

wenig Äther verrührt wurde. Das Rohprodukt (4.8 g) lieferte aus viel kochendem Wasser 4.28 g feine farblose Nadeln (39% d.Th.) vom Schmp. 165–167°.

β -Benzyl-*N*-acetyl-*D*-glucosaminid. Die Ammonolyse von 2.0 g der Tetraacetyl-Verbindung gab 1.45 g Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Äthanol 0.93 g (65% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 205–206° gewonnen wurden.

Die übrigen in den Tafeln verzeichneten Glucoside sind in entsprechender Weise dargestellt worden.

220. Richard Kuhn und Hans R. Hensel: Über 2-Aza-chalkone

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 3. August 1953)

Es wurden fünf Aza-chalkone und acht 2,2'-Dioxy-chalkone dargestellt, deren bakteriostatische Wirkungen an *Staphylococcus aureus* und an *Mycobacterium tuberculosis* beschrieben werden.

Die Einführung basischer Gruppen in halogenhaltige Phenole, die in vitro stark bakteriostatische Wirkungen entfalten, ist von R. Kuhn und L. Birkofer¹⁾ in der Absicht unternommen worden, die Reaktion mit Serum-Globulinen zu unterdrücken. Es erschien nicht ausgeschlossen, daß bei Anwesenheit basischer Gruppen im eigenen Molekül die sauren, halogenhaltigen Phenole eine geringere Inaktivierung durch Serum erleiden würden, so daß sie auch in vivo wirksam sein könnten. Die durch Kondensation von 5,5'-Dibrom-2,2'-dioxy-benzil (Dibromsalicil) mit Colamin, Phenylendiamin, *p*-Phenetidin u. a. gewonnenen Verbindungen wurden aber in ihrer bakteriostatischen Wirkung durch Serum auch noch stark abgeschwächt. Da bei der Darstellung dieser *N*-haltigen Derivate die Carbonylgruppen der Stammsubstanz verlorengegangen waren, haben wir nun versucht, basische Gruppen unter Erhaltung der möglicherweise wichtigen Carbonyle in halogenhaltige Phenole einzuführen. Dies erschien in der Reihe der halogenierten Oxychalkone, die nach E. Schraufstätter²⁾ den chlor- und bromhaltigen Salicilen nahekommen, verhältnismäßig einfach, zumal Pyridinaldehyd in letzter Zeit gut zugänglich geworden sind³⁾.

Pyridin-aldehyd-(2), 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) und Chinolin-aldehyd-(2) reagieren mit chlor- und bromhaltigen 2-Oxy-acetophenonen schon bei 30–35° auf Zusatz von verd. Natronlauge in alkoholischer Lösung in guter Ausbeute (etwa 70% d.Th.) unter Bildung von 2-Aza-chalkonen. Mit Pyridin-aldehyd-(3) und -(4) wurde unter denselben Bedingungen keine Kondensation erzielt. Der Pyridin-aldehyd-(2) reagiert viel leichter als Benzaldehyd oder Salicylaldehyd mit den angewandten Oxyketonen.

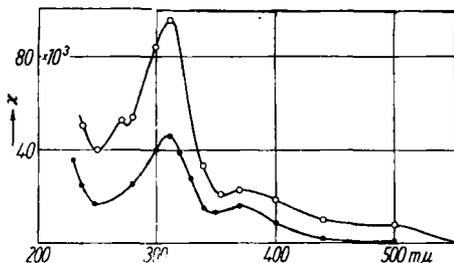
Das 2-Aza-2'-oxy-5'-chlor-chalkon(I) stellt tiefgelbe Prismen dar, die bei 108.5–109° schmelzen. Es zeigt amphotere Eigenschaften, so daß es der Lö-

¹⁾ Chem. Ber. 84, 659 [1951].

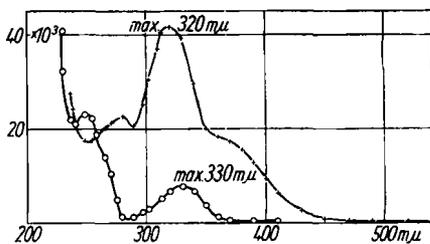
²⁾ E. Schraufstätter u. S. Deutsch, Chem. Ber. 81, 489 [1948]; Z. Naturforsch. 5b, 163, 430 [1948]; E. Schraufstätter, Z. Naturforsch. 5b, 190 [1950].

³⁾ W. Mathes, W. Sauerlich u. Th. Klein, Chem. Ber. 84, 452 [1951].

sung in Äther sowohl durch verdünnte Säuren wie durch verdünnte Laugen entzogen werden kann. Mit Co^{++} - und Ni^{++} -Salzen bildet es tief weinrote,

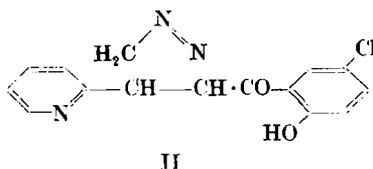
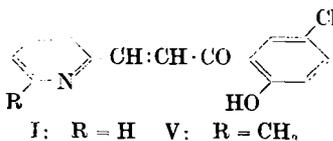


Abbild. 1. UV-Spektren von 2-Aza-2'-oxy-5'-chlor-chalkon (I) in Alkohol, ●-●-●, und des Kobaltkomplexes von (I) in Chloroform, ○-○-○

