

Lösung wurde nach 2 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur  $1/2$  Stde. auf dem Was-  
serbad rückfließend gekocht und wie unter a) behandelt.

Methode II: 0.05 Mol Lävulinsäure, 0.05 Mol Aldehyd, 2 ccm trockenes Piperidin, 6 ccm Eisessig und 40 ccm trockenes Benzol wurden solange (6–8 Stdn.) rückfließend gekocht, bis 90% der bei der Reaktion theoretisch frei werdenden Wassermenge sich in einer Kühlfaße gesammelt hatten. Alsdann wurde gekühlt, Äther zugesetzt, 2 mal mit je 100 ccm verd. Essigsäure, dann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels entfernte man die letzten Spuren Essigsäure im Vakuum-Exsiccator über Natriumhydroxyd, digerierte den Rückstand mit Äther-Petroläther-Gemisch und kristallisierte die abgeschiedene feste Masse aus einem passenden Lösungsmittel um (s. die Tafel).

### 53. Friedrich Cramer und Hermann Windel: Über Einschlußverbindungen, X. Mitteil.<sup>1)</sup>: Die blauen Jodverbindungen der Cumarine und anderer verwandter Verbindungen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 10. Oktober 1955)

*Diese Mitteilung ist meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor K. Freudenberg, zum 70. Geburtstag gewidmet*

Von Cumarin und verschiedenen, z. Tl. neu synthetisierten Cumarinderivaten werden Einschlußverbindungen mit Jod dargestellt. Die erhaltenen Jodaddukte werden röntgenographisch und infrarotspektroskopisch untersucht. Es wird eine Struktur für alle kristallisierten blauen Jodaddukte organischer Verbindungen vorgeschlagen.

K. Freudenberg hat als erster die blaue Jodreaktion der Stärke mit Hilfe eines räumlichen Prinzips erklären können, indem er die Vorstellung entwickelte, daß sich Jod in einen zentralen Kanal innerhalb eines schraubenförmig aufgewickelten Stärkemoleküls einlagert<sup>2)</sup>. Auf ähnliche Weise vermochte Freudenberg damals die Additionsverbindungen der cyclischen Scharfänger-Dextrine zu deuten. Seine Vorstellungen wurden inzwischen weiter ausgebaut<sup>3, 9a, 9c, 9d, 16a, 16b</sup>), insbesondere läßt sich die tiefe blaue Farbe dieser Verbindungen verstehen. Alle bisher untersuchten blauen Jodverbindungen scheinen Kanaleinschlußverbindungen mit Jod zu sein, in denen das Jod eine kettenförmige, längere Resonanzseinheit bildet.

Cumarin und seine Derivate bilden mit Jod blaue Additionsverbindungen<sup>4, 5)</sup>, die offenbar zum gleichen Verbindungstyp gehören wie die in der

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: F. Cramer u. G. H. Elschnig, Chem. Ber. **89**, 1 [1956].

<sup>2)</sup> K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert u. Th. Ploetz, Naturwissenschaften **27**, 850 [1939].

<sup>3)</sup> R. E. Rundle, J. F. Foster u. R. R. Baldwin, J. Amer. chem. Soc. **66**, 2116 [1944]; R. E. Rundle, ebenda **69**, 1769 [1947]; F. Cramer u. W. Herbst, Naturwissenschaften **39**, 256 [1952].

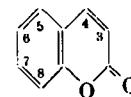
<sup>4)</sup> W. H. Perkin, J. chem. Soc. [London] **9**, 37 [1871]; A. Dox u. W. Gaessler, J. Amer. chem. Soc. **39**, 114 [1917].

<sup>5)</sup> G. Barger u. E. Field, J. chem. Soc. [London] **101**, 1394 [1912]; G. Barger u. W. Starling, ebenda **107**, 411 [1915].

IX. Mitteilung untersuchten Jodverbindungen der Flavone<sup>1)</sup>. Um den Einfluß der Substitution am Cumarinmolekül auf die Einschlußverbindungsbildung mit Jod studieren zu können, wurden Cumarinderivate mit verschiedenen Substituenten hergestellt, insbesondere phenylsubstituierte Cumarine, da bei diesen der große aromatische Rest deutliche Auswirkungen auf die Verbindungsbildung mit Jod zeigen sollte.

### 1. Darstellung der blauen Jodverbindungen

Die benötigten Cumarinderivate wurden nach der neuen Methode von R. Adams<sup>6)</sup> durch Decarboxylierung der entsprechenden Cumarin-3-carbonsäuren mit  $\text{NaHSO}_3$  gewonnen. Auf diese Weise konnten einige neue substituierte Cumarine, nämlich das 6-Phenyl-cumarin, das 5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin sowie das 9-Hydroxy-4,3-naphthopyron dargestellt und die Ausbeute an anderen bereits bekannten Cumarinderivaten wesentlich verbessert werden.



Die Kristallisation der blauen Jodverbindungen wird wesentlich erleichtert, wenn Alkalijodid bzw. -halogenid zugegen ist und mit eingeschlossen wird, jedoch ist es auch möglich, blaue Addukte zu erhalten, wenn man Cumarin, Flavon, Stärke usw. i. Vak. in Gegenwart von Jod aufbewahrt.

Die Jodaddukte des Cumarins sind in der Regel grüne, messingähnlich schimmernde Nadeln von wechselndem Jodgehalt<sup>7,8)</sup>.

Alle Präparate schmelzen trotz verschiedener Zusammensetzung bei  $88^\circ$  (Cumarin bei  $71^\circ$ ), sind also energieärmer als das reine Cumarin. An der Luft bei Zimmertemperatur sind die Verbindungen völlig stabil, verlieren aber Jod, wenn sie an der Luft ausgebreitet und erwärmt werden. Dabei bekommen sie eine hellere Farbe. Im geschlossenen Gefäß sind die Addukte unbegrenzt haltbar, gegen Lösungsmittel sind sie dagegen sehr empfindlich, Wasser zerstört sie in Cumarin und Jod. Die üblichen organischen Lösungsmittel nehmen Cumarin und Jod auf und Kaliumjodid bleibt ungelöst.

