

Bromierungsprodukte des Pinosylvindimethyläthers

HOLGER ERDTMAN und BENGT LEOPOLD

Organisk-kemiska Institutet, Kungl. Tekniska Högskolan, Stockholm, Schweden

Cox¹ hat vor einigen Jahren die Isolierung von Pinosylvindimethyläther aus dem unverseifbaren Anteil eines »wood resin« von einer Kiefer nicht näher angegebener Art mitgeteilt.

Durch vorsichtige Bromierung erhielt er daraus ein Monobromderivat vom Schmelzpunkt 86—86,5°. Die Analyse ergab wenig zufriedenstellende Werte für Methoxyl und Brom (Br gef. 28,2 %, ber. 25,0 %). Durch weitere Bromierung wurde daraus ein Dibromderivat vom Schmelzpunkt 85,5—86,5° erhalten, dessen Bromgehalt ebenfalls etwas zu hoch gefunden wurde (41,1 statt 40,2 %).

Der eine von uns hat mit Aulin-Erdtman² durch Bromierung von Pinosylvindimethyläther unter anderem einen Dibrompinosylvindimethyläther vom Schmelzpunkt 135—136° (neuerdings 137—139°) erhalten, welcher bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Benzoesäure und 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxy-benzoesäure (BB; vgl. das Formelschema) lieferte. Die Substanz stellt somit das 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxy-stilben (B) dar. Um diese Diskrepanz bezüglich der Schmelzpunktangaben zu erklären, wurde die Bromierung des Pinosylvindimethyläthers aufs neue untersucht.

Durch Bromierung des Pinosylvindimethyläthers mit einem Mol Brom wurde ein Monobromderivat vom Schmelzpunkt 91—92° erhalten. Unter Umständen wurden aber Präparate vom Schmelzpunkt 124—125° gewonnen. Wurde das Präparat vom Schmelzpunkt 91—92° auf 115° erhitzt und mit dem Präparat vom Schmelzpunkt 124—125° geimpft, so erstarrte die Schmelze, um bei weiterem Erhitzen bei 124—125° wieder zu schmelzen. Die beiden Substanzen sind somit dimorph.

Aus der Mutterlauge des Mono-bromderivates konnte durch mühevolltes Fraktionieren eine kleine Menge eines anderen Bromkörpers vom Schmelzpunkt 150—151° isoliert werden, der sich ebenfalls als ein Monobromderivat erwies. Der Rückstand war sehr schwer krystallisierbar.

Bei der Weiterbromierung dieses Rückstandes, der offenbar ein kompliziertes Gemisch von Pinosylvindimethyläther und verschiedenen hoch bromierten Derivaten desselben darstellt, wurde ein krystallines Produkt erhalten, aus welchem eine Substanz vom Schmelzpunkt 225—227° herauspräpariert werden konnte. Sie stellt ein Tribromderivat des Pinosylvindimethyläthers dar. Ausserdem wurden die früher beschriebenen Tetrabromderivate isoliert, nämlich das »niedrigschmelzende Tetrabromderivat« vom Schmelzpunkt 172—173° und das »hochschmelzende Tetrabromderivat«. Das letztere schmilzt nicht, wie früher angegeben, bei 190—192° bzw. bei 195—197°, sondern nach öfterem Umkrystallisieren konstant bei 225—227° unter Zersetzung.

Durch geeignete Bromierung lieferte das Monobromderivat vom Schmelzpunkt 150—151° ein Dibromderivat vom Schmelzpunkt 131—132° und das Tribromderivat vom Schmelzpunkt 225—227°, welche beide durch vollständige Bromierung in das »niedrigschmelzende Tetrabromderivat« (172—173°) übergeführt werden konnten. Bessere Ausbeuten an Monobromderivat vom Schmelzpunkt 150—151° wurden erhalten, wenn die oben erwähnten schwer krystallisierbaren Rückstände zuerst in alkoholischer Lösung mit Zinkstaub gekocht wurden und das resultierende Produkt fraktioniert wurde. Durch diese Behandlung werden nämlich Stilbenbromide in Stilbene übergeführt, wodurch die Zahl der Komponenten erniedrigt und die Aufarbeitung des Gemisches erheblich erleichtert wird.

