

G. Wurm und Ch. Lachmann

Nucleophile Substitution im Verlauf der Baker-Venkatamaran-Umlagerung, 2. Mitt.

Die Substitution der Nitrogruppe in 2'-Stellung*)

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 13. September 1974)

Bei der *Baker-Venkataraman-Umlagerung* von 1 mit K_2CO_3 in Aceton entsteht 2, während in Dimethylformamid 4 gebildet wird. Der Verlauf dieser Reaktion wird untersucht.

Nucleophilic Substitution in Course of the Baker-Venkatamaran-Rearrangement

Baker-Venkataraman-rearrangement of 1 with K_2CO_3 gives 2 in acetone but 4 in dimethylformamide. The pathway of this reaction is investigated.

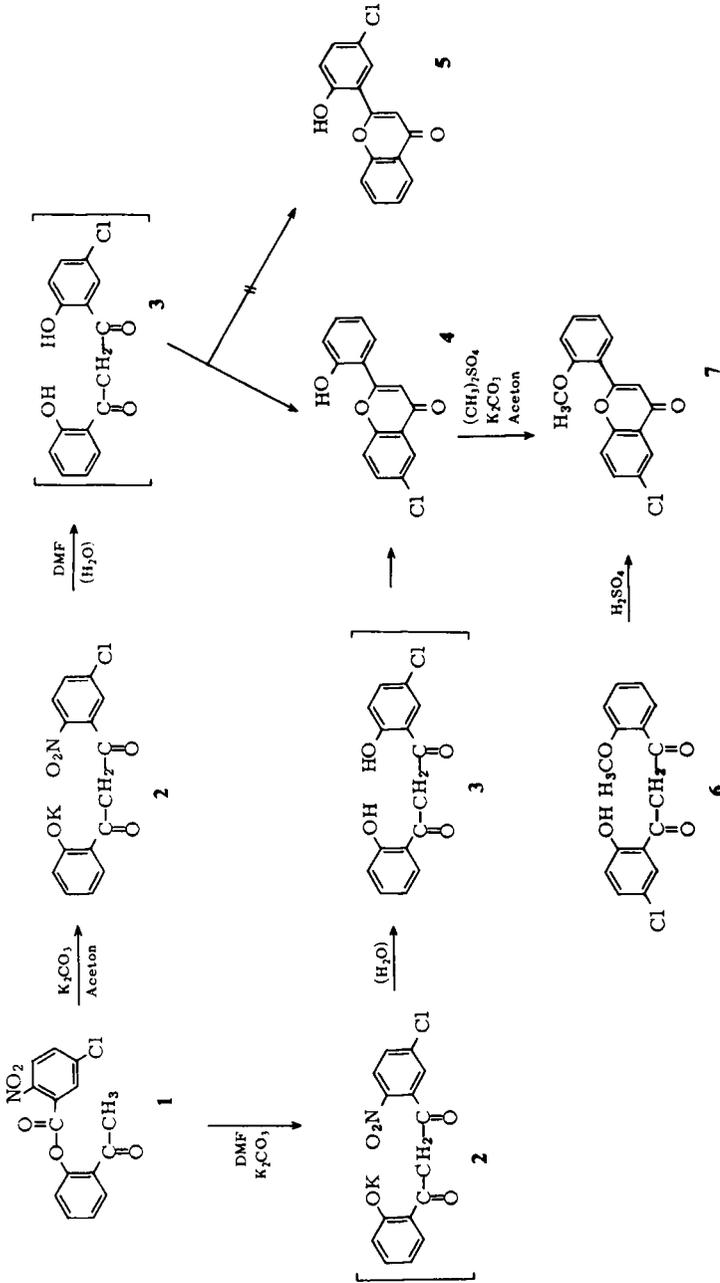
Während die *Baker-Venkataraman-Umlagerung* (BV-U.) des Esters 2'-(2-Chlor-5-nitrobenzoyl)-oxyacetophenon in Aceton/ K_2CO_3 sofort unter Chloraustausch zu 2'-Hydroxy-6-nitroflavon¹⁾ führt, entsteht unter gleichen Bedingungen aus dem isomeren Ester 2'-(2-Nitro-5-chlorbenzoyl)-oxyacetophenon (1) glatt und in guter Ausbeute das β -Diketon 2.

