

1-stündiges Erwärmen auf 200° unter einem Vakuum von 12 mm in das Imid übergeführt, welches sich durch direkte Destillation im Hochvakuum oder durch Umkristallisation reinigen liess. (Ausbeute 70–80% d. Th.)

0,05 Mol Imid wurde in die Hülse einer *Soxhlet*-Apparatur eingefüllt, in deren Kolben 0,10 Mol LiAlH₄ und 500 cm³ Äther vorgelegt waren. Durch 10–20stündige Extraktion mit Äther wurde das Amid vollständig in die LiAlH₄-Lösung gebracht, in welcher die Reduktion zum Isoindolin¹⁾ stattfand (Ausbeute 60–80%). Nach einer anderen Ausführungsform dieser Reduktionsmethode liess man eine warme Lösung des Imids in Dioxan zur Ätherlösung des LiAlH₄ zutropfen (Ausbeute 20–80%). Zur Aufarbeitung wurde das gekühlte Reaktionsgemisch mit *Seignette*-Salz-Lösung und 10-n. Natronlauge versetzt, aus dem ätherischen Auszug das Reaktionsprodukt auf übliche Weise isoliert und entweder durch Destillation oder durch Umkristallisation der Base (aus Äther-Ligroin) oder des Hydrochlorids (aus Alkohol-Äther) gereinigt.

N-Tetrahydro-furfuryl-isoindolin (Vk): 18,5 g Phtalimid-kalium und 11,5 g Tetrahydro-furfurylchlorid wurden mit 80 cm³ Dimethylformamid unter Rühren 3 Std. am Rückfluss gekocht, dann durch Filtration von den anorganischen Anteilen abgetrennt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach dem Umkristallisieren aus Essigester das N-Tetrahydro-furfuryl-phtalimid mit einem Smp. von 80–81° in 69-proz. Ausbeute. Dieses Imin wurde nach der oben beschriebenen *Soxhlet*-Methode mit LiAlH₄ in 43-proz. Ausbeute reduziert. Das Hydrochlorid wurde in Essigesterlösung hergestellt und aus Alkohol-Äther-Gemisch umkristallisiert.

Zusammenfassung.

Zur pharmakologischen Prüfung auf ihre antifibrillatorischen Eigenschaften wurde eine Reihe von neuen β -Phenyläthylamin-Derivaten hergestellt, wobei sich das N-[β -(3',4'-Methyendioxyphenyl)-äthyl]-N-tetrahydro-furfuryl-methylamin als besonders interessant erwies.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

198. Nachweis der intramolekularen Natur der *Baker-Venkataraman-Umlagerung*²⁾

von H. Schmid und K. Banholzer.

(13. VIII. 54.)

In den letzten Jahren hat die *Baker-Venkataraman-Umlagerung*³⁾⁴⁾ von 2-Acyloxy-acetophenon-Abkömmlingen (A) zu ω -Acyloxy-2-oxy-acetophenon-Derivaten (C) bzw. Flavonen und Chromonen (D) eine vielfache Anwendung gefunden. Diese wahrscheinlich irreversible, durch die verschiedensten, vom Triphenylmethylanion bis zum

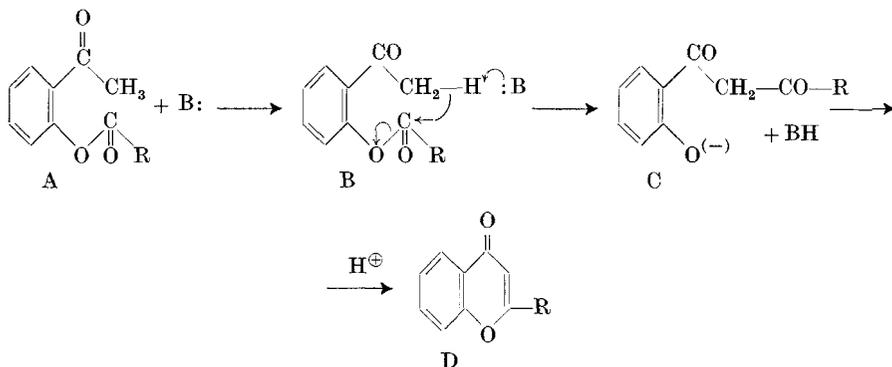
¹⁾ A. Uffer & E. Schlittler, *Helv.* **31**, 1397 (1948).

