

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidchlorid, 6. Mitt.:

Über Hydroxychalkone

Von

Helga Wittmann* und H. Uragg

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 20. November 1964)

Es wird über die Reaktion verschieden methylsubstituierter 4-Hydroxychalkone mittels Chinonimidchlorid berichtet und gezeigt, daß die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei der Spaltung von 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethylchalkon (VII) am Ring **B** dreimal so groß ist als beim 4,4'-Dihydroxy-3,3',5'-trimethylchalkon (III) am Ring **A**.

The reaction between several methyl-4-hydroxy-chalkones and p-benzoquinone-monochloroimine has been studied. It has been shown that the yield of 2,6-dimethylphenol-indophenol from the cleavage of 4,4'-dihydroxy-3,5,3'-trimethyl-chalkon (VII) at ring **B** is three times the yield resulting from the cleavage of 4,4'-dihydroxy-3,3',5'-trimethylchalkon (III) at ring **A**.

Die Ergebnisse früherer Arbeiten¹⁻⁴ haben gezeigt, daß polarisierende Effekte, die von Substituenten am Benzolkern durch + I- und + M-Effekte hervorgerufen werden, auch über längere gesättigte Kohlenstoffbrücken hinweg wirksam sein können. 1,3-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propan² wird vom 4fachen Überschuß Chinonimidchlorid in 34proz. Ausbeute zu 2,6-Dimethylphenol-indophenol gespalten. Verlängert man die Kohlenstoffkette um zwei C-Atome, so tritt eine Spaltung nur mehr dann ein, wenn sich am C-3-Atom der Kohlenstoffbrücke eine Hydroxylgruppe befindet. 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹⁻⁴ H. Wittmann, Mh. Chem. **93**, 1128 (1962); l. c., **94**, 263 (1963); l. c. **94**, 686 (1963); l. c., **95**, 449 (1964).

pentanol-(3) gibt bei der Reaktion mit Chinonimidechlorid (Molverh. 1:4) 12—14% 2,6-Dimethylphenol-indophenol. Eine Carbonylgruppe in 3-Stellung der Pentanbrücke verhindert die Spaltung. In einem solchen System ist also die Elektronenleitung durch die stark elektronenanziehende Carbonylgruppe unterbrochen und die C-1-Atome der Benzolkkerne können für eine elektrophile Substitution nicht mehr ausreichend polarisiert werden.

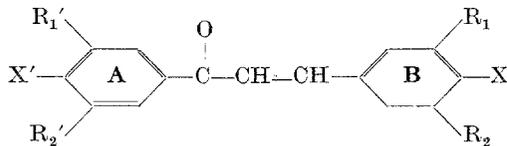
Tabelle 1. Ausbeuten an 2,6-Dimethylphenol-indophenol und R_F -Werte der Chalkone (in Butanol, gesätt. mit 25proz. NH_3)

Chalkon	R_F -Wert	Ring	% 2,6-Dimethylphenol-indophenol beim Molverhältnis mit Chinonimidechlorid			Phenol-indophenol	2-Methylphenol-indophenol
			1:1	1:2	1:4		
4'-Hydroxy-3',5'-dimethylchalkon (I)	0,82	A	—	—	2	—	—
4,4'-Dihydroxy-3',5'-dimethylchalkon (II)	0,34	A B	1,1	2,8	5,1	+	—
4,4'-Dihydroxy-3,3',5'-trimethylchalkon (III)	0,46	A B	1,8	3,3	5,6	—	+
4,2'-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkon (IV)	0,86	B	3,1	4,0	6,0	—	—
4-Hydroxy-3,5-dimethylchalkon (V)	0,82	B	3,7	5,2	14,0	—	—
4,4'-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkon (VI)	0,30	B A	4,0	5,9	15,2	+	—
4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethylchalkon (VII)	0,48	B A	6,0	8,0	16,7	—	+
4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethylchalkon (VIII)	0,56	A + B	7,9	11,0	26,3	—	—

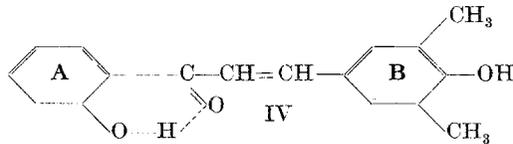
In Weiterführung dieser Versuchsreihe wurden nun Systeme untersucht, bei denen eine Carbonylgruppe mit einer Doppelbindung in Konjugation steht. Da die einfachsten Verbindungen dieser Art die Chalkone darstellen, prüften wir eine Reihe solcher Körper auf ihr Verhalten gegenüber Chinonimidechlorid. Wie unsere Versuche zeigen, vermögen sich über eine derartige konjugierte Kette zwischen zwei Benzolkernen polarisierende Effekte fortzupflanzen, so daß eine Spaltung durch das elektrophile Reagens eintreten kann. Wegen der starken Polarität der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe kommt es zur Negativierung des Sauerstoffs, der dann über die Äthylen-

bindung vor allem das C-1-Atom des Benzolkernes **B** zu aktivieren vermag.