Reduktion zum Dihydrocumarin verhindert eine Jodaddition<sup>5,7)</sup>, auch bei aufgespaltenem Lactonring tritt keine Jodaufnahme ein. Der intakte  $\alpha$ -Pyronring ist also eine wesentliche Bedingung für die Aufnahme von Jod.

Eine Substitution des Pyronkernes durch eine Methylgruppe in 3- oder 4-Stellung hindert die Aufnahme von Jod nicht, da Simonis<sup>7)</sup> entsprechende Verbindungen erhalten konnte (s. Tafel 1). Dagegen ist das 3-Phenyl-cumarin nicht in der Lage, mit Jod zu kristallisieren. Benzocumarine scheinen in der Regel besonders stark zur Bildung blauer Jodverbindungen zu neigen, ähnlich wie die Benzoflavone. Die Ergebnisse zeigt die Tafel; die Verbindungen wurden durch Versetzen der alkoholischen Lösungen der Substanzen in der Wärme mit Jod und Kaliumjodid und langsames Abkühlen gewonnen.

<sup>6)</sup> R. Adams u. J. Mathieu, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2120 [1948]; R. Adams u. Th. E. Bockstahler, ebenda **74**, 5348 [1952].

<sup>7)</sup> H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1137 [1917].

<sup>8)</sup> G. Th. Morgan u. F. M. Micklethwait, J. chem. Soc. [London] **89**, 863 [1908].

## Übersicht über die dargestellten Jodaddukte

Cumarin*)	Schmp. reiner Stoff	Schmp. Jodverb.	C- Gehalt %	Jod- Gehalt %	Cumarin: Jod	Aussehen	ein- dimensio- nale Schicht- linien
Cumarin <sup>7)</sup> .....	71°	88°	37.56	45.3	1:1	dunkel- grüne Nadeln	+
6-Phenyl- .....	118°	116°	49.91	32.8	1:1	messing- ähnliche Nadeln	+
4-Phenyl- .....		74°	43.69	41.9	2:3	bläulich- grüne Nadeln	+
3-Phenyl- .....		keine Jodverbindung					
3.4-Benzo- .....		147-153°	53.23	29.3	3:2	grüne Nadeln	+
5.6-Benzo- .....	117°	160-163°	48.91	37.0	1:1	grüne Nadeln	+
6.7-Benzo- .....	164°	137-140°	37.3	50.75	3:5	dunkle Nadeln	-
7.8-Benzo- .....	142°	147°	40.7	44.4	3:4	feine Nadeln	-
7-Hydroxy- .....	226°	223°	30.4	47.65	3:4	rotbraune Nadeln	-
6-Hydroxy- .....		keine Jodverbindung					
7.8-Dihydroxy- .....	256°	228°	26.6	39.5	1:1	violette Kristalle	-
5.6-Benzo-8-hydroxy- .....	233°	170°	35.2	46.0	2:3	lange, dunkle Nadeln	-
9-Hydroxy-4.3-β- naphthopyron..		keine Jodverbindung					
3-Methyl- <sup>7)</sup> .....	91°	100°			1:1	hellgrüne Nadeln	-
4.7-Dimethyl- <sup>7)</sup> ...	132°	115°			1:1	dunkel- grüne Nadeln	-
2-Methyl-6.7-benzochromon**) .....						schwarz- violette Kristalle	
2-Methyl-7.8-benzochromon**) .....						dunkel- blaue Kristalle	

\*) Zur Darstellung der Cumarine siehe Versuchsteil.

\*\*) Für die Überlassung dieser Substanzen sei Herrn Professor H. Schmid, Zürich,  
aufs herzlichste gedankt.

## 2. Röntgenographische Untersuchungen

Der Beweis für das Vorliegen von Jodketten in Einschlußkanälen kann durch das Auftreten eindimensionaler Schichtlinien erbracht werden<sup>9)</sup>. Cumarin·KJ·J<sub>n</sub> sowie alle Jodverbindungen des Cumarins, in denen K durch Li, Na, Rb oder Cs ersetzt ist, zeigen eindimensionale Schichtlinien\*), dagegen sind die Jodketten in einigen der in der Tafel aufgeführten Cumarinderivate nicht röntgenographisch unmittelbar nachzuweisen. Hier zeigen sich dieselben Verhältnisse wie bei den Flavonen, wo auch nur in einzelnen Fällen eindimensionale Schichtlinien auftraten<sup>1)</sup>. Diese Schichtlinien sind auch nur dann zu erwarten, wenn die Jodkette in ihrer Längsachse frei verschiebbar in das Gitter des Gastmoleküls eingelagert wird. Die Jodkette kann aber nur dann frei verschiebbar sein, wenn nur geringe Nebenvalenzkräfte zwischen Jod und Gitter vorhanden sind. Wie weiter unten gezeigt wird, sind diese Kräfte jedoch recht beträchtlich.