Wird die BV-U. in Pyridin mit K_2CO_3 durchgeführt, so ist die Ausbeute schlecht und das Produkt unrein. Erhitzt man das β -Diketon 2 kurz in DMF zum Sieden, so entsteht in guter Ausbeute ein N-freies Hydroxychlorflavon, für das in Analogie zur Halogensubstitution¹⁾ die Strukturen 4 und 5 infrage kommen. Der Strukturbe-
weis erfolgte auf folgendem Wege:

Das Reaktionsprodukt wurde mit Dimethylsulfat/ K_2CO_3 in Aceton methyliert und der Methyläther mit 2'-Methoxy-6-chlorflavon (7) – das durch Zyklisierung von 6 dargestellt wurde – verglichen. Beide Substanzen stimmen in allen Eigenschaften überein. Das isomere 2'-Methoxy-5'-chlorflavon wurde ebenfalls durch Zyklisierung von 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-propan-1,3-dion synthetisiert. Aus diesem Flavon entsteht durch Ätherspaltung mit Pyridinhydrochlorid 5, das zum Substitutionsprodukt 4 alternative Flavonderivat.

* Teilweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Bonn 1973.

1 1. Mitt.: G. Wurm, Arch. Pharmaz. 308, 259 (1975).



Bei der Untersuchung des Reaktionsweges wurden folgende Ergebnisse gewonnen: Wie schon beim Halogenaustausch festgestellt, erfolgt die Substitution der NO_2 -Gruppe am β -Diketon. 2'-Nitro-5'-chlorflavon, das durch Zyklisierung von 2 mit H_2SO_4 in Eisessig entsteht, ist unter den Substitutionsbedingungen vollständig stabil. Besonders rasch gelangt man zu dem Substitutionsprodukt 4, wenn man die BV-U. des Esters 1 sogleich mit K_2CO_3 in DMF in der Siedehitze durchführt. Die Reaktion ist in 3 Min. beendet und stellt damit eine besonders rasche Variante der BV-U. dar. Diese Variante wurde anschließend auf die Ester des *o*-Hydroxyacetophenons mit *o*-, *m*- und *p*-Nitrobenzoesäure übertragen. Dabei ergab sich, daß Substitution der NO_2 -Gruppe nur aus der *o*-Position erfolgt – es entsteht glatt 2'-Hydroxyflavon – in den beiden anderen Fällen entstanden lediglich die entsprechenden Dibenzoylmethanderivate. Da also die Nitrogruppe in *p*-Stellung nicht substituiert wird, müssen für die Verdrängung der NO_2 -Gruppe aus der *o*-Position weniger elektronische als vielmehr sterische Effekte verantwortlich sein. Diese Ansicht wird durch IR-Untersuchungen gestützt: Bei allen untersuchten und zu Flavonen zyklisierbaren β -Diketonen mit der NO_2 -Gruppe in *o*-Stellung zu einer Carbonylgruppe liegt die bei ca. 1350 cm^{-1} zu beobachtende NO-Valenzschwingung scharf bei dieser Wellenzahl. Befindet sich dagegen die NO_2 -Gruppe in einer anderen Position, so ist diese Bande stets um $10\text{--}20\text{ cm}^{-1}$ zu größeren Wellenlängen verschoben. Das deutet darauf hin, daß die Konjugation der *o*- NO_2 -Gruppe mit dem aromatischen System gestört ist und an C-2' nur noch der (–)I-Effekt der NO_2 -Gruppe wirksam wird, der in Kombination mit dem (–)M-Effekt der Carbonylgruppe zu einer starken Positivierung an C-2' führt, wodurch der Angriff nucleophiler Reagenzien stark erleichtert wird. Durch Reaktion mit Hydroxidionen wird die durch die NO_2 -Gruppe bewirkte sterische Hinderung überwunden und unter Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Hydroxylproton und Carbonylgruppe entsteht ein ebenes System. Die Summe aller Effekte ist verantwortlich für die nucleophile Substitution der NO_2 -Gruppe am aromatischen Kern. Die spontane Weiterreaktion zu 2'-Hydroxyflavonen erfolgt dann nach dem in der 1. Mitt. für die Chlorsubstitution beschriebenen Mechanismus.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.).

Elementaranalysen: Analysenabteilung des Instituts für Pharmazie der F. U. Berlin und Mikroanalytisches Labor Ilse Beetz. IR-Spektren (in KBr): Photometer 237 Perkin-Elmer. Massenspektren: Varian-MAT CH 7.

Allgemeine Darstellungsmethoden

Die allgemeinen Methoden zur Darstellung von

- A. Phenolestern
- B. Dibenzoylmethanen
- C. Flavonen

wurden in der 1. Mitt. beschrieben.

I. 2'-Nitro-5'-chlorflavon

- a) 2'-(2-Nitro-5-chlorbenzoyl)-oxyacetophenon (1)
 b) 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-nitro-5-chlorphenyl)-propan-1,3-dion Kaliumsalz (2)
 c) 2'-Nitro-5'-chlorflavon

Darstellung dieser Verbindungen vgl. 1. Mitt.