Das Monobromderivat vom Schmelzpunkt 91—92° bzw. 124—125° muss die Struktur A besitzen (2-Brom-3,5-dimethoxy-stilben), weil es zu 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxy-stilben (B) bromierbar ist. Bei der weiteren Bromierung der ganz reinen Verbindung wurde *ausschliesslich* das »hochschmelzende Tetrabromderivat« des Pinosylvindimethyläthers erhalten. Das »hochschmelzende Tetrabromderivat« ist eines der beiden diastereoisomeren 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxy-stilbendibromide (C), denn durch Kochen in alkoholischer Lösung mit Zinkstaub wird es glatt in 2,6-Dibrompinosylvindimethyläther (B) zurückverwandelt. Ein Tribromderivat der Formel B' konnte aus A nicht erhalten werden. Das Bromatom in Stellung 2 erschwert offenbar aus sterischen Gründen die Bromierung der Äthylendoppelbindung.

Das Monobromderivat A dürfte mit Cox' Monobromderivat vom Schmelzpunkt 86—86,5° identisch sein. Cox' Dibromderivat vom Schmelzpunkt 85,5—86,5° stellt entweder unreinen 2,6-Dibrompinosylvindimethyläther (B) dar, oder ist, was sehr wohl möglich erscheint, mit diesem dimorph. Wir haben es jedoch nie beobachten können.

Das Monobromderivat vom Schmelzpunkt 150—151° könnte die Struktur a (4-Brom-3,5-dimethoxy-stilben) und das daraus erhältliche Dibromderivat vom Schmelzpunkt 131—132° die Struktur b (2,4-Dibrom-3,5-dimethoxy-

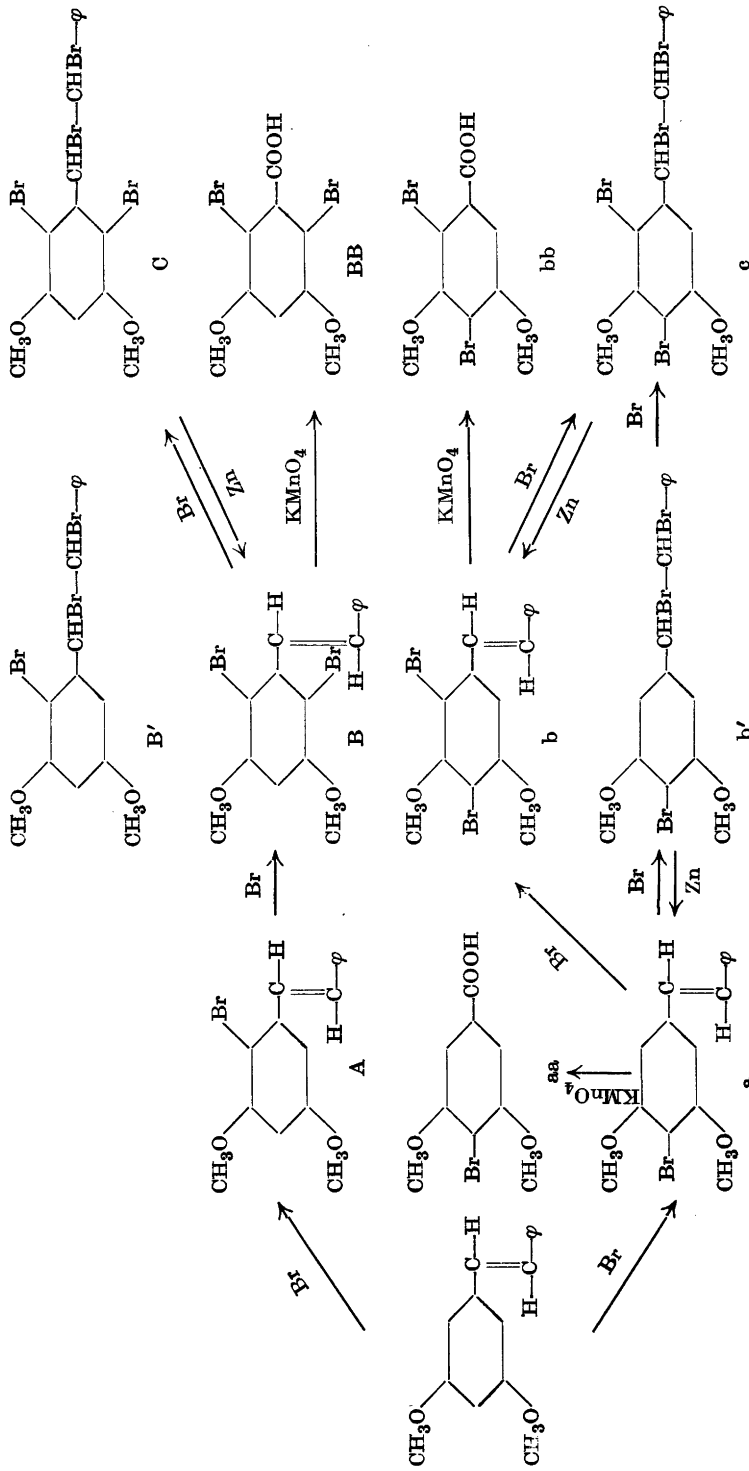
stilben) besitzen. Das Tribromderivat vom Schmelzpunkt 225—227° wäre dann b' (eines der beiden diastereoisomeren 4-Brom-3,5-dimethoxy-stilben-dibromide) und das »niedrigschmelzende Tetrabromderivat« (Schmelzpunkt 172—173°) c (eines der beiden diastereoisomeren 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxy-stilben-dibromide).

