

### 83. Ernst Schraufstätter und Sigismund Deutsch: Über Chalkone, I. Mitteil.: Zur Darstellung von Chalkonen\*).

[Aus dem Laboratorium Dr. R. Pflieger, Erlangen.]

(Eingegangen am 22. Januar 1948.)

Die Darstellungsmöglichkeiten von Chalkonen werden auf ihre Brauchbarkeit geprüft und eine größere Anzahl substituierter Chalkone erstmalig beschrieben. Die Reaktionsfähigkeit der Ausgangsmaterialien wird diskutiert und auf die in manchen Fällen leicht eintretende Umwandlung von Chalkonen zu Flavanonen hingewiesen.

Mit Hilfe der polarographischen Bestimmung konnte eine eindeutige Unterscheidung zwischen Chalkonen und Flavanonen erreicht und der Nachweis beider Verbindungsformen nebeneinander ermöglicht werden. Ferner wurde die Bildungsgeschwindigkeit eines Chalkons polarographisch untersucht.

Die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Chalkone wurde nach dem Verfahren von St. v. Kostanecki<sup>1)</sup>, durch Kondensation von Benzaldehyden mit Acetophenonen mittels konz. Lauge in Alkohol, hergestellt. Dieses Verfahren versagt jedoch bei der Darstellung mancher Polyoxychalkone oder bereitet zum mindesten Schwierigkeiten. So konnten St. v. Kostanecki und Mitarbb.<sup>2)</sup> erst durch Zugabe von verhältnismäßig viel konz. Lauge sämtliche 6 isomeren Monoxychalkone erhalten. Die Synthese des natürlichen Buteins aus Resacetophenon und Protocatechualdehyd von A. Göschke und J. Tambor<sup>3)</sup>, nach dem Verfahren von v. Kostanecki, wurde zunächst von J. Shinoda und Mitarbb.<sup>4)</sup> angezweifelt, später aber von T. S. Wheeler und Mitarbb.<sup>5)</sup> und von L. Reichel und Mitarbb.<sup>6)</sup> bestätigt. E. F. Kurth<sup>7)</sup> gelang ebenfalls die Darstellung einiger Polyoxychalkone mit starker Kalilauge als Kondensationsmittel.

Reichel und Mitarbb.<sup>6)</sup> haben Versuche unternommen, auch in verdünnten alkalischen Lösungen Oxyacetophenone mit Oxybenzaldehyden zu kondensieren. Es gelang nur, wenn *o*-Oxyacetophenon, das jedoch auch noch Methoxygruppen enthalten kann, mit Benzaldehyd oder vollständig methoxylierten Oxybenzaldehyden zur Reaktion gebracht wurde. Neben den Reaktionsbedingungen ist auch die Natur der Ausgangsstoffe dafür ausschlaggebend, ob ein Chalkon oder ein Flavanon entsteht. Dies hatte bereits St. v. Kostanecki<sup>8)</sup> festgestellt, denn er erhielt aus Chinacetophenon-monomethyläther und verschiedenen Benzaldehyden nicht die Chalkone, sondern die entsprechenden Flavanone. L. Reichel und K. Müller<sup>9)</sup> wiesen nach, daß unter gewissen Versuchsbedingungen aus *o*-Oxyacetophenon und Benzaldehyd sofort das Flavanon gebildet werden kann. L. Reichel und W. Burkart<sup>10)</sup> und L. Reichel und K. Müller<sup>11)</sup> haben den Reaktionsmechanismus bei der Synthese von Chalkonen und Flavanonen zu klären versucht. In einem Citrat-Salzsäure-Puffer (pH 4.5) wandelte sich das 2'-Oxychalkon bei 37° nach 30 Tagen zu 40%, nach 60 Tagen zu 65% in Flavanon um. Im alkalischen Medium fand innerhalb von 30 Tagen wieder Umlagerung des Flavanons in das Chalkon statt.

H. Bablich und St. v. Kostanecki<sup>12)</sup> haben bei der Darstellung einiger Chalkone aus dem Reaktionsgemisch die entsprechenden Benzaldiacetophenon-Verbindungen isoliert, die durch den Eintritt eines zweiten Acetophenonrestes in das Chalkon gebildet werden. Wie L. C. Raiford und L. K. Tanzer<sup>13)</sup> nachwiesen, entstehen diese Verbindungen nur aus nichtsubstituiertem Acetophenon bei mehrstäbigem Stehen des Reaktionsgemisches.

\* Für weitgehendste Unterstützung und wertvolle Ratschläge sind wir Hrn. Dr. R. Pflieger zu großem Dank verpflichtet.

<sup>1)</sup> St. v. Kostanecki u. H. Bablich, B. 29, 233 [1896]; St. v. Kostanecki u. A. Cornelson, B. 29, 240 [1896].

<sup>2)</sup> St. v. Kostanecki u. W. Feuerstein, B. 31, 715 [1898]; St. v. Kostanecki u. J. Tambor, B. 32, 1921 [1899]. <sup>3)</sup> B. 44, 3502 [1911].

<sup>4)</sup> J. Shinoda, S. Sato u. M. Kawagoye, Journ. pharmac. Soc. Japan 49, 123 [1929].

<sup>5)</sup> I. Z. Saiyad, D. R. Nadkarni u. T. S. Wheeler, Journ. chem. Soc. London. 1937 1737. <sup>6)</sup> L. Reichel, W. Burkart u. K. Müller, A. 550, 146 [1942].

<sup>7)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 61, 861-82 [1939]. <sup>8)</sup> B. 39, 87 [1906].

<sup>9)</sup> B. 74, 1741 [1941]. <sup>10)</sup> B. 74, 1802 [1941]. <sup>11)</sup> A. 550, 146 [1941].

<sup>12)</sup> B. 29, 233 [1896]. <sup>13)</sup> Journ. org. Chemistry 6, 722 [1941].