²⁾ Versuche mit ¹⁴C: 6. Mitteilung.

³⁾ V. Baker, *Soc.* **1933**, 1381; **1934**, 1953.

⁴⁾ H. S. Mahal & K. Venkataraman, *Current Science* **2**, 214 (1933); *Soc.* **1934**, 1767.

Benzoation reichenden Basen katalysierte Umlagerung wird von *Wheeler* und Mitarbeitern¹⁾, die diese Reaktion eingehend studiert haben, als intramolekulare²⁾ *Claisen*-Kondensation aufgefasst; die Umsetzung wird meistens in hydroxyfreien Lösungsmitteln (Benzol, Äther, Dioxan, vor allem Pyridin u. a. m.) ausgeführt und lässt sich wie folgt formulieren:



Wheeler und Mitarbeiter¹⁾ haben ferner festgestellt, dass die Ausbeuten an Diketon bzw. die Umlagerungsgeschwindigkeiten – sofern letztere die Ausbeuten bestimmen – mit zunehmender Basizität des Katalysators ansteigen. Auch die Beobachtungen, dass eine 5-ständige Methoxygruppe die Reaktion erschwert, eine Nitrogruppe im Acylrest sie fördert, stehen mit dem skizzierten Verlauf im Einklang. Inter-molekulare Kondensationsmechanismen sind damit natürlich nicht ausgeschlossen. *Gowan & Wheeler*³⁾ haben deshalb Gemische von 2-p-Nitrobenzoyloxy-acetophenon und 2,4-Dibenzoyloxy-acetophenon bzw. von 2-Benzoyloxy-acetophenon und 2-p-Nitrobenzoyloxy-4-benzoyloxy-acetophenon in Pyridin-Kalilauge umgelagert, die gemischten Diketone cyclisiert und die resultierenden Flavone getrennt. Kreuzprodukte liessen sich nicht nachweisen. Da das Verhältnis der einzelnen Umlagerungsgeschwindigkeiten nicht gemessen worden ist und sich die Reaktionen in einem in Bezug auf den Katalysator teilweise heterogenen System abspielten, könnten sich auch bei inter-molekularer Reaktion Kreuzprodukte in nur so geringer Menge gebildet haben, dass sie sich einem Nachweis entzogen haben, zumal bei der Aufarbeitung der Gemische unvermeidliche Verluste eintreten.

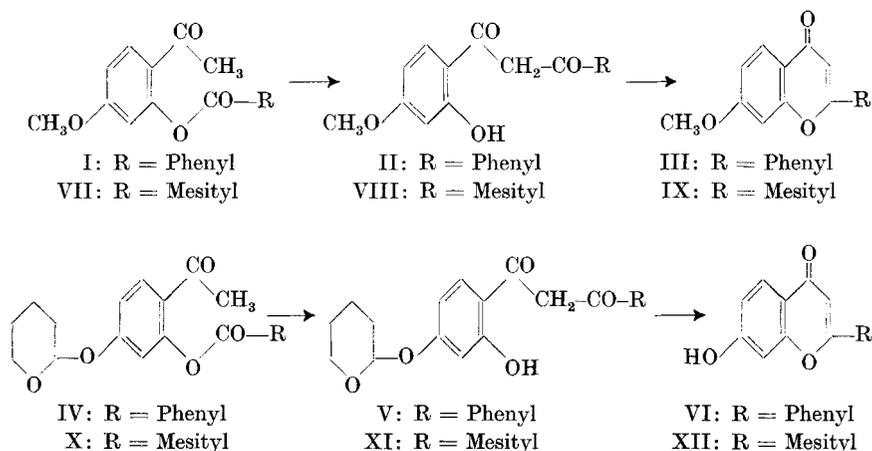
¹⁾ *B. G. Doyle, F. Gogan, J. E. Gowan, J. Keane & T. S. Wheeler*, Proc. Roy. Irish. Acad. **24** (N.S.), 291 (1948); hier finden sich auch weitere Literaturangaben. Vgl. auch *W. D. Ollis & D. Weight*, Soc. **1952**, 3826.

²⁾ Der Ausdruck „intramolekular“ soll hier besagen, dass der COR-Rest in einer bestimmten Molekel C aus der umgelagerten Molekel A und nicht von einer anderen Acyloxyacetophenon-Molekel her stammt.

³⁾ *J. E. Gowan & T. S. Wheeler*, Soc. **1950**, 1925.