In Übereinstimmung mit dieser Annahme wird das Tribromderivat b' bzw. das »niedrigschmelzende Tetrabromderivat« c mit Zinkstaub in 4-Brom-pinosylvin-dimethyläther (a) bzw. 2,4-Dibrompinosylvindimethyläther (b) übergeführt. Die Bildung des Tribromderivates ist verständlich, da das Bromatom in Stellung 4 (Formel a) keine sterische Hinderung der Bromierung der Äthylendoppelbindung, sondern nur eine Verminderung der Reaktionsfähigkeit des methoxylierten Kernes bewirkt.

Dass der Monobrom-pinosylvin-dimethyläther vom Schmelzpunkt 150—151° wirklich die Struktur a besitzt, geht aus dem Ergebnis der Oxydation mit Kaliumpermanganat hervor. Es wurden Benzoesäure und eine Monobrom-dimethoxybenzoesäure (aa) vom Schmelzpunkt 252° erhalten, welche mit Diazomethan den entsprechenden Methylester vom Schmelzpunkt 119—120° lieferte.

4-Brom-3,5-dioxybenzoesäure war von Barth und Senhofer³ durch Bromierung von α -Resorcyssäure mit kaltem Bromwasser gewonnen worden. Ihre Struktur wurde von den gleichen Verfassern durch eine Reihe von Umwandlungen gesichert. Mit Diazomethan methyliert, lieferte die Säure den 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester, der bei 120—120,5° schmolz und mit dem Methylester der Abbausäure (aa) keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Durch Oxydation des Dibrom-pinosylvindimethyläthers vom Schmelzpunkt 131—132° (b) wurden Benzoesäure und eine Dibrom-dimethoxybenzoesäure (bb) vom Schmelzpunkt 183—184° erhalten, welche letztere mit Diazomethan in einen Methylester vom Schmelzpunkt 76—77° übergeführt wurde. v. Hemmelmayr⁴ bromierte α -Resorcyssäure in Eisessig und erhielt eine Dibrom- α -resorcyssäure, die seiner Ansicht nach die 2,4-Dibrom-3,5-dioxybenzoesäure sein sollte. Die v. Hemmelmayr'sche Säure lieferte aber bei der Methylierung mit Diazomethan einen Dibrom-dimethoxybenzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt 148—148,5°. Aus 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxybenzoesäure (BB) mittels Diazomethan gewonnener Methylester schmolz bei 152—153° und gab keine Schmelzpunktsdepression mit dem aus v. Hemmelmayr's Säure dargestellten Ester vom Schmelzpunkt 148—148,5°. v. Hemmelmayr's vermeintliche 2,4-Dibrom-3,5-dioxybenzoesäure ist somit 2,6-Dibrom-3,5-dioxybenzoesäure. v. Hemmelmayr hatte auch ein Diacetat (Schmp. 182—183°) sowie ein Nitroderivat (Schmp. 208°, Zers.) beschrieben und diese Sub-



Zusammenstellung der Bromierungs- und Spaltungsreaktionen des Pinosylvin dimethyläthers.