Ein zweites, zur Darstellung substituierter Chalkone öfter verwendetes Verfahren ist das von F. Stockhausen und L. Gattermann<sup>14)</sup>. Sie stellten aus Zimtsäurechlorid und Phenetol nach Friedel-Crafts das 4'-Äthoxy-chalkon dar. In zahlreichen Arbeiten haben J. Shinoda und Mitarbb.<sup>15)</sup> diese Reaktion benützt, um natürlich vorkommende Blütenfarbstoffe der Chalkon- und Flavanonreihe zu synthetisieren. Wegen der schweren Zugänglichkeit der substituierten Zimtsäurechloride tritt dieses Verfahren gegenüber dem v. Kostaneckis an Bedeutung zurück.

L. Claisen und A. Claparède<sup>16)</sup> benützten bei der Herstellung des Benzalacetophenons als Kondensationsmittel trockenen Chlorwasserstoff. D. Vorländer<sup>17)</sup> konnte auf diese Weise einige Oxychalkone mit den Oxy-Gruppen in 4-4'-Stellung erhalten.

Über die Reihe der Naphthochalkone ist in der Literatur weitaus weniger bekannt. v. Kostanecki<sup>18)</sup> kondensierte das 1-Oxy-2-acetyl-naphthalin mit Benzaldehyd mittels alkoholischen Alkalis. Erwähnt seien noch Arbeiten von H. A. Torrey und C. M. Brewster<sup>19)</sup>, T. S. Wheeler und Mitarb.<sup>20)</sup> und W. Jakob<sup>21)</sup>. Aus diesen Mitteilungen, in denen hauptsächlich Reaktionen des 1-Oxy-2-acetyl-naphthalins und des 1-Oxy-4-acetyl-naphthalins mit Benzaldehyden beschrieben werden, geht hervor, daß dabei die Naphthochalkone gebildet werden. Anders reagiert das 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin, denn dieses liefert mit Zimtaldehyd das 3-Styryl-2,3-dihydro- $\alpha,\beta$ -naphtho- $\gamma$ -pyron, also ein Flavanon-Derivat<sup>22)</sup>. Auch J. Tambor und Mitarbb.<sup>23)</sup> erhielten unter den üblichen Kondensationsbedingungen nach v. Kostanecki aus diesem Acetonaphthon und Benzaldehyden die entsprechenden Flavane.

In eigenen Versuchen wurden nach dem Verfahren v. Kostaneckis eine größere Anzahl von Chalkon-Derivaten der Benzolreihe, mehrere mit einem Naphthalinkern und zwei mit einem Furankern dargestellt. Es kam vor allem darauf an, die Oxy-oxy'-Verbindungen und deren Halogen-, besonders deren Brom-Derivate zu gewinnen. Die Kondensation gelang meist erst nach Zugabe von verhältnismäßig viel konzentrierter Lauge.

Die Darstellung des 2,2'-Dioxy-chalkons gelang aus *o*-Oxy-acetophenon und Salicylaldehyd noch leicht; schwieriger ist schon das 2',3-Dioxy-chalkon aus *o*-Oxy-acetophenon und *m*-Oxy-benzaldehyd zu erhalten, und die Darstellung des 2,4'-Dioxy-chalkons aus *p*-Oxy-acetophenon und Salicylaldehyd war auf diese Weise überhaupt nicht möglich.

Das 2',4-Dioxy-chalkon ist bereits von A. Russell und J. Todd<sup>24)</sup> beschrieben worden. Sie gelangten zu dieser Verbindung durch Kondensation der benzoilylierten Ausgangsstoffe (*o*-Oxy-acetophenon und *p*-Oxy-benzaldehyd) und nachherige Entbenzoilylierung des Chalkons. Es ist jedoch nicht nötig, diesen Umweg einzuschlagen, da sich auch die freien, oxygruppenhaltigen Komponenten in allerdings nur geringer Ausbeute zum Chalkon vereinigen lassen.

Aus diesen Versuchen ist zu schließen, daß für die Reaktionsgeschwindigkeit der Kondensation der Charakter der Acetophenon-Komponente den größten Ausschlag gibt. Von den Oxycetophenonen ist die Orthoverbindung weitaus reaktionsfähiger als die Paraverbindung. Das Resacetophenon zeigt von allen untersuchten Acetophenonen die geringste Neigung, mit Aldehyden zu reagieren, während die Kondensation von Gallacetophenon mit Benzaldehyden meist glatt gelingt.

<sup>14)</sup> B. 20, 3535 [1892].

<sup>15)</sup> Journ. pharm. Soc. Japan. 48, 109 [1928] (C 1928 II, 1845); 48, 117 [1928] (C 1929 I, 244); 49, 5 [1929] (C 1929 I, 1941); 50, 65 [1930] (C 1930 II, 2645).

<sup>16)</sup> B. 14, 2463 [1881].

<sup>17)</sup> B. 58, 118 [1925].

<sup>18)</sup> B. 31, 705 [1898].

<sup>19)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 31, 1322 [1909].

<sup>20)</sup> A. P. Khanolkar u. T. S. Wheeler, Journ. chem. Soc. London 1938, 2118.

<sup>21)</sup> Helv. chim. Acta 4, 782 [1921].

<sup>22)</sup> H. S. Mahal, H. S. Rai u. K. Venkataraman, Journ. chem. Soc. London 1935, 866.

<sup>23)</sup> J. Tambor, G. Plattner u. C. Zäch, Helv. chim. Acta 9, 463 [1926].

<sup>24)</sup> Journ. chem. Soc. London 1937, 421.

