

PIYOOSHCHANDRA RATILAL SHAH und NARSINH MULJIBHAI SHAH

Untersuchungen über Chalkone

Kondensation von Chinacetophenon mit Benzaldehyd

Aus dem Department of Chemistry, St. Xavier's College, Ahmedabad-9 (Indien)

(Eingegangen am 8. November 1963)

Die Kondensation von Chinacetophenon mit Benzaldehyd wird in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur und der Natur des Kondensationsmittels untersucht. Die gebildeten Kondensationsprodukte werden durch Derivate sowie spektral charakterisiert.

G. N. VYAS und N. M. SHAH¹⁾ sowie N. B. MULCHANDANI und N. M. SHAH²⁾ setzten erstmals Chinacetophenon in alkalischem Medium mit aromatischen Aldehyden zu Chalkonen um, ohne die freien Hydroxylfunktionen zu schützen. Da sich jedoch das aus Chinacetophenon und Benzaldehyd erhältliche, als 2.5-Dihydroxy-chalkon¹⁾ bezeichnete Produkt nicht zum 6-Hydroxy-flavanon cyclisieren ließ, ist die angegebene Struktur fraglich.

In der vorliegenden Arbeit wird daher die Kondensation von Benzaldehyd mit Chinacetophenon erneut untersucht. Kondensiert man die Komponenten in Anwesenheit von 40-proz. Alkalilauge bei Raumtemperatur, so erhält man neben der roten Verbindung I (15%) eine gelbe Substanz III in 40-proz. Ausbeute. In Kohlendioxidatmosphäre führt die Umsetzung zum gleichen Ergebnis. Läßt man Benzaldehyd und Chinacetophenon bei 0–5° reagieren, so steigt die Ausbeute an I auf 35%, und an Stelle von III bildet sich farbloses II in 20-proz. Ausbeute. Mit Phosphoroxychlorid als Kondensationsmittel bei Raumtemperatur wurden ebenfalls I und III sowie bei 0–5° I und II erhalten.

Der Verbindung I ordnen wir aus folgenden Gründen die Struktur eines 2'.5'-Dihydroxy-chalkons zu:

1. Die rote Substanz löst sich in Alkalilauge mit violetter Farbe.
2. Mit äthanol. Eisen(III)-chloridlösung entsteht eine braune, mit konz. Schwefelsäure eine rote Färbung.
3. Die Verbindung liefert ein Acetoxy-, Benzoyloxy- sowie ein Methoxy-Derivat. Die Benzoyloxy-Verbindung ist mit dem aus 2.5-Dibenzoyloxy-acetophenon, Benzaldehyd und trockenem Chlorwasserstoff in Essigester erhältlichen 2'.5'-Dibenzoyloxy-chalkon identisch.
4. Mit 10-proz. äthanol. Salzsäure erfolgt Ringschluß zum 6-Hydroxy-flavanon, dessen Eigenschaften mit denen der Verbindung II übereinstimmen. Die Konstitution von II wird darüber hinaus durch die rote Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure und die Löslichkeit in Alkalilauge gestützt. Die Enolprobe mit FeCl_3 fällt negativ aus.

¹⁾ J. Indian chem. Soc. 26, 273 [1949].

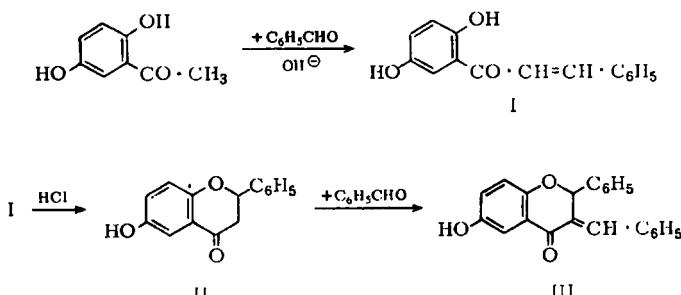
²⁾ Chem. Ber. 93, 1918 [1960].

Ferner lassen sich von II ein Acetoxy-, Benzyloxy- und Methoxy-Derivat herstellen. Der Schmelzpunkt von letzterem stimmt mit der Literaturangabe³⁾ überein.