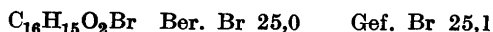
stanzen als 2,4-Dibrom-3,5-diacetoxy-benzoesäure bzw. 4,6-Dibrom-2-nitro-3,5-dioxy-benzoesäure bezeichnet. Auf Grund unserer Ergebnisse müssen diese Körper jedoch die 2,6-Dibrom-3,5-diacetoxy-benzoesäure bzw. 2,6-Dibrom-4-nitro-3,5-dioxy-benzoesäure darstellen.

4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester konnte trotz zahlreicher unter variierten Bedingungen ausgeführter Versuche nicht zum 4,6-Dibrom-3,5-dimethoxybenzoesäure-methylester bromiert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Bromierung von Pinosylvindimethyläther mit einem Mol Brom

Pinosylvindimethyläther (10,00 g) wurde in Chloroform (75 ml) gelöst, und eine Lösung von Brom (6,67 g) in Chloroform (75 ml) wurde hinzugefügt. Das Brom wurde sofort verbraucht. Nach Schütteln mit Wasser und Abdestillieren des Chloroforms wurde ein Öl erhalten, welches beim Reiben mit Methanol durchkrystallisierte. Die Krystalle (10 g) wurden abgesaugt (A), Mutterlauge = B. A schmolz bei 75—85° und lieferte bei der Fraktionierung aus Methanol Krystalle (7,1 g) von *2-Brom-3,5-dimethoxy-stilben* vom Schmelzpunkt 92—93° bzw. 124—125° ($C_{16}H_{15}O_2Br$: Ber. Br = 25,0, Gef. 25,5 %). Aus der bei der Fraktionierung von A anfallenden Mutterlauge wurde durch Eindampfen und Auskochen des krystallinen Rückstandes mit wenig Äthanol eine schwer lösliche Fraktion erhalten, die aus viel Methanol oder Äthanol-Eisessig Krystalle gab, welche konstant bei 151—153° schmolzen und das *4-Brom-3,5-dimethoxy-stilben* darstellen.

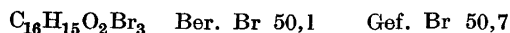


Die Mutterlauge B wurde mit den Mutterlauen von der Gewinnung des 4-Brom-3,5-dimethoxy-stilbens vereinigt und 30 Minuten unter Rückfluss mit Zinkstaub gekocht. Aus der alkoholischen Lösung fiel beim Erkalten ein feinkörniges Material (0,82 g) aus, welches schnell abgesaugt wurde. Im Filtrat erschienen gröbere Krystalle (1,8 g). Das erstgenannte Material lieferte leicht reines 4-Brom-3,5-dimethoxy-stilben (0,68 g), das letztgenannte 2-Brom-3,5-dimethoxy-stilben.

2-Brom-3,5-dimethoxy-stilben gibt, in Methanol gelöst, mit *symm.* Trinitrobenzol ein gelbes Addukt. Konzentrierte Schwefelsäure löst mit gelber Farbe. Tetranitromethan gibt bei Zimmertemperatur eine schwach gelbbraune Farbreaktion, die beim Erwärmen vertieft wird.

4-Brom-3,5-dimethoxy-stilben gibt mit *symm.* Trinitrobenzol ein ziegelrotes Addukt. Die Schwefelsäurereaktion ist negativ. Die Tetranitromethan-reaktion ähnelt der des 2-Brom-isomeren.

Dasselbe Material, welches beim obigen Versuch mit Zinkstaub behandelt wurde, wurde in einem anderen Versuch in Chloroformlösung gebracht und mit Brom in Chloroform versetzt, bis die Entfärbung nur noch sehr langsam vorstatten ging. Das krystalline Reaktionsprodukt wurde in 200 ml heissem Eisessig gelöst. Beim Erkalten schied sich Krystalle aus, die aus Eisessig umkrystallisiert wurden. Schmelzpunkt 225—227°.