Durch Einführung eines Halogens in die Ausgangsstoffe wurde die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeute besonders bei substituierten Acetophenonen in der Regel erhöht. So bereitete die Darstellung des 2'-Oxy-4-nitro-chalkons große Schwierigkeiten; es wurde zwar in sehr geringer Ausbeute ein gelber, chalkonähnlicher Stoff erhalten, der aber nicht gereinigt werden konnte. Ging man dagegen vom 5-Brom-2-oxy-acetophenon aus und kondensierte es mit *p*-Nitro-benzaldehyd, so entstand in kürzester Zeit und in guter Ausbeute das Chalkon. Eine Halogenierung der Aldehyd-Komponente wirkte sich ebenfalls meist günstig auf die Reaktion aus, jedoch war hier der Einfluß wesentlich geringer als bei den Acetophenonen. Das 2,4'-Dioxy-chalkon konnte, wie bereits erwähnt, nicht dargestellt werden. Die Kondensation von *p*-Oxy-acetophenon und Bromsalicylaldehyd gelang dagegen, allerdings nur in geringer Ausbeute. Eine Ausnahme bildete die Kondensation von *m*-Brom-*p*-oxy-benzaldehyd mit *o*-Oxy-acetophenon; die bedeutend schwieriger verlief als die analoge Umsetzung mit *p*-Oxy-benzaldehyd. Ganz wesentlich wird die Reaktionsfähigkeit des Aldehyds und auch des Ketons durch Einführung einer Nitrogruppe erhöht. Hier reichen meist wenige Tropfen verdünnter Lauge aus, um die Kondensation durchzuführen. Ein Überschuß an Kondensationsmittel muß dabei vermieden werden, da sonst dunkelbraune bis schwarze, undefinierbare Stoffe entstehen.

Die beiden neu dargestellten Furfuryliden-acetophenone konnten nach den Angaben für die Darstellung des Furfuryliden-acetophenons<sup>25)</sup> mit verdünnter alkoholischer Natronlauge als Kondensationsmittel in sehr guter Ausbeute gewonnen werden.

Auch bei den Naphthochalkonen wurde am besten nach dem Verfahren v. Kostaneckis<sup>1)</sup> gearbeitet. In dieser Reihe wurden von Acetonaphthonen auf ihre Reaktionsfähigkeit mit substituierten Benzaldehyden untersucht: 1-Oxy-2-acetyl-naphthalin (I), 4-Brom-1-oxy-2-acetyl-naphthalin (II), 1-Oxy-4-acetyl-naphthalin (III), 2-Brom-1-oxy-4-acetyl-naphthalin (IV) und 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin (V).

Am leichtesten ließen sich die Verbindungen I und II mit Aldehyden umsetzen. Aus der Verbindung III und deren Methyläther hat W. Jakob<sup>26)</sup> mit Anthrachinaldehyd die entsprechenden Chalkone hergestellt. Eigene Versuche, die Verbindung III mit Salicylaldehyd und Bromsalicylaldehyd zu kondensieren, scheiterten. Es konnte kein einheitlicher Stoff isoliert werden. Es ist dies aber vielleicht bei anderen Versuchsbedingungen möglich. Eine gewisse Parallele zu dieser Reaktionsträgheit der Verbindung III zeigte, wie schon früher erwähnt, das *p*-Oxy-acetophenon. Bei Versuchen, die Verbindung V mit Salicylaldehyd zu kondensieren, wurde zunächst ein orangeroter Stoff gebildet, dessen Farbe auf das Vorhandensein eines Chalkons schließen ließ. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren wurde jedoch eine fast farblose Verbindung erhalten. Die Farbreaktion von J. Shinoda<sup>27)</sup> ergab, daß ein Flavanon vorlag; dies bestätigte auch die polarographische Bestimmung. Bei der Dar-

<sup>25)</sup> N. L. Drake u. H. W. Gilbert, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 4965 [1930].

<sup>26)</sup> Helv. chim. Acta 4, 782 [1921].

<sup>27)</sup> Journ. pharmac. Soc. Japan 43, 35 [1923] (C. 1928 II, 50).

stellung des Chalkons aus 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin und Bromsalicylaldehyd traten ähnliche Schwierigkeiten auf wie bei der Kondensation mit Salicylaldehyd, jedoch gelang es hier, das Chalkon zu isolieren. Beim Versuch, dieses aus Essigsäure umzukristallisieren, gingen Farbe und alle typischen Eigenschaften des Chalkons verloren. Durch polarographische Untersuchung konnte ermittelt werden, daß unter dem Einfluß der Essigsäure das Chalkon in das Flavanon übergeführt wurde. Ähnliche Erscheinungen haben bereits A. Russell und J. Todd<sup>28)</sup> bemerkt. Sie fanden, daß sich die Flavanone Eriodictyol und Homoeiodictyol schon beim Umkristallisieren der entsprechenden Chalkone aus 70-proz. Essigsäure bilden. Essigsäure hat sich bei vielen Chalkonen als Mittel zum Umkristallisieren bewährt, jedoch muß bei den 2'-Oxy-chalkonen mit der Gefahr einer Umwandlung in die Flavanone gerechnet werden. Bei einigen dieser Chalkone, die bereits einen konstanten Schmelzpunkt zeigten, wurde nach nochmaligem Umkristallisieren aus Essigsäure ein Abfall des Schmelzpunkts festgestellt, was auf die Entstehung eines Gemisches zweier Stoffe bzw. die teilweise Umsetzung zu den entsprechenden Flavanonen hindeutet.