In diesem Zusammenhang wurden noch eine Anzahl weiterer blauer Jodverbindungen auf eindimensionale Schichtlinien untersucht. Außer den bereits genannten Flavon-<sup>1)</sup> und Cumarinderivaten treten Jodschichtlinien, die einem J—J-Abstand von 3.06 Å entsprechen, auf bei

(Barbitursäure), <sub>7</sub> ·(KJ) <sub>2</sub> ·J <sub>5</sub> <sup>10)</sup>	Benzamid·J <sub>n</sub> <sup>9d)</sup>
(Benzonitril) <sub>2</sub> ·KJ·J <sub>2</sub> <sup>11)</sup>	Cinchonidin-Herapathit <sup>9d)</sup>
α-Cyclodextrin·J <sub>n</sub> <sup>9a)</sup>	Piperin·J <sub>n</sub> <sup>9d)</sup>
2,6-Diphenyl-pyron·J <sub>n</sub> <sup>9a)</sup>	

Dagegen zeigen die folgenden keine derartigen Schichtlinien:

(Barbitursäure) <sub>2</sub> ·(KJ) <sub>2</sub> ·J <sub>5</sub> <sup>10)</sup>	(Phenylessigsäure-anhydrid) <sub>6</sub> ·(KJ) <sub>8</sub> ·J <sub>15</sub> <sup>12)</sup>
(Diäthylbarbitursäure) <sub>2</sub> ·(KJ) <sub>2</sub> ·J <sub>4</sub> <sup>10)</sup>	(Benzophenon) <sub>9</sub> ·(KJ) <sub>2</sub> ·J <sub>7</sub> ·CHCl <sub>3</sub> <sup>12)</sup>
(Phthalsäure-anhydrid) <sub>2</sub> ·(KJ) <sub>2</sub> ·J <sub>4</sub> <sup>12)</sup>	

ebenso wie die Jodverbindungen von Codein, Papaverin, Narcotin, Cinchonin, Chinin, Brucin, Atropin, Berberin, Theobromin, Pyridin und Chinolin.

Eine interessante Zwischenstellung nimmt die Benzonitrilverbindung ein: Die kontinuierlichen Schichtlinien sind symmetrisch verschieden stark geschwärzt; hier wird also bereits ein Übergang zur dreidimensionalen Ordnung sichtbar<sup>13)</sup>. Man kann also die blauen Jodverbindungen unterteilen in solche mit vom Wirtsgitter relativ unabhängigen Jodketten, und solche, bei denen Jodkette und organische Substanz ein gemeinsames Gitter aufbauen. In beiden Fällen handelt es sich um Einschlußverbindungen.

## 3. Infrarotspektren

Die Wechselwirkung zwischen Wirtsgitter und Gastmolekül kann man im vorliegenden Falle sehr einfach mit Hilfe der Infrarotspektren erfassen. Da

<sup>9)</sup> a) F. Cramer, Chem. Ber. 84, 855 [1951]; b) W. Borchert, Heidelberger Beitr. Mineralog. Petrogr. 3, 124 [1952]; c) H. v. Dietrich u. F. Cramer, Chem. Ber. 87, 806 [1954]; d) C. D. West, J. chem. Physics 15, 689 [1947], 19, 1432 [1951].

<sup>10)</sup> Abbildungen in der Dissertat. H. Windel, Heidelberg 1955.

<sup>11)</sup> A. M. Clover, J. Amer. chem. Soc. 42, 1248 [1920].

<sup>12)</sup> J. H. Martin, J. chem. Soc. [London] 1932, 2640.

<sup>13)</sup> A. M. Clover, J. Amer. chem. Soc. 81, 256 [1904].

<sup>14)</sup> F. Cramer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas, im Druck.

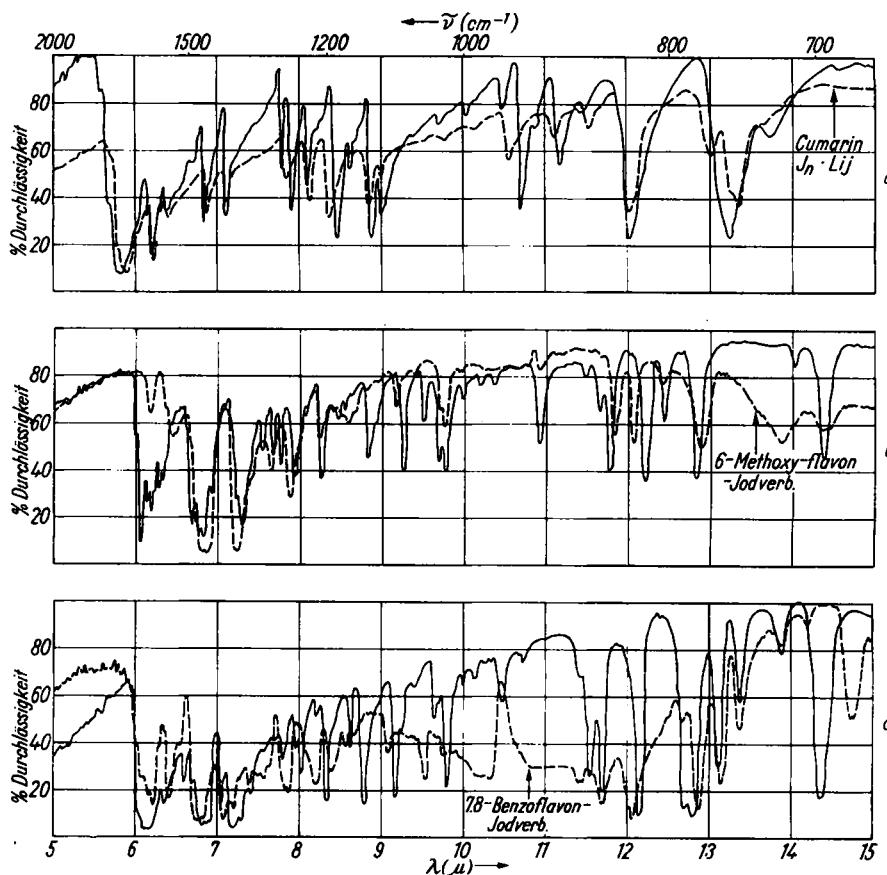


Abbildung 1. Infrarotspektren blauer Jodverbindungen (-----) verglichen mit den Spektren der reinen Stoffe (—); a) in KBr, alle übrigen in Nujol