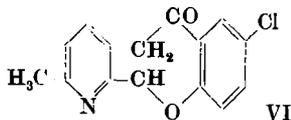
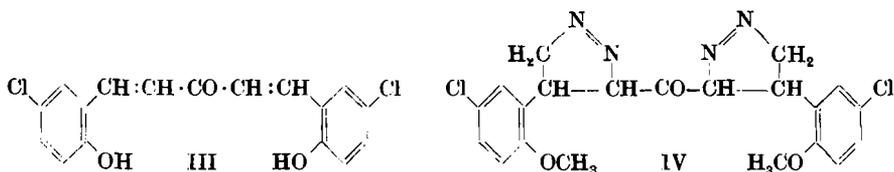


Abbild. 2. UV-Spektren von 2-Aza-6-methyl-2'-oxy-5'-chlor-chalkon (V) in Alkohol (gelb, Schmp. 130°), ↔-↔-↔, und von 6-Chlor-2'-aza-3'-methyl-flavanon (VI) in Alkohol (farbl., Schmp. 113°), ○-○-○

aus Aceton schön kristallisierende Metallkomplexe (vergl. Abbild. 1). Mit überschüssigem Diazomethan haben wir nicht den Methyläther, sondern durch Addition von CH_2N_2 an die Äthylenbindung ein Pyrazolin (II) erhalten⁴).



Zum Vergleich sei erwähnt, daß wir beim *N*-freien 2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-distyrylketon (III), das sich aus 1 Mol. Aceton + 2 Moll. 5-Chlor-salicylaldehyd

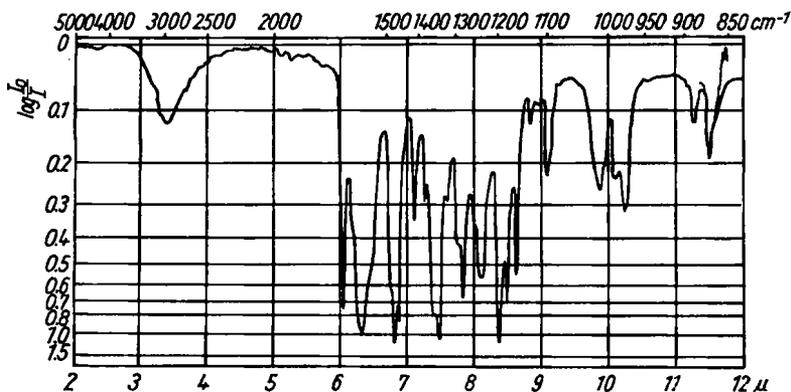


leicht bildet, durch überschüssiges Diazomethan sowohl Pyrazolinbildung als auch Verätherung der phenolischen Hydroxyle unter Bildung von IV erzielt haben.

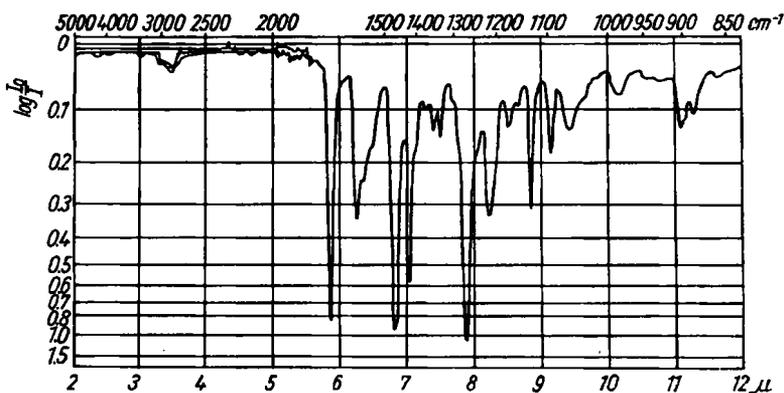
Bei der Kondensation von 6-Methyl-pyridinaldehyd-(2) mit 5-Chlor-2-oxy-acetophenon in 20-proz. Natronlauge erhielten wir nebeneinander, in etwa gleicher Menge, das tiefgelbe Aza-chalkon V

⁴ Die Formulierung II (CH_2 -Gruppe des Diazomethans an der dem Carbonyl abgewandten Stelle) nehmen wir an in Analogie zu dem von L. J. Smith u. W. B. Pings, J. org. Chemistry 2, 23 [1937], für die Addition von Diazomethan an Benzalacetophenon bewiesenen Reaktionsverlauf. Vergl. auch „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I, Verlag Chemie, 1953 (3. Aufl.), S. 390.

vom Schmp. 130° und das isomere farblose Aza-flavanon VI vom Schmp. 113°, das alkalilunlöslich ist und mit Diazomethan nicht reagiert⁵⁾ (vergl. Abbild. 2-4).



Abbild. 3. UR-Spektrum von 2-Aza-3-methyl-2'-oxy-5'-chlor-chalkon (V)



Abbild. 4. UR-Spektrum von 6-Chlor-2'-aza-3'-methyl-flavanon (VI)

Zum Aufbau von Aza-chalkonen mit hydroxylhaltigem Heteroring versuchten wir den noch unbekanntem 3-Oxy-pyridin-aldehyd-(2) zu gewinnen. Zu diesem Zweck kondensierten wir 3-Oxy-pyridin in alkalischer Lösung mit Formaldehyd nach T. Urbansky⁶⁾ und dehydrierten das erhaltene 2-Oxy-methyl-3-oxy-pyridin mit Mangandioxyd. Bisher konnte der gesuchte Oxy-aldehyd nur in geringen Mengen als Oxim (XVII; Schmp. 170°) erhalten werden.