Versuche, Oxychalkone mit Chlorwasserstoff als Kondensationsmittel herzustellen, mißlangen in den meisten Fällen. In sehr guter Ausbeute konnte auf diese Weise lediglich das 4,4'-Dioxy-chalkon dargestellt werden. Bei Versuchen mit *p*-Oxy-acetophenon einerseits und Salicylaldehyd, *m*-Oxy-benzaldehyd, Bromsalicylaldehyd und *p*-Nitro-benzaldehyd andererseits sowie mit *o*-Oxy-acetophenon und *m*-Oxy-benzaldehyd bzw. Bromsalicylaldehyd trat entweder Verharzung ein oder es bildeten sich amorphe, schmutzige Produkte, die nicht gereinigt werden konnten. Die Kondensation mit Chlorwasserstoff läßt sich jedoch mit Erfolg anwenden, wenn man von benzoilierten Oxyacetophenonen und benzoilierten Oxybenzaldehyden ausgeht und die gebildeten Benzoyloxychalkone durch Kochen mit alkoholischer Lauge entbenzoiliert. Wir konnten auf diese Weise nach der Vorschrift von A. Russell<sup>29)</sup> das Butein im Vergleich zu den anderen Verfahren in weitaus bester Ausbeute darstellen.

#### Das polarographische Verhalten der Chalkone und Flavanone.

Das Chalkon wurde bereits von R. Pasternak und H. v. Halban<sup>30)</sup> polarographisch untersucht; es zeigte Stufen bei  $-1.19$  V und bei  $-1.68$  V. Das Flavanon ergab dagegen nach den Angaben von H. Adkins und F. W. Cox<sup>31)</sup> nur eine Stufe. In eigenen Versuchen wurde gezeigt<sup>32)</sup>, daß die Unterscheidung zwischen Chalkonen und Flavanonen je nach dem Vorhandensein einer oder zweier Stufen möglich ist. Auch die Bestimmung eines Chalkons neben dem entsprechenden Flavanon konnte durchgeführt werden. Die bisher üblichen Farbreaktionen der Chalkone mit konz. Schwefelsäure sowie der kürzlich von G. B. Marini-Bettolo und A. Ballio<sup>33)</sup> aufgefundenen Farbnachweis mit Antimonpentachlorid dürften zweifellos von geringerer Spezifität sein und sind keinesfalls für die Untersuchung von Mischungen von Flavanonen und Chalkonen, wie sie bei den natürlichen Pflanzenfarbstoffen dieser Art meist vorliegen, geeignet. Aber auch bei durch geringe Mengen von Chalkonen verunreinigten Flavanonen würden nach diesen chemischen Nachweismethoden Chalkone vorgetäuscht werden. Die von J. Shinoda<sup>15)</sup> angegebene Farbreaktion der Flavanone durch Reduktion mit Magnesium und Salzsäure in Gegenwart von Quecksilber wird bei genaueren Untersuchungen und besonders bei quantitativen Bestimmungen dem polarographischen Verfahren ebenfalls unterlegen sein.

<sup>28)</sup> Journ. chem. Soc. London 1937, 421.

<sup>29)</sup> Journ. chem. Soc. London 1934, 218.

<sup>30)</sup> Helv. chim. Acta 29, 190 [1946].

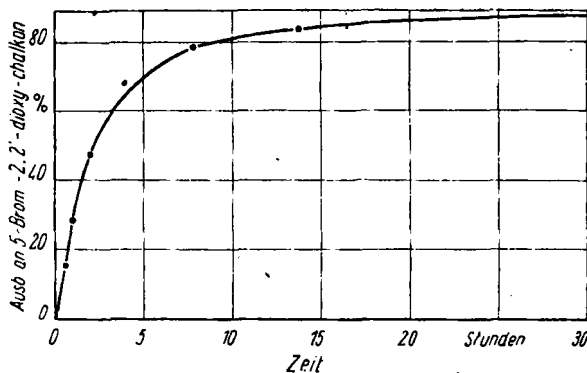
<sup>31)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 60, 1151 [1938].

<sup>32)</sup> E. Schraufstätter, Experientia 4, 192 [1948].

<sup>33)</sup> Gazz. chim. Ital. 76, 410 [1946].

Mit Hilfe der Polarographie ließ sich in eindeutiger Weise die Bildungsgeschwindigkeit eines Chalkons feststellen. Zu diesem Versuch wählten wir das 5-Brom-2.2'-dioxy-chalkon aus *o*-Oxy-acetophenon und 5-Brom-salicylaldehyd.

Zuerst wurden von den beiden Ausgangsmaterialien und dem Endprodukt die polarographischen Reduktionspotentiale festgestellt. Das Reaktionsgemisch (0.5 g Bromsalicylaldehyd, 0.34 g *o*-Oxy-acetophenon, 10 ccm Isopropanol und 1.25 g Natronlauge in 1.25 ccm Wasser) wurde im Thermostaten auf 40° gehalten. Nach 30 Min., 1, 2, 4, 8, 14 und 58 Stdn. wurden jeweils 0.25 ccm entnommen, mit 4.75 ccm Isopropanol verdünnt und polarographiert. Zum Vergleich dienten Aufnahmen von Bromsalicylaldehyd (-1.54 V), *o*-Oxy-acetophenon (-1.80 V) und von 5-Brom-2.2'-dioxy-chalkon (-1.23 und -1.42 V), die unter den gleichen Bedingungen und mit denselben Zusätzen, wie sie das Reaktionsgemisch enthält, durchgeführt wurden. Nach jeder Entnahme wurde aus den Stufenhöhen der einzelnen Komponenten die prozentuale Zusammensetzung des Reaktionsgemischs berechnet. Das Ergebnis ist aus der Abbildung zu erschen.



Abbild. Bildungsgeschwindigkeit von 5-Brom-2.2'-dioxy-chalkon aus *o*-Oxy-acetophenon und Bromsalicylaldehyd.

Es handelt sich bei dieser Umsetzung um eine Reaktion zweiter Ordnung, deren Konstante nach der Gleichung

$$K_2 = 1/c_a \cdot t \cdot (c_a/c_{a-x} - 1)$$

berechnet wurde. Die einzelnen Versuchsergebnisse sind in der Tafel 1 wiedergegeben.

Tafel 1. Zeitlicher Verlauf der Darstellung von 5-Brom-2.2'-dioxy-chalkon.