Die in siedendem Äthanol sehr schwer lösliche Verbindung (4-Brom-3,5-dimethoxystilbendibromid) gab keine Farbreaktion mit Tetranitromethan (auch nicht in der Wärme) und lieferte mit Brom unter Bromwasserstoffentwicklung den »niedrigschmelzenden Tetrabrom-pinosylvindimethyläther«. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 171—173°. Durch Kochen mit Äthanol und Zink wurde 4-Brom-3,5-dimethoxystilben erhalten (Mischschmelzpunkt).

Bromierung von Pinosylvindimethyläther mit zwei Mol Brom

Pinosylvindimethyläther (5,00 g) wurde in einem Gemisch von Chloroform (30 ml) und Pyridin (10 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (50 ml) überschichtet und eine Lösung von Brom (6,8 g) in Chloroform (30 ml) tropfenweise hinzugefügt. Das Brom wurde anfangs schnell, später etwas langsamer entfärbt. Durch wiederholtes Schütteln mit Wasser wurde der gebildete Bromwasserstoff entfernt, und dessen Menge wurde durch Titration mit Natronlauge ermittelt (93,8 % d. Th.). Das Chloroform hinterliess beim Abdestillieren eine Krystallmasse, aus welcher sich durch Umkrystallisieren aus Äthanol 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxystilben (3,63 g) gewinnen liess. Die Mutterlaugen wurden eingedampft und in Chloroform (30 ml) gelöst, worauf Pyridin (10 ml) und schliesslich Brom (4,0 g) in Chloroform (30 ml) zugesetzt wurde. Nach kurzer Zeit wurde mit Wasser ausgeschüttelt, Chloroform und Brom wurden durch Aufblasen von heisser Luft abgetrieben und die feste Masse wiederholt mit kleinen Mengen Methanol ausgekocht. Das Ungelöste wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde wiederum mehrmals mit Methanol ausgekocht. Das Ungelöste (*2,6-Dibrom-3,5-dimethoxystilben-dibromid*) wurde vereinigt und aus Eisessig mehrmals umkrystallisiert. Grobe Prismen vom Schmelzpunkt 225—227° unter Gasentwicklung.

$C_{16}H_{14}O_2Br_4$	Ber. C 34,4	H 2,53	Br 57,3
	Gef. » 34,3	» 2,53	» 57,5

Das im Methanol leichter lösliche Material wurde mehrmals aus Äthanol umkrystallisiert. Es wurden 1,25 g reines 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxystilben-dibromid erhalten.

Reduktion des niedrig- bzw. hochschmelzenden Tetrabrom-pinosylvindimethyläthers mit Zink

Niedrigschmelzender Tetrabrompinosylvindimethyläther (2,4-Dibrom-3,5-dimethoxystilben-dibromid) (1,25 g) wurde in Äthanol (50 ml) gelöst und mit Zinkstaub (1 g) 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Beim Kühlen fielen watteähnliche Krystalle von 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxystilben aus (0,72 g, 81 % d. Th.), die bei 122—127° schmolzen. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol 0,55 g Substanz vom Schmelzpunkt 131—132°.

$C_{16}H_{14}O_2Br_2$	Ber. Br 40,2	Gef. Br 40,6
-----------------------	--------------	--------------

In ähnlicher Weise wurde aus hochschmelzendem Tetrabrompinosylvindimethyläther (2,6-Dibrom-3,5-dimethoxystilben-dibromid) 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxystilben erhalten.

Oxydation von 4-Brom-3,5-dimethoxystilben mit Kaliumpermanganat

4-Brom-3,5-dimethoxystilben (0,53 g) wurde in Aceton (15 ml) gelöst und zu der Lösung wurden bei Zimmertemperatur 0,7 g Kaliumpermanganat in kleinen Portionen hinzugefügt. Nachdem alles Permanganat verbraucht war, wurde eingedampft, verdünnte Schwefelsäure hinzugegeben und Schwefeldioxyd eingeleitet. Die Fällung wurde abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. So wurde 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäure (0,23 g, entspr. 54 % d. Th.) gewonnen, die bei 249—250° schmolz. Die Säure wurde direkt mit Diazomethan in den Methylester übergeführt, Schmelzpunkt 119—120°, Mischschmelzpunkt mit synthetischem 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester 119—120°. Aus der Mutterlauge der 4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäure wurde mit Äther Benzoesäure isoliert.

