

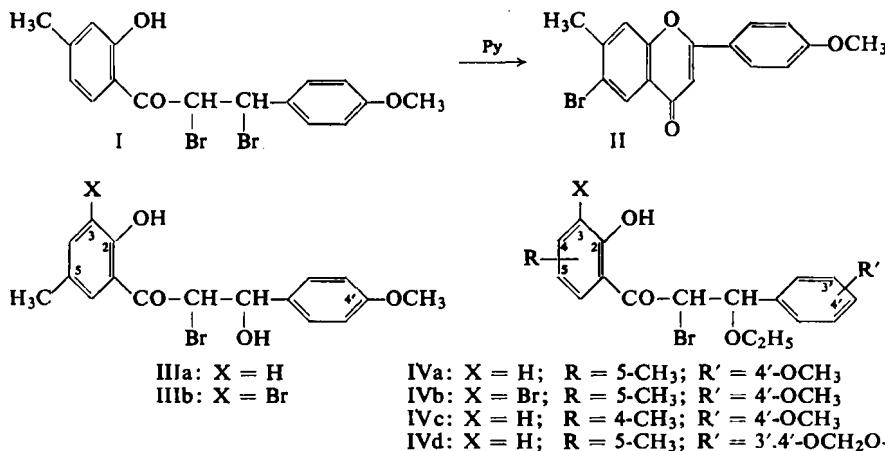
KUNDA RAMKRISHNA KUTUMBE und
MADHAV GAJANAN MARATHEY

Notiz über die Reaktivität des Pyridins, IV^{1a)}

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

(Eingegangen am 20. August 1962)

Während Chalkondibromide (z. B. I) bei Behandlung mit Pyridin unter Entbromierung, anschließender Kernbromierung und oxydativer Cyclisierung in bromsubstituierte Flavone (z. B. II) übergehen^{1b, c)}, reagieren die entsprechenden Bromhydrine (z. B. III) oder ihre Äthyläther (IV) unter gleichen Bedingungen nicht mit Pyridin.



Obgleich die Bromhydrine III unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine Reihe von Verbindungstypen liefern, nämlich Epoxyde²⁾, Dihydroflavonole³⁾, Flavone⁴⁾, Flavonole^{5, 6)} usw., bleiben sie mit Pyridin unverändert, ebenso wie auch die Äthyläther IV: dies zeigt, daß sich Pyridin diesen Verbindungen gegenüber nicht wie eine normale Base verhält.

Dagegen trat mit dem Pyridin-Brom-Komplex (PyBr₂) Umsetzung ein, wobei IIIa und IIIb in das gleiche bromierte Chalkon V übergingen. Offenbar ersetzt PyBr₂ die OH-Gruppe durch Brom, gefolgt von Entbromierung und Kernbromierung im Falle IIIa, von Entbromierung allein im Falle IIIb. PyBr₂ verhält sich somit der β -Hydroxygruppe gegenüber anders als

1) a) III. Mitteil.: K. R. KUTUMBE und M. G. MARATHEY, Chem. Ber. **94**, 2566 [1961]; b) I. Mitteil.: B. J. GHIIYA und M. G. MARATHEY, J. sci. ind. Res. [New Delhi] Sect. B **20**, 41 [1961]; c) II. Mitteil.: B. J. GHIIYA und M. G. MARATHEY, ebenda **21**, 28 [1962].

2) M. G. MARATHEY, Sci. and Cult. [Calcutta] **20**, 135 [1954].

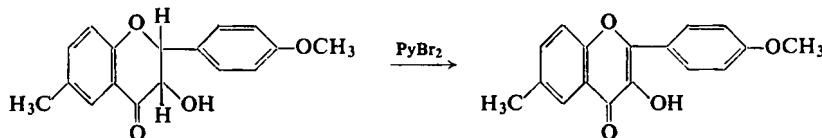
3) G. V. BHIDE, Ph. D. thesis, Poona Univ. 1953.

4) M. G. MARATHEY, Sci. and Cult. [Calcutta] **16**, 527 [1951].

5) M. G. MARATHEY, Sci. and Cult. [Calcutta] **19**, 517 [1954].

6) S. D. LIMAYE und H. K. PENDSE, Rasayanam [J. Progr. chem. Sci.] II, 81 [1955].