Es schien uns daher angezeigt, diese Kreuzversuche mit radioaktiv indizierten Substanzen zu wiederholen, da sich mit dieser Technik noch kleinste Mengen an Kreuzprodukten auffinden lassen (vgl. ¹)). Als Partner wählten wir 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon (I) und 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyran-yloxy-acetophenon (IV), die aus den entsprechenden Resacetophenonäthern und inaktivem bzw. in der Carboxylgruppe radioaktiv markiertem Benzoylchlorid bereitet wurden. Für die Gewinnung der Tetrahydro-pyranyl-äther erwies sich Polyphosphorsäure den bisher empfohlenen Katalysatoren als überlegen. Die grosse Ähnlichkeit der Benzoate I und IV macht wahrscheinlich, dass sich beide Stoffe nach dem gleichen Mechanismus und in vergleichbarer Geschwindigkeit umlagern. Mit Pyridin-Kalilauge bei 80° entstanden daraus in 84–85-proz. Ausbeute die gelben, kristallinen Diketone II und V, welche mit kalter Schwefelsäure die Flavone III und VI gaben, im Falle von V unter gleichzeitiger Abspaltung des Tetrahydro-pyranyl-Restes.

Wir haben uns zunächst überzeugt, dass die säurekatalysierte Cyclisierung der Diketone intramolekular verläuft: aus einem äquimolaren Gemisch von II und radioaktivem V entstand ein Gemisch der beiden Flavone III und VI, das man zuerst durch Behandeln mit kalter 1-proz. Lauge (worin nur VI löslich ist) roh getrennt hat. Die beiden Flavone wurden dann durch Hochvakuumsublimation, Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd und Kristallisation (VI auch als Acetat) aus verschiedenen Lösungsmitteln bis zur konstanten Aktivität gereinigt (vgl. experimenteller Teil). III besass danach nur 0,02% der Radioaktivität von VI. Der Versuch bestätigt zugleich die Wirksamkeit des angewandten Trennverfahrens.



¹) D. H. Smith, J. R. Schwartz & G. W. Wheland, Am. Soc. **74**, 2282 (1952).

²) H. Schmid & K. Schmid, Helv. **35**, 1879 (1952); **36**, 489 (1953).

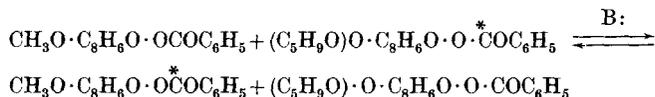
Die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung eines äquimolaren Gemisches der sorgfältig gereinigten Benzoate I und IV, wobei jeweils ein Partner radioaktiv war ($9 \cdot 10^5$ ipm/mM), gab jedoch in eindeutiger Weise Kreuzprodukte. Die Resultate von 3 Versuchen sind nachfolgend zusammengestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1.

	Molare Radioaktivität der Benzoate in % ¹⁾		Molare Radioaktivität der Flavone in %		% - Austausch ³⁾
	I	IV	III	VI ²⁾	
Versuch 1. . .	100	0	93,8	8,5	17,0 ⁴⁾
Versuch 2. . .	0	100	6,3	95,3	12,6
Versuch 3. . .	0	100	6,9	90,5	13,8

Zweifellos sind auch bei den Versuchen von *Gowan & Wheeler* (loc. cit.) in kleiner Menge „Kreuzflavone“ aufgetreten.

Das Auftreten dieser Kreuzprodukte kann auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein: Die als solche zwar intramolekulare Umlagerung ist von einer langsameren, aber mit vergleichbarer Geschwindigkeit ablaufenden basenkatalysierten Umesterung, z. B.:



begleitet oder (und) die Umlagerung ist ein vollständig oder teilweise intermolekularer Prozess.

Eine Klärung brachten Kreuzexperimente mit sterisch gehinderten Mesitylverbindungen, die in gleicher Weise wie die Phenylverbindungen hergestellt wurden. 2,4,6-Trimethylbenzoesäure-carboxyl-¹⁴C gewann man in 74-proz. Ausbeute aus Mesitylmagnesiumbromid und radioaktiver Kohlensäure. Die Trimethylbenzoate VII und X scheinen sich etwas rascher als die Benzoate I und IV umzulagern, was mit der grösseren Säurestärke von 2,4,6-Trimethylbenzoesäure ($\text{pK} = 3,44$)⁵⁾ gegenüber Benzoesäure ($\text{pK} = 4,20$) zusammenhängen dürfte. Die in über 90-proz. Ausbeute entstandenen krist. Diketone VIII und XI liessen sich durch Erwärmen mit Poly-

¹⁾ Die Substanzen wurden nass verbrannt und das resultierende Kohlendioxyd als Bariumcarbonat in „unendlich dicken“ Platten unter einer G.M.-Röhre ausgezählt. Die Aktivität der eingesetzten Benzoate betrug durchschnittlich $9,1 \cdot 10^5$ ipm/mM.