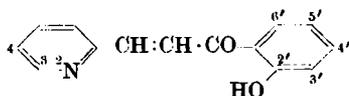
⁵⁾ Vergl. die direkte Synthese des Flavanons von L. Reichel u. K. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1741 [1941].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1946, 1104.

Das Ergebnis der bakteriostatischen Tests findet man in Tafel I.

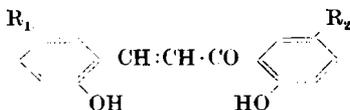
Tafel I. Bakteriostatische Tests

2-Aza-chalkone



Nr.	Substituenten					Schmp.	Totale Wachstumshemmung an		
	3	2'	3'	4'	5'		<i>Staph. aureus</i> ohne Serum g/ccm	mit Serum g/ccm	<i>Mycobact. tuberculosis</i> g/ccm
I	H	OH	H	H	Cl	108.5—109 ⁰	— [*])	—	6·10 ⁻⁵
V	CH ₃	OH	H	H	Cl	130 ⁰	—	—	6·10 ⁻⁵
VII	H	OH	H	H	Br	147—148 ⁰	—	—	6·10 ⁻⁵
VIII	H	OH	Br	OH	Br	264—266 ⁰	2.5·10 ⁻⁴	—	1·10 ⁻⁴
IX	3.4-Benzo-	OH	H	H	Cl	145—146 ⁰	—	—	**)

2.2'-Dioxy-chalkone



Nr.	R ₁	R ₂	Schmp.	<i>Staph. aureus</i> ohne Serum g/ccm	mit Serum g/ccm	<i>Mycobact. tuberculosis</i> g/ccm
X	Cl	Cl	203 ⁰	4·10 ⁻⁶	—	6·10 ⁻⁵
XI	NO ₂	Cl	210—211 ⁰	2·10 ⁻⁶	0.6·10 ⁻⁴	**)
XII	NH ₂	Cl	206—208 ⁰	—	—	—
XIII	NO ₂	Br	195 ⁰	1.7·10 ⁻⁵	—	—
XIV	NO ₂	NO ₂	227—228 ⁰	6.8·10 ⁻⁵	—	1·10 ⁻⁴
XV	CH ₃	Cl	185—186 ⁰	1.7·10 ⁻⁵	—	1·10 ⁻⁴
XVI	CH ₃	CH ₃	168—169 ⁰	3.4·10 ⁻⁵	—	6·10 ⁻⁵
III	Bis-[2-oxy-5-chlor-styryl]-keton		190—191 ⁰	1.6·10 ⁻⁵	—	**)

^{*}) Ein Strich bedeutet, daß die Substanz bis zu einer Konzentration von 2.5·10⁻⁴ g/ccm keine Hemmung bewirkt.
^{**}) Wegen zu geringer Löslichkeit ausgefallen.

Für die Prüfung an *Staphylococcus aureus* haben wir Herrn Dr. E. F. Möller und Frl. E. Manns, für die Prüfung an *Mycobact. tuberculosis* Frau A. Birkofer aufrichtig zu danken.

Beschreibung der Versuche

Zur Darstellung der 2-Aza-chalkone wurden äquivalente Mengen Pyridinaldehyd und Acetophenon-Derivat in der etwa 8fachen Menge 96-proz. Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur im Laufe von etwa 20 Min. unter Rühren mit 10—20-proz. Natronlauge versetzt (1 g NaOH auf 1 g Pyridinaldehyd). Die Temperatur soll 35⁰ nicht überschreiten. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde entweder das ausgeschiedene Natriumsalz abgetrennt oder die gesamte Lösung nach dem Verdünnen mit etwa der 10fachen Menge Wasser mit 2*n* Essigsäure angesäuert. Das ausgeschiedene gelbe Reaktionsprodukt wurde meist aus Alkohol unkristallisiert.

2-Aza-2'-oxy-5'-chlor-chalkon; α -Pyridyl- β -[2'-oxy-5'-chlor-benzoyl]-äthylen(I). Aus 10 g 5-Chlor-2-oxy-acetophenon (dargestellt aus *p*-Chlor-phenol-acetat durch Erhitzen mit Aluminiumchlorid auf 120⁰ ?) und 6.3 g Pyridin-aldehyd-(2)

⁷) E. Klarmann u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 55, 4661 [1933].

wurde eine in 6seitigen, gerade auslöschenden Tafeln kristallisierende, orangerote Natrium-Verbindung erhalten (14 g), die nach dem Ansäuern mit 2*n* Essigsäure und Umkristallisieren aus wenig Alkohol gelbe Prismen vom Schmp. 108.5–109° lieferte. Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Aceton und Äther. Aus der ätherischen Lösung geht das Chalkon mit roter Farbe als Natriumsalz in verd. Natronlauge, mit hellgelber Farbe als Hydrochlorid in verd. Salzsäure; konz. Schwefelsäure löst mit roter Farbe.

$C_{14}H_{10}O_2NCl$ (259.6) Ber. C 64.72 H 3.88 N 5.39 Gef. C 64.92 H 4.04 N 5.51

Hydrochlorid: Aus alkoholischer Salzsäure orangegelbe Prismen, Schmp. 165–166°, die in Wasser löslich sind.

$C_{14}H_{10}O_2NCl \cdot HCl$ (296.2) Ber. C 56.72 H 3.74 Gef. C 56.77 H 3.97

Perchlorat: Schräg auslöschende, orangerote Prismen vom Schmp. 188–189°.