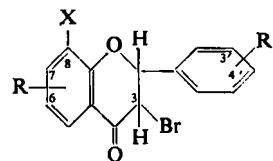
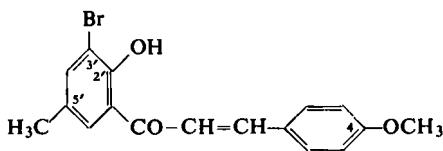
gegenüber der sekundären OH-Gruppe in cyclischen Verbindungen; so wurde z. B. bei einem Dihydroflavonol Dehydrierung beobachtet⁷⁾:



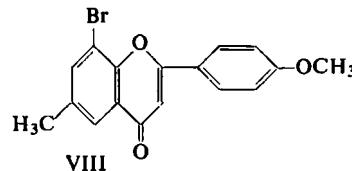
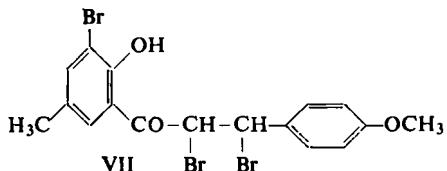
Auch die β -Äthoxyderivate IV reagieren mit PyBr₂, jedoch in anderer Weise. Es entstanden die 3-Brom-flavanone VI, identifiziert durch Mischprobe mit authentischen Präparaten und durch Umwandlung mittels Alkali in die bekannten Flavone. Hier tritt also lediglich Ringschluß unter Abspaltung von Äthanol ein.

Daß IV nicht während des Ansäuers zu VI cyclisiert wurde, beweist unzweifelhaft die Tatsache, daß IV mit kochender konz. Salzsäure wie auch mit Pyridinhydrochlorid und konz. Salzsäure unverändert blieb (hierbei kam die gleiche Menge Pyridin zur Anwendung wie im PyBr₂-Versuch).

Die 3-Brom-flavanone VI wurden von Pyridin weder in der Kälte noch bei mäßigem Erwärmen angegriffen. Durch Kochen mit Pyridin verlieren sie jedoch Bromwasserstoff unter Bildung der entsprechenden Flavone. Auch die Äthoxyverbindungen IV gingen beim Kochen mit PyBr₂ (Pyridinüberschuß) direkt in die Flavone über.



VIa: X = H; R = 6-CH₃; R' = 4'-OCH₃
 VIb: X = Br; R = 6-CH₃; R' = 4'-OCH₃
 VIc: X = H; R = 7-CH₃; R' = 4'-OCH₃
 VId: X = H; R = 6-CH₃; R' = 3',4'-OCH₂O-



Das Chalkondibromid VII verhält sich verschieden, je nachdem, ob es mit wenig oder viel Pyridin gekocht wird. Im ersten Fall erfolgt Entbromierung zum Chalkon V, im andern Ringschluß zum entsprechenden Flavon VIII, eine frühere Beobachtung¹⁾ bestätigend, daß in solchen Fällen durch oxidative Cyclisierung Flavone entstehen.

⁷⁾ B. J. GHAYA, Ph. D. thesis, Univ. Nagpur. 1962.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Bromhydine III: 1 g des entsprechenden *Chalkondibromids* wurde, in 10 ccm Aceton in der Siedehitze gelöst, mit Wasser versetzt, bis sich die Lösung trübte. Nach Zugabe überschüss. Acetons wurde die dann wieder homogene Lösung 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die bei anschließendem Verdünnen ausgeschiedene Substanz ließ sich aus Äthanol umkristallisieren. Ausb. 60% [α -Brom- β -hydroxy- β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-[2-hydroxy-5-methyl-phenyl]-keton (IIIa) mit Schmp. 125° bzw. [α -Brom- β -hydroxy- β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-[3-brom-2-hydroxy-5-methyl-phenyl]-keton (IIIb) mit Schmp. 158°.

Einwirkung von Pyridin auf die Bromhydine III: Erhitzte man 0.5 g IIIa bzw. IIIb mit 2 ccm Pyridin zum Sieden, so gewann man beim Ansäuern nach 5 Min. 80% IIIa bzw. IIIb unverändert wieder als feste Substanzen, die aus Äthanol umkristallisiert wurden.

