

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidechlorid, 7. Mitt.:

Über Hydroxychalkone

Von

Helga Wittmann und **H. Uragg**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 4. März 1965)

Die Weiterführung der Spaltungsversuche an methylsubstituierten 4-Hydroxychalkonen mit Chinonimidechlorid hat gezeigt, daß die monomethylsubstituierten 4-Hydroxychalkone nur halb soviel Indophenol wie die analogen dimethylsubstituierten 4-Hydroxychalkone geben.

The cleavage reaction of mono-methyl 4-hydroxychalkones with *p*-benzoquinone-monochloroimine produces only fifty per cent of the indophenol obtained by the cleavage of the corresponding dimethyl substituted 4-hydroxychalkones.

Untersuchungen an 4,4'-Dihydroxychalkonen¹, die zwei Methylgruppen an mindestens einem Benzolkern aufweisen, haben gezeigt, daß solche Verbindungen mit Chinonimidechlorid die Indophenolreaktion geben. Hier wird das zur phenolischen Hydroxylgruppe in *p*-Stellung befindliche C-Atom des Ringes **B** in der Hauptsache durch die gekreuzte Konjugation zum Carbonylsauerstoff negativiert. Daher ist auch die Ausbeute an Indophenol bei der Spaltung am dimethylsubstituierten Ring **B** dreimal so groß als bei der Spaltung am dimethylsubstituierten Ring **A**. Ferner konnten diese Versuche zeigen, daß dabei kein nennenswerter Einfluß von Substituenten am Benzolkern **A** auf die Polarisierbarkeit des Systems zu erkennen ist.

Denn das am Ring **A** unsubstituierte 4-Hydroxy-3,5-dimethylchalkon gibt bei der Reaktion mit Chinonimidechlorid (1:4) 14% 2,6-Dimethylphenol-indophenol, die Ausbeute steigt bei der Spaltung des 4,4'-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkons auf 15,2% an und wird durch die Einführung einer Methylgruppe in den Ring **A** nur mehr um 1,5% erhöht.

¹ H. Wittmann und H. Uragg, *Mh. Chem.* **96**, 381 (1965).

Ein analoges Verhalten konnte bei Spaltversuchen mit Chinonimidchlorid an monomethylsubstituierten 4-Hydroxychalkonen beobachtet werden, worüber im folgenden zu berichten sein wird.

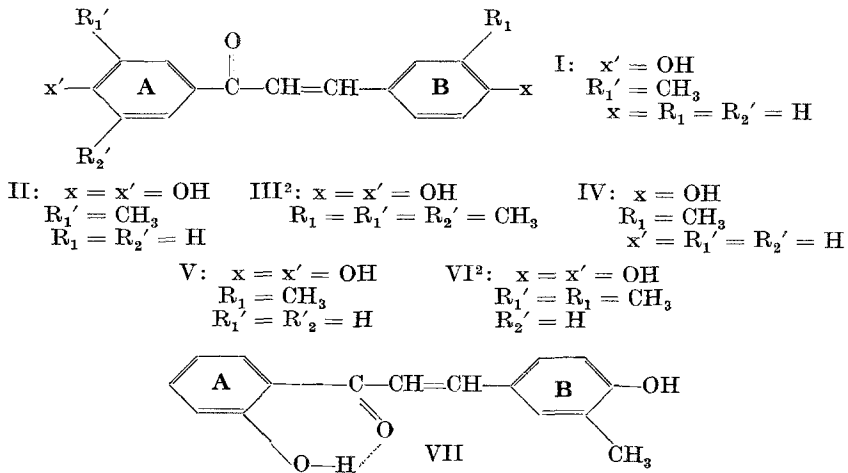


Tabelle 1. Ausbeuten an Indophenol und R_f -Werte der Chalkone (in 1-Butanol, gesätt. mit 25proz. NH_3) *

Chalkon	R_f -Wert	Ring	% 2-Methylphenol-indophenol			% 2,6-Dimethylphenol-indophenol, beim entsprechend dimethylsubst. Chalkon ¹		
			Molverhältnis mit Chinonimidchlorid					
			1:1	1:2	1:4	1:1	1:2	1:4
4'-Hydroxy-3'-methylchalkon I	0,71	A	—	—	—	—	—	2
4,4'-Dihydroxy-3'-methylchalkon II	0,26	A	—	1,9	2,9	1,1	2,8	5,1
4,4'-Dihydroxy-3,3',5'-trimethylchalkon III	0,46	A	—	—	—	—	—	—
		B	2,3	5,0	8,3	1,8	3,3	5,6
4-Hydroxy-3-methylchalkon IV	0,79	B	1,5	3,4	6,1	3,7	5,2	14,0
4,4'-Dihydroxy-3-methylchalkon V	0,30	B	2,0	3,7	6,9	4,0	5,9	15,2
4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethylchalkon VI	0,40	A + B	3,0	5,5	10,1	7,9	11,0	26,3
4,2'-Dihydroxy-3-methylchalkon VII	0,76	B	—	—	3	3,1	4,0	6,0

* Die Indophenolreaktion und die quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte wurden analog den vorhergehenden Versuchen¹ durchgeführt.