Um eine möglichst weitgehende Polarisierung für die Spaltung zu erreichen, wurden vorerst Chalkone, die zwei Methylgruppen an mindestens einem Benzolkern aufweisen, ausgewählt und die Indophenolreaktion analog den vorhergehenden Versuchen² am Papier durchgeführt. Nach dem Entwickeln der Papierchromatogramme wurden die eluierten Flecken von 2,6-Dimethylphenol-indophenol mit Hilfe photometrischer Messung quantitativ bestimmt und jeweils das Mittel aus 5 Einzelbestimmungen, die sehr gut reproduzierbar waren, genommen. Die nachstehende Tab. 1 gibt die Ausbeuten an 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei steigenden Mengen Chinonimidchlorid, berechnet für *einen* Phenylrest, wieder.



- | | |
|---|--|
| I: X = R ₁ = R ₂ = H | II: X = X' = OH |
| X' = OH | R ₁ = R ₂ = H |
| R ₁ ' = R ₂ ' = CH ₃ | R ₁ ' = R ₂ ' = CH ₃ |
| III ² : X = X' = OH | V: X = OH |
| R ₁ ' = R ₂ ' = R ₁ = CH ₃ | R ₁ = R ₂ = CH ₃ |
| R ₂ = H | X' = R ₁ ' = R ₂ ' = H |
| VI: X = X' = OH | VII: X = X' = OH |
| R ₁ = R ₂ = CH ₃ | R ₁ = R ₂ = R ₁ ' = CH ₃ |
| R ₁ ' = R ₂ ' = H | R ₂ ' = H |
| VIII ² : X = X' = OH | |
| R ₁ = R ₂ = R ₁ ' = R ₂ ' = CH ₃ | |



Die Ausbeuten an 2,6-Dimethylphenol-indophenol, welche bei der Reaktion der angeführten Chalkone erhalten wurden, lassen eine Reihe bemerkenswerter Tatsachen erkennen.

Obwohl der Carbonylsauerstoff durch seine elektronenanziehende Wirkung den Benzolkern für eine elektrophile Substitution in o- und p-Stellung desaktiviert, können sich seine freien Elektronenpaare über eine konjugierte Kette so an der Mesomerie beteiligen, daß eine Elektronenverschiebung erfolgt, die das System im gewünschten Sinne polarisiert. Ein Vergleich der Indophenol-ausbeuten zwischen dem 1,3-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propan² (34%) und dem 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetra-

methylchalkon (VIII, 26%) zeigt jedoch, daß die Effekte durch die Carbonylgruppe deutlich abgeschwächt werden. Diese Wirkung wird auch bei einer Gegenüberstellung der Ausbeuten an Spaltungsprodukten ersichtlich, die viel geringer sind, wenn die Spaltung in unmittelbarer Nachbarschaft zur Carbonylgruppe, also am Ring A, erfolgt. Die Menge an 2,6-Dimethylphenol-indophenol ist bei der Substitution am dimethylsubstituierten Ring B (VII) mit dem 4fachen Überschuß Chinonimidchlorid 3mal so groß (16,7%) als bei der Spaltung am dimethylsubstituierten Ring A (III, 5,6%). Das gleiche gilt für das Paar VI, 15,2% und II, 5,1%. Die Papierchromatogramme der an den Ringen A und B verschieden substituierten Chalkone zeigen Flecke von beiden Spaltungsprodukten. Es werden also auch die 4,4'-Dihydroxychalkone so wie die früher beschriebenen Propankörper^{2, 4} von Chinonimidchlorid beiderseits gespalten.

Eine quantitative Bestimmung von 2-Methylphenol-indophenol neben 2,6-Dimethylphenol-indophenol ist wegen der geringen Unterschiede im R_F -Wert leider nicht möglich.

Außerdem ist bemerkenswert, daß zum Unterschied von bereits früher untersuchten gesättigten Verbindungen^{2, 4} hier kein nennenswerter Einfluß von Substituenten am Benzolkern A zu erkennen ist. Die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenol-indophenol beträgt beim Körper V 14%, wird durch das phenolische Hydroxyl der Verbindung VI um 1,2% erhöht und steigt beim 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethylchalkon VII nur um weitere 1,5% auf eine Ausbeute von 16,7% an.