²⁾ Zur Verbrennung gelangten die Acetate.

³⁾ Bei vollständigem (100-proz.) Austausch würden die Flavone 50% der Aktivität der Benzoate besitzen.

⁴⁾ Es ist möglich, dass der stärkere Austausch in Versuch 1 auf partielle Entmethylierung bei der Schwefelsäurecyclisierung des radioaktiven Diketons II zurückzuführen ist.

⁵⁾ *J. F. J. Dippy, S. R. C. Hughes & J. W. Laxton, Soc. 1954, 1470.*

phosphorsäure in guten Ausbeuten zu den Flavonen IX und XII cyclisieren; mit konz. Schwefelsäure trat weitgehende Spaltung ein. Polyphosphorsäure sollte für derartige Cyclisierungen allgemein anwendbar sein.

Bei der Umlagerung eines äquimolaren Gemisches aus inaktivem VII und 2-(2',4',6'-Trimethylbenzoyl-¹⁴C-oxy)-4-tetrahydropyranlyloxy-acetophenon (X), gefolgt von Polyphosphorsäurecyclisierung, resultierte ein 2',4',6'-Trimethyl-7-methoxyflavon (IX), das 0,026 % der Aktivität des gleichzeitig gebildeten 2',4',6'-Trimethyl-7-oxyflavon (XII) zeigte, d. h. praktisch inaktiv war.

In einem weiteren Experiment hat man die Umlagerung eines äquimolaren Gemisches aus radioaktivem Methoxybenzoat I und inaktivem Tetrahydro-pyranyl-benzoat IV bei tieferer Temperatur¹⁾ ausgeführt und die Reaktion nach ca. 20 % Umsatz abgebrochen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Filtration über neutralem Aluminiumoxyd von den Diketonen befreit und aus dem Benzoatgemisch die Tetrahydro-pyranyl-Verbindung IV durch Kristallisation herausgeholt und bis zur Erreichung einer konstanten Aktivität wiederholt aus verschiedenen Lösungsmitteln umgelöst. IV besass dann bereits 0,44 % der Aktivität des radioaktiven Methoxybenzoates I²⁾. In einem gleichzeitig ausgeführten Kontrollversuch hat man dasselbe Benzoatgemisch, wie es zur Umlagerung verwendet wurde, über Aluminiumoxyd filtriert und gleichartig aufgearbeitet. In der Tetrahydro-pyranylverbindung liess sich danach keine Aktivität (< 0,005 %) nachweisen.

Die beiden Versuche zeigen folgendes: 1. Die Mesitylverbindungen, bei denen infolge sterischer Hinderung aussermolekulare Reaktionen irgendwelcher Art an der Carboxylgruppe erschwert sind, gehen sehr glatt eine intramolekulare *Baker-Venkataraman*-Umlagerung ein.

2. Die gemeinsame Umlagerung der Benzoate I und IV ist von einer langsamer verlaufenden Umesterungsreaktion zwischen ihnen begleitet. Daraus kann geschlossen werden, dass die bei der Umlagerung des Benzoatgemisches (I, IV) aufgetretenen Kreuzprodukte, zumindest überwiegend, von umgeesterten Benzoaten herrühren und dass somit – auch im Falle von sterisch nicht gehinderten acylierten 2-Oxy-acetophenonen – die für die basenkatalysierte *Baker-Venkataraman*-Umlagerung wichtige Reaktion intramolekular ist. Zur weiteren Diskussion der Reaktion bedarf es noch kinetischer Analysen.

¹⁾ Bei 80° ist die Umlagerungsgeschwindigkeit zu gross.

²⁾ Ein quantitativer Vergleich mit den in Tab. 1 aufgeführten Werten ist infolge der verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht möglich.

Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass *Wheeler*¹⁾ auch für die durch Erhitzen in Glycerin thermisch bewirkte Umlagerung von Aroyloxy-acetophenon-Derivaten in Flavone einen intramolekularen, quasi-cyclischen Mechanismus zur Diskussion gestellt hat.