$C_{14}H_{10}O_2NCl \cdot HClO_4$ (360.1) Ber. C 46.65 H 3.09 Gef. C 46.82 H 3.12

Nickel-Komplex: Aus wäbrig-alkoholischer Lösung des Aza-chalkons fällt mit Nickel(II)-acetat ein rotbraunes Produkt; aus Aceton + wenig Wasser tief weinrote, gerade auslöschende, schwach pleochroitische Prismen, die etwa bei 260° sintern, ohne zu schmelzen.

$(C_{14}H_9O_2NCl)_2Ni$ (575.9) Ber. C 58.34 H 3.15 Ni 10.19 Gef. C 58.31 H 3.47 Ni 10.30

Kobalt-Komplex: Aus wäbrig-alkoholischer Lösung des Aza-chalkons fällt Kobalt(II)-acetat eine rotbraune Verbindung. Aus Aceton + wenig Wasser tief weinrote, gerade auslöschende, sechsseitige Prismen, die bei etwa 260° sintern, ohne zu schmelzen.

$(C_{14}H_9O_2NCl)_2Co$ (576.1) Ber. C 58.32 H 3.15 Co 10.23 Gef. C 57.70 H 3.49 Co 9.95

3-[2'-Oxy-5'-chlor-benzoyl]-4- α -pyridyl-pyrazolin (II). 3 g Aza-chalkon I wurden in 100 ccm absol. Äther suspendiert und ziemlich rasch mit einer aus 14 g Nitrosomethylarnstoff bereiteten ätherischen Diazomethan-Lösung (200 ccm) übergossen. Es trat keine Stickstoffentwicklung ein. In dem Maße, wie sich das Chalkon löste, fiel ein andersartig kristallisierendes, gelbes Produkt aus. Die Reaktion war nach 15 Min. beendet und lieferte quantitative Ausbeuten. Aus Alkohol schief auslöschende, bipyramidale Prismen vom Schmp. 189.5° (Zers.).

$C_{15}H_{12}O_2N_3Cl$ (301.6) Ber. C 59.68 H 4.02 N 13.93 Gef. C 59.83 H 4.08 N 13.94

Bis-[2-oxy-5-chlor-styryl]-keton (III). In eine Lösung von 6.2 g 5-Chlor-salicylaldehyd in 80 ccm Äthanol und 1.9 ccm Aceton wurden unter Kühlung im Laufe von 15 Min. 10 g 50-proz. Natronlauge eingeührt. Beim Stehenlassen in der Kälte schied sich das Natriumsalz in Form von malachitgrün schimmernden, tiefrot gefärbten Spießen (5 g) ab. Durch Eintragen in 2*n* Essigsäure wurde ein gelbes Produkt erhalten, das aus Aceton + Wasser in gerade auslöschenden Prismen kristallisierte; Schmp. 190–191°. Konz. Schwefelsäure löst mit tieferer Farbe.

$C_{17}H_{12}O_2Cl_2$ (335.1) Ber. C 60.88 H 3.61 Gef. C 60.90 H 3.72

1.3-Bis-[4-(2-methoxy-5-chlor-phenyl)-pyrazolyl-(3)]-aceton (IV). Durch Umsetzung des Distyrylketons III mit überschüssigem Diazomethan in Äther (N_2 -Entwicklung). Aus verd. Alkohol sechsseitige, gelbe Prismen vom Schmp. 188.5° (Zers.).

$C_{21}H_{20}O_3N_4Cl_2$ (447.1) Ber. C 56.36 H 4.52 N 12.52 Gef. C 56.71 H 4.63 N 12.52

2-[2'-Oxy-5'-chlor-styryl]-6-chlor-benzo- α -pyryliumperchlorat. 1 g Bis-[2-oxy-5-chlor-styryl]-keton(III) wurde in 10 ccm Eisessig heiß gelöst und mit 2 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Aus der tiefrot gefärbten Lösung schied sich beim Abkühlen ein dunkelrotes Produkt ab (0.9 g), das beim Umkristallisieren aus Eisessig + konz. Ameisensäure tief weinrote, stark pleochroitische, symmetrisch auslöschende, sechsseitige Tafeln lieferte, die sich bei 235–236° zersetzen.

$C_{17}H_{11}O_4Cl_2$ (417.6) Ber. C 48.85 H 2.66 Gef. C 48.56 H 2.86

Bis-[4-chlor-benzo]-spiropyran. 0.5 g Perchlorat wurden in ein Gemisch von 2 ccm Diäthylamin und 10 ccm Benzol eingetragen, das ausfallende Diäthylaminperchlorat abgetrennt und die Benzolphase eingeengt. Es entstand ein rot gefärbter Sirup, aus dem sich beim Trocknen i. Vak. über konz. Schwefelsäure Kristalle (0.2 g) abschieden; aus Cyclohexan (+ Kohle) farblose, schief auslöschende, vierseitige Tafeln vom Schmp. 169 bis 170°. Das Präparat ist stickstoff-frei.

$C_{17}H_{10}O_2Cl_2$ (317.0) Ber. C 64.35 H 3.19 Gef. C 64.53 H 3.51

2-Aza-3-methyl-2'-oxy-5'-chlor-chalkon; α -[6-Methyl-pyridyl-(2)-]- β -[2'-oxy-5'-chlor-benzoyl]-äthylen(V). Aus 18.5 g 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) + 24 g 5-Chlor-2-oxy-acetophenon in 100 ccm Äthanol + 80 ccm 20-proz. Natronlauge (35°) schied sich nach 12stdg. Stehenlassen ein gelbrotes Natriumsalz ab, aus dem nach Ansäuern mit Essigsäure durch Umkristallisieren aus Alkohol 10 g eines farblosen Produkts (VI) vom Schmp. 113° erhalten wurden.

