## FRIEDRICH FISCHER und WERNER ARLT

Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe V\*)

## Die intramolekulare Spaltung von substituierten (±)-trans-2'-Acetoxy-chalkonepoxyden zu Dihydroflavonolen

Aus dem Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden, Tharandt
(Eingegangen am 25. Januar 1964)

Auf Grund einer sterischen Analyse des Syntheseweges, ausgehend vom (±)-trans-4-Methoxy-2'-acetoxy-châlkon und (±)-trans-4-Methoxy-2'-acetoxy-5'-methylchalkon, über die entsprechenden erythro-Dibromide, erythro-Bromhydrine und trans-Epoxyde zum 4'-Methoxy-dihydroflavonol und 4'-Methoxy-6-methyldihydroflavonol wird für diese Verbindungen die äquatoriale Anordnung der Substituenten an C-2 und C-3 nachgewiesen und die mögliche Verallgemeinerung dieser Ergebnisse vorgeschlagen.

Bei der Darstellung von 2'-Hydroxy-chalkonen durch alkalische Kondensation von o-Hydroxy-acetophenonderivaten mit substituierten Benzaldehyden entstehen die trans-Isomeren. Das ist aus sterischen Gründen, die am Kalottenmodell demonstriert werden können, verständlich. Ist schon das cis-Isomere des unsubstituierten Chalkons nur schwierig durch UV-Bestrahlung des trans-Isomeren zu erhalten 1), dann wird infolge der o-ständigen phenolischen Hydroxylgruppe der 2'-Hydroxy-chalkone kaum noch mit dem Auftreten eines cis-Isomeren zu rechnen sein. In der Tat ist auch noch kein cis-Isomeres gefunden worden.

Da bekanntlich stabile 2'-Hydroxy-chalkonepoxyde nur dann gewonnen werden können, wenn die phenolische Hydroxylgruppe am C-Atom 2' geschützt ist 2), sind wir bei unseren Untersuchungen von den  $(\pm)$ -trans-2'-Acetoxy-chalkonen ausgegangen. Bei der Acetylierung fiel auf, daß die tief gelben 2'-Hydroxy-chalkone fast farblose O-Acetylderivate lieferten. In Tab. 1 haben wir die UV-Absorptionsmaxima einiger 2'-Hydroxy-chalkone denen der Acetylderivate gegenübergestellt. Auch hier erkennt man nach der Acetylierung deutlich die Verschiebung von  $\lambda_{max}$  zu kleineren Werten.

<sup>\*)</sup> IV. Mitteil.: F. FISCHER und H. RÖNSCH, Chem. Ber. 94, 901 [1961].

<sup>1)</sup> R. E. Lutz und R. H. Jordan, J. Amer. chem. Soc. 72, 4090 [1950].

<sup>2)</sup> R. Bognár und J. Stefanovsky, Tetrahedron [London] 18, 143 [1962].

Tab. 1. Vergleich der UV-Maxima von 2'-Hydroxy- und 2'-Acetoxy-chalkonen. 10<sup>-4</sup> molar in Methanol, Küvette 0.1 cm, gemessen mit dem Universal-Spektrophotometer VSU 1 C. Zeiss, Jena

2'-Hydroxy-chalkone (trans-Form)	Schmp. °C Farbe	$\lambda_{\max}$ nm (log $\epsilon$ )	2'-Acetoxy- chalkone (trans-Form)	Schmp.°C Farbe	λ <sub>max</sub> nm (log ε)
2'-Hydroxy-chalkon (Ia)	88 89 <sup>3)</sup>	317	Ia (OAc	68 4)	306
	gelb	(4.36)	statt OH)	blaßgelb	(4.35)
4-Methoxy-2'-hydroxy-	93 — 94 <sup>5)</sup>	364	Ib (OAc	84 5)	340
chalkon (I b)	orange	(4.48)	statt OH)	farblos	(4.29)
4-Methoxy-2'-hydroxy-	98-996)	359	Ic (OAc	116 <sup>6)</sup>	338
5'-methyl-chalkon (Ic)	gelborange	(4.43)	statt OH)	blaßgelb	(4.20)
4-Nitro-2'-hydroxy-	209 <sup>7)</sup>	318	Id (OAc	125 <sup>7)</sup>	304
chalkon (I d)	gelb	(4.43)	statt OH)	blaßgelb	(4.27)