Als 6-Hydroxy-3-benzyliden-flavanon erweist sich die gelbe Verbindung III auf Grund folgender Reaktionen:

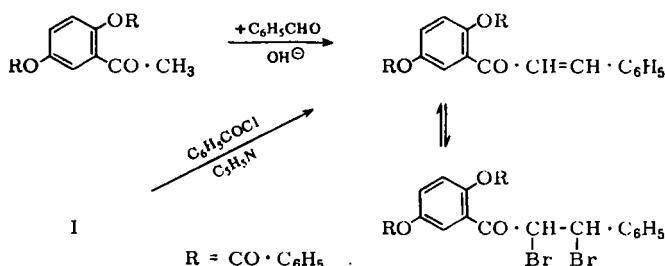
1. Die Substanz löst sich in Lauge, zeigt eine negative Enolreaktion und gibt mit konz. Schwefelsäure eine rote Färbung.
2. Sie läßt sich in das Acetoxy- bzw. Benzyloxy-Derivat überführen.
3. Die Synthese gelingt durch Kondensation von 6-Hydroxy-flavanon mit Benzaldehyd in Gegenwart von Natriumäthylat.

Aus Chinacetophenon und Benzaldehyd bildet sich III nach folgendem Schema:



KONDENSATION VON 2,5-DIBENZOLOYLOXY-ACETOPHENON MIT BENZALDEHYD

Da die freien Hydroxylgruppen des Chinacetophenons dessen Kondensation mit Benzaldehyd offensichtlich komplizierteren, sollte die Verwendung von 2,5-Dibenzoyloxy-acetophenon den Reaktionsverlauf übersichtlicher gestalten. Es zeigt sich jedoch, daß die Benzoylgruppen in alkalischerem Medium abgespalten werden, denn bei Raumtemperatur erhält man wieder I und III, bei 0–5° I und II.



Dagegen isolierte G. N. VYAS⁴⁾ bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit 2,5-Dibenzoyloxy-acetophenon und trockenem Chlorwasserstoff in Essigester 6-Benzoyloxy-flavanon, das durch Entbenzoylierung mit Äthanol. Alkalilauge in 6-Hydroxy-flavanon (II) überging. Bei der Nacharbeitung dieser Kondensationsreaktion erhielten wir jedoch an Stelle von 6-Benzoyloxy-flavanon das aus Äthanol in blaßgelben Nadeln kristallisierende 2',5'-Dibenzoyloxy-chalkon. Die Verbindung ist mit dem aus I er-

³⁾ ST. V. KOSTANECKI und V. LAMPE, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 773 [1904].

⁴⁾ Dissertat. G. N. VYAS, Univ. Bombay 1949.

hältlichen Dibenzoyloxy-Derivat identisch und liefert bei der Umsetzung mit Brom ein Dibromid, das bei der Entbromierung mit Kaliumjodid in Aceton in das ursprüngliche Chalkon übergeht.

Die Autoren danken dem UNTERRICHTSMINISTERIUM der indischen Regierung für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit. Unser Dank gilt auch Herrn Dr. M. A. PATHAK, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren sowie Herrn Rev. HERBERT A. DE SOUZA S. J., Principal St. Xavier's College, Ahmedabad-9, für die Ermöglichung der Arbeit und Herrn Dr. J. P. TRIVEDI für sein Interesse an unseren Untersuchungen. Die C, H-Bestimmungen wurden von Herrn A. BERNHARDT, Mikroanalytisches Laboratorium, Mülheim/Ruhr, durchgeführt. Desgleichen danken wir Herrn Dr. S. M. SETHNA, M. S. Universität Baroda, für seine Hilfe bei den analytischen Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Das benötigte Chinacetophenon wurde nach der Literatur⁵⁾ hergestellt.

1. Kondensation von Chinacetophenon mit Benzaldehyd in alkalischem Medium

a) 2',5'-Dihydroxy-chalkon (I) und 6-Hydroxy-3-benzyliden-flavanon (III): Die Lösung von 3.00 g (1.00 mMol) Chinacetophenon und 2.33 g (1.10 mMol) Benzaldehyd in 50 ccm Äthanol wurde unter Schütteln und Kühlen mit fließendem Wasser mit 20 ccm 40-proz. Kalilauge versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter gelegentlichem Umschütteln 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, in Eiswasser eingegossen und mit Salzsäure angesäuert. Das ausgeschiedene orangegelbe Produkt zeigte nach Waschen mit Wasser, Trocknen und wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol keinen scharfen Schmp. Beim Versetzen des Gemisches mit Benzol/Chloroform (1:1) wurde nichtumgesetztes Chinacetophenon als unlöslicher Anteil zurückgewonnen. Aus dem Filtrat schied sich langsam eine rote Substanz ab, die aus Benzol in roten Nadeln vom Schmp. 170° kristallisierte. Ausb. an I 15%.