Aus der Mutterlauge des Natriumsalzes wurden durch Ansäuern mit Essigsäure 12 g tiefgelbes Chalkon gewonnen. Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 130°. Absorptionsmaximum 280 und 230 m μ (Abbild. 2).

Die Substanz bildet Komplexe mit Cu⁺⁺, Co⁺⁺, Ni⁺⁺, die jedoch nicht so schwer löslich sind wie die der Chalkone I und II.

C₁₅H₁₂O₂NCl (273.6) Ber. C 65.79 H 4.43 N 5.12 Gef. C 65.86 H 4.46 N 5.05

Pikrat: Aus alkoholischer Lösung tiefgelbe Prismen vom Schmp. 198–199°.

C₁₅H₁₂O₂NCl·C₆H₃O₇N₃ (502.6) Ber. C 50.14 H 3.01 N 11.14
Gef. C 50.34 H 3.15 N 11.41

3-[2'-Oxy-5'-chlor-benzoyl]-4-[6-methyl- α -pyridyl]-pyrazolin. Aus dem Aza-chalkon V mit ätherischer Diazomethan-Lösung. Aus Alkohol tiefgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 162–163°.

C₁₆H₁₄O₂N₃Cl (315.6) Ber. C 60.83 H 4.48 N 13.31 Gef. C 60.78 H 4.53 N 13.35

6-Chlor-2'-aza-3'-methyl-flavanon(VI). Durch Ansäuern des bei der alkalischen Kondensation von 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) mit 5-Chlor-2-oxy-acetophenon anfallenden Natriumsalzes. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblose, prismatische Tafeln vom Schmp. 113°. In 2*n* Alkali unlöslich; wird beim Versuch, es mit Diazomethan umzusetzen, unverändert zurückgewonnen. Absorptionsmaxima 248, 325 m μ in Alkohol (Abbild. 2).

C₁₅H₁₂O₂NCl (273.6) Ber. C 65.79 H 4.43 N 5.12 Gef. C 65.65 H 4.29 N 4.85

Pikrat: Aus Alkohol hell zitronengelbe, schief auslöschende Prismen vom Schmp. 198 bis 199°.

C₁₅H₁₂O₂NCl·C₆H₃O₇N₃ (502.6) Ber. C 50.14 H 3.01 N 11.14
Gef. C 50.38 H 3.13 N 10.89

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Durch 1stdg. Erwärmen der Komponenten in Eisessig auf 80°. Beim Abkühlen fielen orangefelbe Nadeln aus; Schmp. 245–246°.

C₂₁H₁₆O₅N₃Cl (453.6) Ber. C 55.56 H 3.55 N 15.43 Gef. C 55.46 H 3.66 N 15.22

2-Aza-2'-oxy-5'-brom-chalkon; α -Pyridyl- β -[2'-oxy-5'-brom-benzoyl]-äthylen(VII). Aus 10 g 2-Oxy-5-brom-acetophenon (dargestellt aus *p*-Bromphenolacetat mit Aluminiumchlorid bei 120° ?) + 5 g Pyridin-aldehyd-(2). Aus Alkohol tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 147–148°; Ausb. 9–10 g.

C₁₄H₁₀O₂NBr (304.0) Ber. C 55.26 H 3.32 N 4.61 Gef. C 55.67 H 3.48 N 4.48

2-Aza-2'-acetoxy-5'-brom-chalkon; α -Pyridyl- β -[2'-acetoxy-5'-brom-benzoyl]-äthylen. Aus Chalkon VII und Acetylchlorid in Pyridin + Chloroform. Aus Alkohol blaßgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 87°.

C₁₆H₁₂O₃NBr (346.1) Ber. C 55.47 H 3.50 Gef. C 55.64 H 3.70

3-[2'-Oxy-5'-brombenzoyl]-4- α -pyridyl-pyrazolin. Aus dem Aza-chalkon VII und ätherischer Diazomethan-Lösung. Aus Alkohol schief auslöschende, vierseitige Prismen; Schmp. 185° (Zers.).

C₁₅H₁₂O₂N₃Br (346.0) Ber. C 52.02 H 3.50 N 12.14 Gef. C 52.26 H 3.87 N 11.86

2-Aza-2'.4'.dioxy-3'.5'.dibrom-chalkon; α -Pyridyl- β -[2'.4'.dioxy-3'.5'.dibrom-benzoyl]-äthylen(VIII). Aus 3 g 3,5-Dibrom-resacetophenon + 1 ccm Pyridin-aldehyd-(2) in 20 ccm Äthanol durch Erwärmen mit 50 ccm 25-proz. Natronlauge auf 40–50° (2–3 Stdn.). Ausb. 1 g gerade auslöschende, tiefgelbe Nadelchen des Natriumsalzes, die bei etwa 340° sintern. Beim Übergießen mit Eisessig vertieft sich die Farbe zu orangefarben. Das Produkt ist in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich.

Durch Umfällen aus Pyridin + 2*n* Essigsäure erhält man orangefarbene Nadeln vom Schmp. 264–266°.