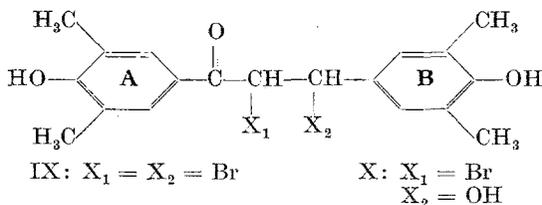
Man kann daher aus mehreren Gründen darauf schließen, daß die zusätzliche Negativierung des C-1-Atoms des in Nachbarschaft zur Äthylenbindung befindlichen Benzolkerns B in der Hauptsache vom Carbonylsauerstoff herkommt. Wenn die Spaltung am Ring B eintreten kann, ist die Ausbeute an Indophenol 3mal so groß, wie an den Chalkonen III und VII gezeigt werden konnte. Ferner wird hier, im Gegensatz zu den Beobachtungen von Ziegler und Toppler⁵, eine Verbindung gespalten, die nur *einen* phenol. Ring besitzt, und weiter sprechen auch die experimentellen Befunde beim 2',4-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkon (IV) für diese Annahme. Die geringen Ausbeuten an Indophenol lassen sich hier nur durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxy- und der Carbonylgruppe erklären, die natürlich eine Beteiligung des Carbonylsauerstoffs an der Mesomerie des konjugierten Systems wesentlich abschwächen muß.

Während also bei den Bis-(4-hydroxyphenyl)-propan- und -pentan-körpern Methylgruppen durch ihre + I-Effekte die Polarisierbarkeit für eine elektrophile Substitution wesentlich erhöhen, ist ihr Einfluß für die Spaltbarkeit von Chalkonen mittels Chinonimidchlorid nur von untergeordneter Bedeutung. In diesen Verbindungen kommt die zusätzliche Negativierung des zur phenolischen Hydroxylgruppe in p-Stellung be-

⁵ E. Ziegler und H. Toppler, Scientia Pharm. [Wien] 19, 21 (1951).

findlichen C-Atoms in der Hauptsache durch die gekreuzte Konjugation zum Carbonylsauerstoff zustande.

Im folgenden wurde auch die Spaltung mittels Chinonimidechlorid an dem α,β -Dibromid des 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethylchalkons (IX) versucht und ergab folgende Ausbeuten an 2,6-Dimethylphenol-indophenol: beim Molverhältnis 1:1 5,4%; 1:2 12,9% und 1:4 25%.



Hier tritt trotz des Verschwindens der Äthylenbindung eine Spaltung ein. Für diese Erscheinung gibt es zwei Möglichkeiten der Erklärung: Einmal kann beim Hinzufügen der Lauge am β -C-Atom teilweise Hydrolyse eintreten, und die entstandene OH-Gruppe aktiviert das C-1-Atom des Ringes B, oder die Bromatome vermögen auf Grund ihrer freien Elektronenpaare die polarisierenden Effekte induktiv weiterzuleiten.

Ein deutlicher Anstieg an Indophenol zeigt sich bei der Spaltung des teilweise hydrolysierten Dibromids X. Hier erhöhen sich die Ausbeuten bei steigenden Mengen Chinonimidechlorid von 9,8% (1:1); 21,2% (1:2) auf 38,5% beim Molverhältnis 1:4. Das β -ständige Sauerstoffatom wirkt an der Polarisierung des C-1-Atoms des Ringes B deutlich mit.

Orientierende Versuche am 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) ergaben ebenfalls eine positive Indophenolreaktion mit Chinonimidechlorid. Auch die Kupplung mit p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid wurde am 2',4'-Dihydroxy-3,5-dimethylchalkon (IV) und am 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethylchalkon (VIII) versucht und ergab eine teilweise Spaltung zum 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol.

Wir danken dem Vorstand des Instituts, Herrn Prof. Dr. E. Ziegler, für wertvolle Anregung und Diskussion.

Experimenteller Teil

1. 4'-Hydroxy-3',5'-dimethyl-chalkon (I)

3,8 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-acetophenon und 2,45 g Benzaldehyd werden in 8 ml Äthanol gelöst und mit 11 ml 60proz. wäbr. KOH versetzt. Nach 24 Stdn. Stehen bei Zimmertemp. gießt man in kalte verd. HCl. Der ausfallende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus 50proz. Essigsäure oder Benzol—Ligroin umkristallisiert. Gebüschelte, gelbliche Nadeln vom Schmp. 129°. Ausb. 3,8 g (66% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 80,92, H 6,40. Gef. C 80,91, H 6,25.