Zeit in Min.	$c_x$	$c_{a-x}$	$k_2$	Chalkonbildung in %	
				gef.	ber. für $k = 0.28$
0	0	$25.0 \cdot 10^{-4}$	—	—	—
30	$4.3 \cdot 10^{-4}$	$20.7 \cdot 10^{-4}$	0.28	17	17
60	$7.5 \cdot 10^{-4}$	$17.5 \cdot 10^{-4}$	0.29	30	30
120	$12.0 \cdot 10^{-4}$	$13.0 \cdot 10^{-4}$	0.28	48	48
240	$17.2 \cdot 10^{-4}$	$7.8 \cdot 10^{-4}$	0.37	69	63
480	$19.8 \cdot 10^{-4}$	$5.2 \cdot 10^{-4}$	0.32	79	77
840	$21.0 \cdot 10^{-4}$	$4.0 \cdot 10^{-4}$	0.25	84	86
3480	$22.8 \cdot 10^{-4}$	$2.2 \cdot 10^{-4}$	0.12	91	94

Die von 240 Min. an auftretenden geringen Ungenauigkeiten sind hauptsächlich auf das Ausfallen des Natriumsalzes des Chalkons im Reaktionsgemisch zurückzuführen. Die Fehlergrenze der polarographischen Bestimmung beträgt bei ähnlichen Untersuchungen etwa 1–1.5%. Nach den oben angeführten Ergebnissen ist für die Darstellung des 5-Brom-2.2'-dioxy-chalkons eine Reaktionsdauer von 8–14 Stdn. bei einer Temperatur von 40° völlig ausreichend. Auf gleiche Weise läßt sich auch bei den anderen Chalkonen der Reaktionsverlauf verhältnismäßig einfach feststellen.

Frln. E. Stonner sind wir für fleißige und geschickte Unterstützung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Tafel 2. Darstellung substituierter Chalkone<sup>+</sup>.

Verbindung	Ausgangsstoffe	ccm Lö- sungs- mittel (Alko- hol)	Kondensations- mittel	Reaktionsbe- dingungen	Ausb.	Krystallform	Schmp.
2,2'-Dioxy-chalkon .....	5 g Salicylaldehyd u. 5 g o-Oxy-acetophenon	50	30 g 50-proz. Natronlauge	8 Tage bei Zim- mertemp. ++)	5.2 g	grünlich-gelbe Plättchen aus Eis- essig	154-155°
2',3-Dioxy-chalkon .....	2 g m-Oxy-benzaldehyd u. 2 g o-Oxy-acetophenon	20	20 g 50-proz. Natronlauge	24 Stdn. schütteln	1.6 g	dottergelbe Stäb- chen aus verd. Essig- säure	132°
5-Brom-2,2'-dioxy-chalkon .....	2 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 1.4 g o-Oxy-acetophe- non	40	12 g 50-proz. Natronlauge	14 Stdn. bei 40°	2.7 g	grünlich-gelbe Na- deln aus Eisessig	191-192°
5-Brom-2,4'-dioxy-chalkon .....	2 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 1.4 g p-Oxy-acetophe- non	20	10 g 50-proz. Natronlauge	3 Stdn. bei 60°	1.3 g	hellgelbes Pulver aus Benzol	177-179°
5'-Brom-2,2'-dioxy-chalkon .....	2.5 g Salicylaldehyd und 4.3 g 5-Brom-2-oxy-ace- tophenon <sup>34)</sup>	30	15 g 50-proz. Natronlauge	3 Tage bei Zim- mertemp.	3.2 g	grünstichige, gelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	156°
5,5'-Dibrom-2,2'-dioxy-chalkon .....	4 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 4.3 g 5-Brom-2-oxy- acetophenon	30	15 g 50-proz. Natronlauge	3 Tage bei Zim- mertemp.	5.1 g	tiefgelbe Nadeln aus Toluol	203°
5-Brom-2'-oxy-chalkon .....	2.8 g 3-Brom-benzalde- hyd <sup>35)</sup> u. 2 g o-Oxy-ace- tophenon	10	10 g 50-proz. Natronlauge	24 Stdn. bei Zim- mertemp. +++)	2.7 g	hellgelbe Nadeln aus Isopropanol	99°

5.5'-Dibrom-2'-oxy-chalkon . . . . .	2.8 g 3-Brom-benzaldehyd und 3.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	15	15 g 50-proz. Natronlauge	24 Stdn. bei Zimmertemp. <sup>+++</sup>	3.5 g	gelbe Nadelchen aus Eisessig	137°
5'-Brom-2'.4-dioxy-chalkon . . . . .	1.8 g p-Oxy-benzaldehyd und 3.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	25	15 g 50-proz. Natronlauge	24 Stdn. bei Zimmertemp.	2.8 g	orangegelbe Nadeln	161°
5.5'-Dibrom-2'.4-dioxy-chalkon . . . . .	2.2 g 3-Brom-4-oxy-benzaldehyd <sup>34)</sup> und 2.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	15	10 g 50-proz. Natronlauge	30 Min. bei 80°	2.5 g	tiefgelbe Nadeln	184°
3.5-Dibrom-2'.4-dioxy-chalkon . . . . .	2.8 g 3.5-Dibrom-4-oxy-benzaldehyd <sup>35)</sup> u. 1.4 g o-Oxy-acetophenon	25	15 g 50-proz. Natronlauge	3 Stdn. schütteln	1.6 g	orangegelbe Kryst.	214°
3.5.5'-Tribrom-2'.4-dioxy-chalkon . . . . .	2.8 g 3.5-Dibrom-4-oxy-benzaldehyd u. 2.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	20	10 g 50-proz. Natronlauge	30 Min. bei 60°, dann 24 Stdn. b. Zimmertemp.	3.5 g	gelbe Nadelchen aus Xylol	246-247°
3.5-Dibrom-2'.2'-dioxy-chalkon . . . . .	3.5 g 3.5-Dibrom-salicylaldehyd <sup>37)</sup> u. 1.4 g o-Oxy-acetophenon	10	10 g 50-proz. Natronlauge	30 Min. bei 60°	3.1 g	gelbe Nadeln aus Eisessig	200°
3.5.5'-Tribrom-2'.2'-dioxy-chalkon . . . . .	3.5 g 3.5-Dibrom-salicylaldehyd u. 2.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	15	10 g 50-proz. Natronlauge	30 Min. bei 60°, dann 24 Stdn. b. Zimmertemp.	3 g	tiefgelbe Nadeln aus Xylol	204° (Zers.)
5'-Brom-2'.3'-dioxy-chalkon . . . . .	1.2 g m-Oxy-benzaldehyd u. 2.2 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon	15	20 g 50-proz. Natronlauge	8 Stdn. schütteln, weitere 24 Stdn. b. Zimmertemp.	1.5 g	goldgelbe Plättchen aus 80-proz. Essigsäure	184°