² H. Wittmann, Mh. Chem. 94, 269 (1963).

Vergleicht man die in Tab. 1 angeführten Werte für die Ausbeuten an 2-Methylphenol-indophenol, welches bei der Spaltung der monomethylsubstituierten 4-Hydroxychalkone am Ring **B** entsteht, mit jenen an 2,6-Dimethylphenol-indophenol aus den analogen dimethylsubstituierten 4-Hydroxychalkonen, so sieht man, daß sie durchwegs im Verhältnis 1:2 stehen. Die Indophenolmenge beträgt für die Verbindungen IV, V und VI beim 4fachen Überschuß Chinonimidchlorid 6,1, 6,9 und 10,1%, während die entsprechenden dimethylsubstituierten Chalkone 14,0, 15,2 und 26,3% 2,6-Dimethylphenol-indophenol geben. Diese experimentellen Befunde lassen deutlich erkennen, daß Methylgruppen am Ring **B** die Wirkung der Carbonylgruppe über die ungesättigte Kohlenstoffkette zum C-1 des Benzolkerns **B** für eine elektrophile Substitution merklich unterstützen. Ihre Wirkung wird, wenn auch nicht so ausgeprägt, bei einer Gegenüberstellung der Ausbeuten an Indophenol ersichtlich, die bei der Spaltung am Ring **A** erhalten werden. Während 4'-Hydroxy-3',5'-dimethylchalkon von der 4fachen Menge Chinonimidchlorid noch zu 2% gespalten wird, reagiert der monomethylsubstituierte Körper I auch mit dem 4fachen Überschuß an Reagens nicht. II gibt bei der Spaltung 2,9% 2-Methylphenol-indophenol und das entsprechende dimethylsubstituierte Chalkon 5,1%.

Erwartungsgemäß reagieren die Körper ohne Methylgruppen an den Benzolringen wie 4,4'-Dihydroxychalkon³ und 2',4-Dihydroxychalkon⁴ mit Chinonimidchlorid nicht. Die Polarisierung durch die Effekte der Carbonylgruppe entlang einer Äthylenbrücke ist also nicht ausreichend. Es bedarf unbedingt der Unterstützung durch mindestens eine Methylgruppe an den Benzolringen.

Um wieviel stärker die Negativierung am C-1-Atom des Ringes **B** ist, läßt ein Vergleich der Ausbeuten an Spaltungsprodukten beim 4,4'-Dihydroxy-3,3',5'-trimethylchalkon (III) erkennen. Der dimethylsubstituierte Ring **A** gibt mit der 4fachen Menge Chinonimidchlorid 5,6% 2,6-Dimethylphenol-indophenol, während der monomethylsubstituierte Ring **B** mit derselben Menge Reagens zu 8,3% gespalten wird. Beim 4'-Hydroxy-3'-methylchalkon (I) reicht die Polarisierung für eine Spaltung am Ring **A** nicht aus, 4-Hydroxy-3-methylchalkon (IV) wird dagegen bis zu 6,1% gespalten. Die Ausbeute an 2-Methylphenol-indophenol wird durch das phenolische Hydroxyl der Verbindung V nur um 0,8% erhöht. Das 2'-Hydroxychalkon VII reagiert nur sehr schwach mit Chinonimidchlorid (3%). Dieser Befund zeigt ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit der in der vorhergehenden Mitteilung¹ beschriebenen Beobachtung am 2',4-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkon, woraus man schließen kann, daß die Wirkung der Carbonylgruppe durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke sehr abgeschwächt ist. Auch hier zeigt sich, daß der entsprechende dimethylsubstituierte Körper doppelt soviel Indophenol (6%) gibt.

Die Versuchsergebnisse an den monomethylsubstituierten 4-Hydroxychalkonen stimmen mit jenen an den dimethylsubstituierten gut überein, wonach man zusammenfassend feststellen kann, daß sich polarisierende

³ D. Vorländer, Ber. dtsch. Chem. Ges. **58**, 128 (1925).

⁴ T. A. Geissmann und R. O. Clinton, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 697 (1946).

Effekte von einem Carbonylsauerstoff über eine ungesättigte Kohlenstoffkette zwischen zwei Benzolringen fortpflanzen können. Dadurch wird vor allem die Elektronendichte des in p-Stellung zum phenolischen Hydroxyl befindlichen C-Atoms des Ringes **B** erhöht. Eine elektrophile Substitution an diesen C-1-Atomen wird durch die zusätzliche Wirkung von phenolischen Hydroxyl- und Methylgruppen ermöglicht, wobei die Ausbeute an Spaltungsprodukt von der Zahl der Methylgruppen abhängig ist.