Einwirkung des Pyridin-Brom-Komplexes ($PyBr_2$) auf die Bromhydine III: 0.5 g IIIa, in der Kälte gelöst in 2 ccm Pyridin, versetzte man mit 0.08 ccm *Brom* (Molverh. Pyridin : Brom = 20 : 1) und säuerte das Reaktionsgemisch nach 10 Min. an. Die abgeschiedene bromhaltige Substanz kam aus Eisessig/Äthanol mit Schmp. 148°. Ausb. 50%. Mit äthanol. Eisen(III)-chlorid braune Farbreaktion.



Die auch durch Einwirkung von $PyBr_2$ auf IIIb erhaltene Verbindung erwies sich als 4-Methoxy-3'-brom-2'-hydroxy-5'-methyl-chalkon (V) durch Mischprobe mit einem authent. Präparat sowie durch Überführung in 8-Brom-6-methyl-4'-methoxy-flavanol (Schmp. 221°) mittels der Natriumperoxyd-Methode⁸⁾.

Darstellung der β -Äthoxyverbindungen IV

1 g des entspr. *Chalkondibromids* wurde mit 8 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das beim Abkühlen ausgeschiedene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 60%.

[α -Brom- β -äthoxy- β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-[2-hydroxy-5-methyl-phenyl]-keton (IVa), Schmp. 100°.

[α -Brom- β -äthoxy- β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-[3-brom-2-hydroxy-5-methyl-phenyl]-keton (IVb), Schmp. 128°.

[α -Brom- β -äthoxy- β -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-[2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-keton (IVc), Schmp. 112°.

[α -Brom- β -äthoxy- β -(3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-[2-hydroxy-5-methyl-phenyl]-keton (IVd), Schmp. 117°.

Einwirkung von Pyridin auf die β -Äthoxyverbindungen IV: 0.3 g IVa brachte man mit 1.5 ccm Pyridin zum Kochen. Nach 10 Min. wurde angesäuert und die abgeschiedene Substanz nach Umkristallisieren aus Äthanol (Schmp. 100°) als das Ausgangsprodukt IVa erkannt. Ausb. 60%.

Analog gewann man die Verbindungen IVb-d nach Kochen mit Pyridin unverändert zurück.

Einwirkung des Pyridin-Brom-Komplexes auf die β -Äthoxyverbindungen IV

PyBr₂ und IVa: Der kalten Lösung von 0.5 g IVa in 2 ccm Pyridin setzte man 0.08 ccm *Brom* zu (Molverhältnis Pyridin : Brom = 20 : 1). Nach 15 Min. wurde das Reaktionsgemisch angesäuert, die dabei abgeschiedene Substanz (VIa) aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 138°.

⁸⁾ M. G. MARATHEY, J. Uni Poona 8, 75 [1956].

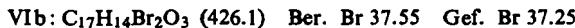
Ausb. 50%. Die Verbindung gab mit Äthanol. Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion und ging beim Behandeln mit Äthanol. Natronlauge in *6-Methyl-4'-methoxy-flavanon* vom Schmp. 165° über.

Das Reaktionsprodukt mit Schmp. 138° wurde als *3-Brom-6-methyl-4'-methoxy-flavanon* (VIa) erkannt.



Ähnliche Ergebnisse erhielten wir, wenn IVb-d in der Kälte mit PyBr_2 umgesetzt wurden. Das Molverhältnis Pyridin : Brom betrug dabei 20:1.

PyBr₂ und IVb: 1 g IVb lieferte 0.5 g *3,8-Dibrom-6-methyl-4'-methoxy-flavanon* (VIb) mit Schmp. 162°, das mit Alkali in 0.2 g *8-Brom-6-methyl-4'-methoxy-flavanon* vom Schmp. 190° überging.



PyBr₂ und IVc: 0.5 g IVc gab *3-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavanon* (VIc) (Schmp. 138°), mit Alkali entstanden daraus 0.15 g *7-Methyl-4'-methoxy-flavanon* mit Schmp. 148°.



PyBr₂ und IVd: 1 g IVd erbrachte 0.5 g *3-Brom-6-methyl-3',4'-methylendioxy-flavanon* (VID) vom Schmp. 158°, mit Alkali in 0.3 g *6-Methyl-3',4'-methylendioxy-flavanon* (Schmp. 219°) übergehend.



Unabhängige Darstellung der 3-Brom-flavanone VI: 1 g des entsprechenden *Chalkondibromids* erhielt man mit 10 ccm Eisessig 1 Stde. und kristallisierte das nach Verdünnen abgeschiedene Produkt aus Äthanol um. Ausb. 50%.

