbeute 70 %, Schmp. 179° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}): 1645 (CO) 1520, 1345 (NO_2). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (297,3) Ber.: C 64,65 H 3,73 N 4,72; Gef.: C 64,61 H 3,82 N 4,62 Mol.-Masse 297 (ms).

X *2'-Nitro-5,7-dimethoxyflavon (4)*

Aus VIII nach C, gelbliche Nadeln, Ausbeute 60 %, Schmp. 210–213° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}): 1655 (CO) 1530, 1350 (NO_2). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (327,3) Ber.: C 62,44 H 4,01 N 4,28; Gef.: C 62,15 H 4,11 N 4,25 Mol.-Masse 327 (ms).

4) *2'-Hydroxyflavone*

XI *2'-Hydroxy-4'-methoxyflavon (5a)*

Aus VII nach D, braungelbe Nadeln, Ausbeute 40 %, Schmp. 251–253° (aus DMF). IR (cm^{-1}): 3200–2200 (OH) 1630 (CO). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (268,3) Ber.: C 71,63 H 4,51; Gef.: C 71,61 H 4,69 Mol.-Masse 268 (ms).

XII *2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxyflavon (6a)*

Aus VIII nach D, gelbbraune Nadeln, Ausbeute 15 %, Schmp. 211–213° (aus DMF). IR (cm^{-1}): 3300–2300 (OH) 1630 (CO). $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (298,3) Ber.: C 68,45 H 4,73; Gef.: C 68,31 H 4,89 Mol.-Masse 298 (ms).

5) *2'-Methoxyflavone*

XIII *2',5,7-Trimethoxyflavon (11)*

Aus VI nach C, farblose Nadeln, Ausbeute 70 %, Schmp. 174–175° (aus n-Butanol). IR (cm^{-1}): 1640 (CO). NMR δ (ppm): 3,92 s, 3,97 s, 4,0 s ($3 \cdot \text{OCH}_3$) 6,37 d (H-8) 6,54 d (H-6) 6,98 s (H-3) 7,87 q (H-6'). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (312,3) Ber.: C 69,23 H 5,16; Gef.: C 69,14 H 5,18 Mol.-Masse 312 (ms).

XIV 2',4'-Dimethoxyflavon (7)

Aus V nach C (Ausbeute 75 %) und aus XI nach E (Ausbeute 70 %), farblose Nadeln, Schmp. 133–134° (aus n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1640 (CO). C₁₇H₁₄O₄ (282,3) Ber.: C 72,33 H 5,00; Gef.: C 72,35 H 5,14 Mol-Masse 282 (ms).

XV 2',4',6'-Trimethoxyflavon (8)

Aus XII nach E, farblose Nadeln, Ausbeute 70 %, Schmp. 158–160° (aus Methanol). IR (cm⁻¹): 1650 (CO). NMR δ (ppm): 3,79 s (2 · OCH₃) 3,87 s (1 · OCH₃) 6,2 s (H-3', H-5') 6,4 s (H-3) 7,2–7,64 m (H-6,-7,-8) 8,24 q (H-5). C₁₈H₁₆O₅ (312,3) Ber.: C 69,23 H 5,16; Gef.: C 68,92 H 5,14 Mol-Masse 312 (ms).

Für die Mitarbeit danke ich *D. Ebert, G. Grelbig, K. Leitzow, J. Lindemann* und *R. Rosenow*.

Anschrift: Prof. Dr. G. Wurm, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4.

[Ph 706]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 235–242 (1977)

Hartmut Böhringer* und Hans Vogt**

Phosphorsäureester von Adamantanolen, -thiolen, Adamantylalkoholen und substituierten Derivaten, 2. Mitt.**Wasserlöslichkeit und Verteilungsverhalten¹⁾**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 4. Mai 1976)

Es wird über die Wasserlöslichkeit und das Verteilungsverhalten der Triäthylammoniumsalze der o-Hydroxyphenylphosphatester von Adamantanolen, -thiolen, adamantylsubstituierten Alkoholen und alkylierten Derivaten berichtet. Löslichkeitsanomalien ergaben sich nach Monoalkylierung des Adamantylsubstituenten bzw. nach Einschleiben von Methylene- und Äthylengliedern zwischen Adamantylrest und Phosphatgruppe. Mögliche Ursachen werden diskutiert. Die Lipoid-Wasser-Verteilungsuntersuchungen ergaben für homologe Reihen eindeutige Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Verteilungskoeffizienten und der Anzahl der C-Atome des aliphatischen Rests.

* Teil der Dissertation *H. Böhringer*, Heidelberg 1975.

** Frau Professor Dr. *Elsa Ullmann*, München, zum 65. Geburtstag gewidmet.

1 1. Mitt.: Synthese der Phosphorsäureester durch Reaktion von Adamantanolen, -thiolen, Adamantylalkoholen und substituierten Derivaten mit 2-Chlor-1,3-dioxa-2-phosphorindan-2-oxid, in Vorbereitung.