

469 H. Simonis und C. Lear: Eine neue Synthese von Chalkonen.

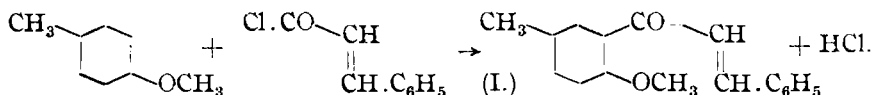
(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Die bisher bekannten Methoden zum Aufbau von Verbindungen der Flavon-Reihe leisten zwar zur Darstellung gewisser Flavon-Derivate befriedigende Dienste, lassen aber bei der Muttersubstanz, dem Flavon selbst und seinen einfachen Homologen Bequemlichkeit und Kürze der Dauer vermissen. In der Absicht, die Kenntnisse der Eigenschaften und Reaktionen dieser Grundkörper einer Verbindungsreihe, die das Interesse der Forscher in den letzten Jahren in steigendem Maße erweckt hat, zu vertiefen, mußten wir zur Herstellung genügender Materialmengen nach weiteren synthetischen Methoden Umschau halten.

Durch die inzwischen bekannt gewordenen schönen Befunde Löwenbeins¹⁾ aus dem diesseitigen Laboratorium, die für die Überführung von Oxy-chalkonen in Flavanone und weiter in Flavone einen wesentlichen Fortschritt bedeuteten, waren die Oxy-chalkone als Ausgangssubstanzen wieder in den Vordergrund gerückt, um so mehr, da sie als Produkte der Kondensation von aromatischen Aldehyden mit *o*-Oxy-phenonen (nach Kostanecki)²⁾ infolge der erleichterten Darstellung der letzteren mittels der „Friesschen Verschiebung“³⁾ unschwer zugänglich geworden waren.

Eine unmittelbare Darstellung dieser Chalkone schien uns unter Zuhilfenahme der Friedel-Craftsschen Reaktion möglich, und es gelang uns, die Reaktion durch gewisse Modifikationen für den Aufbau von Chalkonen dienstbar zu machen, indem Phenole in geeigneter Form mit Zimtsäurechlorid zu *o*-Oxy-chalkonen gepaart werden konnten. Hierbei ist zweckmäßig die *p*-Stellung im Phenol zu schützen, um den Eingriff des Säure-Radikals in diese zu unterbinden, und ferner ist das Phenol als Alkyläther zu verwenden, um die hindernde Wirkung der freien Hydroxylgruppe auszuschalten.

Bei der Paarung von Zimtsäurechlorid mit *p*-Kresol-methyläther erhielten wir in guter Ausbeute den Methyläther des *p*-Methyl-*o*-oxy-chalkons:



Voraussetzung ist hierbei die Verwendung von nur einem Mol.-Gew. Aluminiumchlorid. Ein weiteres Mol. desselben wirkt auf die Methoxylgruppe des Reaktionsproduktes spaltend und läßt das *p*-Methyl-*o*-oxy-chalkon selbst entstehen. So sind also Verbindungen letzterer Art durch die Arbeitsweise in einer Reaktion bei dem Verhältnis 1 Phenol-äther : 1 Säurechlorid : 2 Aluminiumchlorid zu erzielen. Als wesentliche Punkte zum ungestörten Gelingen der Reaktion seien schon an dieser Stelle die folgenden hervorgehoben:

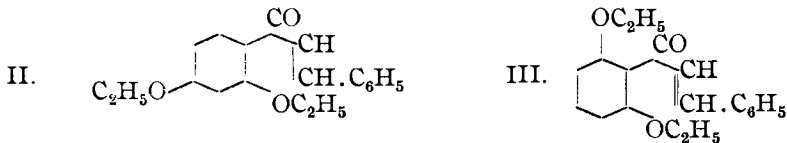
Zu der Lösung des Phenol-äthers und Säurechlorids in Schwefelkohlenstoff muß das Aluminiumchlorid unter Kühlung sehr langsam eingetragen werden. Dann wird die Temperatur allmählich durch Eintauchen des Kolbens

¹⁾ B. 57, 1515 [1924].²⁾ B. 31, 1757 [1898].³⁾ B. 48, 215 Anm. [1910].

in warmes Wasser gesteigert, bis die Reaktion bei etwa 50° ihr Ende erreicht. Die nunmehr vollständige Entfernung der Schwefelkohlenstoff-Mutterlauge durch Abnutschen und Nachwaschen mit absol. Äther erleichtert die Weiterbehandlung des Reaktionsproduktes und Isolierung des Chalkons wesentlich.