a) Cumarin

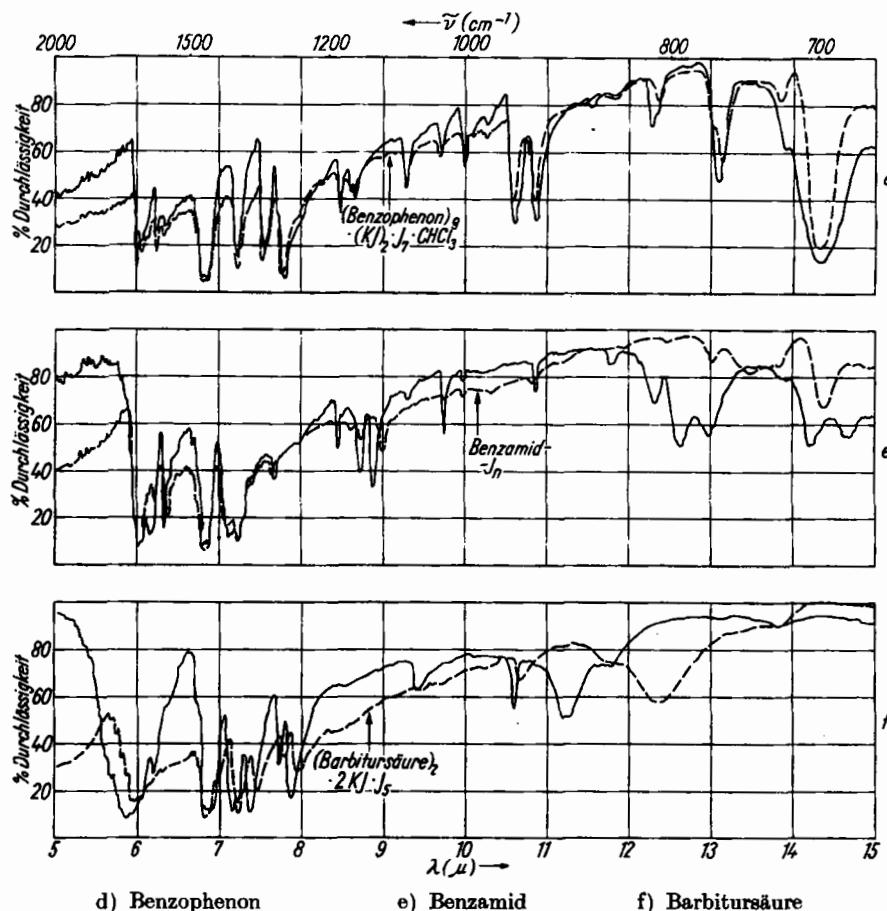
b) 6-Methoxy-flavon

c) 7,8-Benzoflavan

Jod und Jodid in den in Frage kommenden Bereichen nicht absorbieren, werden Veränderungen am Wirtsmolekül sofort sichtbar. Abbild. 1 zeigt die Spektren von 6 Jodaddukten.

Die z. T. außerordentlich starke Verschiebung der Banden beweist eine starke Beteiligung der Elektronensysteme des Cumarins, Flavons usw. an der Bindung des Jod, besonders fällt die starke Verschiebung der Carbonylbanden auf (im Falle des 6-Methoxy-flavons sogar ihr völliges Verschwinden). Ähnliche Effekte sind in Lösungen von Jod in Ketonen und anderen organischen Verbindungen beobachtet worden, mit denen Jod „charge-transfer“-Komplexe bildet<sup>14, 15</sup>.

<sup>14)</sup> a) D. L. Glusker u. H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] 1955, 471; b) D. L. Glusker, H. W. Thompson u. R. S. Mulliken, J. chem. Physics 21, 1407 [1953].



d) Benzophenon

e) Benzamid

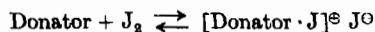
f) Barbitursäure

#### 4. Diskussion der Bindungsverhältnisse

Der Begriff der Einschlußverbindung ist ursprünglich so aufgefaßt worden, daß das Wirtsgitter das Gastmolekül rein räumlich umgibt und festhält<sup>15)</sup>. Es hat sich dann später gezeigt, daß doch zwischen Wirt- und Gastmolekül gewisse Wechselwirkungen statthaben<sup>16)</sup>. Welche Bindungen können nun zwischen Cumarinen, Flavonen, Alkaloiden usw. einerseits und Jod andererseits angenommen werden?

J<sub>2</sub> ist ein besonders leicht polarisierbares Molekül:  $\text{J}^{\delta+} - \text{J}^{\delta-}$

Die Polarisierung der J—J-Bindung findet besonders dann statt, wenn Jod mit Elektronendonator-Molekülen zusammentritt.

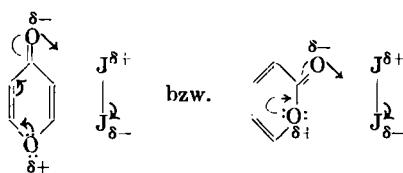


<sup>15)</sup> W. Schlenk jr., Fortschr. chem. Forsch. 2, 92 [1951].

<sup>16)</sup> a) F. Cramer, Chem. Ber. 84, 851 [1951]; 86, 1576, 1582 [1953]; b) Einschlußverbindungen, Springer-Verlag, 1954, S. 87 ff.

Als Donatoren können das  $\pi$ -Elektronensystem des Benzols, Carbonylgruppen, tert. Amine u. a. m. wirken<sup>17)</sup>. Besonders von H. A. Benesi und J. H. Hildebrand<sup>18)</sup> wurden ausführliche spektroskopische Untersuchungen angestellt, aus deren experimentellem Material R. S. Mulliken<sup>14b, 17b, 17c, 19)</sup> den Begriff des Donator-Acceptor-Komplexes (= „charge-transfer“-Komplex) entwickelte, nachdem schon früher von R. B. Woodward<sup>20)</sup> die zwischenmolekulare semipolare Bindung (= „intermolecular semi-polar bond“) und von M. J. S. Dewar<sup>21)</sup> der  $\pi$ -Komplex gefordert worden waren.

