

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

89. Jahrg. Nr. 1

S. 1-168

1. Friedrich Cramer und Gert H. Elsehnig: Über Einschlußverbindungen, IX. Mitteil.¹⁾: Die blauen Jodverbindungen der Flavone

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 30. September 1955)

Die Synthesen einiger Methylflavone (2', 3'- und 4'-Methylflavon) und Dimethylflavone (4',5-, 4',6-, 4',8-Dimethyl-flavon) sowie des 7-Chlor-flavons werden beschrieben. Von insgesamt 25 Flavon-derivaten werden blaue Additionsverbindungen mit Jod dargestellt. Bei den Methylflavonen zeigt sich eine Abhängigkeit der Adduktbildung von der Stellung des Substituenten. Es wird gezeigt, daß die in *o*- bzw. *p*-Stellung zum Äthersauerstoff substituierten Methylflavone eine besondere Form der Jodaddukte bilden, sog. „metallische Nadeln“. Bei diesen handelt es sich mit Sicherheit um Kanaleinschlußverbindungen des Flavongitters mit Jod. Für die übrigen blauen Jodverbindungen ist das Vorliegen von Einschlußverbindungen wahrscheinlich.

In früheren Mitteilungen war gezeigt worden, daß die cyclischen Schardinger-Dextrine mit Jod Einschlußverbindungen bilden^{2,3)}. Unter ihnen zeichnet sich das α -Cyclodextrin-Jodaddukt durch seine tiefblaue Farbe aus. Aus spektroskopischen Messungen^{2c)} und röntgenographischen Untersuchungen^{2a)} konnte geschlossen werden, daß in dieser Verbindung das Jod längere Resonanzketten ausbildet.

In diesem Zusammenhange erschien es uns von Interesse, die schon länger bekannten aber bisher seit Barger⁴⁾ nicht mehr systematisch untersuchten Jodaddukte der Flavone im Lichte der neueren Erkenntnisse zu betrachten und besonders den Einfluß von Substituenten am Flavonkern auf die Fähigkeit zur Adduktbildung mit Jod zu studieren. Sowohl vom Grundkörper selbst als auch von zahlreichen Flavon-derivaten war bekannt, daß sie mit Jod blaue, metallisch glänzende „Mischkristalle“ oder tiefschwarze, amorphe Additionsverbindungen ergeben, z. B. zeigt 7,8-Benzo-flavon noch in Verdünnung 1:150000 eine erkennbare Blaufärbung mit Jod⁵⁾.

¹⁾ VIII. Mitteil.: F. Cramer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas, im Druck.

^{2a)} H. v. Dietrich u. F. Cramer, Chem. Ber. 87, 806 [1954]; ^{b)} K. Freudenberg, E. Schäaf, G. Dumper u. Th. Ploetz, Naturwissenschaften 27, 850 [1939]; ^{c)} F. Cramer u. W. Herbst, ebenda 39, 256 [1952].

^{3a)} F. Cramer, Chem. Ber. 84, 855 [1951]; ^{b)} Einschlußverbindungen, Springer-Verlag, Heidelberg 1954.

⁴⁾ G. Barger u. Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 101, 1394 [1912]. G. Barger, Some Applications of Organic Chemistry to Biology and Medicine, Mc. Graw Hill Co., New York N.Y.; J. chem. Soc. [London] 107, 411 [1915].

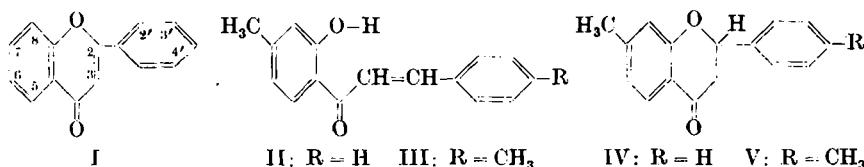
⁵⁾ G. Barger u. W. Starling, J. chem. Soc. [London] 107, 422 [1915].

Um den sterischen Einfluß von Substituenten in verschiedenen Stellungen des Grundgerüstes kennenzulernen, wurden sämtliche möglichen monomethylsubstituierten Flavone dargestellt, darunter die bisher noch nicht bekannten im Seitenkern substituierten. Von Interesse waren auch Flavone mit Substituenten in 8-Stellung, da Baker⁶⁾ gefunden hatte, daß eine Methylgruppe in 8-Stellung die Bildung von Einschlußverbindungen gewisser Flavanderivate verhindert.

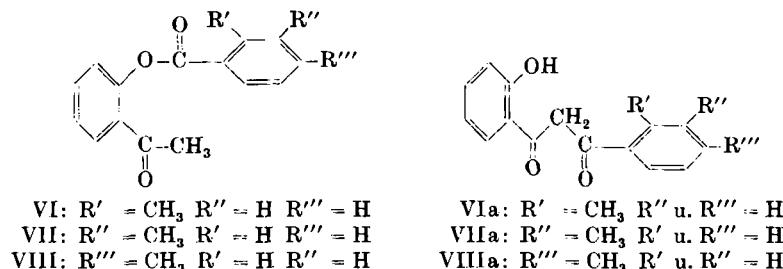
Die zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Flavonsynthesen erwiesen sich in den einzelnen Fällen als verschieden gut brauchbar.

Nach der Methode von A. Löwenbein⁷⁾ wurden das (schon auf anderm Wege⁸⁾ gewonnene) 7-Methyl-flavon und das 4'.7-Dimethyl-flavon dargestellt. 2'- Hydroxy-4'- methyl - chalkon (II) und 4.4'- Dimethyl-2' - hydroxy - chalkon (III) ließen sich mit alkoholischem Alkali in die Flavanone IV und V umlagern, die dann mit Phosphorpentachlorid in Alkohol zu den Flavonen dehydriert wurden.

Allgemeiner anwendbar war die Methode der Baker-Venkataraman-Umlagerung⁹⁾, für die sich Natriumäthylat in Benzol als der beste Katalysator erwies.



