

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 195–200 (1977)

Gotthard Wurm und Uwe Geres

Isomerisierung A-Ring substitutierter 2'-Hydroxyflavone durch variierte Wessely-Moser-Umlagerung

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 21. April 1976)

Während **1a-b** und **6a-d** im Verlauf der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung zu den Flavonen **2** und **4** sowie **7** und **9** reagieren, kann jetzt gezeigt werden, daß unter drastischen Bedingungen der Ablauf der Reaktion in einer zweiten Stufe unter *Wessely-Moser*-Umlagerung zu den thermodynamisch stabilen Produkten **3** und **5** bzw. **8** und **10** führt.

Isomerization of A-Ring Substituted 2'-Hydroxyflavones by a modified Wessely-Moser Rearrangement

Baker-Venkataraman rearrangement of **1a-b** and **6a-d** leads to the flavones **2** and **4** or **7** and **9**. Under more drastic conditions the reaction leads in a second step by *Wessely-Moser* rearrangement to the thermodynamically stable compounds **3** and **5** or **8** and **10**.

B-Ring Chlorflavonderivate, deren Halogen durch eine p-ständige Nitrogruppe aktiviert ist, sind geeignete Ausgangssubstanzen zur Darstellung symmetrischer und unsymmetrischer Bisflavonyläther durch *Ullmann*-Reaktion mit Hydroxyflavonen in DMF-K₂CO₃¹⁾.

Bei dem Versuch, in 2'-Chlorflavon das nicht aktivierte Halogen auf Grund seiner exponierten Stellung²⁾ durch das Phenolation von **2** (Abb. 1) allein durch drastische Erhöhung der Reaktionszeit zu substituieren wurde festgestellt, daß 2'-Chlorflavon und 2'-Hydroxyflavon zwar nicht miteinander reagiert hatten, daß jedoch das aus dem Reaktionsansatz isolierte 2'-Hydroxyflavonderivat nicht die eingesetzte Ausgangskomponente **2**, sondern sein Isomer **3** war. Unter den Reaktionsbedingungen war also *Wessely-Moser*-Umlagerung (WM-U.)³⁾ eingetreten, wobei es sich hinsichtlich pH und Lösungsmittel um eine neue Variante dieser Reaktion handelt. – Bei wesentlich verlängerter Reaktionszeit (s. Tab. 1) läßt sich auch **4** (Abb. 1) in gleicher Weise in das Strukturisomer **5** überführen.

1 G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 723 (1975).

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

3 R. C. Shah, C. R. Mehta und T. S. Wheeler, J. Chem. Soc. 1938, 1555.

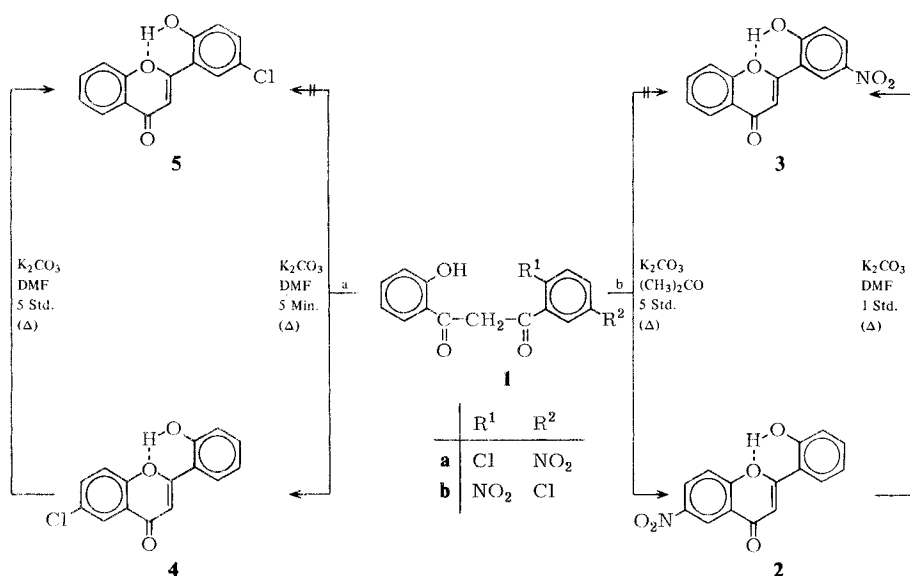


Abb. 1: Reaktionsprodukte der BV-U. von **1a-b** sowie der WM-U. von **2** und **4**.