<sup>+</sup>) Die Reaktionsprodukte wurden im allgemeinen aus wäbr. Lösung mit sehr verd. Essigsäure ausgefällt; vergl. jedoch die folgenden Anmerkungen. Von allen Verbindungen wurden mit der Theorie gut übereinstimmende Analysenwerte erhalten. <sup>+++)</sup> Die Natriumsalze dieser Verbindungen sind unlöslich; sie wurden isoliert und mit verd. Essigsäure in die freien Verbindungen umgesetzt.

<sup>34)</sup> Dargestellt nach E. Klarman, V. A. Shternoo u. P. H. Cox, Journ. Amer. chem. Soc. 55, 4657 [1933]. <sup>35)</sup> A. Einhorn u. A. Gernsheim, A. 284, 141 [1895]. <sup>36)</sup> C. Paal, A. 435, 229 [1924]. <sup>37)</sup> Dargestellt nach H. Lindemann u. H. Forth, A. 435, 229 [1924].

Tafel 2, Fortsetzung.

Verbindung	Ausgangsstoffe	ccm. Lösungsmittel (Alkohol)	Kondensationsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausb.	Krystallform	Schmp.
5-Chlor-2,2'-dioxy-chalkon . . . . .	1,6 g 5-Chlor-salicylaldehyd <sup>38)</sup> und 1,4 g <i>o</i> -Oxy-acetophenon	20	10 g 50-proz. Natronlauge	2 Stdn. bei 50°, dann 24 Stdn. b. Zimmertemp.	2,4 g	orangegelbe Nadeln aus Eisessig	191°
3,5-Dichlor-2,2'-dioxy-chalkon . . . . .	1,9 g 3,5-Dichlor-salicylaldehyd <sup>39)</sup> u. 1,4 g <i>o</i> -Oxy-acetophenon	20	15 g 50-proz. Natronlauge	2 Stdn. bei 50°, dann 24 Stdn. b. Zimmertemp.	1,9 g	gelbe Nadeln aus Toluol	193°
5-Brom-2,2',3',4'-tetraoxy-chalkon . . . . .	2 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 1,7 g Gallacetophenon	7	30 g 60-proz. Kalilauge <sup>38)</sup>	3 Tage bei Zimmertemp.++++)	1,2 g	gelbbraunes Krystallpulver aus verd. Methanol	über 300° (Zers.)
4'-Brom-4-nitro-chalkon . . . . .	1,5 g 4-Nitro-benzaldehyd u. 2 g <i>p</i> -Brom-acetophenon	15	5 Tropfen 20-proz. Natronlauge	2 Stdn. bei Zimmertemperatur	2 g	gelbstichige Nadeln aus Eisessig	168°
5'-Brom-4-nitro-2'-oxy-chalkon . . . . .	0,8 g <i>p</i> -Nitro-benzaldehyd und 1,2 g 5-Brom-2'-oxy-acetophenon	10	5 Tropfen 50-proz. Natronlauge	2 Stdn. bei Zimmertemperatur	1,4 g	gelbes, feinkryst. Pulver aus Toluol	223°
5-Nitro-2,2'-dioxy-chalkon . . . . .	1,2 g 5-Nitro-salicylaldehyd <sup>40)</sup> u. 1 g <i>o</i> -Oxy-acetophenon	20	10 g 50-proz. Kalilauge	1 Stde. bei 60°	1,4 g	orangegelbe Nadeln aus Iso-propanol	223° (Zers.)
5-Brom-5'-nitro-2,4'-dioxy-chalkon . . . . .	2 g 5-Brom-salicylaldehyd und 1,6 g 3-Nitro-4'-oxy-acetophenon <sup>41)</sup>	40	10 g 50-proz. Kalilauge	3 Stdn. bei 60°	1,3 g	grünstichige, gelbe Nadeln aus Nitrobenzol	210° (Zers.)

++++) Die Verb. wurde mit 30 ccm konz. Salzsäure + 150 g Eis ausgefällt.

<sup>38)</sup> H. Biltz u. K. Stepf, B. 37, 4024, 4027 [1904].<sup>39)</sup> Die Reaktion muß unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt werden; die Lauge wird unter Eiskühlung tropfenweise zugefügt. <sup>40)</sup> H. v. Miller, B. 20, 1928 [1887].<sup>41)</sup> C. K. Banks u. C. S. Hamilton, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 357 [1939].



Tafel 3. Darstellung von Chalkonen, die sich von Acetonaphthonen ableiten<sup>1)</sup>.