Da das *p*-Methyl-*o*-oxy-chalkon als das Produkt der Paarung von Benzaldehyd mit *o*-Aceto-*p*-kresol bekannt war⁴⁾, so ergab sich eine einwandfreie Deutung der Konstitution des obigen, mit Zimtsäurechlorid erhaltenen Kondensates.

In der gleichen Weise reagierten auch die zweiwertigen Phenoläther. Bei dem Resorcin-diäthyläther hätte man die Bildung des 2.4-Diäthoxy-chalkons (II) erwarten können, aber der Eingriff erfolgte



in diesem Falle nicht in die *o,p*-Stellung der beiden Äthoxygruppen, denn das entstandene Produkt war nicht mit dem schon von Kostanecki aus dem Resacetophenon-diäthyläther hergestellten 2.4-Diäthoxy-chalkon, dem seiner Entstehung nach die Formel I zukommen muß, identisch. Der Gedanke, daß hier eine Stereoisomerie vorliege, ist nicht von der Hand zu weisen, aber dann hätte eine solche sich sicherlich auch bei den monosubstituierten Chalkonen bemerkbar machen müssen, wenn sie einerseits nach der Methode Kostaneckis⁵⁾ und andererseits nach der vorliegenden hergestellt wurden. Die Isomerie beruht vielmehr darauf, daß das Cinnamylradikal unter den von uns gewählten Bedingungen in die *o,o'*-Stellung der beiden Äthoxygruppen eintritt, so daß die Konstitution eines 2.6-Dioxy-chalkons (III) vorliegt.

Es hat sich im Laufe der Untersuchungen als allgemeine Tatsache herausgestellt, daß die nach der Friedel-Craftsschen Reaktion erhaltenen Dialkyl-resorcin-Chalkone mit gegebenenfalls schon bekannten 2.4-Produkten nicht identisch waren.

Übrigens entsteht auch mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid nach Claus und Huth⁶⁾ nicht der Resacetophenon-diäthyläther, sondern dessen wesentlich höher schmelzende isomere Verbindung.

Bemerkenswert ist, daß der Hydrochinon-diäthyläther schon mit einem Mol. Aluminiumchlorid ein halbseitig entalkyliertes Kondensat, das 5-Äthoxy-2-oxy-chalkon liefert, und es in keinem Falle gelang, das normale Diäthoxy-chalkon zu erzielen. Die Bildung der Monoxyverbindung war am wenigsten zu erwarten nach dem Befunde von Kostanecki, daß bei der Paarung von Aceto-hydrochinon-monoäthyläther mit Benzaldehyd nicht das Chalkon, sondern durch spontanen Ringschluß das zugehörige Flavanon entsteht⁷⁾. Durch die Friedel-Craftssche Synthese ist es also gelungen, dieses bei den Versuchen Kostaneckis nicht isolierbare Zwischenprodukt zu fassen. Wie zu erwarten war, ließ sich dieses *o*-Oxy-chalkon mit besonderer Leichtigkeit in das zugehörige Flavanon überführen:

⁴⁾ Auwers und Döll, A. **421**, 104 [1920].

⁵⁾ B. **29**, 1887 [1896].

⁶⁾ J. pr. [2] **53**, 29. ⁷⁾ B. **32**, 330 [1899].

setztem Vorstoß und Chlorcalcium-Rohr gegeben. Nun wird unter Eiskühlung das fein gepulverte Aluminiumchlorid portionsweise durch den Vorstoß zugefügt und letzterer jedesmal verschlossen. Durch Schmelzen des Eises wird die Temperatur auf 15° gebracht und bis zur Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung auf dieser Höhe gehalten, wobei durch mehrfaches Schütteln des Kolbens das Anbacken der Masse an dessen Wandungen verhindert wird. Nach Aufsetzen eines Rückflußkühlers erhitzt man im Wasserbade auf 50° bis zur Beendigung der Reaktion, nutsch das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten ab, wäscht es mit Schwefelkohlenstoff und Äther aus und bringt es in den gereinigten Kolben zurück, um es dort durch Evakuieren und Erwärmen auf 50° völlig zu trocknen. Dann wird die Masse im Mörser rasch gepulvert und nochmals im Vakuum erwärmt. Schließlich wird das Pulver allmählich in mit Salzsäure versetztes Eiswasser unter Turbinieren eingetragen und einige Zeit sich selbst überlassen. Das Reaktionsprodukt läßt sich dann abfiltrieren, mit Wasser auswaschen, auf Ton trocknen und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkrystallisieren.