$C_{14}H_9O_3NBr_2$ (399.1) Ber. C 42.10 H 2.28 N 3.51 Gef. C 42.30 H 2.29 N 3.58

2-Aza-3,4-benzo-2'-oxy-5'-chlor-chalkon; α -Chinolyl- β -[2'-oxy-5'-chlor-benzoyl]-äthylen (IX). Aus der Lösung äquivalenter Mengen Chinolin-aldehyd-(2) und 5-Chlor-2-oxy-acetophenon in Alkohol scheiden sich auf Zusatz von 20-proz. Natronlauge nach mehreren Stunden in quantitativer Ausbeute tief purpurrote Kristalle des Natriumsalzes ab. Man löst dieses in 50-proz. Alkohol und erhält beim Ansäuern mit Eisessig eine tiefgelbe Fällung. Aus viel Aceton gelbe Prismen vom Schmp. 145–146°. Komplexe mit Cu^{++} , Co^{++} und Ni^{++} .

$C_{15}H_{12}O_2NCl$ (309.6) Ber. C 69.77 H 3.92 N 4.52 Gef. C 69.73 H 3.97 N 4.49

2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-chalkon (X). Aus 7.8 g 5-Chlor-salicylaldehyd + 8.5 g 5-Chlor-2-oxy-acetophenon in 80 ccm Alkohol + 50 g 50-proz. Natronlauge bei 50–60° (2 Stdn.). Nach 12 Stdn. wurde mit Wasser auf das 10fache Volumen verdünnt und mit 2*n* Salzsäure angesäuert; man erhielt eine gelbe Fällung (13 g). Aus viel Eisessig gerade auslöschende, tiefgelbe Prismen vom Schmp. 203°. Die Substanz ist gut löslich in Methanol, Aceton und Äther, mäßig löslich in Äthanol, Chloroform und Benzol. In verd. Natronlauge löst sie sich mit roter Farbe. Auch mit konz. Schwefelsäure erhält man eine tiefrote Lösung; konz. Salzsäure löst nicht und gibt keine Halochromie.

$C_{15}H_{10}O_3Cl_2$ (309.1) Ber. C 58.23 H 3.27 Gef. C 58.20 H 3.58

2,2'-Dioxy-5-nitro-5'-chlor-chalkon (XI). 16.7 g 5-Nitro-salicylaldehyd (dargestellt durch Nitrieren von Salicylaldehyd in Eisessig⁸⁾) + 17 g 5-Chlor-2-oxy-acetophenon wurden in 150 ccm Alkohol mit 50 ccm 50-proz. Natronlauge 2 Stdn. bei 60° gerührt. Nach längerem Stehenlassen schied sich ein Natriumsalz ab, das beim Ansäuern 18 g eines tiefgelben Produktes lieferte. Aus Alkohol tiefgelbe Prismen vom Schmp. 210–211°.

$C_{15}H_{10}O_5NCl$ (319.6) Ber. C 56.32 H 3.17 N 4.38 Gef. C 56.10 H 3.39 N 4.47

2,2'-Dioxy-5-amino-5'-chlor-chalkon (XII). 1.5 g Nitrochalkon VII wurden in 90 ccm Dioxan unter Zusatz von 3 g Raney-Nickel hydriert. Die noch orangefarb gefärbte Lösung ergab beim Einengen einen gelben Rückstand, der durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Aceton tiefgelbe, dreiseitige Tafeln lieferte; Schmp. 206–208°.

$C_{15}H_{12}O_3NCl$ (289.6) Ber. C 62.15 H 4.18 N 4.83 Gef. C 61.94 H 4.43 N 4.60

α -[2-Oxy-5-amino-phenyl]- β -[2'-oxy-5'-chlor-benzoyl]-äthan. 4 g Nitrochalkon VII wurden in 60 ccm Dioxan unter Zusatz von 3 g Raney-Nickel hydriert. Die Hydrierung wurde nach Aufnahme von 3 Moll. H_2 (weitere 4 Stdn.) fortgesetzt. Die Lösung zeigte dann nur noch eine blaßgelbe Farbe. Der Abdampfungsrückstand wurde in alkoholischer Salzsäure gelöst und mit Äther ausgeschüttelt, das Hydrochlorid des Amins aus methanolischer Lösung mit Äther gefällt (s.u.). Durch Abstumpfen der methanolisch-wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit Natriumacetat wurde das freie Amin gefällt. Aus Aceton + Wasser farblose Prismen vom Schmp. 174.5°.

$C_{15}H_{14}O_3NCl$ (291.6) Ber. C 61.73 H 4.84 N 4.80 Gef. C 62.04 H 4.71 N 4.68

Das Hydrochlorid fällt aus wäßrigem Methanol auf Zusatz von Aceton feinkristallin aus. Es ist in Wasser gut löslich.

$C_{15}H_{14}O_3NCl \cdot HCl$ (328.1) Ber. C 54.86 H 4.60 N 4.27 Gef. C 54.33 H 4.54 N 4.14

2,2'-Dioxy-5-nitro-5'-brom-chalkon (XIII) erhielten wir aus 7.5 g 5-Nitro-salicylaldehyd und 9.6 g 5-Brom-2-oxy-acetophenon in 70 ccm Alkohol + 50 ccm 50-proz. Natronlauge nach 3–4 Stdn. bei 60° (u.U. Zusatz von wenig Wasser, um das ausgefällte Natriumsalz zu lösen). Aus Alkohol tief orangegelbe Prismen (Schmp. 195°).