Herrn Prof. P. Karrer, der Schweiz. Studienkommission für Atomenergie und dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung möchten wir für die gewährte Hilfe recht herzlich danken.

Experimenteller Teil²⁾.

Resacetophenon-4-methyläther: 26 g gereinigtes Resacetophenon hat man unter Stickstoff in einer Lösung von 7,6 g Natriumhydroxyd in 75 ml Wasser und 50 ml Methanol gelöst. Unter starkem Rühren liess man 26 g Dimethylsulfat zutropfen und erhitzte dann 2 Std. unter Rückfluss. Nun wurde vom Methanol abdestilliert, die erkaltete saure Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschliessend mit 10-proz. Kalilauge erschöpfend ausgezogen. Den Laugeextrakt hat man angesäuert, mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierte ein Öl, das nach einmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser 20,34 g (71,6%) Resacetophenon-4-methyläther vom Smp. 48° lieferte. Smp. nach weiteren Umkristallisationen 49–50°. Diese Vorschrift liefert bessere Ausbeuten als die in der Literatur angegebenen³⁾.

Resacetophenon-4-tetrahydro-pyranyläther: 14,97 g gereinigtes Resacetophenon wurden in 5 Portionen in der zur Lösung eben ausreichenden Menge von reinem Dihydro-pyran (etwa 5–6 ml) gelöst und unter Kühlung mit 1 Tropfen Polyphosphorsäure versetzt⁴⁾. Durch Rühren wurde eine innige Mischung des Katalysators mit der Reaktionsmischung erzielt. Nach dem Stehen über Nacht bei 18° hat man mit Eiswasser verrührt, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung erschöpfend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Dann wurde mit 10-proz. wässriger Natronlauge ausgeschüttelt. Diesen Laugenauszug hat man unter Eiskühlung vorsichtig mit verd. Salzsäure bis pH = 3 versetzt und wieder mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschene ätherische Phase lieferte nach dem Abdampfen ein Öl, das nach einmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 13,39 g (57,6%) des im Titel genannten Äthers vom Smp. 73–76° gab. Nach weiteren Umkristallisationen aus verd. Alkohol lag der Smp. bei 75–77°. Resacetophenon-4-tetrahydro-pyranyläther vom Smp. 76–78° ist schon von *T. A. Geissmann*⁵⁾ hergestellt worden. Es zeigte sich aber, dass bei Verwendung der dort angegebenen Katalysatoren (konz. Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure) häufig weitgehende Verharzung eintrat.

Benzoessäure-Carboxyl ¹⁴C: Das Kohlendioxyd aus 5,885 g Bariumcarbonat, enthaltend 0,37 mC ¹⁴C, wurde bei tiefer Temperatur in einer Hochvakuumapparatur mit der filtrierten ätherischen Lösung von Phenylmagnesiumbromid (10% Überschuss umgesetzt⁶⁾). Die radioaktive Benzoessäure hat man durch Vakuumsublimation und Umlösen aus Äther-Pentan gereinigt. Smp. 121–122°. Ausbeute 3,507 g (92% bezogen auf eingesetztes Bariumcarbonat).

Benzoylchlorid ¹⁴C: 1,0003 g radioaktive und 2,001 g inaktive Benzoessäure wurden zusammen mit 25 ml reinstem Thionylchlorid 2 Std. zum Sieden erwärmt. An-

¹⁾ *A. T. M. Dunne, J. E. Gowan, J. Keane, B. M. O'Kelly, D. O'Sullivan, M. M. Roche, P. M. Ryan & T. S. Wheeler, Soc. 1950, 1252; H. M. Lynch, T. M. O'Toole & T. S. Wheeler, Soc. 1952, 2063.*

²⁾ Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

³⁾ *H. Appel, W. Baker, H. Hagenbach & R. Robinson, Soc. 1937, 738.*

⁴⁾ Hergestellt durch zweistündiges Erhitzen von 11 g sirupöser Phosphorsäure und 16 g Diphosphorpentoxyd auf 100°.

⁵⁾ *Am. Soc. 73, 3514 (1951).*

⁶⁾ Vgl. *W. G. Dauben, J. C. Reid & P. E. Yankwich, Anal. Chem. 19, 828 (1947).*

schliessend wurde im Vakuum bei 30–40° (Bad) abgedampft und noch dreimal mit je 3 ml absolutem Benzol nachverdampft. Ausbeute 3,436 g (99,5%).