II. 2'-Methoxy-6-chlorflavon (7)

- i) 2'-(2-Methoxybenzoyl)-oxy-5'-chloracetophenon nach A. aus 2'-Hydroxy-5'-chloracetophenon u. 2-Methoxybenzoesäure: Farblose Nadeln, Schmp. 75–76° (Äthanol).

- b) 1-(2-Hydroxy-5-chlorphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion (6) nach B. aus II a: Gelbe Nadeln, Schmp. 137–138° (Äthanol).

IR (cm^{-1}): 1620 (CO)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$ (304,7) Gef. Mol.-Masse 304 (ms)

- c) 7 nach C aus II b: Farblose Nadeln, Schmp. 130° (n-Butanol).

IR (cm^{-1}): 1640 (CO)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ (286,7) Ber.: C 67,10; 3,87; Cl 12,36; Gef.: C 67,12; H 3,92; Cl 11,92; Mol.-Masse 286 (ms).

III. 2'-Methoxy-5'-chlorflavon

- a) 2'-(2-Methoxy-5-chlorbenzoyl)-oxyacetophenon nach A. aus o-Hydroxyacetophenon u. 2-Methoxy-5-chlorbenzoesäure: Farblose Nadeln, Schmp. 106–107° (Äthanol).

- b) 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-propan-1,3-dion nach B. aus III a: Gelbe Nadeln, Schmp. 130–131° (Äthanol).

IR (cm^{-1}): 1615 (CO)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$ (304,7) Gef.: Mol.-Masse 304 (ms)

- c) 2'-Methoxy-5'-chlorflavon nach C aus III b: Farblose Nadeln, Schmp. 160–161° (n-Butanol).

IR (cm^{-1}): 1655 (CO)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ (286,7) Ber.: C 67,10; H 3,87; Cl 12,36; Gef.: C 67,12; H 3,96; Cl 12,40; Mol.-Masse 286 (ms).

IV. 2'-Hydroxy-5'-chlorflavon (5)

2,5 g III c werden mit 10 g Pyridinhydrochlorid 5 Std. auf 220° erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit H_2O versetzt und das ausgefällte, mit H_2O gewaschene und getrocknete 5 aus DMF- CH_3COOH (9 : 1) kristallisiert: Elfenbeinfarbene Nadeln, Schmp. 305–308°.

IR (cm^{-1}): 1625 (CO), 3150–2500 (OH)

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_3$ (272,7) Ber.: C 66,56; H 3,35; Cl 13,10; Gef.: C 66,65; H 3,46; Cl 13,02; Mol.-Masse 272 (ms).

V. 2'-Hydroxy-6-chlorflavon (4)

1 g Ia bzw. 1 g Ib und 1,5 g K_2CO_3 werden in 15 ml Dimethylformamid 3 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit H_2O verdünnt und mit CH_3COOH angesäuert. Das mit H_2O gewaschene und getrocknete 4 wird aus Dioxan kristallisiert: Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 272°.

IR (cm^{-1}): 1630 (CO), 3200–2500 (OH)

$C_{15}H_9ClO_3$ (272,7) Ber.: C 66,56; H 3,35; Cl 13,10; Gef.: C 66,31; H 3,45; Cl 12,95; Mol-Masse 272 (ms).

4-Methyläther: 1 g V. wird mit 5 g K_2CO_3 und 0,5 ml Dimethylsulfat in 50 ml Aceton 1 Std. gekocht. Die aus n-Butanol kristallisierte Substanz ist in allen Eigenschaften identisch mit 7.

VI. *2'-Hydroxyflavon*

- a) *2'-(2-Nitrobenzoyl)-oxyacetophenon*²⁾. Farblose Nadeln, Schmp. 124–126° (Lit. 123–125°).
b) *2'-Hydroxyflavon* aus VI a nach V: Blaußgelbe Nadelchen, Schmp. 250–251° (Lit.³⁾ 249–250°) IR (cm^{-1}): 1625 (CO), 3150–2500 (OH)

Für die Mitarbeit danke ich *D. Ebert, U. Geres, G. Grellbig, K. Hilgenfeld, K. Leitzow, J. Lindemann, R. Rosenow*.

2 B. G. Doyle, F. Gogan, J. E. Gowan, J. Keane, T. S. Wheeler, *Sci. Proc. Roy, Dublin Soc.* 24, 291 (1948).

3 M. T. Bogert, J. K. Marcus, *J. Amer. chem. Soc.* 41, 95 (1919).