

Versuche, den auf die obige Weise hergestellten Ester mit wasserfreiem Hydrazin in absol. Methanol bei Raumtemperatur in das zugehörige Hydrazid überzuführen, ergaben immer nur *N.N'*-Phthalyl-hydrazin⁶⁾, das quantitativ in farblosen, sehr feinen Nadeln vom Schmp. 344–347° (Zers.) aus Äthanol anfiel.



⁶⁾ TH. CURTIUS und A. DAVIDS, J. prakt. Chem. [2] 54, 72 [1896].

KUNDA RAMKRISHNA KUTUMBE und MADHAV GAJANAN MARATHEY

Reaktivität von Pyridin, III¹⁾

Bildung von 6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon

Aus dem Department of Chemistry, Vidarbha Mahavidyalaya, Amravati, Maharashtra State,
Indien

(Eingegangen am 28. März 1961)

α,β -Dibrom-4-methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (I) liefert beim Erwärmen mit Pyridin 6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon (III). Es wird gezeigt, daß diese Reaktion wahrscheinlich über die Zwischenstufen II und IV verläuft.

α,β -Dibrom-chalkone des Typs $\text{Ar}\cdot\text{CO}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{Ar}'$ (wobei Ar' in der *p*-Stellung eine Alkoxygruppe trägt) liefern bekanntlich²⁾ mit kaltem oder heißem alkoholischem Alkali Flavone oder Benzyliden-cumaranone, wobei die Zwischenstufe eines β -Alkoxyderivats durchlaufen wird³⁾. Man kann die β -Alkoxyderivate und aus ihnen die Benzyliden-cumaranone auch in der Kälte erhalten je nach Einwirkungszeit des Alkohols auf das Dibromid⁴⁾. FITZGERALD und Mitarbb.⁵⁾ wiesen Benzyliden-cumaranone als Zwischenprodukte der Flavonbildung aus α,β -Dibrom-chalkonen nach, wenn man die letzteren mit äthanolischem Kaliumcyanid behandelte. Auch die Entstehung eines α -Bromderivats bei der Einwirkung von Pyridin auf solche Dibromide ist beschrieben worden^{6,7)}.

Untersuchungen unseres Laboratoriums erwiesen, daß Pyridin auch anders reagieren kann und daß es, mit einem α,β -Dibrom-chalkon umgesetzt, unter Entbromierung das entsprechende Chalkon zurückliefert⁸⁾. Bei dieser Reaktion wurde auch

¹⁾ II. Mittel.: B. J. GHIYA und M. G. MARATHEY, J. Sci. and Ind. Res., im Druck.

²⁾ K. AUWERS und K. MÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 4233 [1908].

³⁾ R. P. DODWADMATH und T. S. WHEELER, Proc. Indian Acad. Sci. 2A, 439 [1935].

⁴⁾ M. G. MARATHEY, J. Uni. Poona 2, 7 [1952].

⁵⁾ D. M. FITZGERALD, J. F. O'SULLIVAN, E. M. PHILBIN und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1955, 860.

⁶⁾ G. V. DESHMUKH und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1939, 98.

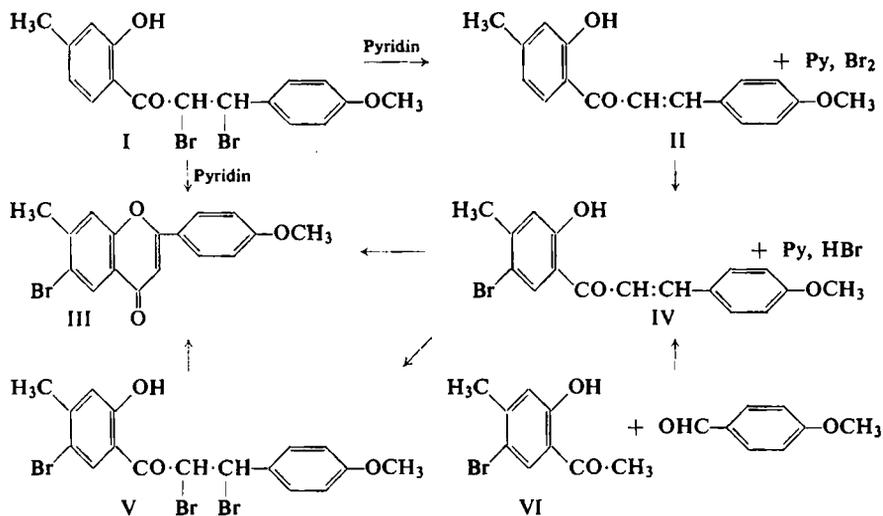
⁷⁾ V. G. KULKARNI und G. V. JADHAV, J. Indian chem. Soc. 32, 97 [1955].

⁸⁾ M. G. MARATHEY, Science and Culture Indien, im Druck.

Kernsubstitution beobachtet, indem der Pyridin-Brom-Komplex (Py·Br₂) analog zu *N*-Brom-succinimid reagiert⁹⁾.