Man erhielt so VIa mit Schmp. 167°, VIb mit Schmp. 162°, VIc mit Schmp. 138° und VID mit Schmp. 158°.

Das aus 4-Methoxy-2'-hydroxy-5'-methyl-chalkon mittels PyBr_2 gewonnene 3-Brom-flavanon VIa schmolz bei 138°, in Übereinstimmung mit dem *cis*-Isomeren des 3-Brom-Derivats (LIMAYE⁹), Conformation: KULKARNI¹⁰); dieses niedrigerschmelzende Isomere konnte aus der Mutterlauge der Bromierung des Chalkons in Eisessig leicht erhalten werden.

Sämtliche 3-Brom-flavanone lieferten mit Alkali die entsprechenden Flavone.

Einwirkung von Pyridin auf 3-Brom-flavanone

a) *In der Kälte:* 0.3 g *3,8-Dibrom-6-methyl-4'-methoxy-flavanon* (VIb) (Schmp. 162°) löste man in der Kälte in 1 ccm *Pyridin*, säuerte das Reaktionsgemisch nach 5 Min. an und kristallisierte die abgeschiedene Substanz aus Äthanol um: mit Schmp. 162° wurden 65% unverändertes VIb zurückhalten.

b) *In der Siedehitze:* 0.3 g VIb (Schmp. 162°) wurden mit 2 ccm *Pyridin* 5 Min. unter Rückfluß erhitzt und danach angesäuert. Nach Kristallisation aus Eisessig/Äthanol wurde das Reaktionsprodukt (50%) als *8-Brom-6-methyl-4'-methoxy-flavanon* mit Schmp. 190° erkannt.



Einwirkung von PyBr₂ auf die β -Äthoxyverbindung IVb in der Hitze: 0.5 g IVb, gelöst in 2 ccm *Pyridin*, wurden mit *Brom* versetzt (Molverhältnis Pyridin : Brom = 20:1). Man brachte das Reaktionsgemisch zum Sieden und säuerte 5 Min. später an. Das abgeschiedene Produkt (aus Eisessig/Äthanol Schmp. 190°) erwies sich identisch mit dem vorstehenden *Flavanon*. Ausb. 40%. Gef. Br 23.2.

⁹⁾ S. D. LIMAYE und Mitarbb., Rasayanam [J. Progr. chem. Sci.] II, 90 [1955].

¹⁰⁾ A. B. KULKARNI, J. Indian chem. Soc. 38, 267 [1961].

Einwirkung von konz. Salzsäure auf IVb

- a) *In Abwesenheit von Pyridin*: Kochte man 0.3 g *IVb* (Schmp. 128°) 5 Min. mit 10 ccm konz. Salzsäure, so schieden sich beim Verdünnen 0.22 g unverändertes Ausgangsprodukt ab (aus Äthanol Schmp. 128°).
- b) *In Gegenwart von Pyridin*: Nach Lösen von 0.3 g *IVb* in 2 ccm *Pyridin* verfuhr man wie vorstehend und gewann ebenfalls 0.2 g *IVb* zurück.

Umsetzung von 4-Methoxy-3'-brom-2'-hydroxy-5'-methyl-chalkondibromid (VII) mit Pyridin

- a) 1 g *VII* (Schmp. 153°) gab beim Erwärmen mit 3 ccm *Pyridin* und anschließendem Ansäuern eine klebrige Masse. Aus Eisessig/Äthanol kristallisierten 60% 4-Methoxy-3'-brom-2'-hydroxy-5'-methyl-chalkon (*V*) mit Schmp. 148°.



- b) 1 g *VII* wurde mit 6 ccm *Pyridin* 2–3 Min. gekocht. Beim Ansäuern erhielt man 50% 8-Brom-6-methyl-4'-methoxy-flavon (*VIII*) mit Schmp. 190°.



- c) Schließlich kochte man 2 g des *Chalkondibromids VII* mit 6 ccm *Pyridin* und teilte in 2 Portionen. Der eine Teil lieferte bei unmittelbarem Ansäuern 0.6 g *V* mit Schmp. 148°.

Zum andern Teil gab man weitere 4 ccm *Pyridin* und kochte erneut für 2 Min. Beim Ansäuern erhielt man 0.4 g des *Bromflavons VIII* mit Schmp. 190°.