5-Methyl-2-oxy-chalkon, $(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

Wir verarbeiteten 24.4 g *p*-Kresol-methyläther und 33.3 g Zimtsäurechlorid mit 2-mal 27 g Aluminiumchlorid nach obiger Arbeitsweise innerhalb 2 Stdn. Aus dem gelben Rohprodukt wird das Chalkon mit siedendem Petroläther extrahiert und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 40%. Die orangegelben, derben Nadeln schmelzen bei 111°. Sie enthalten eine freie Hydroxylgruppe, da man mit konz. Natronlauge aus der alkohol. Lösung ein Natriumsalz erhalten kann.

0.2993 g Sbst.: 0.8860 g CO_2 , 0.1614 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 80.67, H 5.88. Gef. C 80.73, H 5.99.

Die Verbindung stimmt in allen ihren Eigenschaften mit dem von Auwers und Döll⁹⁾ aus *o*-Aceto-*p*-kresol und Benzaldehyd erhaltenen Benzal-*o*-aceto-*p*-kresol überein.

Wird die alkohol. Lösung des Chalkons in 1-proz. Natronlauge eingetragen und einige Stunden darin belassen, dann die ausgeschiedene Substanz nach dem Abfiltrieren mit alkohol. Salzsäure behandelt, so resultiert in nahezu quantitativer Ausbeute das 6-Methyl-flavanon vom Schmp. 106⁰10).

5-Methyl-2-methoxy-chalkon (I).

16.7 g Zimtsäurechlorid und 12.2 g *p*-Kresol-methyläther werden mittels 14 g Aluminiumchlorid in der oben beschriebenen Weise kondensiert. Das Rohprodukt ist rotorange und liefert beim Aufarbeiten 21 g fast farbloser Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 55—56° schmelzen.

0.2139 g Sbst.: 0.6361 g CO_2 , 0.1236 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 80.95, H 6.35. Gef. C 81.11, H 6.42.

Die Verbindung löst sich leicht in Benzol, Eisessig und Schwefelkohlenstoff, schwerer in Alkohol und nicht in Petroläther. Mit Natronlauge entsteht kein Natriumsalz, ein Beweis, daß keine freie Hydroxylgruppe mehr vorhanden ist.

Als 10 g der Verbindung in Schwefelkohlenstoff mit 11 g Aluminiumchlorid innerhalb 1/2 Stde. bis zur Beendigung der Methylchlorid-Entwicklung

⁹⁾ A. 421, 104 [1920].

¹⁰⁾ Auwers und Müller, B. 41, 4240 [1908].

behandelt wurden, resultierte in fast quantitativer Ausbeute das orange-farbige 5-Methyl-2-oxy-chalkon (s. o.) vom Schmp. 111°.

0.1549 g Sbst.: 0.4592 g CO₂, 0.0813 g H₂O.
C₁₆H₁₄O₂. Ber. C 80.67, H 5.85. Gef. C 80.85, H 5.83.

2.6-Diäthoxy-chalkon (II)

wurde aus Resorcin-diäthyläther (2.5 g), Zimtsäurechlorid (2.5 g) und Aluminiumchlorid (2.1 g) in Schwefelkohlenstoff unter starker Kühlung und kräftigem Schütteln hergestellt. Die orangefarbene Rohmasse wurde mit eiskalter Salzsäure zersetzt und mit heißem Alkohol extrahiert. Aus dem eingeeengten Filtrat schieden sich Krystalle aus, die mit Petroläther gewaschen und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Die fast farblosen Tafeln schmelzen scharf bei 90.5°. Ausbeute 60%.

0.2564 g Sbst.: 0.7228 g CO₂, 0.1572 g H₂O.
C₁₉H₂₀O₃. Ber. C 76.96, H 6.81. Gef. C 76.88, H 6.81.

Organische Lösungsmittel lösen die Verbindung in der Kälte, zum Teil erst in der Wärme leicht.

Die erhaltene Verbindung ist nicht identisch mit dem von Kesselkaul und Kostanecki¹¹⁾ beschriebenen 2.4-Diäthoxy-chalkon, das die Genannten aus Resacetophenon-diäthyläther und Benzaldehyd erhielten und als schwach gelbe, lange Spieße vom Schmp. 92—93° beschreiben, die sich beim Betupfen mit Schwefelsäure orange färben.

5-Äthoxy-2-oxy-chalkon, (C₂H₅O)(HO)C₆H₃.CO.CH:CH.C₆H₅,

nach gleicher Methode mittels des Hydrochinon-diäthyläthers erhalten — wobei also auffallenderweise schon das erste Mol. Aluminiumchlorid ein Entäthylieren bewirkt —, krystallisiert aus Alkohol in prächtig glänzenden, hellen Nadeln vom Schmp. 83°.