Von 2'-Acetoxy-chalkon-Derivaten ausgehend, ist der Reaktionsweg zu den entsprechenden Dihydroffavonolen über die Dibromid-Bromhydrin-Epoxydstufe seit längerem bekannt<sup>8-10)</sup>. Jedoch wurde den Schlüssen, die sich aus einer solchen Reaktionsfolge für die sterischen Verhältnisse des Endproduktes ableiten lassen, bisher keine Aufmerksamkeit geschenkt. So erscheint es nützlich, die Kenntnis über die Stereochemie der Epoxydbildung und -spaltung 11) auch auf diesen besonderen Fall anzuwenden. In einer früheren Untersuchung haben wir den Übergang von  $(\pm)$ -trans-Propenylbenzol aus über erythro-Dibromid, erythro-Bromhydrin zum (±)-trans-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2) und die Aufspaltung dieses Epoxydringes im alkalischen Medium unter Inversion nachgewiesen 12).

Analog entstehen aus  $(\pm)$ -trans-2'-Acetoxy-chalkonen die erythro-Dibromide II <sup>12, 13)</sup> und durch deren partielle Hydrolyse unter Retention die erythro-Bromhydrine III 12). Allerdings ist eine partielle Hydrolyse der 2'-Acetoxy-chalkondibromide nicht in jedem Falle möglich. Wie einige in Tab. 2 zusammengestellte Beispiele zeigen, wird das β-Br-Atom unter den gegebenen Bedingungen nur in Gegenwart elektronenabgebender

Tab. 2. Hydrolyseversuche mit verschieden substituierten 2'-Acetoxy-chalkondibromiden

erythro-Form	Schmp. °C	in Wasser bei 45°	
2'-Acetoxy-chalkondibromid	1074)	keine Hydrolyse	
4-Methoxy-2'-acetoxy-chalkondibromid (IIb)	1055)	24 Stdn.	
4-Methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-chalkondibromid (IIc)	1276)	48 Stdn.	
4-Nitro-2'-acetoxy-chalkondibromid	1497)	keine Hydrolyse	

<sup>3)</sup> W. FEUERSTEIN und St. v. KOSTANECKI, Ber. disch. chem. Ges. 31, 710 [1898].

<sup>4)</sup> W. FEUERSTEIN und St. v. KOSTANECKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1757 [1898].

<sup>5)</sup> F. HERSTEIN und St. v. KOSTANECKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 318 [1899].

<sup>6)</sup> K. v. Auwers und L. Anschütz, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1543 [1921].

L. REICHEL und G. HEMPEL, Liebigs Ann. Chem. 625, 184 [1959].
 M. G. MARATHEY, J. org. Chemistry 20, 563 [1955], C. 1956, 1303.

<sup>9)</sup> G.V. BHIDE und S. D. LIMAYE, Rasayanam [J. Progr. chem. Sci.] 2, 55 [1955], C. 1956, 10711.

<sup>&</sup>lt;sup>10)</sup> H. K. Pendse, Rasayanam [J. Progr. chem. Sci.] 2, 86 [1955], C. 1956, 10713.

<sup>11)</sup> F. FISCHER, Z. Chem. 2, 297 [1962].

<sup>12)</sup> F. FISCHER, Chem. Ber. 90, 357 [1957].

<sup>13)</sup> Vgl. auch R. B. SHENOI, R. C. SHAH und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1940, 247.

Substituenten in der 4-Stellung durch eine Hydroxylgruppe ersetzt. Wir haben die weiteren Reaktionen mit dem  $(\pm)$ -erythro- $\alpha$ -Brom- $\beta$ -hydroxy-4-methoxy-2'-acetoxy-hydrochalkon (III b)(wegen der hier größtmöglichen Einfachheit des Moleküls) und mit dem  $(\pm)$ -erythro- $\alpha$ -Brom- $\beta$ -hydroxy-4-methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-hydrochalkon (III c) (wegen gewisser Fragen, die in der Literatur bei dieser Verbindung auftraten  $^{9,10}$ ) durchgeführt.