Verbindung	Ausgangsstoffe	cm Lö- sungs- mittel (Alko- hol)	Kondensations- mittel (50-proz. NaOH)	Reaktions- bedingungen	Ausb.	Kristallform	Schmp.
1-Oxy-2-[2'-oxy-cinnamoyl]-naphthalin .....	1.2 g Salicylaldehyd und 1.9 g 1-Oxy-2-acetyl- naphthalin <sup>42)</sup>	20	10 g	2 Stdn., 70°	1.5 g	orangefarbenes, feinkryst. Pulver aus Toluol	195° (Zers.)
1-Oxy-2-[5'-brom-2'-oxy-cinnamo- yl]-naphthalin .....	2 g 5-Brom-salicylaldehyd und 1.9 g 1-Oxy-2-acetyl- naphthalin	25	10 g	2 Stdn., 70°	2 g	rostrote Nadeln aus Xylol	218°
4-Brom-1-oxy-2-[2'-oxy-cinnamo- yl]-naphthalin .....	1.2 g Salicylaldehyd und 2.6 g 4-Brom-1-oxy-2- acetyl-naphthalin <sup>43)</sup>	25	10 g	2 Stdn., 70°	2.5 g	orangerote Nadel- chen aus Toluol	199° (Zers.)
4-Brom-1-oxy-2-[5'-brom-2'-oxy- cinnamoyl]-naphthalin .....	2 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 2.6 g 4-Brom-1-oxy-2- acetyl-naphthalin	25	10 g	2 Stdn., 70°	3.5 g	dunkelrote Nadel- chen aus Aceton- chloroform	217° (Zers.)
2-Brom-1-oxy-4-[5'-brom-2'-oxy- cinnamoyl]-naphthalin .....	1.6 g 5-Brom-salicylalde- hyd u. 2 g 2-Brom-1-oxy- 4-acetyl-naphthalin	20	10 g	2 Stdn., 50°	0.5 g	braunes, violett- stichiges Kristall- pulver aus Toluol	196-197°
1-[5'-Brom-2'-oxy-cinnamoyl]-2- oxy-naphthalin .....	2 g 5-Brom-salicylaldehyd u. 1.9 g 2-Oxy-1-acetyl- naphthalin	20	10 g	2 Stdn., 70°	2.5 g	ziegelrote Platt- chen aus Benzol	203° (Zers.)

<sup>1)</sup> Die Reaktionsprodukte wurden aus wäbr. Lösung mit sehr verd. Essigsäure ausgefällt; von den dargestellten Verbindungen wurden mit der Theorie gut übereinstimmende Analysenwerte erhalten.

<sup>42)</sup> Dargestellt nach O. N. Witt u. O. Braun, B. 47, 3219 [1914]. <sup>43)</sup> A. Hantzsch, B. 39, 3097 [1906].

## Beschreibung der Versuche.

Das für viele der Oxychalkone benötigte *o*-Oxy-acetophenon wurde aus Phenolacetat, am besten nach der Vorschrift von K. W. Rosenmund und W. Schnurr<sup>44)</sup>, dargestellt.

Die Darstellung der Chalkone erfolgte in den meisten Fällen nach folgender Vorschrift: Der Aldehyd und das Acetophenon werden in Alkohol gelöst; die Lauge wird unter Umschütteln langsam zugefügt und dann das Gemisch entweder längere Zeit sich selbst überlassen oder kürzere Zeit im Wasserbad erhitzt. Darnach wird in 1–2 l Wasser aufgenommen und angesäuert (3-proz. Essigsäure hat sich im Durchschnitt am besten bewährt). Die Einzelheiten der Darstellung der jeweiligen Verbindungen sind aus der Tafel 2 (S. 494–496) zu ersehen.

Bei der Darstellung von Chalkon-Derivaten des Furfurols waren mildere Bedingungen zu wählen.

2-Oxy- $\omega$ -furfuryliden-acetophenon: Eine Lösung von 4.4 g Natronlauge in 40 ccm Wasser wird unter Rühren und Eiskühlung zunächst mit 6 g *o*-Oxy-acetophenon und dann tropfenweise mit 4.2 g frisch dest. Furfurol versetzt. Man steigert hierauf die Temperatur auf 30° und läßt noch 3 Stdn. kräftig rühren. Das Reaktionsgemisch erstarrt hierbei zu einem Krystallbrei. Es wird in viel Wasser aufgenommen und das Chalkon mit Kohlendioxyd ausgefällt. Aus Isopropylalkohol derbe dunkelgelbe Nadeln vom Schmp. 99°; Ausb. 5 g.

$C_{13}H_{10}O_3$  (214.2) Ber. C 72.88 H 4.71 Gef. C 72.82 H 4.75.

5-Brom-2-oxy- $\omega$ -furfuryliden-acetophenon: Die Verbindung wurde auf dieselbe Weise wie das vorstehend beschriebene Furfurol-Derivat erhalten. Aus Isopropylalkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 101°; Ausb. fast quantitativ.

$C_{13}H_9O_3Br$  (293.1) Ber. C 53.26 H 3.10 Br 27.27 Gef. C 53.36 H 2.95 Br 27.07.

Die Darstellung ungesättigter Ketone aus Acetonaphthonen und aromatischen Aldehyden erfolgte auf ähnliche Weise wie die der in der Tafel 2 angeführten Verbindungen.

Das 1-Oxy-4-acetyl-naphthalin wurde am besten nach H. Lederer<sup>45)</sup> dargestellt. Die Bromierung erfolgte nach einer Vorschrift von M. Akram und R. D. Desai<sup>46)</sup>, jedoch nicht wie dort angegeben in Chloroform, sondern in Eisessig, in welchem die Bromierung wegen der besseren Löslichkeit des Ketons einfacher durchgeführt werden konnte.

Das ebenfalls als Ausgangsstoff benötigte 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin wurde aus  $\beta$ -Naphtholacetat durch Umlagerung nach K. Fries und H. Ehlers<sup>47)</sup> dargestellt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte jedoch nicht über das Natriumsalz, sondern durch Destillation des Ketons i. Vak. (Sdp.<sub>13</sub> 178°) und Umkrystallisieren aus Petroläther, oder durch Wasserdampfdestillation, die wegen der schweren Flüchtigkeit des Ketons jedoch längere Zeit in Anspruch nimmt.