Oxydation von 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxystilben mit Kaliumpermanganat

Die Oxydation wurde prinzipiell wie im vorigen Versuch ausgeführt. Es wurden aus 0,5 g Brom-dimethoxystilben 0,12 g Benzoesäure und 0,2 g rohe 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxybenzoesäure isoliert. Letztere wurde aus 25 %igem wässrigem Methanol umkrystallisiert. Feine Krystallkörner vom Schmelzpunkt 183—184° (Ausbeute 0,11 g).

$C_9H_8O_4Br_2$	Ber. C 31,8	H 2,35	OCH ₃ 18,2
	Gef. » 31,9	» 2,35	» 18,1

Mit Diazomethan wurde 2,4-Dibrom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester gewonnen. Aus 25 %igem wässrigem Methanol watteähnliche Krystalle vom Schmelzpunkt 76—77°.

$C_{10}H_{10}O_4Br_2$	Ber. OCH ₃ 26,3	Gef. OCH ₃ 25,8
-----------------------	----------------------------	----------------------------

Methylierung der v. Hemmelmayr'schen Dibrom-*a*-resorcyssäure mit Diazomethan

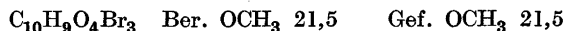
Die von v. Hemmelmayr als 2,4-Dibrom-3,5-dioxybenzoesäure aufgefasste Säure vom Schmelzpunkt 192° wurde nach den Angaben der Literatur dargestellt⁴ und (3,1 g) in Äther (15 ml) gelöst. Nach Zusatz von Diazomethan (2,49 g) in Äther (100 ml) wurde über Nacht stehen gelassen. Nach Abdestillieren des Äthers wurden Krystalle (3,82 g, entspr. 97 % d. Th.) erhalten, die bei 142—145° schmolzen. Aus Methanol Nadeln (3,3 g) vom Schmelzpunkt 148—149°.

$C_{10}H_{10}O_4Br_2$	Ber. OCH ₃ 26,3	Gef. OCH ₃ 25,9
-----------------------	----------------------------	----------------------------

Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat, welches aus 2,6-Dibrom-3,5-dimethoxybenzoesäure und Diazomethan dargestellt worden war, zeigte keine Erniedrigung, Der Methylester ist sehr schwer, wenn überhaupt hydrolysierbar.

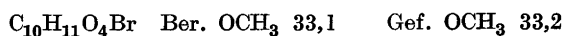
2,4,6-Tribrom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester

2,4,6-Tribrom-3,5-dioxybenzoesäure wurde nach Barth und Senhofer⁵ dargestellt und mit Diazomethan methyliert. Der mit einer Ausbeute von 93 % der Theorie gewonnene Ester schmolz bei 103—104°.



4-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester

Aus 4-Brom-3,5-dioxybenzoesäure³ mit Diazomethan in Äther. Ausbeute 90 % d. Th. Aus 50 %igem Methanol lange Nadeln vom Schmelzpunkt 120—120,5°.



ZUSAMMENFASSUNG

Die Bromierung des methoxylierten Kernes des Pinosylvindimethyläthers (*trans*-3,5-dimethoxystilbens) verläuft schneller als die der Äthylendoppelbindung. Hierbei werden nicht nur die 2,6-Stellungen sondern auch die 4-Stellung substituiert. Bei der vollständigen Bromierung entstehen deshalb strukturverschiedene, nicht wie früher behauptet worden ist, diastereoisomere Tetrabromderivate.

Die Kosten dieser Arbeit wurden teilweise durch Mittel aus *Statens Tekniska Forskningsråd* bestritten.

LITERATUR

1. Cox, R. F. B. *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 3512.
2. Aulin-Erdtman, G., und Erdtman, H. *Ber.* **74** (1941) 50.
3. Barth, L., und Senhofer, C. *Ann.* **164** (1872) 115.
4. v. Hemmelmayr, F. *M.* **33** (1912) 994.
5. Barth, L., und Senhofer, C. *Ann.* **159** (1871) 225.

Eingegangen am 6. Dezember 1947.