OAc
$$R' = H$$

$$C - C$$

$$Br Br$$
OCH<sub>3</sub>

$$R' = H$$

$$C: R' = CH_3$$
OAc
$$H H$$

$$C - C$$

$$Br OH$$
OCH<sub>3</sub>

Das (+)-erythro-Chalkondibromid IIc ist seit langem als leicht zersetzliche, bei 126-127° schmelzende Substanz bekannt<sup>6</sup>). G. V. BHIDE und S. D. LIMAYE<sup>9)</sup> fanden den Schmp. 124° und erhielten nach der Hydrolyse ein Bromhydrin mit Schmp. 85-88°. H. K. Pendse 10) glaubte ein isomeres Dibromid mit Schmp. 128° gefunden zu haben, das bei der Hydrolyse in ein Bromhydrin mit Schmp. 128° überging. Das Bromhydrin 85-88° veränderte sich beim Umkristallisieren aus Äthanol – in welcher Weise wurde nicht angegeben –, das Bromhydrin 128° veränderte sich nicht. Aus beiden Bromhydrinen erhielt PENDSE 10) das gleiche 4-Methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-chalkonepoxyd mit Schmp. 119-120°. Dieser letzte Befund spricht dagegen, daß diastereomere Bromhydrine vorlagen. Wir konnten immer nur ein Dibromid IIc darstellen, das bei 127° schmolz. Daraus erhielten wir sowohl nach Hydrolyse mit Wasser bei 45° und Ausfällen aus Dioxanlösung mit Wasser das Bromhydrin 86-89° in farblosen Säulen als auch nach Hydrolyse mit einem Aceton/Wasser-Gemisch in der Siedehitze und gleicher Aufarbeitungsweise das Bromhydrin 126° in Form eines derben Kristallisats. Das niedriger schmelzende Produkt ergab, in heißem Äthanol gelöst, nach dem Erkalten das höher schmelzende Produkt. Offenbar ist das Dibromid IIc 124°9) nicht ganz rein gewesen. Und bei den Bromhydrinen handelt es sich um zwei verschieden stabile Kristallformen ein und derselben Verbindung IIIc, die sich je nach den Bedingungen der Hydrolyse bilden.

Die beiden erythro-Bromhydrine IIIb und IIIc ließen sich durch Erhitzen mit Natriumacetat in Aceton leicht in die  $(\pm)$ -trans-Chalkonepoxyde IVb und IVc überführen.

Die intramolekulare Spaltung der so gewonnenen *trans*-Epoxyde unter Bildung von Dihydroflavonolen verlief in alkalischem Medium durch Erwärmen in Aceton mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung glatt und ohne Nebenreaktionen. Bognár und Stefanovsky <sup>2)</sup> haben die alkalibeständigen Epoxyde von 2'-Methoxy-, 2'-Benzyloxy-und 2'-[p-Nitro-benzyloxy]-chalkon einer sauren Spaltung unterworfen und dabei, abhängig vom O-Substituenten, Dihydroflavonol oder Chlorhydrin und auch beides nebeneinander erhalten. Für die intramolekulare Spaltung haben sie einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus mit Inversion als wahrscheinlich angenommen. Bei der alkalischen Spaltung dagegen ist ein solcher Ablauf der Reaktion mit Sicherheit zu erwarten <sup>11)</sup>, so daß man wie auf Seite 1913 formulieren kann.

Danach sind im 3-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon-(4) (Vb) vom Schmp. 170° und im 3-Hydroxy-4'-methoxy-6-methyl-flavanon-(4) (Vc) vom Schmp. 163° die Substituenten

am C-Atom 2 und 3 jeweils äquatorial angeordnet <sup>14)</sup>. Diese Konformation dürfte allen Dihydroflavonolen zuzusprechen sein, die auf dem beschriebenen Wege hergestellt worden sind oder deren Synthese in anderer Weise über ein *trans*-Epoxyd mit

nachfolgender alkalischer intramolekularer Epoxydspaltung verläuft, gleichgültig, ob die einzelnen Zwischenstufen isoliert worden sind oder nicht. Das hier erhaltene Vb entstand, um nur ein Beispiel zu nennen, auch bei der Behandlung von (±)-trans-4-Methoxy-2'-hydroxy-chalkon mit alkalischem Wasserstoffperoxyd 15).