2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-methoxy-acetophenon: 4,06 g Resacetophenon-4-methyläther wurden in 20 ml reinem Pyridin gelöst und bei 0° tropfenweise mit 3,436 g Benzoylchlorid ¹⁴C versetzt. Man liess ½ Std. bei 0° und 24 Std. bei 33–35° stehen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand unter Kühlung mit Eiswasser versetzt. Der Ätherauszug dieser Lösung wurde gründlich mit 3-proz. Salzsäure und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach dem Eindampfen des Äthers erhielt man nach Destillation bei 140–150° (Luftbad) und 0,01 mm und Umlösen aus Alkohol-Wasser 5,88 g (88%) Benzoat vom Smp. 48–50°; Smp. nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 51–52°.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270,27) Ber. C 71,10 H 5,22% Gef. C 71,20 H 5,35%

2-Oxy-4-methoxy- ω -benzoyl-acetophenon: 2,484 g 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon hat man in 60 ml reinstem Pyridin gelöst, auf 80° erwärmt und auf einmal mit 2,9 g feinst zerriebenen, trockenem Kaliumhydroxyd versetzt. Unter Wasserausschluss wurde noch 2 Std. bei 80° (Badtemperatur) kräftig gerührt. Es trat alsbald Gelbfärbung und Ausscheidung des Kaliumsalzes des Diketons ein. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum auf etwa ⅓ bis ¼ eingedampft (beim Eindampfen zur Trockene trat teilweise Verharzung ein!) und unter Eiskühlung mit 20-proz. Essigsäure (50% Überschuss) versetzt. Nun wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherschicht gründlich mit 3-proz. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen erhielt man 2,1 g (84%) gelber Kristalle vom Smp. 98–100°. Smp. der aus Äther-Petroläther, Alkohol und Methylenchlorid-Petroläther umgelösten gelben Nadeln 101–102°.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270,27) Ber. C 71,10 H 5,22% Gef. C 70,96 H 5,25%

Schmutzig braungrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-tetrahydro-pyraniloxy-acetophenon: 270,0 mg radioaktive und 540,0 mg inaktive Benzoesäure wurden in das Säurechlorid umgewandelt (777 mg) und dieses mit 1,302 g Resacetophenon-4-tetrahydro-pyraniläther umgesetzt. Die Aufarbeitung wurde, wie beim Methyläther beschrieben, vorgenommen. Das einmal aus Alkohol-Wasser umgelöste farblose Produkt (1,865 g; 99,5%) schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol-Äther bei 111,5–112°. Ein bei derselben Temperatur schmelzendes inaktives Präparat gab die nachfolgende Analyse:

$C_{20}H_{20}O_5$ (340,36) Ber. C 70,57 H 5,92% Gef. C 70,18 H 5,94%

2-Oxy-4-tetrahydro-pyraniloxy- ω -benzoyl-¹⁴C-acetophenon: 925 mg 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyraniloxy-acetophenon in 30 ml Pyridin wurden mit 1,4 g Kaliumhydroxyd wie bei der Methoxyverbindung angegeben, umgesetzt. Die ätherische Lösung wurde bei der Pyranilverbindung nur so oft mit 3-proz. Salzsäure ausgeschüttelt, bis die ablaufende Säure ein pH \sim 3 erreichte. Nach dem Eindampfen des Äthers erhielt man ein gelbes, kristallisierendes Öl (791 mg; 85%; Smp. 98–102°). Smp. der gelben Nadeln nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther, Alkohol und Methylenchlorid-Petroläther 104–106° Schmutzig braungrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

$C_{20}H_{20}O_5$ (340,36) Ber. C 70,57 H 5,92% Gef. C 70,62 H 5,97%

Das radioaktive Präparat schmolz bei derselben Temperatur (Ausbeute 85%).

7-Methoxyflavon aus 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon: 500 mg des Benzoates wurden wie üblich mit 1,017 g Kaliumhydroxyd in 5 ml Pyridin umgelagert und das rohe Diketon durch 4stündiges Stehen in 15 ml konz. Schwefelsäure bei 20° cyclisiert. Anschliessend wurde auf 0 bis –10° gekühlt und auf Eis gegossen. Das ausgefallene Flavon wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und aus Alkohol-Wasser und Äther-Petroläther umgelöst (366,5 mg; 78%). Smp. 111,5–112,5°¹.