Diese Beobachtung ist nun darum interessant, weil über die 1,3-Diketone **1a** und **1b** im Verlauf der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung (BV-U.) bei gleichzeitig ablaufender Cl²- bzw. NO₂⁴-Substitution unter recht ähnlichen Reaktionsbedingungen – niedrigere Reaktionstemperatur bzw. kürzere Reaktionszeit (s. Abb. 1) – nicht **3** oder **5**, sondern stets **2** bzw. **4** entstanden. Unter den neu gefundenen Reaktionsbedingungen verläuft die BV-U. der Ester 2'-(2-Chlor-5-nitrobenzoyl)-oxyacetophenon und 2'-(2-Nitro-5-chlorbenzoyl)-oxyacetophenon über die Diketone **1a** und **1b** in zwei Phasen: Zunächst entstehen in kinetisch kontrollierter Reaktion die A,B-Ring substituierten Flavone **2** und **4** und im weiteren Verlauf in thermodynamisch kontrollierter Reaktion die B-Ring disubstituierten Flavone **3** und **5**.

Die Darstellung von **3** und **5** aus **2** bzw. **4** mit Hilfe der neuen Methode ist nun keine zwingende Notwendigkeit, da die Verbindungen in guten Ausbeuten durch Ätherspaltung von 2'-Methoxy-5'-nitro bzw. 2'-Methoxy-5'-chlorflavon mit Pyridinhydrochlorid^{2,4} zu gewinnen sind.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Darstellung der Nitroflavonderivate **8** und **10** (Abb. 2) sowie von 5,7-Dimethoxy-2'-hydroxy-5'-nitroflavon. Die Methylether von **8** und 5,7-Dimethoxy-2'-hydroxy-5'-nitroflavon lassen sich durch BV-U.

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

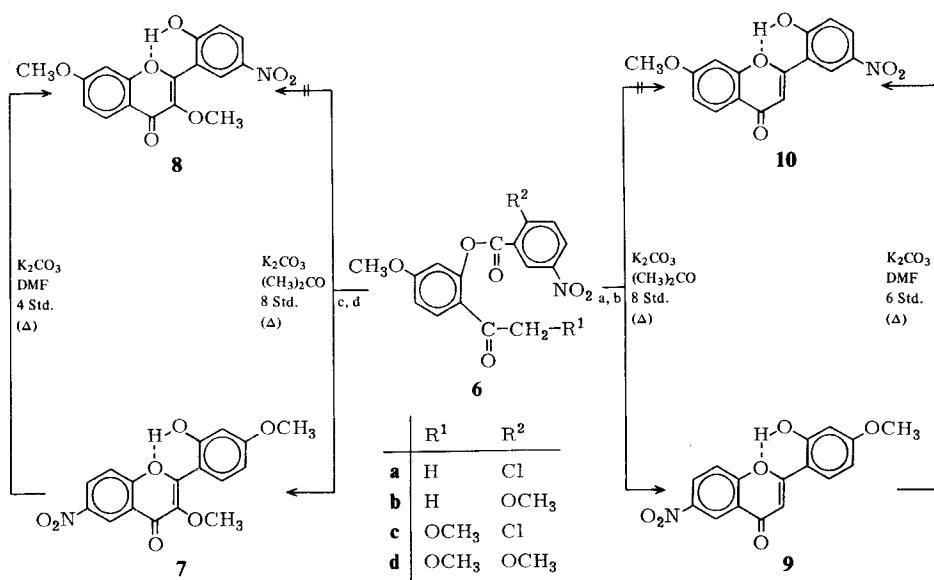


Abb. 2: Reaktionsprodukte der BV-U. von 6a-d sowie der WM-U. von 7 und 9.

auch unter milden Bedingungen überhaupt nicht darstellen^{2,5}). Dies gelingt zwar noch im Falle von 10, hier stößt jedoch die partielle Entmethylierung auf nicht überwindbare Schwierigkeiten. Daher erschien das neue Verfahren der variierten WM-U. eine interessante und wichtige Möglichkeit zur Darstellung dieser Verbindungen.