0.1619 g Sbst.: 0.4520 g CO₂, 0.0911 g H₂O.
C₁₇H₁₆O₃. Ber. C 76.12, H 6.02. Gef. C 76.14, H 6.25.

Behandlung mit 1-proz. Natronlauge in der Kälte führt das Chalkon in das von Kostanecki, Levi und Tambor¹²⁾ beschriebene 6-Äthoxyflavanon über, das lange, glänzende, farblose Nadeln vom Schmp. 103° bildet und in alkohol. Lösung eine bläuliche Fluoreszenz zeigt.

5-Methyl-2-oxy-β-chlor-chalkon, (CH₃)(OH)C₆H₃.CO.CH:CCl.C₆H₅,

8.2 g Phenyl-propionsäurechlorid ($\frac{1}{20}$ Mol.) werden, wie in der allgemeinen Vorschrift angegeben, mit 6.1 g *p*-Kresol-methyläther ($\frac{1}{20}$ Mol.) und 13.5 g Aluminiumchlorid ($\frac{1}{10}$ Mol.) zunächst 1 Stde. in einer Kältemischung gehalten, denn die Reaktion beginnt bereits bei -4°, dann langsam auf Zimmer-Temperatur gebracht. Das tiefdunkle Rohprodukt wird mit Alkohol extrahiert und die nach dem Einengen der Lösung ausgeschiedene Masse mehrfach aus Benzin (80—90°) umkrystallisiert, wobei sich kleine, tiefgelbe Krystallnadeln vom Schmp. 95.5° gewinnen lassen. Ausbeute 60%.

0.1634 g Sbst.: 0.4198 g CO₂, 0.0718 g H₂O. — 0.1838 g Sbst.: 0.0957 g AgCl.
C₁₆H₁₃O₂Cl. Ber. C 70.45, H 4.77, Cl 13.01. Gef. C 70.07, H 4.88, Cl 12.89.

¹¹⁾ B. 29, 1887 [1896].

¹²⁾ B. 32, 330 [1899].

Organische Solvenzien lösen die Verbindung notfalls beim Erwärmen leicht.

Die Arbeitsweise läßt sich auch so modifizieren, daß die Lösung der beiden Komponenten in Schwefelkohlenstoff auf das gepulverte Aluminiumchlorid, das mit Schwefelkohlenstoff bedeckt und stark gekühlt ist, getropft wird. Doch ist die Ausbeute hierbei weniger gut.

Wird eine alkohol. Lösung des Chlor-chalkons unter Rühren tropfenweise in 1—2-proz. Natronlauge eingetragen und einige Zeit darin belassen, so bilden sich gelbliche Flocken, die nach der Behandlung mit alkohol. Salzsäure und Umkrystallisieren aus Benzin farblose Nadeln vom Schmp. 122° zeigen und als 6-Methyl-flavon¹³⁾ identifiziert werden konnten. Die Ausbeute ist hierbei quantitativ.

0.2139 g Sbst.: 0.6384 g CO₂, 0.0993 g H₂O.

C₁₆H₁₂O₂. Ber. C 81.82, H 5.13. Gef. C 81.39, H 5.16.

Durch Abänderung der Versuchs-Bedingungen bei der Kondensation des Kresol-äthers mit Phenyl-propionsäurechlorid konnte auch das normale Produkt der Paarung, das

5-Methyl-2-methoxy-phenyl-propiolophenon,
(CH₃)(CH₃O)C₆H₃.C:C.C₆H₅,

gewonnen werden. Man nimmt molekulare Mengenverhältnisse der beiden Komponenten und des Aluminiumchlorids und dämmt die Reaktion durch kräftiges Abkühlen anfangs stark ein. Die in fast quantitativer Ausbeute gewonnene Verbindung bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol hellgelbe, halogen-freie Krystalle vom Schmp. 62°.

0.1633 g Sbst.: 0.4877 g CO₂, 0.0844 g H₂O.

C₁₇H₁₄O₂. Ber. C 81.56, H 5.64. Gef. C 81.45, H 5.74.

Die Verbindung ist in Schwefelkohlenstoff, Eisessig und Benzol spielend leicht löslich, in kaltem Alkohol und Benzin nur schwer löslich.

Sie läßt sich durch Behandeln mit einem weiteren Mol. Aluminiumchlorid zwar entmethylieren, doch wird als Produkt der Reaktion nicht das zu erwartende Phenyl-propiolophenon, sondern dessen Chlorwasserstoff-Anlagerungsprodukt — das oben beschriebene Chlor-chalkon vom Schmp. 95.5° — in einer Ausbeute von 80% erhalten.

Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule Berlin.

¹³⁾ Ruhemann, B. 46, 2193 [1913].