Die Acyloxyacetophenone VI, VII, VIII lagerten sich in guter Ausbeute zu den entsprechenden Dibenzoylmethanen VIa, VIIa, VIIIa um, die dann in konz. Schwefelsäure Ringkondensation zu 2'-Methyl-flavon, 3'-Methyl-flavon und 4'-Methyl-flavon eingingen. Auch das bereits bekannte 7,8-Benzo-flavon und 2',3'-Benzo-flavon konnten auf diese Weise in guter Ausbeute erhalten werden.



⁶⁾ W. Baker, R. F. Curtis u. J. F. W. McOmie, J. chem. Soc. [London] 1952, 1774.

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1515 [1924].

³) A. Robertson, R. B. Waters u. E. T. Jones, J. chem. Soc. [London] 1932, 1687.

^{a)} W. Baker, J. chem. Soc. [London] 1933, 1381; ^{b)} D. C. Bhalla, H. S. Mahal u. K. Venkataraman, ebenda 1935, 868; ^{c)} V. V. Virkar u. T. S. Wheeler, ebenda 1939, 1679; ^{d)} V. V. Ullal u. T. S. Wheeler, Current Sci. 7, 280 [1938]; ^{e)} A. T. M. Dunne, J. E. Gowan, J. Keane, B. M. O'Kelly, D. O'Sullivan, M. M. Roche, P. M. Ryan u. T. S. Wheeler, J. chem. Soc. [London] 1950, 1252.

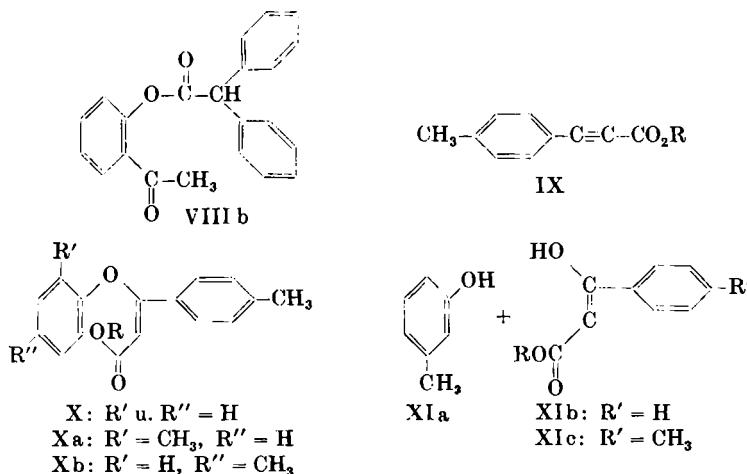
Beim *o*-[Diphenylacetyl-oxy]-acetophenon (VIII b) konnte eine Baker-Venkataraman-Umlagerung nicht erreicht werden.

Auf ähnliche Weise erhielten wir das 7-Chlor-flavon mit Hilfe der Allan-Robinson-Aroylierung aus 4-Chlor-2-hydroxy-acetophenon mit Benzoesäure-anhydrid und Natriumbenzoat bei ca. 180°.

Ein anderer gangbarer Weg zu den Flavonen führt über die Phenylpropiolsäure¹⁰⁾ bzw. die Kresoxyphenylacrylsäuren. Dieses Verfahren diente zur Synthese einer Anzahl bekannter Flavone sowie von 4'-Methyl-flavon, 4'.6-Dimethyl-flavon und 4'.8-Dimethyl-flavon. *p*-Tolyl-propiolsäureester (IX) wurde mit Phenolat zu β -Phenoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäureester (X) umgesetzt, der dann in das Chlorid übergeführt und zum Ring des 4'-Methyl-flavons geschlossen wurde. Analog wurden aus *p*-Tolyl-propiolsäureester mit *p*- und *o*-Kresol 4'.6- und 4'.8-Dimethyl-flavon erhalten.

Die Synthese nach Robertson und Mitarbb.⁸⁾ mit Benzoylessigester (XI b) und *m*-Kresol (XI a) unter Verwendung von Diphenylpentoxoyd als Kondensationsmittel zeigt einen Weg zum 5-Methyl-flavon. Die Ausbeuten betrugen – bezogen auf den Benzoylessigester – 10 %.

Diese Methode wurde auch auf einige andere Flavone angewandt, erwies sich aber nicht immer so günstig wie im Falle des 5-Methyl-flavons, das auf anderen Wegen meist mit dem 7-Methyl-flavon gemeinsam anfällt und durch Kristallisation nicht getrennt werden kann. So wurde auf diese Weise aus dem



p-Toluylessigester und *m*-Kresol das 4'.5-Dimethyl-flavon erhalten, allerdings zusammen mit 4'.7-Dimethyl-flavon. Die beiden Substanzen ließen sich jedoch mit Petroläther trennen. Der Versuch nach dieser Synthese das entsprechende 5-substituierte Methoxy- bzw. Chlorflavon zu erhalten, gelang nicht. Man erhält im ersten Fall ein Gemisch der beiden 5- und 7-methoxy-substituierten Flavone, während im zweiten Fall nur das 7-Chlor-flavon entsteht.

¹⁰⁾ S. Ruhemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 2188 [1913].

Übersicht über die dargestellten Jodaddukte

Verbindung	besprühnt mit:	J ₂		J ₂		J ₂		J ₂		Aussehen der Kristalle		Analyse			Flavon: Jod J·ion [*]
		HCl	LiJ	HCl	LiJ	KJ	CsCl	C	H	J-frei [*]	J-ion [*]				
-flavon ¹¹⁾	1	4	2	3	3	1	blau-schw. Nadeln	40.08	3.20	27.10	14.30	4	7		
3-Methyl ^{9e)}	2	1	2	3	3	4	grün braun amorph	51.18	4.54	24.33	13.60	9	10		
5-Methyl ⁸⁾	1	1	1	1	1	1	violette Nadeln u. Rhomben	39.15	2.29	22.90	19.72	2	3		
6-Methyl ¹⁰⁾	1	2	3	0	2	1	metallische Nadeln	44.75	2.74	26.49	15.51	2	3		
7-Methyl ⁸⁾	1	4	4	1	3	2	rot-viol. Nadeln	45.68	3.04	24.62	17.78	2	3		
8-Methyl ¹⁰⁾	2	2	3	1	3	1	metallische Nadeln	39.41	3.10	31.52	16.29	1	2		
2'-Methyl ^{**)}	1	1	4	1	0	2	grau-schw. Krist.- Pulver	45.78	3.22	26.84	16.68	9	13		
3'-Methyl ^{**)}	2	4	4	3	3	1	grau-schw. Krist.- Pulver	43.54	2.91	26.45	17.83	5	8		
4'-Methyl ^{**)}	2	4	4	3	3	4	grau-schw. Krist.- Pulver	42.83	2.84	26.63	19.18	3	5		
4'-5-Dimethyl ^{**)}	2	3	2	2	3	2	schw. amorphes Pulver	32.60	3.87	42.49	13.07	1	3		
4'-6-Dimethyl ^{**)}	3	3	2	2	3	3	metallische Nadeln	40.94	3.23	32.59	16.11	1	2		
4'-7-Dimethyl ^{**)}	3	3	4	2	3	3	rot-viol. Nadeln	47.94	3.73	26.29	16.09	5	7		
4'-8-Dimethyl ^{**)}	3	4	4	2	4	3	metallische Nadeln	41.47	2.54	20.93	23.45	1	2		