Die Mutterlauge lieferte beim Einengen gelbes III. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 215°, Ausb. 40%.



Ließ man Benzaldehyd mit Chinacetophenon nach G. N. VYAS und N. M. SHAH⁴⁾ 7 Tage reagieren, so war aus der pastösen Masse die Verbindung III in kleiner Menge erhältlich.

b) 2',5'-Dihydroxy-chalkon (I) und 6-Hydroxy-flavanon (II) (bei 0–5°): Die eisgekühlte Lösung von 3.00 g (1.00 mMol) Chinacetophenon in 100 ccm Äthanol/20 ccm 40-proz. Kalilauge wurde unter Rühren tropfenweise mit 2.33 g (1.10 mMol) Benzaldehyd in Äthanol versetzt, wobei man die Temperatur 4 Stdn. zwischen 0 und 5° hielt. Nach 4 Tagen bei Raumtemperatur ergab die Aufarbeitung eine halbfeste Masse, die mit Wasser sorgfältig gewaschen, an der Luft getrocknet und in trockenem Chloroform gelöst wurde. Das auskristallisierende blaßgelbe II kam aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 220°. Ausb. 20%.



Aus der Mutterlauge war I in 35-proz. Ausb. erhältlich.

Die obige Kondensationsreaktion wurde in CO₂-Atmosphäre wiederholt, indem man die Luft aus dem Reaktionsgefäß durch Kohlendioxid verdrängte, das Gefäß verschloß und 4 Tage bei Raumtemperatur stehen ließ. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes ergab neben Spuren von I hauptsächlich Verbindung III. Wurde das Reaktionsgefäß während des Einleitens von CO₂ in einem Eisbad gekühlt, so entstanden I und II.

⁵⁾ G. C. AMIN und N. M. SHAH, Org. Syntheses 28, 42 [1948].

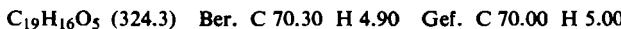
2. *Kondensation von Chinacetophenon mit Benzaldehyd in Anwesenheit von Phosphoroxychlorid*: 3.00 g (1.00 mMol) fein gepulvertes Chinacetophenon, 2.33 g (1.10 mMol) Benzaldehyd und 1.0 ccm POCl_3 ließ man bei Raumtemperatur 3 Tage reagieren. Nach Versetzen mit Eiswasser wurde das ausgeschiedene Produkt mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und wie vorhergehend aufgearbeitet. Es wurden die Verbindungen I und III isoliert. Wurde die Reaktion dagegen bei $0-5^\circ$ durchgeführt, so erhielt man I und II.

3. *Cyclisierung von I zu 6-Hydroxy-flavanon (II)*: 0.50 g I in 50 ccm Äthanol wurden mit 20 ccm 10-proz. *Salzsäure* versetzt; das ausgeschiedene Produkt wurde nach Lösen in überschüss. Äthanol 45 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Abdestillieren des Äthanolüberschusses, Filtrieren der heißen Lösung und Kühlen des Filtrates lieferten farblose Nadeln vom Schmp. 220° . Die Verbindung ist mit II identisch, Misch-Schmp. ohne Depression. Ausb. 55%.

4. *Kondensation von II mit Benzaldehyd zu 6-Hydroxy-3-benzyliden-flavanon (III)*: 2.40 g (1.10 mMol) II und 1.16 g (1.10 mMol) Benzaldehyd in 40 ccm Äthanol wurden mit Natriumäthylat, erhalten aus 0.23 g Natrium und 20 ccm Äthanol, versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen, mit verd. Säure angesäuert und die ausgeschiedene Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Gelbes, nadelförmiges III, Schmp. 215° , Ausb. 47%. Misch-Schmp. mit anderweitig hergestelltem III ohne Depression.

5. Derivate von I

a) *Acetoxy-Verbindung*: 0.50 g I, 3 ccm *Acetanhydrid* und einige Tropfen *Pyridin* wurden 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Eingießen in angesäuertes Eiswasser wurde das dabei ausgefallene Produkt aus Essigsäure umkristallisiert. Farblose, kleine, flache Prismen, Schmp. 108° .