Die Verhältnisse liegen nun bei den Cumarinen und Flavonen für eine derartige Komplexbildung besonders günstig. Alle Pyrone können bekanntlich die mesomere Zwitterionenstruktur ausbilden<sup>22)</sup>, die Carbonylgruppe ist also hier ein besonders starker Donator. Darüber hinaus kann die am Äthersauerstoff entstehende positive Ladung das bei der Komplexbildung entstehende Jodanion binden.



Dabei wird zusätzlich zu der bei normalen Donator-Acceptor-Komplexen gewonnenen Energie noch die Aromatisierungsenergie des Pyronsystems gewonnen. Der Ausgleich der positiven Ladung am Pyron-Sauerstoff braucht hierbei nicht unbedingt durch ein  $J^\ominus$  zu erfolgen, welches aus dem gleichen  $J_2$ -Molekül stammt, das negative Ladung von der Carbonylgruppe des betreffenden Pyrons aufgenommen hat; die Assoziation kann auch „intermolekular“ gedacht werden. Auch die anderen oben aufgeführten Verbindungen, die blaue Jodaddukte liefern, sind in hervorragender Weise zur Bildung von „charge-transfer“-Komplexen prädestiniert.

Tatsächlich scheint ein Teil dieser Verbindungen bereits in Lösung mit Jod relativ stabile Verbindungen zu bilden. Dies machte sich bei der Bestimmung des Jodgehaltes der Flavon- und Cumarinderivate störend bemerkbar. Wenn man die Jodverbindungen in 50-proz. wässr. Methanol auflöst und das Jod mit Thiosulfat (Stärke) zu titrieren versucht,

<sup>17)</sup> a) H. A. Benesi u. J. H. Hildebrand, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2703 [1949]; b) R. S. Mulliken, ebenda **72**, 600 [1950], 74, 811 [1952]; c) R. S. Mulliken, J. physic. Chem. **56**, 801 [1952]; d) F. Fairbrother, J. chem. Soc. [London] **1936**, 847, 1948, 1051; G. Kortüm u. H. Wilsky, Z. physik. Chem. **202**, 35 [1953]; G. Kortüm u. W. M. Vogel, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **59**, 16 [1955].

<sup>18)</sup> H. A. Benesi u. J. H. Hildebrand, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2382 [1948], **71**, 2703 [1949], **72**, 2273 [1950].

<sup>19)</sup> a) C. Reid u. R. S. Mulliken, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3869 [1954]; b) R. S. Mulliken, J. chem. Physics **23**, 397 [1955].

<sup>20)</sup> J. Amer. chem. Soc. **64**, 3058 [1942].

<sup>21)</sup> „The Electronic Theory of Org. Chem.“ (Oxford 1949).

<sup>22)</sup> F. Arndt, E. Scholz u. P. Nachtwey, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1903 [1924]. Weitere Literatur: W. Hückel, Theoret. Grundlagen d. Org. Chem., 5. Aufl., Bd. II, S. 371 ff. (Leipzig 1948).

erhält man teilweise viel zu niedrige Werte. Die Jodbestimmung wird nach unserer Erfahrung gestört durch Cumarin, 6-Hydroxy-cumarin, 7-Hydroxy-cumarin, 7,8-Dihydroxy-cumarin, 5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin, die meisten Flavone, Benzonitri<sup>11)</sup>, Chinalin, Antipyrin, Pyramidon, Atropin, Carbazol, Piperin, Narcein, Narcotin und Barbitursäure. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim  $\alpha$ -Cyclodextrin<sup>9a)</sup> kann bei den aufgezählten Verbindungen wohl keine Einschlußverbindung in Lösung vorliegen, erst beim Kristallisieren entsteht das Einschlußgitter. Das Jod läßt sich bei Zugabe eines großen Überschusses an KJ z. Tl. wieder titrieren. Offenbar besteht also in den Lösungen das folgende Gleichgewicht



Die Verhältnisse bedürfen noch der genaueren Klärung.

Die Assoziation des Jods an das Pyronsysten wird auch durch die Infrarotspektren bewiesen. Es bleibt nun nur noch die Frage offen, wie die Geometrie der festen Jodaddukte beschaffen ist. Hierüber kann man sich bestimmte Vorstellungen machen. Aus quantenmechanischen Gründen nimmt Mulliken<sup>10a)</sup> für den Pyridin-J<sub>2</sub>-Komplex die in Abbild. 2 gezeigte Struktur an, die Ebene der J-J-Achse liegt also senkrecht zur Ebene des Pyridinkernes. Wenn man der Tatsache Rechnung trägt, daß flache aromatische Systeme sich im Kristall nach Möglichkeit flach aufeinanderlegen und ferner

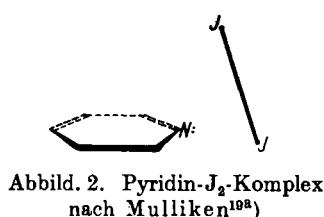
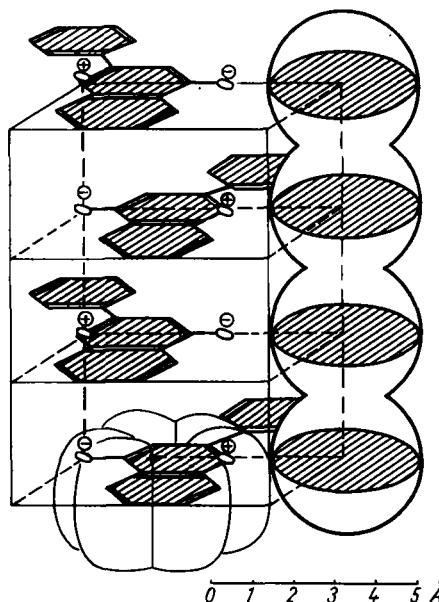


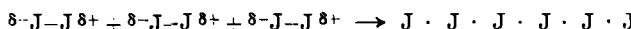
Abbildung 3. Mögliches Bauprinzip der blauen Jodaddukte aromatischer Moleküle. Im untersten Flavonmolekül sind die v. d. Waalsschen Radien des vorderen Benzols miteingezeichnet



berücksichtigt, daß der Abstand der J-Schichtlinien im Röntgenogramm häufig nahe zusammenfällt mit der stärksten Schichtlinie des Wirtsgitters in der C-Achse, so kann man den in Abbild. 3 gezeigten Strukturvorschlag für die Flavon-Polyjod-Verbindung machen. Diese Struktur kann sinngemäß für alle anderen in dieser Arbeit erwähnten Jodaddukte in Betracht

gezogen werden. Die Struktur soll nur ein ungefähres Bauprinzip andeuten, die genauen Verhältnisse müßten durch eine röntgenographische Strukturanalyse geklärt werden. Erst dann wird es auch möglich sein, die Spezifität der Verbindungsbildung zu erklären.