6-Hydroxy- ¹⁰⁾	2	4	4	3	2	3	3	3	blau-schw.	30.72	2.41	43.93	12.99	4	11
7-Hydroxy- ¹²⁾	1	3	1	1	1	1	2	2	schw.-graues Krist.- Pulver	45.33	3.12	28.70	11.12	4	5
8-Hydroxy- ¹⁰⁾	1	1	0	1	1	1	2	2	schw.-grau	—	—	—	—	—	—
6-Methoxy- ¹⁰⁾	2	4	3	3	3	3	3	3	blau-schw. Rhomben	34.53	2.87	39.73	13.73	5	12
7-Methoxy- ¹³⁾	3	4	4	4	3	4	4	4	blau-schw. Krist.- Pulver	33.10	2.52	40.90	10.67	2	5
8-Methoxy- ¹⁰⁾	0	4	2	1	1	1	3	3	kupferfarb. Mikronadeln	36.40	2.68	32.74	15.92	6	13
6-Chlor- ¹⁴⁾	0	1	1	1	2	1	1	1	schw.-bl. Prismen	31.72	2.10	38.61	15.00	2	5
7-Chlor- ^{**)}	2	2	2	3	2	3	2	2	metall.-grün, fein	31.36	1.98	15.42	28.45	2	5
8-Chlor- ¹⁴⁾	1	1	3	2	3	1	1	1	schw.-grüne teilw. amorph. Nadeln	46.53	2.62	17.26	13.24	1	1
5,6-Benzo- ¹⁵⁾	0	2	2	0	0	0	1	1	braunschw. amorph. Nadeln	43.03	2.01	31.10	15.96	1	2
7,8-Benzo- ¹⁶⁾	4	4	4	4	4	4	4	4	metall. Nadeln	38.99	2.62	39.13	13.23	2	5
2',3'-Benzo- ¹⁷⁾	1	2	3	1	3	2	3	3	braunschw. Mikrokrist.	45.43	2.59	30.41	11.36	5	9

Erläuterungen: 0 = keine Färbung 1 = schwache Färbung 2 = mittelstark 3 = stark 4 = sehr stark

*) Zur Bestimmung dieser Werte siehe Schluß des Versuchsteils
**) eigene Synthese

¹¹⁾ W. Feuerstein u. St. v. Kostanecki, Ber. dtsch. chem. Ges.

31, 1757 [1898].

¹²⁾ J. Allan u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 125, 2192 [1924].

¹³⁾ Erstmalig beschrieben auf anderem Weg von T. Emilewicz u. St. v. Kostanecki, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 312 [1899], aber

anders berechnet. Hier dargestellt durch Methylierung von 7-Hydroxy-flavon mit $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$.

¹⁴⁾ S. Ruhemann, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 920 [1921].

¹⁵⁾ A. Schönberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1798 [1925].

¹⁶⁾ H. S. Mahal u. K. Venkataraman, J. chem. Soc. [London] 1934, 1768.

¹⁷⁾ V.V. Virkavu.R.C.S. Shah, J. Univ. Bombay 11, Pt. 3, 140 [1942].

Um einen Überblick über die blauen Jodverbindungen der so dargestellten Verbindungen zu erhalten, wurde mit einem Sprühtest gearbeitet. Die Flavone wurden hierzu als 0.5-proz. alkoholische Lösungen mit Hilfe von Kapillarröhrchen in etwa jeweils gleicher Menge auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b aufgetragen. Dann wurden jeweils 0.5-proz. Jodlösungen teils allein, teils unter Zusatz gleicher Mengen ca. 1-proz. Lösungen von HCl, HJ, H₂SO₄, LiJ, KJ, LiCl, NH₄Cl und CsCl angesetzt. Durch Besprühen der Flavone konnte so das Verhalten gegenüber Jod und gleichzeitig durch die zugesetzten Elektrolyte der Einfluß von Ionen auf die Jodreaktion untersucht werden. Die Färbung der meisten Flavone zeigte sich erst nach Verdunsten des Lösungsmittels auf dem Papier. Bei einigen Ausnahmen war die Reaktion aber so intensiv, daß sofort beim Besprühen die stark ausgeprägte schwarzblaue Färbung auftrat. Dies konnte in besonderem Maße beim 7.8-Benzo-flavon beobachtet werden. Dieses Verhalten stimmt mit den Angaben von Barger⁵⁾ überein¹⁸⁾.

Die Farben der Jodaddukte liegen zwischen Graubraun bis Tiefschwarz-Violett. Es zeigt sich ein ausgeprägter Einfluß der Substituenten, der allerdings nicht in einen rationellen Zusammenhang gebracht werden kann. Auch der Einfluß der Ionen ist deutlich, besonders günstig für die Farbenentwicklung scheinen H-Ionen zu sein. Hierfür wird später eine Deutung gegeben¹⁹⁾.

Die Ergebnisse sind in der Tafel Seite 4 zusammengefaßt.

Der Einfluß der Ionengröße Li bis Cs wird verständlich, wenn man das Vorliegen von dreidimensionalen Einschlußverbindungen annimmt, in die diese Ionen mit eingebaut werden.