2. *4,4'-Dihydroxy-3',5'-dimethyl-chalkon (II)*

Zur sauren Kondensation wird eine Lösung von 5,3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-acetophenon und 4,0 g 4-Hydroxy-benzaldehyd in 90 ml absol. Alkohol bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Das anfallende, dunkel gefärbte HCl-Addukt wird mit Wasser zersetzt und zur Reinigung aus 70proz. Essigsäure umkristallisiert. Die gelbbraunen Nadeln schmelzen bei 208°. Ausb. 7,2 g (83% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$. Ber. C 76,10, H 6,04. Gef. C 75,95, H 6,03.

3. *2',4-Dihydroxy-3,5-dimethyl-chalkon (IV)*

3,7 g o-Hydroxy-acetophenon und 4,1 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd, gelöst in 40 ml absol. Alkohol, sättigt man unter Eiskühlung mit HCl-Gas und läßt dann noch 1 Stde. bei Zimmertemp. stehen. Die tief dunkelrot gewordene Lösung wird in H_2O gegossen und der Alkohol am warmen Wasserbad abdunsten gelassen. Bei dieser Kondensation fällt ein Harz an, bestehend aus dem Chalkon und dem isomeren 4'-Hydroxy-3',5'-dimethyl-flavanon. Das Isomerengemisch schmilzt bei 158—160°. Durch Lösen in verd. NaOH, Ausfällen mit verd. HCl und Umkristallisieren aus Äthanol bekommt man das reine Chalkon in gelben, rhombischen Plättchen vom Schmp. 181—183° (Kofler). Ausb. 2,9 g (37% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$. Ber. C 76,10, H 6,04. Gef. C 76,14, H 6,10.

4'-Hydroxy-3',5'-dimethyl-flavanon

Das Chalkon III wird mit HCl isomerisiert⁶, und durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das etwas schwerer lösliche Flavanon in Form weißer Nadeln vom Schmp. 174° (Kofler).

4. *4-Hydroxy-3,5-dimethyl-chalkon (V)*

Man löst 2,4 g Acetophenon und 3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd in 60 ml absol. Äthanol und kondensiert, wie unter 2. beschrieben. Gelbe Nadeln aus 80proz. Essigsäure vom Schmp. 130°. Ausb. 3 g (60% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_2$. Ber. C 80,92, H 6,40. Gef. C 80,76, H 6,31.

5. *4,4'-Dihydroxy-3,5-dimethyl-chalkon (VI)*

3 g 4-Hydroxy-acetophenon und 3,3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd, in 60 ml absol. Alkohol gelöst, werden, wie bei 2. berichtet, mit HCl zur Reaktion gebracht. Aus Alkohol—Wasser kristallisiert das Chalkon in feinen, gelben Nadeln, die bei 235° unter Zers. schmelzen. Ausb. 2,4 g (41% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$. Ber. C 76,10, H 6,04. Gef. C 75,96, H 6,33.

6. *4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethyl-chalkon (VII)*

Die Reaktionsbedingungen zur Kondensation sind die gleichen wie unter 2. beschrieben. 3,2 g 4-Hydroxy-3-methyl-acetophenon und 3,2 g 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd in 70 ml absol. Alkohol ergaben nach dem Um-

⁶ St. von Kostanecki und W. Szabranski, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2634 (1904).

kristallisieren aus Alkohol—Wasser 5,3 g (88% d. Th.) reines Chalkon in gelben Nadeln vom Schmp. 208°.

$C_{18}H_{18}O_3$. Ber. C 76,57, H 6,43. Gef. C 76,58, H 6,41.

7. *4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyl- α,β -dibrom-chalkon (IX)*

Zu einer Suspension von 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyl-chalkon in CCl_4 wird eine Lösung von Br_2 in CCl_4 unter Umschütteln bis zum Bestehen der Bromfarbe zugetropft. Das Bromid wird rasch abgesaugt, mit Petroläther gut gewaschen und an der Luft kurz getrocknet. Die anfangs fast weiße Verbindung verfärbt sich bald rötlich. Gut verschlossen ist sie aber einige Zeit haltbar. Schmp. 157°.

$C_{19}H_{20}O_3Br_2$. Ber. Br 35,04. Gef. Br 34,65.

8. Eine durch Stehen an der feuchten Luft teilweise hydrolysierte Verbindung IX ergab 25,46% Br (X).