In einer solchen Struktur wäre die Bildung der blauen Jodketten auch dadurch erleichtert, daß die Jodmoleküle, welche durch den Donator-Acceptor-Komplex in Lösung bereits polarisiert sind, sich mit ihren positiven und negativen Enden zusammenlagern.



Das Flavon wirkt also als Hilfssubstanz, die das leicht polarisierbare Jod in Polyjod(id) überführt, während das Jod als Hilfssubstanz für die Ausbildung der aromatischen Struktur im Pyron fungiert. Im ganzen wird das Jod negative Ladung vom Wirtsgitter aufnehmen, womit sich der J-J-Abstand von 3.06 Å qualitativ erklärt<sup>13)</sup>. Das vorgeschlagene Strukturprinzip ist übrigens nicht ohne Analogie; die bekannten Strukturen für *m*-Tolidin-dihydrochlorid<sup>23)</sup> und besonders für Adenin-hydrochlorid<sup>24)</sup> stellen praktisch „Einschlußverbindungen“ dar, in denen die Chlorionen aufgereiht in Kanälen liegen, deren Wände aus flach aufeinandergelegten Tolidin<sup>23)</sup>. bzw. Adenin<sup>24)</sup>. Molekülen bestehen.

Hrn. Dipl.-Chem. H. v. Dietrich sind wir für die Aufnahme und Deutung der Infrarotspektren sehr verbunden.

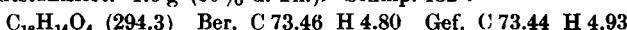
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe, dem Fonds der Chemie für wirkungsvolle finanzielle Zuwendungen.

### Beschreibung der Versuche

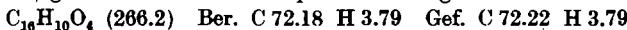
#### 1. 6-Phenyl-cumarin

2-Hydroxy-5-phenyl-benzaldehyd<sup>25)</sup>: Aus 4-Hydroxy-diphenyl in 16% Ausbeute mit der Reimer-Tiemannschen Reaktion; Schmp. 101°.

6-Phenyl-cumarin-carbonsäure-(3)-äthylester: 1.8 g Aldehyd wurden mit 1.6 g Malonester und 3 Tropfen Piperidin auf dem Wasserbad erwärmt. Der Aldehyd löste sich, und nach einigen Minuten fiel eine feste Substanz aus. Nach Zugabe von weiteren 0.8 g Malonester wurde 1½ Stdn. erwärmt. Das erhaltene Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert. 1.6 g (60% d. Th.). Schmp. 152°.



6-Phenyl-cumarin-carbonsäure-(3): 1.4 g des Esters wurden mit 10-proz. methanolischer Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit Salzsäure fiel eine gelbe Substanz aus, die, aus Alkohol umkristallisiert, 1 g (80% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. von 213° ergab.



6-Phenyl-cumarin: Es wurden 5.4 g Säure, 4.5 g NaHSO<sub>3</sub> und 18 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Unter Schäumen ging die Substanz in Lösung, beim Abkühlen fielen weiße Kristalle. Dann wurde mit 8 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und

<sup>23)</sup> F. Fowweather u. A. Hargreaves, Acta crystallogr. [London] 3, 81 [1950].

<sup>24)</sup> J. M. Broomhead, Acta crystallogr. [London] 1, 324 [1948]; W. Cochran, ebenda 4, 81 [1951].

<sup>25)</sup> F. Bell u. J. Kenyon, J. chem. Soc. [London] 1926, 3047.

erwärmte, bis die Lösung ein Öl abschied. Nach Abkühlen wurde in Wasser gegossen. Weiße, feste Substanz, die, aus Alkohol umkristallisiert, 3.2 g (70% d. Th.) wog. Schmp. 118°.

$C_{15}H_{10}O_2$  (222.2) Ber. C 81.06 H 4.54 Gef. C 81.14 H 4.70

## 2. 5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin

2,3-Dihydroxy-naphthaldehyd-(1): 69 g 2,3-Dihydroxy-naphthalin wurden in 400 ccm trockenem Äther gelöst, 52 g  $Zn(CN)_2$  zugegeben und unter Rühren trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 3 Stdn. war die Reaktion beendet. Der Äther wurde abdekantiert, das Ketiminsalz in Wasser gelöst und auf dem Wasserbad erwärmt, bis der Aldehyd sich abschied.

5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin-carbonsäure-(3)-ester: 20 g 2,3-Dihydroxy-naphthaldehyd-(1) wurden mit 24 g Malonester und 25 Tropfen Piperidin im Wärmeschrank auf 110° erhitzt, bis sich in etwa 1/2 Stde. alles gelöst hatte. Nach 6 stdg. Aufbewahren bei 80° wurde das Reaktionsgemisch mit wenig Alkohol ausgekocht und nach Erkalten abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man 16.5 g (55% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 222°.

$C_{16}H_{12}O_5$  (284.3) Ber. C 67.59 H 4.26 Gef. C 67.71 H 4.17

5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin-carbonsäure-(3): 20 g des Esters wurden mit 10-proz. wäßrig-methanol. Kalilauge 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Säure mit verd. Salzsäure gefällt, mit Wasser und dann mit Alkohol gereinigt. Ausb. 7.5 g (40% d. Th.); Schmp. etwa 310° (Zers.).