$C_{15}H_{10}O_6NBr$ (364.1) Ber. C 49.44 H 2.77 N 3.85 Gef. C 49.57 H 2.98 N 4.07

2,2'-Dioxy-5,5'-dinitro-chalkon (XIV). Je 1 g 5-Nitro-salicylaldehyd und 2-Oxy-5-nitro-acetophenon (dargestellt durch Nitrierung von *o*-Oxyacetophenon-oxim⁹⁾) wurden in 20 ccm Alkohol + 20 ccm Dioxan gelöst und mit 10 ccm 50-proz.

⁸⁾ W. v. Miller, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1928 [1887].

⁹⁾ H. Lindemann, J. prakt. Chem. 122, 221 [1929].

Natronlauge 4 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach längerem Stehenlassen bei Zimmer-temperatur schied sich ein ziegelrotes Produkt ab (1.2 g), das, mit 2*n* Salzsäure angesäuert, eine tiefgelbe Fällung lieferte. Das Chalkon ist in den üblichen Lösungsmitteln nur mäßig löslich und liefert aus Aceton (worin es sich gut löst) + Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 227–228°.

$C_{15}H_{10}O_7N_2$ (330.1) Ber. C 54.53 H 3.06 N 8.49 Gef. C 54.68 H 3.10 N 8.47

2.2'-Dioxy-5-methyl-5'-chlor-chalkon(XV). Aus 3 g Homosalicylaldehyd (dargestellt durch Reimer-Tiemann-Synthese aus *p*-Kresol) und 4 g 5-Chlor-2-oxy-acetophenon in 30 ccm Alkohol + 20 ccm 50-proz. Natronlauge 3 Stdn. bei 50–60°. Aus Aceton schief auslöschende, vierseitige Prismen vom Schmp. 185–186°.

$C_{16}H_{12}O_5Cl$ (288.6) Ber. C 66.53 H 4.53 Gef. C 66.24 H 4.54

2.2'-Dioxy-5.5'-dimethyl-chalkon (XVI). Aus 2.8 g Homosalicylaldehyd und 3.1 g 2-Acetyl-*p*-kresol (dargestellt aus *p*-Kresylacetat mit Aluminiumchlorid bei 120°) in 30 ccm Alkohol + 20 ccm 50-proz. Natronlauge 3 Stdn. bei 50°. Aus Alkohol tiefgelbe, gerade auslöschende Prismen vom Schmp. 168–169°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.1) Ber. C 76.09 H 6.01 Gef. C 75.98 H 6.02

3-Oxy-pyridin-aldoxim-(2) (XVII). Das als Ausgangsprodukt benötigte 3-Oxy-2-oxymethyl-pyridin wurde nach Urbansky⁶⁾ durch Formylierung von 3-Oxy-pyridin in alkalischer Lösung dargestellt (6.5 g 3-Oxy-pyridin in 33 ccm 10-proz. Natronlauge unter Zusatz von 15 ccm 40-proz. Formalin 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht). 2.7 g des Hydrochlorids, $C_6H_7O_2N \cdot HCl$ (Schmp. 206°) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Mangandioxyd (aus 2.7 g $KMnO_4$) versetzt¹⁰⁾. Zu der stark turbidierten Suspension ließ man bei Zimmertemperatur im Laufe von 2 Stdn. 6 g konz. Schwefelsäure, mit 13 ccm Wasser verdünnt, zutropfen. Danach wurde noch 1 Stde. gerührt, mit Kohle filtriert und die mit Natriumacetat gepufferte Lösung mit einer Lösung von 1.6 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ccm Wasser versetzt. Die Lösung färbte sich rötlich und zeigte eine starke Fluorescenz (lila). Beim Aufbewahren in der Kälte schied sich ein Kristallgemisch ab, das neben Natriumacetat schwach rosa gefärbte Kristalle enthielt. Diese wurden durch Behandeln mit wenig Wasser als schwerer löslicher Bestandteil isoliert (0.1 g). Ein weiterer Anteil (0.2 g) konnte aus der eingeeengten Mutterlauge durch Extraktion mit Aceton + Wasser (3:1) gewonnen werden: Farblose, schräg auslöschende Prismen vom Schmp. 170°, die sich aus viel Wasser zu schönen, farblosen Prismen umkristallisieren lassen. Die wäßrige Lösung fluoresciert stark lila.

$C_6H_8O_2N_2$ (138.0) Ber. C 52.17 H 4.35 N 20.29 Gef. C 52.32 H 4.42 N 20.27

Bei der Wiederholung der Formylierung nach Urbansky erhielten wir durch Abänderung der Versuchsbedingungen ein 3-Oxy-(2.4- oder 2.6-)dioxymethyl-pyridin. Hierzu wurde die bei der Formylierung entstandene rote, alkalische Lösung mit Hilfe eines Kationenaustauschers (Amberlite IRC-50; 200 ccm) neutralisiert. Beim Einengen des Eluats hinterblieb ein roter Sirup, aus dem sich nach mehrtägigem Stehenlassen in der Kälte ein Kristallisat abschied. Durch Extraktion mit Aceton wurden farblose, rautenförmige Kristalle (3 g) vom Schmp. 137–138° erhalten.