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.  $(\pm)$ -erythro- $\alpha$ -Brom- $\beta$ -hydroxy-4-methoxy-2'-acetoxy-hydrochalkon (IIIb): 2 g  $(\pm)$ -erythro-4-Methoxy-2'-acetoxy-chalkondibromid<sup>5)</sup> (II b) werden in 20 ccm Wasser unter Rühren auf 45° erwärmt. Danach ist die ber. Menge Bromwasserstoff entstanden. Die Reaktion kann acidimetrisch verfolgt werden. Das gelbliche, zähe Produkt wird nach Abgießen des Wassers in Dioxan gelöst, sodann wird bis zur beginnenden Trübung Wasser zugetropft. Die Kristallisation wird unter Kühlung durch längeres Reiben induziert. Es bilden sich farblose Plättchen vom Schmp.  $56-58^{\circ}$  (Lit. 16): als Sirup beschrieben); Ausb. 50% d. Th.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>5</sub> (393.3) Ber. C 55.03 H 4.36 Br 20.20 Gef. C 54.80 H 4.55 Br 20.80

- 2.  $(\pm)$ -erythro- $\alpha$ -Brom- $\beta$ -hydroxy-4-methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-hydrochalkon (IIIc)
- a) 2 g  $(\pm)$ -erythro-4-Methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-chalkondibromid<sup>6)</sup> (IIc) werden, wie unter 1. beschrieben, hydrolysiert und das entstandene amorphe, gelbliche Produkt wie dort aufgearbeitet: farblose Säulen, Schmp.  $86-89^{\circ}$  (Lit.  $^{9}$ ):  $85-88^{\circ}$ ); Ausb. 50% d. Th.

Nach Lösen der Substanz in heißem Äthanol bildet sich beim Abkühlen ein farbloses, derbes Kristallisat vom Schmp. 126° (Lit. 10): 128°). Ausb. 80% d. Th. Die Ausbeute kann durch Entfärben der gelblichen Mutterlauge mit Kohle und Fällen mit Wasser noch verbessert werden.

- b) 2 g IIc werden in 20 ccm Wasser/Aceton (2:3) unter Rühren zum Sieden erhitzt, bis sich alles gelöst hat. Nach Erkalten und Verdünnen mit Wasser fällt das Rohprodukt aus und wird wie oben aufgearbeitet: Schmp. 126°; Ausb. 60% d. Th.
- 3.  $(\pm)$ -trans-4-Methoxy-2'-acetoxy-chalkonepoxyd (IVb): 1 g Bromhydrin IIIb wird in 25 ccm Aceton gelöst, mit 2.5 g Natriumacetat versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Danach wird Wasser zugegeben, die ausgefallene amorphe Masse abgetrennt und aus Petroläther umkristallisiert: farblose Plättchen, Schmp.  $70-72^{\circ}$ ; Ausb. 60% d. Th.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (312.3) Ber. C 69.29 H 5.12 Gef. C 68.96 H 5.44

<sup>14)</sup> Vgl. auch A. B. Kulkarni und C. G. Joshi, J. Indian chem. Soc. 34, 217 [1957].

<sup>15)</sup> H. M. BODADIA, B. R. BROWN und W. CUMMINGS, J. chem. Soc. [London] 1960, 3308.

<sup>16)</sup> M. G. MARATHEY, Sci. and Cult. 16, 527 [1951], C. A. 46, 11 192 h [1952].

- 4.  $(\pm)$ -trans-4-Methoxy-2'-acetoxy-5'-methyl-chalkonepoxyd (IVc): 1 g Bromhydrin IIIc (Schmp. 126°) wird, wie unter 3. angegeben, 3 Stdn. behandelt und aufgearbeitet: farblose Platten, Schmp. 119-120° (Lit. 9): 119-120°; Ausb. 55 % d. Th.
- 5. 3-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon-(4) (Vb): 0.5 g (±)-trans-Chalkonepoxyd IVb löst man in 20 ccm Aceton, gibt 8 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung hinzu und erhitzt 8 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Nach Ausfällen mit Wasser wird das Produkt aus Eisessig oder Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Schmp. 169-170° (Lit. 15): 168°, aus (±)-trans-4-Methoxy-2'-hydroxy-chalkon mit alkalischem Wasserstoffperoxyd); Ausb. 80% d. Th.
- 6. 3-Hydroxy-4'-methoxy-6-methyl-flavanon-(4) (Vc): 0.1 g (±)-trans-Chalkonepoxyd IVc löst man in 10 ccm Aceton, gibt 5 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung hinzu und erhitzt 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Nach Ausfällen mit Wasser wird das Produkt aus Äthanol umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 163° (Lit. 9): 163-164°); Ausb. 80% d. Th.