$C_{14}H_8O_5$  (256.2) Ber. C 65.63 H 3.15 Gef. C 65.77 H 3.39

5,6-Benzo-8-hydroxy-cumarin: 11.2 g obiger Säure, 16 g  $NaHSO_3$  und 60 ccm Wasser wurden auf dem Drahtnetz erwärmt, bis sich die Substanz unter Gasentwicklung gelöst hatte. Dann wurde etwa 50-proz. schwefelsauer gemacht und auf dem Drahtnetz erwärmt, bis sich nichts mehr abschied. Das entstandene Cumarin wurde aus Alkohol umkristallisiert. 6 g leicht gelbliche Nadeln (70% d. Th.). Schmp. 233–235°.

$C_{13}H_8O_3$  (212.2) Ber. C 73.58 H 3.80 Gef. C 73.29 H 3.82

## 3. 9-Hydroxy-4,3-β-naphthopyron

2,7-Dihydroxy-naphthaldehyd-(1): Die Lösung von 26 g 2,7-Dihydroxy-naphthalin und 20 g  $Zn(CN)_2$  in 150 ccm trockenem Äther wurde wie bei 2,3-Dihydroxy-naphthaldehyd-(1) aufgearbeitet. Ausb. 22 g (73% d. Th.) 2,7-Dihydroxy-naphthaldehyd-(1) vom Schmp. 158° (aus wenig Alkohol umkrist.).

9-Hydroxy-4,3-β-naphthopyron-carbonsäure-(2)-äthylester: 32 g Aldehyd wurden mit 40 g Malonester und 35 Tropfen Piperidin erhitzt, bis sich fast alles gelöst hatte. Nach 4 stdg. Aufbewahren bei 80° kristallisierte man die ausgeschiedenen Kristalle aus Alkohol um; Ausb. 38 g (80% d. Th.), Schmp. 233°.

$C_{16}H_{12}O_5$  (284.3) Ber. C 67.59 H 4.26 Gef. C 67.80 H 4.45

9-Hydroxy-4,3-β-naphthopyron-carbonsäure-(2): 10 g Ester wurden 1/2 Stde. mit wäßrig-methanol. Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Säure mit verd. Salzsäure gefällt. Ausb. 8.5 g (95% d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 303° (unter Braunfärbung).

$C_{14}H_8O_5$  (256.2) Ber. C 65.63 H 3.15 Gef. C 65.68 H 3.23

9-Hydroxy-4,3-β-naphthopyron: 10 g Säure, 15 g  $NaHSO_3$  und 60 ccm Wasser wurden im Bombenrohr 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Dann versetzte man mit konz. Schwefelsäure, bis sich eine Substanz abschied, und erwärmt bis die Abscheidung beendet war. Nach Abfiltrieren wurde mit wenig Alkohol in der Wärme digeriert und unter Zusatz von Kohle aus Alkohol umkristallisiert. 4.7 g (60% d. Th.), Schmp. 278°.

$C_{13}H_8O_3$  (212.2) Ber. C 73.58 H 3.80 Gef. C 73.59 H 3.88

## 4. 6-Hydroxy-cumarin<sup>28)</sup>

6-Hydroxy-cumarin-carbonsäure-(3)-äthylester: 2.5 g 2,5-Dihydroxy-benzaldehyd, 4 g Malonester und 5 Tropfen Piperidin wurden bei 110° gelöst. Nach

<sup>28)</sup> Mit geringer Ausbeute auf anderem Weg dargestellt von H. v. Pechmann u. W. Welsh, Ber. dtsc. chem. Ges. 17, 1649 [1884].

kurzer Zeit fiel eine Kristallmasse aus, die aus Alkohol 3.3 g (70% d. Th.) gelbe Plättchen ergab; Schmp. 192°.

$C_{12}H_{10}O_6$  (234.2) Ber. C 61.54 H 4.30 Gef. C 61.73 H 4.34

6-Hydroxy-cumarin-carbonsäure-(3): 3.5 g Ester wurden mit 10-proz. methanol. Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, mit Wasser verdünnt und die Säure mit Salzsäure gefällt: gelbe Kristalle aus Alkohol. 3.6 g (90% d. Th.); Schmp. 280°.

$C_{10}H_8O_6$  (206.2) Ber. C 58.26 H 2.93 Gef. C 58.33 H 2.94

6-Hydroxy-cumarin: 3.5 g Säure und 4.5 g  $NaHSO_3$  lösten sich in 12 ccm Wasser auf dem Wasserbad unter Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen wurden 8 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben und erwärmt, bis sich nichts mehr abschied. 1.5 g (55% d. Th.) aus Alkohol mit Schmp. 250°.

### 5. 7-Hydroxy-cumarin<sup>27)</sup>

2.4-Dihydroxy-benzaldehyd<sup>28)</sup> wurde in der üblichen Weise mit Malonester kondensiert und zur 7-Hydroxy-cumarin-carbonsäure<sup>29)</sup> versetzt. 1.4 g davon wurden mit 1.7 g  $NaHSO_3$  und 6 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, bis keine Gasblasen mehr auftraten. Dann wurde mit 6 ccm konz. Schwefelsäure 10 Min. rückfließend erwärmt, das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und das ausgeschiedene 7-Hydroxy-cumarin durch Sublimation gereinigt. 0.6 g (55% d. Th.); Schmp. 226°.

### 6. 7.8-Dihydroxy-cumarin<sup>27)</sup>

2.3.4-Trihydroxy-benzaldehyd<sup>28)</sup> wurde wie üblich mit Malonester kondensiert<sup>30)</sup> und versetzt. 5 g der Säure wurden mit 6 g  $NaHSO_3$  und 20 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, bis keine Gasblasen mehr auftraten. Nach Zugabe von 20 ccm konz. Schwefelsäure und 10 Min. Erwärmen erhielt man 7.8-Dihydroxy-cumarin, das durch Sublimation gereinigt wurde. 1.8 g (45% d. Th.). Schmp. 256°.