α,β -Dibrom-4-methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (I) gab beim Erwärmen mit Pyridin eine Verbindung C₁₇H₁₃BrO₃ (III); ihre Unlöslichkeit in Alkali und das Ausbleiben einer Farbreaktion mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung zeigten den eingetretenen Ringschluß an, für den allerdings noch zwei Möglichkeiten offen standen: Einmal das durch Dehydrobromierung zu erwartende 3-Brom-flavanon, zum anderen ein 6-Brom-flavanon, gebildet durch Entbromierung, nachfolgende Kernsubstitution und Isomerisierung. Bei Alkalibehandlung blieb unser Cyclisierungsprodukt unverändert, was mit der erstgenannten Möglichkeit unvereinbar ist: Ein 3-Brom-flavanon müßte mit Alkali in das entsprechende Flavan übergehen.

Ähnliche Ergebnisse erhielt GHIYA¹⁰⁾ bei der Umsetzung von α,β -Dibrom-2'-hydroxy-5'-methyl-chalkon mit Pyridin, die zu 8-Brom-6-methyl-flavon führte. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte GHIYA, daß die Entbromierung unabhängig von der Substitution im Phenylrest erfolgt und daß eine oxydierende Cyclisierung stattfinden kann unter Bildung des im Kern halogensubstituierten Flavons.



Das durch Bromierung von 2-Hydroxy-4-methyl-acetophenon gewonnene 5-Bromderivat VI kondensierten wir mit Anisaldehyd zu 4-Methoxy-5'-brom-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (IV). Das aus IV mit 1 Mol. Brom hervorgehende Dibromid V gab mit kalter alkoholischer Natronlauge das 6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon (III), identisch mit dem oben aus I und Pyridin erhaltenen Cyclisierungsprodukt (Mischprobe!). Diese Reaktion dürfte somit über die Stufen der Entbromierung (II), Kernsubstitution (IV) und oxydierenden Cyclisierung zu III ablaufen.

Wir versuchten, die Reaktion auf der ersten Stufe II anzuhalten durch Verwendung eines Lösungsmittels (Tetrachlorkohlenstoff), durch Variation von Temperatur und

⁹⁾ B. J. GHIYA und M. G. MARATHEY, J. Sci. and Ind. Res., Vol. 20B, No. 1, 41 [1961].

¹⁰⁾ B. J. GHIYA und M. G. MARATHEY, J. Sci. and Ind. Res., im Druck.

Dauer der Reaktion, erhielten aber stets entweder unter milderen Bedingungen das unveränderte Dibromid zurück oder direkt das 6-Brom-flavon III, niemals jedoch das Zwischenprodukt II.

Wir überführten schließlich II in die α,β -Dibrom-2'-acetoxy-Verbindung (entspr. I) und isolierten bei deren Behandlung mit Pyridin ein gummiartiges Produkt, das mit Alkali das Chalkon II zurücklieferte. Auf diese Weise ist klar erwiesen, daß zunächst die Entbromierung zum Chalkonacetat (entspr. II) stattgefunden hatte, welches mit Alkali anschließend zu II hydrolysiert wurde. Somit ließ sich die Reaktion auf der ersten Stufe anhalten, wenn der Orientierungseffekt der Hydroxygruppe durch Acetylierung abgeschwächt wurde, wodurch also die Halogen-Kernsubstitution verhindert wurde.

Ließ man das Chalkon II mit dem Pyridin-Brom-Komplex reagieren (das Molverhältnis Chalkon: Br₂: Pyridin betrug 1:1:10¹¹), so resultierte mit Tetrachlorkohlenstoff wie auch ohne Lösungsmittel 4-Methoxy-5'-brom-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (IV), das auch durch Einwirkung von *N*-Brom-succinimid auf II erhalten wurde. Diese Tatsache stützt den zweiten Schritt unserer vorgeschlagenen Reaktionsfolge, während Versuche zur oxydierenden Cyclisierung von IV bisher erfolglos blieben.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Entbromierung von α,β -Dibrom-chalkonen mit Pyridin unabhängig ist von der Substitution im Phenylrest der ersteren und daß die Reaktionsfolge beim Schritt der Halogen-Kernsubstitution stehenbleiben oder zum Produkt der oxydierenden Cyclisierung weiterführen kann, je nach dem Substitutions-tyt des Moleküls.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α,β -Dibrom-4-methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (I): 4-Methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (II) (Schmp. 99°) löste man in Eisessig und setzte unter Rühren in der Kälte die äquimolare Menge einer 25-gew.-proz. Lösung von Brom in Eisessig zu. Das Dibromid wurde nach 1 Stde. abfiltriert, mit Eisessig und Äthanol gewaschen. Schmp. 152°. Ausb. 90% d. Th.

4-Methoxy-5'-brom-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (IV)

a) Aus 5-Brom-2-hydroxy-4-methyl-acetophenon (VI): 2-Hydroxy-4-methyl-acetophenon lieferte, in 60-proz. Essigsäure bromiert, VI vom Schmp. 86°. Durch Kondensation mit Anisaldehyd erhielt man hieraus 70% d. Th. des Chalkons IV vom Schmp. 153°.

b) Aus 4-Methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (II): Der Lösung von 1 g II in 4 ccm Pyridin setzte man 0.25 ccm (1 Mol) Brom zu und brachte das Reaktionsgemisch zum Kochen. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure schied sich eine feste Masse ab. Ausb. 0.8 g Chalkon IV. Schmp. 153° (aus Eisessig und Äthanol).