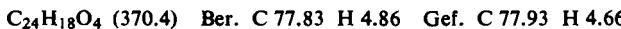
b) *Benzoyloxy-Verbindung*: 0.50 g I wurden mit 0.50 ccm *Benzoylchlorid* und 1.5 ccm *Pyridin* gekocht. Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Äthanol ergab blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $147-148^\circ$. Die Substanz ist mit der nach Versuch 8 b) erhaltenen identisch.

c) *Methoxy-Verbindung*: Das Chalkon I wurde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat/Aceton/*Methyljodid* methyliert. Farblose Nadeln, Schmp. 160° (aus Äthanol).

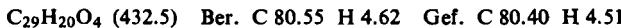


6. Derivate von III

a) *Acetoxy-Verbindung*: Darstellung analog 5a). Aus Äthanol farblose, glänzende Körnchen vom Schmp. 130° .

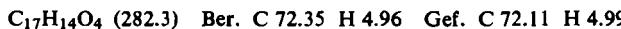


b) *Benzoyloxy-Verbindung*: Analog 5b). Aus Äthanol blaßgelbe Plättchen, Schmp. 125° .

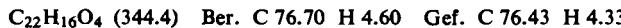


7. Derivate von II

a) *Acetoxy-Verbindung*: Aus Petroläther farblose Plättchen, Schmp. 75° .



b) *Benzoyloxy-Verbindung*: Aus Äthanol blaßgelbe Plättchen vom Schmp. 180° .



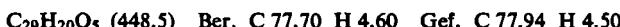
c) *Methoxy-Verbindung*: Farblose Nadeln, Schmp. 143° (aus Äthanol), mit dem in der Literatur³⁾ beschriebenen übereinstimmend.

8. Kondensation von 2,5-Dibenzoyloxy-acetophenon mit Benzaldehyd

a) In alkalischem Medium: 3.00 g (1.00 mMol) 2,5-Dibenzoyloxy-acetophenon und 2.00 g (1.00 mMol) Benzaldehyd in 50 ccm Äthanol wurden mit 20 ccm 40-proz. Kalilauge behandelt. Das Reaktionsgemisch ließ man 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Aufarbeiten ergab I und III. Bei 0—5° lieferte obige Kondensationsreaktion die Verbindungen I und II.

b) In Essigester/Chlorwasserstoff (Bildung von 2',5'-Dibenzoyloxy-chalkon): In die eisgekühlte Lösung von 3.00 g (1.00 mMol) 2,5-Dibenzoyloxy-acetophenon und 2.00 g (1.00 mMol) Benzaldehyd in 40 ccm trockenem Essigester wurde 20 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das rotbraune Reaktionsprodukt lieferte beim Abziehen des Lösungsmittels ein hellgelbes Produkt. Nach Waschen mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser kristallisierte die Substanz aus Äthanol in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 148—149°.

Unlöslich in Alkalilauge, identisch mit der nach 5b) erhaltenen Verbindung.



α, β -Dibrom-2',5'-dibenzoyloxy-chalkon: 0.50 g (0.16 mMol) 2',5'-Dibenzoyloxy-chalkon in 20 ccm Eisessig wurden mit 2 ccm 10-proz. Brom/Eisessig-Lösung versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur gehalten. Das bei der Behandlung mit Eiswasser ausgeschiedene Produkt wurde mit verd. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol farblose, wollige Nadeln vom Schmp. 148°. Misch-Schmp. mit der Ausgangsverbindung auf 120° erniedrigt.



Debromierung: 0.30 g (0.50 mMol) Chalkon-dibromid und 0.30 g (2.00 mMol) Kaliumjodid in 20 ccm Aceton wurden auf dem Wasserbad 3 Stdn. auf 60° erhitzt. Das erhaltene Produkt war mit 2',5'-Dibenzoyloxy-chalkon identisch.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer, Mod. 21, an Nujol-suspensionen aufgenommen.

Verbindung	Frequenzen (cm^{-1})
I	3280 (m), 1630 (m)
II	3200 (m), 1660 (s), 1625 (s)
III	3400 (s), 1665 (s), 1600 (s)

Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-DU-Gerät in 95-proz. Äthanol gemessen.

I: λ_{max} ($\log \epsilon$) 326 (3.88), 405 (3.62), 234 $\text{m}\mu$ (3.75)

II: λ_{max} ($\log \epsilon$) 360 (3.95), 262 $\text{m}\mu$ (3.72)

III: λ_{max} ($\log \epsilon$) 398 (3.73), 312 (3.83), 240 $\text{m}\mu$ (3.99)