Die Einzelheiten der Darstellung, der sich von Acetonaphthonen ableitenden Chalkone sind in der Tafel 3 (S. 497) zusammengestellt.

Ferner wurden noch folgende Flavanon-Abkömmlinge erhalten: 2'-Oxy-5,6-benzo-flavanon; die Verbindung entstand beim Versuch, 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin und Salicylaldehyd zum Chalkon zu kondensieren. 1.9 g 2-Oxy-1-acetyl-naphthalin und 1.2 g Salicylaldehyd wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und mit 10 g 50-proz. Natronlauge versetzt. Nach 2-stdg. Erwärmen im Wasserbad wurde, wie bei den meisten Versuchen, mit verd. Essigsäure aufgearbeitet. Es schied sich ein orangeroter, voluminöser Niederschlag ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Toluol blieb die Substanz zunächst noch orangerot, war aber noch stark verunreinigt. Beim weiteren Umkrystallisieren wurden die Krystalle immer heller, bis sie schließlich ganz farblos erschienen. Der Beweis, daß es sich hier um das Flavanon-Derivat handelt, ist bereits im theoretischen Teil gegeben. Schmp. 197° (Zers.); Ausb. 1.1 g.

$C_{16}H_{14}O_3$  (290.3) Ber. C 78.61 H 4.86 Gef. C 78.38 H 4.93.

<sup>44)</sup> A. 460, 56 [1928].

<sup>45)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 135, 49 [1932].

<sup>46)</sup> Proc. Indiana Acad. Sci., Sect. A 11, 149 [1940] (C. 1940 I, 3919).

<sup>47)</sup> B. 56, 1305 [1923].

5'-Brom-2'-oxy-5,6-benzo-flavanon: 1-[5-Brom-2-oxy-cinnamoyl]-2-oxy-naphthalin wurde in 80-proz. Essigsäure gelöst und kurze Zeit gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser gefällt und aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. 219° (Zers).  $C_{19}H_{13}O_3Br$  (369.2) Ber. C 61.81 H 3.55 Br 21.65 Gef. C 61.67 H 3.62 Br 21.74.

#### 84. Hans Andersag: Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen\*).

[Aus dem Wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 30. Juni 1947.)

In basisch alkylierten 7-Chlor-4-amino-chinolin-Verbindungen wurden gegen die Erreger der Malaria wirksame Stoffe aufgefunden.

Mit der Synthese des 6-Methoxy-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolins durch W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wingler<sup>1)</sup> im Jahre 1924 war zum erstenmal ein künstlicher Stoff von Alkaloidcharakter aufgebaut worden, der sich bei der Bekämpfung der Malaria unter dem Namen Plasmochin als äußerst wertvoll erwiesen hat.

Die zahlreichen Arbeiten der Folgezeit<sup>2)</sup> basieren zum Großteil auf dem von den oben genannten Forschern aufgefundenen Grundsatz der Verknüpfung eines heterocyclischen Kerns über eine am Ring sitzende Aminogruppe mit einer durch einen basischen Rest substituierten Seitenkette. Dasselbe Prinzip ist in dem zweiten synthetischen Malaria-mittel verwirklicht, das im Jahre 1930 von H. Mauss und F. Mietzsch<sup>3)</sup> hergestellt und 2 Jahre später unter dem Namen Atebrin in den Handel gebracht wurde. Außer der Methoxygruppe trägt das Atebrin in Meta-Stellung zum Ringstickstoff ein Chloratom. Dieses scheint für die spezifische Wirkung von größerem Einfluß zu sein als die gleichzeitig vorhandene Methoxygruppe. Am Atebrin entwickelte W. Kikuth sein Verfahren, die Wirksamkeit einer Verbindung bei der Vogel malaria in 2 Gruppen zu trennen<sup>4)</sup>. Die Kombination des Rochschen Versuchs am Kanarienvogel mit der Prüfung an der Halteridieninfektion des Reisfinken erlaubte ihm zu unterscheiden, ob einer Verbindung Wirksamkeit gegen die Geschlechtsformen der Malaria parasiten, Gameten, oder gegen die ungeschlechtlichen Formen, Schizonten, zukommt. Plasmochin entspricht dem ersten Typus, Atebrin dem zweiten.

\*) Die im wesentlichen im Dtsch.-Reichs-Pat. 683692 niedergelagten Erkenntnisse dieser Arbeit konnten bisher infolge des Krieges nicht veröffentlicht werden. Sie stellen das Ergebnis einer Gemeinschaftsarbeit mit St. Breitner und H. Jung dar. Über weitere Ergebnisse, insbesondere über teilweise hochwirksame andere Halogenverbindungen aus dieser Reihe, beabsichtigen die Genannten später zu berichten. Inzwischen sind die Verbindungen auch in anderen Ländern untersucht worden und die unseren Produkten „Resochin“ und „Sontochin“ entsprechenden Verbindungen sind dort zur ausgedehnten klinischen Anwendung gelangt. Unter dem Namen „Chloroquine“ (U.S.A.) und „Novoquine“ (Frankreich) wird das erstgenannte Produkt dort längst fabriziert.

<sup>1)</sup> Klin. Wschr. 11, 9, 381 [1932]; W. Kikuth u. F. Schönhöfer, Münchener med. Wschr. 8, 304 [1935].

<sup>2)</sup> Eine Zusammenstellung der wichtigsten Literatur findet sich in der unter <sup>1)</sup> zitierten Arbeit von W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wingler.

<sup>3)</sup> Klin. Wschr. 12, 1276 [1933].

<sup>4)</sup> Dtsch. med. Wschr., 1932, 14, 530.