### 7. 5.6-Benzocumarin<sup>31)</sup>

2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1) wurde mit Malonester kondensiert<sup>31)</sup> und der Ester nach l. e.<sup>32)</sup> zur Säure versetzt. 15 g 5.6-Benzocumarin-carbonsäure-(3) wurden mit 16 g  $NaHSO_3$  und 54 ccm Wasser erwärmt, bis kein Gas mehr entstand und alles gelöst war. Dann wurden 54 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben, 1 Stde. rückfließend gekocht, auf gestoßenes Eis gegossen und nach einigen Stchenlassen das ausgeschiedene Produkt mit viel Alkohol warm gelöst; Verunreinigungen wurden mit Wasser als dunkles Öl gefällt, abdekantiert und diese Fällung mit Wasser wiederholt, bis die Lösung hell war und auskristallisierte. Das abgeschiedene Öl, das noch Cumarin enthielt, konnte auf die gleiche Weise weiter gereinigt werden. 10 g (80% d. Th.); Schmp. 117°.

### 8. 6.7-Benzocumarin<sup>31)</sup>

Der zur Darstellung benötigte 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(3) wurde nach Boehm und Profft<sup>31)</sup> aus dem Säurechlorid der 2-Acetoxy-naphthoësäure-(3) dargestellt, das nach K. W. Rosenmund<sup>33)</sup> reduziert wurde. Es erwies sich als zweckmäßig, die Acetylierung der 2-Hydroxy-naphthoësäure-(3) nach<sup>34)</sup> auszuführen. Der 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(3) wurde mit Malonester kondensiert und versetzt. 2.5 g 6.7-Benzocumarin-carbonsäure wurden mit 2.5 g  $NaHSO_3$  und 7 ccm Wasser im Bombenrohr 3 Stdn. auf 150° erwärmt. Dann wurde mit 3 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und

<sup>27)</sup> Mit geringer Ausbeute auf anderem Weg dargestellt von H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 929 [1884].

<sup>28)</sup> R. Adams u. I. Levine, J. Amer. chem. Soc. 45, 2375 [1923].

<sup>29)</sup> Th. Boehm, Arch. Pharmaz. 1938, 490.

<sup>30)</sup> F. Vorsatz, J. prakt. Chem. 145, 265 [1936].

<sup>31)</sup> Auf anderem Wege in 10% Ausbeute dargestellt von Th. Boehm u. E. Profft, Arch. Pharmaz. 1931, 25.

<sup>32)</sup> E. Knoevenagel u. F. Schröter, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4486 [1904].

<sup>33)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 585 [1918].

<sup>34)</sup> R. Lesser, E. Kranepuhl u. G. Gad, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2116 [1925].

1 Stde. erwärmt, anschließend auf Eis gegossen, abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 1.2 g (80% d. Th.) des gesuchten 6,7-Benzocumarins in farblosen Kristallen vom Schmp. 163–164°.

### 9. 7,8-Benzocumarin<sup>35)</sup>

1 g 1-Hydroxy-naphthaldehyd-(2) wurde in einer Mischung von 0.8 g Malonester und 3 Tropfen Piperidin bei 110° gelöst und  $\frac{3}{4}$  Stdn. bei 80° stehengelassen, bis alles fest geworden war. Aus Alkohol erhielt man 1 g 7,8-Benzocumarin-carbonsäure-(3)-äthylester (65% d. Th.), Schmp. 157°.

$C_{16}H_{12}O_4$  (268.3) Ber. C 71.63 H 4.51 Gef. C 71.78 H 4.76

1 g Ester wurde in 15 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und nach Verdünnen mit Wasser mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Man erhielt 0.85 g Säure (95% d. Th.) vom Schmp. 222°.

$C_{14}H_8O_4$  (240.2) Ber. C 70.00 H 3.36 Gef. C 70.12 H 3.59

0.85 g Säure, 1 g  $NaHSO_3$  und 6 g Wasser wurden auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles gelöst und farblos geworden war. Dann wurde mit konz. Schwefelsäure versetzt, bis sich beim Kochen ein Öl abschied, das nach Umkristallisieren aus Alkohol 0.3 g (43% d. Th.) 7,8-Benzocumarin vom Schmp. 142° lieferte.

4-Phenyl-cumarin wurde nach<sup>36)</sup>, 3-Phenyl-cumarin nach<sup>37)</sup> und 3,4-Benzocumarin nach<sup>38)</sup> erhalten.

### 10. Darstellung der Cumarin-Jodverbindungen

0.7 g des Cumarinderivats, 0.3 g Jod und 0.2 g Kaliumjodid wurden in Alkohol gelöst. Durch langsames Abkühlen, besser durch Eindunsten des Alkohols, wurde die Jodverbindung gewonnen. Manchmal kristallisierte nur ein Teil der organischen Substanz mit dem Jod gemeinsam aus. Der Jodgehalt wurde nach Carius bestimmt ( $J_0 + J_2$ ), da eine Titration aus den angeführten Gründen meist nicht möglich war.

### 11. Infrarotaufnahmen

wurden mit einem dem Institut von der Deutschen Forschungsgemeinschaft überlassenen Leitz-Infrarot-Spektrographen aufgenommen.

<sup>35)</sup> Auf anderem Weg in geringerer Ausbeute bereits dargestellt von K. Bartsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 1966 [1903].

<sup>36)</sup> R. Stoermer u. E. Friderici, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 324 [1908].

<sup>37)</sup> W. Borsche u. F. Streitberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 87, 3163 [1904].

<sup>38)</sup> C. Graebe u. P. Schestakow, Liebigs Ann. Chem. 284, 306, 317 [1895]; H. G. Rule u. E. Bretscher, J. chem. Soc. [London] 1927, 925.