C₁₇H₁₅BrO₃ (347.2) Ber. Br 23.1 Gef. Br 23.2

α,β -Dibrom-4-methoxy-5'-brom-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (V): Zur Lösung des Chalkons IV in Eisessig gab man unter Rühren in der Kälte die äquimolare Menge Brom, gelöst in Eisessig. Das Dibromid wurde abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Schmp. 179°. Ausb. 80% d. Th.

C₁₇H₁₅Br₃O₃ (507.0) Ber. Br 47.3 Gef. Br 47.2

6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon (III)

a) Aus dem α,β -5'-Tribrom-chalkon V: V wurde, in Äthanol suspendiert, mit 40-proz. Natronlauge behandelt. Das Produkt schmolz nach dem Umkristallisieren aus Eisessig/Äthanol bei 235°. Ausb. 70% d. Th. III.

C₁₇H₁₃BrO₃ (345.2) Ber. Br 23.2 Gef. Br 23.3

¹¹ L. M. YADANPALLI und N. S. GANNAPRAGASAM, J. Indian chem. Soc. 36, 746 [1959].

b) *Durch Einwirkung von Pyridin auf das α,β -Dibrom-chalkon I*: 1 g I brachte man mit 3 ccm Pyridin zum Kochen und säuerte sodann mit konz. Salzsäure an. Aus Eisessig/Äthanol kristallisierten 0.7 g III vom Schmp. 235°. Keine Depression mit dem nach a) gewonnenen Produkt. Gef. Br 23.3.

0.8 g des *Dibromids I*, gelöst in 6 ccm Tetrachlorkohlenstoff, versetzte man mit 4 ccm Pyridin und erhitzte 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Ansäuern erhielt man aus Eisessig/Äthanol das *Flavon III*.

Ließ man 0.8 g des *Dibromids I*, gelöst in 4 ccm Tetrachlorkohlenstoff, mit 3 ccm Pyridin über Nacht stehen, so hinterblieb nach dem Abziehen des Lösungsmittels und des Pyridins das unveränderte *Dibromid*.

α,β -Dibrom-4-methoxy-2'-acetoxy-4'-methyl-chalkon (entspr. I): Eine Lösung von 4-*Methoxy-2'-acetoxy-4'-methyl-chalkon* (Schmp. 125°) in Eisessig versetzte man unter Rühren in der Kälte mit der äquimolaren Menge *Brom*, in Eisessig gelöst. Man filtrierte das *α,β -Dibromderivat* nach 1 Stde. ab und wusch mit Äthanol. Ausb. 75% d. Th. Schmp. 125°.

$C_{19}H_{18}Br_2O_4$ (470.2) Ber. Br 34.1 Gef. Br 34.2

Einwirkung von Pyridin und Alkali auf das α,β -Dibrom-2'-acetoxy-chalkon (entspr. I): Das vorstehende Produkt wurde in Pyridin zum Sieden gebracht und danach mit konz. Salzsäure angesäuert. Das hierbei erhaltene gummiartige Produkt löste man in Äthanol und behandelte es mit Natronlauge. Nach dem Ansäuern erhielt man aus Äthanol 4-*Methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon* (II) vom Schmp. 99°.

HANS ZIMMER, MARY E. ALER und JOHANNES ROTHE

Substituierte γ -Lactone, VII¹⁾

Fries'sche Umlagerungen an Estern von α -Benzyliden- γ -butyrolactonen

Aus dem Chemischen Institut der Universität von Cincinnati, Cincinnati 21, Ohio, U.S.A.
(Eingegangen am 24. Mai 1961)

*Meinem verehrten Lehrer, Professor Dr.-Ing. Jean D'Ans,
zum 80. Geburtstage gewidmet*

Im aromatischen Ring an C-2 oder C-4 acetoxy-substituierte α -Benzyliden- γ -butyrolactone wurden durch Fries'sche Verschiebung in die entspr. 2-Hydroxy-5-acetyl- bzw. 4-Hydroxy-3-acetyl-Derivate übergeführt und deren Konstitution durch Permanganatoxydation zu 4-Methoxy-isophthalsäure bewiesen.

Von uns dargestellte α -Aryliden- γ -butyrolactone, die man durch Kondensation von γ -Butyrolacton mit aromatischen Aldehyden erhält^{2,3)}, zeigten interessante pharma-

¹⁾ VI. Mitteil.: HANS ZIMMER und R. E. DEBRUNNER, J. org. Chemistry, im Druck.

²⁾ M. S. LOSANITSCH, Mh. Chem. 35, 313 [1914]; W. REPPE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 596, 158 [1955].

³⁾ HANS ZIMMER und J. ROTHE, J. org. Chemistry 24, 28 [1959].