Die in die Methode gesetzten Erwartungen erfüllten sich nun auch teilweise: Die BV-U. der Ester 6a-d führt unter Substitution von R² entweder bei niedrigen Reaktionstemperaturen (6c und d) oder kurzer Reaktionszeit (6a und b) zu 7 bzw. 9, während die variierte WM-U. bei mehrstündiger Reaktion in siedendem DMF mit K₂CO₃ 7 in 8 und 9 in 10 überführt. Während 7 nach 4 Std. bei guter Ausbeute an 8 (s. Tab. 1) quantitativ umgesetzt war, konnte im Reaktionsansatz von 9 nach 6 Std. bei sehr geringer Ausbeute an 10 noch Ausgangsverbindung nachgewiesen werden. Die Darstellung von 5,7-Dimethoxy-2'-hydroxy-5'-nitroflavon gelang nicht mehr, denn bei Einsatz von 4',6'-Dimethoxy-2'-hydroxy-6-nitroflavon tritt unter den Reaktionsbedingungen und der erforderlichen Reaktionsdauer vollständige Zersetzung ein, da die Alkaliempfindlichkeit des Flavonsystems mit steigender Zahl an CH₃O-Gruppen im A-Ring zunimmt⁵). Hier liegt die Grenze der Methode.

Zum Strukturbeweis wurde 10 methyliert und das IR-Spektrum des Dimethyläthers mit gezielt synthetisiertem 2',7-Dimethoxy-5'-nitroflavon⁵) verglichen; beide

Tab. 1: Umlagerung von A-Ring subst. in B-Ring subst. 2'-Hydroxyflavone mit K_2CO_3 in siedendem DMF.

A-Ring subst. 2'-Hydroxyflavonderivat IR-Banden in KBr (cm^{-1})	Schmp.	Reaktionszeit (h)	B-Ring subst. 2'-Hydroxyflavonderivat IR-Banden in KBr (cm^{-1})	Schmp.	Ausb. (%)
2'-Hydroxy-6-nitroflavon (2) ²⁾ 1625 (CO) 1520, 1340 (NO ₂)	311–312° (Zers.)	1,5	2'-Hydroxy-5'-nitroflavon (3) ²⁾ 1635 (CO) 1530, 1340 (NO ₂)	344–346° (Zers.)	70
2'-Hydroxy-6-chlorflavon (4) ⁴⁾ 1630 (CO)	272°	5	2'-Hydroxy-5'-chlorflavon (5) ⁴⁾ 1625 (CO)	305–308° (Zers.)	50
2'-Hydroxy-3,4'-dimethoxy-6-nitroflavon (7) ^{2,5)} 1650 (CO) 1530, 1340 (NO ₂)	256–258°	4	2'-Hydroxy-3,7-dimethoxy-5'-nitroflavon (8) 1625 (CO) 1525, 1340 (NO ₂)	285–288°	35
2'-Hydroxy-4'-methoxy-6-nitroflavon (9) ⁵⁾	306–310°	6	2'-Hydroxy-7-methoxy-5'-nitroflavon (10) 1625 (CO) 1525, 1340 (NO ₂)	320–325° (Zers.)	5
2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxy-6-nitroflavon ³⁾	278–280°	6	(vollständige Zersetzung)	—	—
2'-Hydroxy-6-carboxyflavon ⁶⁾	373–376° (Zers.)	10	(keine Umlagerung)	—	0

6 G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.

Spektren sind identisch, der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. Der Strukturbeweis für 8 wurde ebenfalls mit Hilfe des Methyläthers an Hand des in CF_3COOD aufgenommenen 100 MHz ^1H -NMR-Spektrums erbracht: Der Vergleich des Integrals der Methylprotonen mit dem der aromatischen Protonen ergibt das erwartete Verhältnis von 9 : 6. Die aromatischen Wasserstoffkerne erscheinen als zwei getrennte Signalgruppen für jeweils drei Protonen. Bei tieferem Feld werden H-4' als o/m-gekoppeltes Quartett bei 8,67 ppm (δ) überlagert mit dem m-gekoppelten Dublett von H-6' (8,73 ppm) und bei 8,42 ppm H-5 als Dublett mit o-Kopplung identifiziert. Bei höherem Feld erscheinen H-8 als m-gekoppeltes Dublett bei 7,54 ppm und zwischen 7,33–7,50 ppm ein Multiplett, dem die überlagerten Signale von H-3' und H-6 zuzuordnen sind.