$C_7H_8O_3N$ (155.0) Ber. C 54.19 H 5.80 N 9.03 Gef. C 53.80 H 5.94 N 9.27

Eine Kondensation von Pyridin-aldehyd-(2) mit *p*-Chlor-acetophenon, 2-Oxy-5-nitro-acetophenon, Brom-gallacetophenon bzw. 4-Brom-2-acetyl- α -naphthol konnte trotz Variation der Versuchsbedingungen nicht erzielt werden. Beim Versuch, die Kondensation mit Piperidin zu katalysieren, entstanden mit Brom-gallacetophenon und 4-Brom-2-acetyl- α -naphthol, unabhängig von der Aldehydkomponente, Kondensationsprodukte des betreffenden Ketons mit Piperidin (XVIII u. XIX). Aldolartige Körper wurden ferner bei der Kondensation von Pyridin-aldehyd-(2) mit Piperidin und Desoxybenzoin erhalten (XX, XXI). Die Struktur wurde für Verbindung XXI durch Überführung in das *O*-Acetyl-Derivat bewiesen. Acetylaceton kondensiert mit Pyperidin-aldehyd-(2) unter Wasser-abspaltung und Bildung eines Äthylen-Derivates (XXII)¹¹⁾.

¹⁰⁾ Vergl. M. Viscontini, C. Ebnöther u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* **34**, 1838 [1951].

¹¹⁾ Vergl. E. Knoevenagel, *Liebigs Ann. Chem.* **281**, 80 [1894].

Brom-gallacetophenon + Piperidin (XVIII). Versetzt man eine Lösung von 1.2 g Brom-gallacetophenon (Schmp. 186°, dargestellt durch Bromierung von Gallacetophenon) mit einer Lösung von 2 ccm Piperidin in 20 ccm Äthanol und läßt bei Zimmertemperatur stehen, so scheiden sich nach 1 Stde. gut ausgebildete Kristalle ab (1 g). Aus Alkohol blaßgelbe, schräg auslöschende, sechsseitige Prismen vom Schmp. 169—170°. Ob eine salzartige Verbindung oder ein Ketonammoniak entstanden ist, läßt sich auf Grund der Analysen nicht entscheiden.

$C_{13}H_{18}O_4NBr$ (332.1) Ber. C 46.97 H 5.45 N 4.22 Gef. C 47.07 H 5.38 N 4.01

Dibrom-resacetophenon + Piperidin (XIX). Aus einer Lösung von 0.6 g 3.5-Dibrom-resacetophenon und einem Gemisch von 2 ccm Piperidin + 25 ccm Alkohol nach 30 Min. farblose, lange Prismen (0.5 g); aus Alkohol Schmp. 198.5°. Auch hier kommt eine salzartige Vereinigung der sauren und basischen Komponente oder aber eine Addition von $>NH$ an $>C=O$ unter Bildung eines Carbinols (Ketonammoniak) in Betracht.

$C_{13}H_{17}O_3NBr_2$ (395.1) Ber. C 39.48 H 4.33 N 3.54 Gef. C 39.67 H 4.42 N 3.49

Pyridyl-(2)-piperidyl-carbinol (XX). Nach Zufügen einer äquivalenten Menge Piperidin zu einer absol. ätherischen Lösung von Pyridin-aldehyd-(2) fällt bei starker Kühlung in 80% Ausbeute ein kristallines Produkt an. Aus Äther erhält man farblose, schräg auslöschende Tafeln vom Schmp. 59—60°, die nach einiger Zeit an der Luft zerfließen.

$C_{11}H_{16}ON_2$ (192.2) Ber. C 68.68 H 8.39 N 14.57 Gef. C 69.07 H 8.42 N 14.51

Di-hydrochlorid: Aus ätherischer Lösung fallen auf Zusatz von alkoholischer Salzsäure farblose Prismen vom Schmp. 239°.

$C_{11}H_{16}ON_2 \cdot 2HCl$ (265.2) Ber. C 49.77 H 6.85 N 10.56 Cl 26.74
Gef. C 49.75 H 6.98 N 10.08 Cl 26.47

α -Pyridyl-(2)- β -phenyl- β -benzoyl-äthanol (XXI). Man versetzt äquivalente Mengen von Pyridin-aldehyd-(2) und Desoxybenzoin in wenig absol. Äthanol mit 2 Tropfen Piperidin. Das Gemisch erstarrt bei längerem Aufbewahren unter Ausscheidung eines kristallinen Produktes (90% Ausbeute). Aus Äthanol bekommt man farblose, gerade auslöschende, sechsseitige Tafeln vom Schmp. 138—139°.

$C_{20}H_{17}O_2N$ (303.2) Ber. C 79.15 H 5.65 N 4.62 Gef. C 79.24 H 5.66 N 4.67

Hydrochlorid: Aus alkoholischer Salzsäure farblose, sechsseitige Prismen vom Schmp. 193—194° (Zers.).

$C_{20}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (339.7) Ber. C 70.65 H 5.35 Gef. C 70.88 H 5.35

O-Acetyl-Verbindung: Aus XXI durch Einwirkung von Acetylchlorid in Pyridin + Chloroform. Farblose Prismen vom Schmp. 103—104° (aus Alkohol).

$C_{22}H_{19}O_3N$ (345.2) Ber. C 76.48 H 5.55 Gef. C 76.51 H 5.79

α -Pyridyl-(2)- β - β -diacetyl-äthylen (XXII) entsteht durch Vereinigen von äquivalenten Mengen Pyridin-aldehyd-(2) mit Acetylaceton unter Zusatz von einigen Tropfen Piperidin. Beim Übergießen mit wenig Äthanol scheiden sich Kristalle ab (80% Ausbeute). Aus Methanol mit wenig Wasser sechsseitige, schräg auslöschende Prismen vom Schmp. 54—55°.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (189.1) Ber. C 69.80 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.73 H 5.85 N 7.66