Die meisten der blauen Jodaddukte, die – soweit überhaupt beschrieben – bisher als amorph bezeichnet wurden, konnten kristallisiert erhalten und analysiert werden (Tafel); die Kristalle waren meist tieffarbig und glänzend, die Addukte von 6-Methyl-, 8-Methyl-, 4'.6-Dimethyl-, 4'.8-Dimethyl- und 7.8-Benzo-flavon hatten einen grünen metallischen Glanz. Diese Addukte waren besonders stabil und zeigten auch im Röntgenogramm eindimensionale Schichtlinien²⁰⁾, die für das Vorliegen von längeren Jodketten beweisend sind^{1, 2a, 3)}. Dies bestätigt unsere bisherigen Auffassungen über das Vorliegen von resonanzstabilisierten Poly-Jod-Ketten in derartigen Einschlußverbindungen. Bei den zuletzt genannten Flavonen ist offenbar das Einschlußgitter besonders stabil und gut ausgebildet; die Resonanzeinheiten sind daher besonders lang und röntgenographisch gut nachweisbar und die Farbe entsprechend tief^{2c)}.

Das Verhältnis Flavon:Jod ist nicht reproduzierbar. Es treten selbst bei gleichen Konzentrationen der Lösungen Kristalle mit verschiedenem Jodgehalt auf. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen, die wir früher bei α -Dextrin- und Diphenylpyron-Jodaddukten erhalten^{3a)}. Interessant ist die

¹⁸⁾ J. F. Reith, Pharmac. Weekbl. **66**, 1097 [1929]; R. Belcher, Analytica chim. Acta [Amsterdam] **3**, 578 [1949]; W. Rokita, Brauer- u. Hopfen-Ztg. Gambrinus **56**, 346 [1929].

¹⁹⁾ F. Cramer u. H. Windel, Chem Ber. **89**, Heft 2 [1956].

²⁰⁾ Abbildungen der Röntgenogramme in der Dissertation. G. H. Elschnig, Heidelberg 1955.

Tatsache, die zum Beispiel beim 5- und 6-Methyl-flavon beobachtet werden konnte. Bei beiden konnten je nach Kristallisationsgeschwindigkeit, Jod- und Jodidgehalt und Konzentration zwei verschiedene Kristallarten erhalten werden. Beim 6-Methyl-flavon konnte so die metallische Nadelform und daneben auch eine schwarzgrau aussehende rhombische Kristallform erhalten werden. Letztere entstand ebenfalls bei dem 5-Methyl-flavon. Die andere bei diesem auftretende Kristallform war von der metallischen Nadelform des 6-Methyl-flavon im Verhalten sehr verschieden.

Aus den angeführten Ergebnissen kann aber doch eine gewisse Regelmäßigkeit im Verhalten der Flavone abgeleitet werden. An Hand des Aussehens der Jodaddukte und ihres Verhaltens gegenüber Lösungsmitteln ergab sich, daß diejenigen Methylflavone, die in *o*- bzw. *p*-Stellung zum Äthersauerstoff eine Methylgruppe tragen, das sind: das 6-, 8-Methyl-flavon sowie 4'-6- und 4'-8-Dimethyl-flavon, einander auffallend ähnlich sind. Dagegen waren die Flavone als rötlichviolette Nadeln zu erhalten, die in *m*-Stellung zum Äthersauerstoff oder *o*- bzw. *p*-Stellung zur Carbonylgruppe durch eine Methylgruppe substituiert sind. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann bis jetzt allerdings nicht gegeben werden. Es dürfte dies nur mit Hilfe einer vollständigen Röntgenstrukturanalyse möglich sein.

Die Infrarotspektren der Flavon-Jod-Addukte zeigen ein vollständiges Verschwinden der Carbonylbanden. Diese Verhältnisse, die wichtige Aufschlüsse über die Struktur der Addukte ermöglichen, sollen in der folgenden Mitteilung¹⁹⁾ diskutiert werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemie danken wir für eine Sachbeihilfe. Die Badische Anilin- & Soda-fabrik, Ludwigshafen, hat uns zahlreiche Chemikalien überlassen, wofür wir bestens danken.

Beschreibung der Versuche

1. 7-Methyl-flavon

2'-Hydroxy-4'-methyl-chalkon (II): Zu einer Lösung von 10 ccm 2'-Hydroxy-4'-methyl-acetophenon²¹⁾ und 10 ccm Benzaldehyd in 100 ccm Äthanol wurden 20 g kalte 50-proz. Natronlauge gegeben. Die zuerst weiße Fällung ging bei längerem Aufbewahren in eine orangefarbene Masse über, die in viel verd. Salzsäure gelöst wurde. Zunächst trat eine ölige Abscheidung auf, die sich jedoch meist nach einigem Stehenlassen verfestigte. Dann wurde das rohe Chalkon abgesaugt und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 88.5°; Ausb. 10.5 g (65% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_2$ (238.3) Ber. C 80.64 H 5.92 Gef. C 80.37 H 6.02

7-Methyl-flavanon (IV): 5 g 2'-Hydroxy-4'-methyl-chalkon in 15 ccm Äthanol wurden in der Wärme mit 75 ccm 1.5-proz. Natronlauge versetzt. Nach etwa 24 Stdn. hatte sich ein Gemisch von Flavanon und Chalkon ausgeschieden. Dann wurde mit verd. Salzsäure versetzt, das ausgeschiedene Gemisch abgesaugt, wieder in Äthanol gelöst und der Vorgang wiederholt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (Aktivkohle) kristallisierte das 7-Methyl-flavanon in rein weißen Nadeln. Schmp. 76°; Ausb. 1.1 g (20% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_2$ (238.3) Ber. C 80.64 H 5.92 Gef. C 80.84 H 5.97

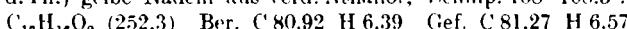
7-Methyl-flavon: Eine Lösung von 1 g 7-Methyl-flavanon in 15 ccm getrocknetem Benzol wurde in kleinen Portionen mit 3.2 g fein zerriebenem Phosphorpentaten-

²¹⁾ K. W. Rosenmund u. W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. 460, 88 [1928].