Experimenteller Teil

1. 4'-Hydroxy-3'-methylchalkon (I)

4,5 g 3-Methyl-4-hydroxyacetophenon und 3,2 g Benzaldehyd, aufgelöst in 10 ml Äthanol, werden mit 15 ml 60proz. wäbr. KOH versetzt und 24 Stdn. bei 20° sich selbst überlassen. Nach dieser Zeit fällt das K-Salz des Chalkons teilweise aus. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und das Chalkon mit verd. HCl ausgefällt. Aus Äthanol—Wasser gelbbraune Plättchen vom Schmp. 156—157°. Ausb. 3,8 g (53% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_2$. Ber. C 80,65, H 5,90. Gef. C 80,80, H 6,17.

2. 4,4'-Dihydroxy-3'-methylchalkon (II)

Man sättigt eine Lösung von 3,7 g 3-Methyl-4-hydroxyacetophenon und 3 g p-Hydroxybenzaldehyd in 60 ml absol. Äthanol bei 0° mit HCl-Gas und fällt das Chalkon nach einiger Zeit mit 500 ml H₂O aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol—H₂O resultieren 5,9 g II (94% d. Th.) in Form feiner, gelber Nadelchen vom Schmp. 209—210°.

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 75,56, H 5,55. Gef. C 75,43, H 5,37.

3. 4-Hydroxy-3-methylchalkon (IV)

Eine Lösung von 3,6 g Acetophenon und 4,1 g 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd in 80 ml absol. Äthanol wird bei 0° mit HCl-Gas gesättigt und das Reaktionsgemisch kurz darauf in Eiswasser gegossen, wobei das Chalkon kristallin anfällt. Zur Reinigung kristallisiert man aus 80proz. Essigsäure um. Gelbe Nadeln vom Schmp. 163°. Ausb. 5,4 g (75% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_2$. Ber. C 80,65, H 5,90. Gef. C 80,85, H 6,02.

4. 4,4'-Dihydroxy-3-methylchalkon (V)

Man löst 4,7 g p-Hydroxyacetophenon und 4,7 g 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd in 12 ml Äthanol und fügt 17 ml 60proz. wäbr. KOH hinzu. Nach 24 Stdn. Stehen bei 20° wird in kalte verd. HCl gegossen und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Aus Methanol—H₂O oder Eisessig—H₂O umkristallisiert, resultieren feine gelbe Nadeln vom Schmp. 218°. Ausb. 1,5 g (17% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 75,56, H 5,55. Gef. C 75,49, H 5,55.

5. 2',4-Dihydroxy-3-methylchalkon (VII)

Bei der sauren Kondensation von 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd mit o-Hydroxyacetophenon entstehen drei verschiedene Kondensationsprodukte nebeneinander: das 2',4-Dihydroxy-3-methylchalkon, das isomere 4'-Hydroxy-

3'-methylflavanon und das 4'-Hydroxy-3'-methyl-3-(4-hydroxy-3-methylbenzal)-flavanon, das sich durch weitere Kondensation von 4'-Hydroxy-3'-methylflavanon mit einem Mol 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd an der aktiven Methylengruppe des Flavanons in 3-Stellung bildet⁵.

1,6 g 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd und 1,6 g o-Hydroxyacetophenon, gelöst in 40 ml absol. Äthanol, werden bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser und läßt den Alkohol am Wasserbad abdunsten. Das als braunes Harz anfallende Rohprodukt wird nach Abdekantieren des Wassers im Vakuumexsikkator getrocknet und mit Benzol angerieben. Dabei scheidet sich ein Teil des Benzalflavanons kristallin ab. Man filtriert und reinigt das Filtrat über einer Kieselsäure-Säule (Laufmittel Benzol—Methanol 95 : 5). Die gefärbten Verunreinigungen bleiben am Start zurück. Das Chalkon—Flavanon-Gemisch erscheint in der 1. Fraktion und das Benzalflavanon als hellgelbes Band unmittelbar danach. Zur besseren Auftrennung der Fraktionen wird die säulenchromatographische Reinigung mit Benzol als Laufmittel wiederholt. Die benzol. Lösungen werden am Rotavapor zur Trockene gebracht und wie folgt gereinigt:

Das Chalkon—Flavanon-Gemisch der 1. Fraktion wird zur Isomerisierung zum Chalkon aus verd. NaOH mit HCl umgefällt. Zur Reinigung wird aus 60proz. Methanol umkristallisiert und man erhält VII in Form orangefarbener Prismen, die bei 142—143° schmelzen. Ausb. 1 g (33% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 75,56, H 5,55. Gef. C 75,72, H 5,67.

Das 4'-Hydroxy-3'-methyl-3-(4-hydroxy-3-methylbenzal)-flavanon kristallisiert aus Alkohol—Wasser in hellgelben Plättchen vom Schmp. 213°. Ausb. 0,64 g (14,5% d. Th., bezogen auf o-Hydroxyacetophenon).

$C_{24}H_{20}O_4$. Ber. C 77,40, H 5,41. Gef. C 77,27, H 5,64.

⁵ *Piyoshchandra R. Shah und Narsinh M. Shah*, Chem. Ber. **97**, 1453 (1964).