Keine Umlagerung nach dem neuen Verfahren erfährt 2'-Hydroxy-6-carboxyflavon, obgleich die Verbindung unter den Reaktionsbedingungen stabil ist. Isomerisierung erfolgt jedoch unter den Standardbedingungen der WM-U. mit azeotrop siedender HJ, wobei quantitativ 2'-Hydroxy-5'-carboxyflavon⁶⁾ entsteht.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linstrom-Apparatur (nicht korr.), *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin, *IR-Spektren*: Photometer 237 Perkin-Elmer, *Massenspektren*: Varian-MAT CH7, *NMR-Spektren*: Varian XL'-100.

Allgemeine Methoden

Isomerisierung von A-Ring subst. 2'-Hydroxyflavonen zu B-Ring subst. Analogen

1 g Ausgangsverbindung und 3 g K_2CO_3 werden in 30 ml DMF für die in Tab. 1 registrierte Zeit zum Sieden erhitzt. Die erkalteten Ansätze werden mit verd. HCl angesäuert und mit 100 ml H_2O versetzt. Die mit H_2O gewaschenen und getrockneten Niederschläge werden aus DMF kristallisiert.

Methylierung von 2'-Hydroxyflavonderivaten

0,15 g 2'-Hydroxyflavonderivat, 0,5 ml $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ und 1,5 g K_2CO_3 werden in 25 ml Aceton 1 h zum Sieden erhitzt. Die warmen Lösungen werden mit 50 ml H_2O versetzt und mit verd. HCl angesäuert. Das nach Abdestillieren des Acetons anfallende Präzipitat wird getrocknet und aus n-Butanol kristallisiert.

I 2'-Hydroxy-3,7-dimethoxy-5'-nitroflavon (8)

Gelbbraune Nadeln $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ (343,3) Ber.: C 59,48 H 3,82 N 4,08; Gef.: C 59,09 H 3,99 N 4,06 Mol.-Masse 343 (ms).

II 2',3,7-Trimethoxy-5'-nitroflavon

Durch Methylierung von I, elfenbeinfarbene Nadeln, Schmp. 175–178°. IR (cm^{-1}) in KBr: 1640 (CO) 1520, 1340 (NO_2). NMR (ppm- δ) in CF_3COOD : 3,77 s (1 · OCH_3) 4,14 s (2 · OCH_3) 7,33–7,50 m (H-3', H-6) 7,54 d (H-8) 8,42 d (H-5) 8,67 q (H-4') 8,73 d (H-6').

$C_{18}H_{15}NO_7$ (357,3) Ber.: C 60,51 H 4,23 N 3,92; Gef.: C 60,48 H 4,24 N 3,87 Mol.-Masse 357 (ms).

III 2'-Hydroxy-7-methoxy-5'-nitroflavon (10)

Gelbbraune Nadeln $C_{16}H_{11}NO_6$ (313,3) Ber.: C 61,34 H 3,54 N 4,47; Gef.: C 60,71 H 3,74 N 4,56 Mol.-Masse 313 (ms).

Methyläther: IR-Spektrum und Schmp. sind identisch mit den Werten von 2',7-Dimethoxy-5'-nitroflavon⁵⁾, der Mischschmp. zeigt keine Depression.

Für die Mitarbeit danken wir D. Ebert, K. Leitzow, R. Rosenow und J. Lindemann.

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

[Ph 700]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 200–209 (1977)

Hans Möhrle und Hans-Jörg Hemmerling

Nachbargruppenbeteiligung der Carbonamidfunktion¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 21. April 1976)

Bei der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von β -tert.-Aminocarbonsäureamiden entstehen unter dem Nachbargruppeneffekt der Carbonamidgruppe die entsprechenden cyclischen Acylamidine.

Neighbouring Effect of the Carboxamide Group

By a neighbouring effect of the amide group dehydrogenation of β -(tert.-amino)carboxamides with mercury(II) EDTA leads to cyclic acylamidines.

Im Zuge der Untersuchung von Nachbargruppeneffekten bei der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen²⁾ wurde festgestellt, daß nach dem ersten Schritt der Dehydrierung, die ein *Mannich*-Reagens liefert, bei geeigneten Substanzen mit nucleophiler Gruppe in günstiger Position im allgemeinen

1 Aus der Dissertation *Hans-Jörg Hemmerling*, FU Berlin 1975.

2 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966) und frühere Mitt..