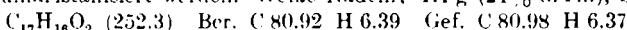
chlorid versetzt. Innerhalb von 15 Min. hatte sich ein tiefgelber Niederschlag ausgeschieden, der aus einem Doppelsalz von PCl_5 mit Flavanon bestand. Dieses wurde scharf abgesaugt und langsam in 30 ccm Äthanol eingetragen und zersetzt. Dann wurde mit viel Wasser verdünnt und das sich nach einiger Zeit ausscheidende 7-Methyl-flavon nach dem Absaugen aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Ausschen und Schmelzpunkt der so erhaltenen gelben, prismatischen Kristalle entsprachen den Literaturangaben⁸⁾. Schmp. 123°; Ausb. 0.7 g (70% d. Th.).

2. 4',7-Dimethyl-flavon

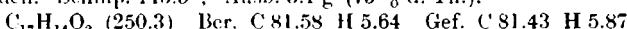
4,4'-Dimethyl-2'-hydroxy-chalkon (III): Eine Lösung von 10 ccm 2-Hydroxy-4-methyl-acetophenon und 10 ccm *p*-Toluylaldehyd in 100 ccm Äthanol wurde mit 20 g 50-proz. Natronlauge versetzt. Nach 12stdg. Aufbewahren an einem warmen Ort erstarrte der ganze Kolbeninhalt. Die Masse wurde dann mit viel verd. Salzsäure zersetzt und die abgeschiedenen gelben Flocken des Chalkons abgesaugt. 10.7 g (64% d.Th.) gelbe Nadeln aus verd. Äthanol; Schmp. 108–108.5°.



4',7-Dimethyl-flavanon (V): In eine warme Lösung von 5 g 4,4'-Dimethyl-2'-hydroxy-chalkon in 25 ccm Äthanol wurden 75 ccm warme 1.5-proz. Natronlauge gegeben. Nach 12stdg. Aufbewahren wurde das Gemisch von Na-Hydroxy-chalkon und Flavanon mit verd. Salzsäure zersetzt, abgesaugt und nochmals wie oben mit verd. Natronlauge behandelt. Nach weiteren 12 Stdn. konnte abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert werden. Weiße Nadeln; 1.4 g (24% d.Th.), Schmp. 108°.

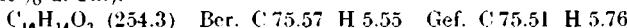


4',7-Dimethyl-flavon: 7 g 4',7-Dimethyl-flavanon in 80 ccm trocknem Benzol wurden langsam mit 23.5 g fein gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt, nach einer Reaktionszeit von 15–20 Min. scharf abgesaugt und der Niederschlag in 150 ccm Äthanol eingetragen, wobei momentane Zersetzung und Dehydrierung eintrat. Nach heftiger Reaktion wurde mit viel Wasser verdünnt und einige Zeit stehengelassen. Die ölige Abscheidung verfestigte sich bald, konnte abgesaugt und aus Äthanol rein weiße Kristalle erhalten werden. Schmp. 143.5°; Ausb. 5.1 g (73% d. Th.).

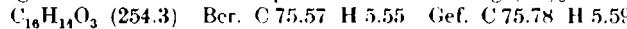


3. 2'-Methyl-flavon

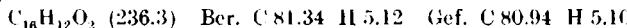
o-[o-Toluyl-oxy]-acetophenon (VI): 43 g o-Toluylsäurechlorid und 38 g o-Hydroxy-acetophenon wurden in 100 ccm Benzol mit 30 ccm Pyridin versetzt, im Trockenschrank bei etwa 40–50° 12 Stdn. gehalten, die dunkelbraun gefärbte Reaktionsmasse mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die organische Schicht wurde gewaschen und mit CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, worauf die Substanz im Eisschrank erstarrte. Weiße Nadeln aus Methanol; Schmp. 54–55°; Ausb. 34 g (49% d. Th.).



2-Hydroxy-2'-methyl-dibenzoylmethan (Vla): 10 g o-[o-Toluyl-oxy]-acetophenon wurden in 200 ccm trocknem Benzol mit 10 g Natriumäthylat versetzt, 20 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, die Lösung nach Erkalten mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert und nach dem Trocknen die Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schwach gelb gefärbte Kristalle. Schmp. 96–97°; Ausb. 4.2 g (42% d. Th.).



2'-Methyl-flavon: 4.2 g von Verbindung VIa wurden in etwa 30 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und bei 30–40° 15 Min. stehengelassen. Dann wurde die Lösung unter mechanischem Rühren in viel Wasser eingetragen, mit Äther extrahiert, die organische Schicht mit verd. Natronlauge zweimal gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Das rohe Flavon konnte nach Vakuumdestillation aus wenig Methanol unter Kühlung mit Kältemischung umkristallisiert werden. Schmp. 47.5°; Ausb. 2.5 g (59% d. Th.).



4. 3'-Methyl-flavon

o-[*m*-Toluyl-oxy]-acetophenon (VII): Zu 9 ccm *o*-Hydroxy-acetophenon in 20 ccm Pyridin wurden langsam 12 ccm *m*-Toluylsäurechlorid getropft und die Reaktionsmischung 12 Stdn. im Trockenschrank auf 45° erwärmt. Danach wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, die äther. Schicht gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Umkristallisieren aus Methanol (Aktivkohle). Schmp. 62.5°; Ausb. 14.5 g (83% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$ (254.3) Ber. C 75.57 H 5.55 Gef. C 75.83 H 5.74

2-Hydroxy-3'-methyl-dibenzoylmethan (VIIa): 3.8 g *o*-[*m*-Toluyl-oxy]-acetophenon in 100 ccm trockenem Benzol wurden unter Erhitzen auf dem Wasserbad mit 3.8 g fein gepulvertem Natriumäthylat gelagert. Nach 20 Min. wurde die Lösung abgekühlt, mit verd. Salzsäure angesäuert, unter Zusatz von Äther extrahiert, gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand erstarrte in der Kälte zu einem krist. Brei, der auf Ton abgepreßt und durch Umkristallisieren aus Äthanol rein erhalten wurde. Die so entstandenen, schwach gelb gefärbten Kristalle ergaben mit *o*-*m*-Toluyl-oxy]-acetophenon den Misch-Schmp. 49°. Schmp. 63°; Ausb. 1.5 g (39.8% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$ (254.3) Ber. C 75.57 H 5.55 Gef. C 75.78 H 5.59

3'-Methyl-flavon: 1.5 g von Verbindung VIIa wurden in 25 ccm Eisessig gelöst, nach Zusatz von 1 ccm konz. Schwefelsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, in 500 ccm Wasser gegossen und ausgeäthert. Der Äther wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und abdestilliert. Nach 12 Stdn. war das Flavon aus dem Rückstand im Eisschrank auskristallisiert und ließ sich aus Ligroin in rein weißen Nadeln erhalten. Schmp. 107°; Ausb. 0.7 g (47% d. Th.).

$C_{16}H_{12}O_2$ (236.3) Ber. C 81.34 H 5.12 Gef. C 81.80 H 5.10

5. 4'-Methyl-flavon

o-[*p*-Toluyl-oxy]-acetophenon (VIII): 71 g *p*-Toluylsäurechlorid und 62 g *o*-Hydroxy-acetophenon wurden in 200 ccm Benzol mit 36 ccm Pyridin versetzt und im Trockenschrank 48 Stdn. auf 40° erwärmt, dann noch etwas Benzol zugesetzt, kurz aufgekocht und scharf abgesaugt. Der Rückstand wurde noch einmal mit heißem Benzol behandelt und beide Filtrate vereinigt. Nach dem Abdampfen des Benzols lieferte der Rückstand aus Methanol weiße Kristalle. Schmp. 101°; Ausb. 86.5 g (65% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$ (254.3) Ber. C 75.57 H 5.55 Gef. C 76.45 H 5.88

2-Hydroxy-4'-methyl-dibenzoylmethan (VIIIa): 36 g *o*-[*p*-Toluyl-oxy]-acetophenon in 400 ccm Benzol wurden mit 36 g Natriumäthylat versetzt und 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten der Lösung wurde mit 500 ccm verd. Salzsäure versetzt, extrahiert und nach dem Trocknen das Benzol abdestilliert. Der Rückstand ergab nach Kristallisation aus Methanol schwach gelbe Nadeln. Schmp. 109–110°; Ausb. 14.8 g (41% d. Th.).

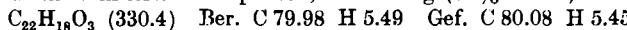
$C_{16}H_{14}O_3$ (254.3) Ber. C 75.57 H 5.55 Gef. C 75.61 H 5.66

4'-Methyl-flavon: 14.8 g von Verbindung VIIa wurden in 100 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und 15 Min. auf etwa 40° gehalten. Dann wurde die Lösung in viel kaltes Wasser eingerührt. Nach einiger Zeit hatte sich das Flavon in Flocken abgeschieden und konnte abgesaugt werden. Kristallisation aus Methanol ergab weiße Nadeln, die mit dem auch auf and're Weise erhaltenen 4'-Methyl-flavon (s. u.) keine Schmelzpunktsdepression aufwiesen. Schmp. 116°; Ausb. 5.5 g (37% d. Th.). Analyse s. u.

6. Versuche zur Synthese des 2-Diphenylmethyl-benzopyrons

o-[Diphenylacetyl-oxy]-acetophenon (VIIIb): Das aus 70 g Diphenylessigsäure mit Thionylechlorid erhaltene rohe Säurechlorid wurde mit 45 g *o*-Hydroxy-acetophenon und 100 ccm Benzol versetzt, unter Zusatz von 27 g Pyridin 6 Stdn. gekocht und die noch heiße Lösung filtriert. Beim Erkalten kristallisierte ein Teil der Substanz aus. Nach dem Absaugen wurde das Filtrat eingeengt, und es erfolgte eine zweite Kri-

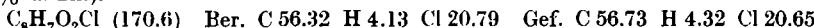
stallisation. Um das Produkt rein zu erhalten, wurde die Verbindung aus Methanol (Aktivkohle) umkristallisiert. Schmp. 103°; Ausb. 73 g (64% d. Th.).



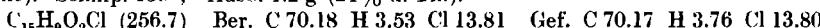
Die Versuche zur Umlagerung des obigen Acyl-acetophenons gelangen weder mit dem Natriumäthylat, noch mit anderen in der Literatur bis jetzt beschriebenen Katalysatoren.

7. 7-Chlor-flavon

4-Chlor-2-hydroxy-acetophenon: 160 g *m*-Chlorphenylacetat wurden mit 180 g AlCl_3 im Ölbad langsam auf 200° erhitzt, bis keine HCl-Entwicklung mehr bemerkbar war. Anfänglich trat hierbei starkes Schäumen auf. Nach Erkalten des Kolbeninhalts wurde das Produkt mit 500 ccm Salzsäure-Wasser (1:4) zersetzt und das sich ausscheidende Acetophenon mit Benzol aufgenommen. Nach Abdampfen des Benzols war die Substanz i. Vak. bei 126°/16 Torr destillierbar. Kristallisation aus Methanol lieferte bei guter Kühlung das reine 4-Chlor-2-hydroxy-acetophenon. Schmp. 26°; Ausb. 108 g (67% d. Th.).



7-Chlor-flavon: 5 g 4-Chlor-2-hydroxy-acetophenon wurden mit 25 g Benzoesäure-anhydrid und 4 g Natriumbenzoat 8 Stdn. auf 200–220° erhitzt, die noch heiße Mischung wurde in eine Porzellanschale gegossen, nach Erkalten zerkleinert, in kochendem Äthanol gelöst und mit 15 g KOH in 30 ccm Wasser das überschüssige Anhydrid versetzt. Nach Abdestillieren des Äthanols und anschließendem Verdünnen des Rückstandes mit viel Wasser schied sich das Flavon aus. Weiße Nadeln (aus Methanol, Aktivkohle). Schmp. 158°; Ausb. 1.2 g (24% d. Th.).

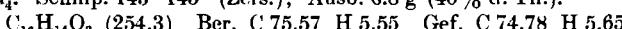


8. 4'-Methyl-flavon

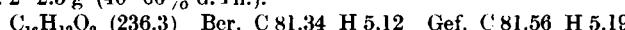
p-Tolyl-propiolsäureester (IX): Die Darstellung der Säure erfolgte in Analogie zu²²⁾ (vergl. a.²³⁾). Veresterung mit Äthanol ergab einen Ester mit $\text{Sdp}_{20} 162\text{--}167^\circ$.

β -Phenoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäureester (X): 4 g fein gestückeltes Natrium wurden in 30 g Phenol gelöst und kurz erwärmt. Nach Beginn des Ausscheidens von Na-Phenolat erfolgte Zugabe von 30 g *p*-Tolyl-propiolsäureester, wobei sich das Phenolat unter dunkelbrauner Verfärbung löste. Nach dem Erkalten wurde mit 150 ccm 20-proz. Schwefelsäure zersetzt und das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen. Die organische Schicht wurde zweimal mit 10-proz. Kalilauge und dann mit Wasser gewaschen, und nach dem Trocknen mit CaCl_2 der Äther verdampft. Der Ester wurde destilliert. $\text{Sdp}_{11} 217\text{--}220^\circ$; Ausb. 21 g (45% d. Th.).

β -Phenoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäure: 20 g des oben angeführten Esters wurden mit alkohol. Kalilauge (4 g KOH + 75 ccm Äthanol) 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad versetzt und nach Erkalten in eine Mischung von 300 ccm Wasser und 20 ccm konz. Schwefelsäure eingegossen. Die zunächst ölige Abscheidung erstarrte nach einigem Stehenlassen. Wiederholte Reinigung durch Kristallisation aus verd. Äthanol und anschließend aus CCl_4 . Schmp. 143–145° (Zers.); Ausb. 6.8 g (40% d. Th.).



4'-Methyl-flavon: Zu einer Lösung von 5 g der vorerwähnten Säure in 50 ccm trocknem Benzol wurden 5 g PCl_5 in kleinen Anteilen hinzugefügt und auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt. Nach Auflösen des PCl_5 wurde unter äußerer Kühlung 11–12 g feingepulvertes AlCl_3 zugesetzt und 30 Min. reagieren gelassen, anschließend auf Eis gegossen und nach einiger Zeit der ausgeschiedene Rückstand abgesaugt. Sowohl die Benzolschicht des Filtrats, wie auch der Rückstand wurden auf Flavon verarbeitet. Kristallisation aus Ligroin gab das 4'-Methyl-flavon in rein weißen Nadeln. Schmp. 116°; Ausb. 2–2.5 g (40–60% d. Th.).



Das Flavon lieferte eine zersetzbare Additionsverbindung mit Benzol, die 25% Benzol enthielt.

²²⁾ Org. Syntheses 12, 60 [1932].

²³⁾ F. G. Baddar, L. S. El-Assal u. N. A. Doss, J. chem. Soc. [London] 1955, 461.

9. 4'-8-Dimethyl-flavon

β -*o*-Kresoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäureester (Xa): 4 g Natrium wurden in 40 g *o*-Kresol solange erwärmt, bis fast das gesamte Natrium reagiert hatte. Zu dem ausgeschiedenen Kristallkuchen wurden 32 g *p*-Tolyl-propiolsäureester gegeben, wobei unter Wärmeentwicklung und gleichzeitiger Verfärbung Reaktion eintrat. Dann wurde wie bei dem entsprechenden Phenoxy-tolyl-acrylsäureester mit 20-proz. Schwefelsäure zersetzt und mit Äther extrahiert, der Rest des Kresols durch mehrmaliges Waschen mit Kalilauge und anschließend mit Wasser entfernt und die getrocknete Ätherlösung destilliert. Sdp.₁₃ 223–228°; Ausb. 25 g (50% d. Th.).

β -*o*-Kresoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäure: 25 g des oben angeführten Esters wurden in 75 ccm Äthanol gelöst, mit 5 g Kaliumhydroxyd versetzt, nach 2stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad die abgekühlte Lösung in 300 ccm 10-proz. Schwefelsäure eingebracht. Die ölige Abscheidung verfestigte sich alsbald. Leicht zersetzbare Substanz, die sowohl beim Umkristallisieren aus Benzol, wie auch aus Äther, keinen reinen Schmelzpunkt gab. Schmp. 129–131° (Zers.); Ausb. 11.8 g (53% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 Gef. C 77.35 H 6.22

4'-8-Dimethyl-flavon: Wie beim 4'-Methyl-flavon wurden 5 g β -*o*-Kresoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäure in 50 ccm Benzol gelöst, mit 4 g PCl_5 in kleinen Anteilen versetzt und nach Auflösen 11–12 g Aluminiumchlorid zugesetzt. Nach 30 Min. wurde das Reaktionsprodukt durch Eingießen in Eis zersetzt, worauf teilweise Ausscheidung eintrat. Durch Absaugen konnte ein Teil des Rohproduktes isoliert werden, während im Filtrat nach Abtrennung der organischen Schicht und Verdampfen des Benzols der restliche Teil des Flavons gewonnen werden konnte. Die vereinigten Rückstände wurden dann gemeinsam aus Ligroin unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, dabei fiel das Flavon in feinen weißen Nadeln an. Schmp. 151–152°; Ausb. 1.9 g (40% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_2$ (250.3) Ber. C 81.58 H 5.64 Gef. C 81.76 H 5.73

10. 4',6-Dimethyl-flavon

β -*p*-Kresoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäureester (Xb): Zu einer Lösung von 50 g *p*-Kresol in 50 ccm Toluol wurden 5.7 g Natrium hinzugefügt und die Mischung solange schwach erwärmt, bis das Natrium fast völlig verschwunden war. Der sich teilweise schon bei der Reaktion abscheidende Kristallkuchen reagierte nach Zugabe von 47 g *p*-Tolyl-propiolsäureester unter Verfärbung. Nach Erkalten der Lösung wurde mit 20-proz. Schwefelsäure zersetzt, mit Äther extrahiert, restliches Kresol durch Waschen mit Kaliumhydroxyd und Wasser entfernt und die Lösung getrocknet und destilliert. Sdp.₂₈ 240–245°; Ausb. 32 g (42% d. Th.).

β -*p*-Kresoxy- β -*p*-tolyl-acrylsäure: 30 g des *p*-Kresoxy-*p*-tolyl-acrylsäureesters wurden mit 7 g Kaliumhydroxyd in 70 ccm Äthanol auf dem siedenden Wasserbad versetzt, nach 2 Stdn. erkalten gelassen und die Lösung mit 300 ccm 10-proz. Schwefelsäure verdünnt. Die erst ölige Ausscheidung erstarrte allmählich und ließ sich gut absaugen. Aus Äthanol-Wasser umkristallisiert, konnte die rein weiße Säure erhalten werden, die ebenfalls, wie die schon erwähnten Phenoxy- bzw. Kresoxy-tolyl-acrylsäuren, unter Zersetzung schmilzt. Schmp. 142.5° (Zers.); Ausb. 16.5 g (61% d. Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 Gef. C 76.09 H 6.11

4',6-Dimethyl-flavon: Je 5 g der oben angeführten Säure wurden in 30 ccm Benzol mit 3.8 g PCl_5 versetzt, nach etwa 10 Min. unter Außenkühlung 11–12 g $AlCl_3$ zugegeben und weitere 20 Min. reagieren gelassen. Anschließend wurde in Eis-Wasser eingebracht und wie vorher auf Flavon verarbeitet. Weiße Nadeln aus verd. Äthanol. Schmp. 149°; Ausb. 2 g (43% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_2$ (250.3) Ber. C 81.58 H 5.64 Gef. C 81.45 H 5.74

11. 4',5-Dimethyl-flavon: 32 ccm *p*-Tolyllessigester (XIc) (nach der Methode für Benzoyl-essigester²⁴) dargestellt) wurden mit 90 ccm *m*-Kresol durch 60 g Diphosphorpentoxid und 30 Min. langes Erhitzen auf 140° kondensiert. Nach Erkalten wurde

²⁴) Org. Syntheses 18, 33 [1938].

mit 2*n* NaOH versetzt und mit Äther extrahiert, dann nochmals mit verd. Natronlauge gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Im Eisschrank erstarrte der Rückstand nach einiger Zeit. Beim Umkristallisieren aus Methanol schied sich ein rein weißes Kristallgemisch aus, das – wie sich später durch Vergleiche ergab – aus 4'.5- und 4'.7-Dimethyl-flavon bestand. In Petroläther (60–80°) löste sich bei Siedehitze im wesentlichen nur das 4'.5-Dimethyl-flavon, das nach Einengen der Lösung und Erkalten in weißen Plättchen erhalten werden konnte. Schmp. 110°; Ausb. 1.5 g (20% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_2$ (250.3) Ber. C 81.58 H 5.64 Gcf. C 82.00 H 5.81

12. 7-Chlor-flavon: Wie bei der Synthese des 4'.5-Dimethyl-flavons wurden 50 g *m*-Chlorphenol und 25 g Benzoylessigester mit 60 g P_2O_5 kondensiert. Die analoge Aufarbeitung ergab nur das 7-Chlor-flavon, welches, aus Methanol umkristallisiert, in weißen Nadeln ausfiel. Schmp. 159°; Ausb. 1.2 g (20% d. Th.).

Im Gemisch mit dem auf anderem Weg erhaltenen 7-Chlor-flavon (s. o.) trat keine Schmelzpunktsdepression auf.

13. Darstellung der Jodverbindungen: Die Kristallisation der Jodaddukte kann für alle Flavone gemeinsam beschrieben werden. Es wurden hierzu 300 mg Flavon in der Wärme in der notwendigen Menge 5-proz. alkohol. Jodlösung gelöst und dann durch langes Stehenlassen zur Kristallisation gebracht. In einzelnen Fällen mußte die Konzentration noch etwas geringer gewählt werden, da sonst ein dicker Schlamm ausfiel, der selbst unter dem Mikroskop keine Kristallbildung zeigte. Ein Zusatz von Jodwasserstoffsäure bei der Kristallisation ist nicht immer erforderlich, da bei Erwärmung der Jodlösung meist Geruch nach Acetaldehyd auftritt, welcher eine Reduktion des Jods zum Jodid anzeigt. Dies konnte auch an Hand von Vergleichsanalysen festgestellt werden, bei welchen in einem Fall das Flavon in Jodlösung allein, im anderen Fall unter Zusatz von etwas Jodwasserstoffsäure zur Kristallisation gebracht wurde. In beiden Fällen war der Jodidgehalt mit 10-proz. Abweichung annähernd gleich. Der Jodgehalt der Addukte wurde einmal nach Carius bestimmt ($J_2 + J^\ominus$), eine andere Probe wurde in wässr. Dioxan gelöst und das freie Jod titriert. Nun lag alles Jod als Jodid vor, welches potentiometrisch titriert wurde. Die so erhaltenen Werte stimmten mit denen nach Carius überein. Die Titration des freien Jods ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da die Titration des freien Jods in Gegenwart mancher Pyronderivate viel zu niedrige Werte liefert¹⁹). Es könnte also sein, daß die Werte für J_{frei} in der Tafel etwas höher und für J^\ominus etwas niedriger sein müßten.

2. Helmut Bredereck, Hans Ulmer und Hans Waldmann: Purin aus Formamid. Methylierung und Bromierung des Purins (Synthesen in der Purinreihe, VII. Mitteil.¹⁾)

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 2. Oktober 1955)

Aus den durch Erhitzen von Formamid im Autoklaven entstehenden Produkten läßt sich in geringer Ausbeute Purin sowie 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amid isolieren. – Die Methylierung des Purins liefert 9-Methyl-purin. Purin gibt mit Bromwasserstoffsäure das Hydrobromid, das mit weiterem Brom eine lockere Additionsverbindung bildet. Auch freies Purin gibt mit Brom eine Additionsverbindung.

Wie früher berichtet, kann man Xanthin aus Harnsäure²⁾, aus 4.5-Diamino-uracil²⁾ und aus den aus Harnsäure leicht zugänglichen Acetaten des Diamino-

¹⁾ VI. Mitteil.: H. Bredereck u. A. Edenhofer, Chem. Ber. 88, 1306 [1955].

²⁾ H. Bredereck, H.-G. von Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950].