$C_{16}H_{12}O_3$ (252,26) Ber. C 76,20 H 4,79% Gef. C 76,10 H 4,73%

¹) T. Emilewicz & St. v. Kostanecki (B. 32, 309 (1899)) finden den Smp. 110–111°

7-Oxyflavon aus 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranloxy-acetophenon: Das aus 617 mg Pyranyläther bereitete rohe Diketon gab nach der Schwefelsäure-Cyclisierung 274 mg (64%) rohes 7-Oxyflavon. Smp. nach dem Umlösen aus Methanol und Essigester 239–240° (unkorrigiert)¹. Durch 2stündiges Erhitzen mit Essigsäureanhydrid erhielt man in fast quantitativer Ausbeute das Acetat, welches nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 129–130° schmolz².

Gemeinsame Cyclisierung von 2-Oxy-4-tetrahydro-pyranloxy- ω -benzoyl-¹⁴C-acetophenon und 2-Oxy-4-methoxy- ω -benzoyl-acetophenon: 270,3 mg inaktives 2-Oxy-4-methoxy- ω -benzoyl-acetophenon (1 mM), 226,8 mg (0,66 mM) inaktives und 113,4 mg (0,33 mM) radioaktives 2-Oxy-4-tetrahydro-pyranloxy- ω -benzoyl-acetophenon wurden gemeinsam in etwa 15 ml eiskalter Schwefelsäure gelöst und die Lösung 4 Std. bei 20° stehengelassen. Nachher wurde die gekühlte Lösung auf viel Eis gegossen und nach längerem Stehen die ausgefallenen Flocken abgesaugt und mit kaltem Wasser und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung nachgewaschen. Der gesamte Niederschlag wurde nun mit 1-proz. Natronlauge so oft homogenisiert, bis eine Probe der jeweils zentrifugierten Lösung beim Ansäuern nur mehr eine schwache Trübung gab. Die vereinigten Laugeauszüge wurden sofort angesäuert und das ausgeschiedene 7-Oxyflavon-2-¹⁴C nach längerem Stehen abgesaugt und aus Methanol (147 mg) und zweimal aus Essigester umgelöst. Dieses Präparat zeigte in „unendlich dicker“ Schicht 7326 \pm 19² ipm. Zur Analyse wurde bei etwa 250° (Luftbadtemperatur) und 0,05 mm sublimiert.

C₁₅H₁₀O₃ (238,23) Ber. C 75,62 H 4,23% Gef. C 75,68 H 4,24%

Das in 1-proz. Lauge unlösliche Produkt wurde nach dem Trocknen bei 180–190° (Luftbadtemperatur) und 0,05 mm destilliert (210 mg) und in benzolischer Lösung an der hundertfachen Menge neutralem, bei 110° getrocknetem Aluminiumoxyd chromatographiert. Das 7-Methoxyflavon liess sich mit Benzol, das 20% Äther enthielt, eluieren; nach erneuter Hochvakuumdestillation hat man mehrmals aus Äther-Petroläther und Chloroform-Petroläther umgelöst. Smp. 111,5–112,5°. Das 7-Methoxyflavon zeigte bei derselben Zählordnung in „unendlich dicker“ Schicht 1,5 \pm 0,8 ipm, d. s. 0,021 \pm 0,016%³ der Aktivität des 7-Oxyflavons. Die säurekatalysierte Cyclisierung von 2-Oxydibenzoylmethan und seinen Derivaten verläuft daher intramolekular.

Gemeinsame Baker-Venkataraman-Umlagerungen von 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranloxy-acetophenon und 2-Benzoyloxy-4-methoxyacetophenon: *Versuch I*: Eine Lösung von 1,2155 g (4,5 mM) 2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-methoxyacetophenon und von 1,5307 g (4,5 mM) 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranloxy-acetophenon in 60 ml Pyridin wurde mit 3,79 g Kaliumhydroxyd 2 Std. bei 80° umgelagert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das rohe, ölige Diketongemisch mit 20 ml konz. Schwefelsäure cyclisiert und das Flavongemisch, wie vorher beschrieben, aufgetrennt. Das resultierende, sorgfältig gereinigte 7-Methoxyflavon schmolz bei 111,5–112,5° und gab folgende Analyse (Präparat MF I):

C₁₆H₁₂O₃ (252,26) Ber. C 76,20 H 4,79% Gef. C 75,91 H 4,54%

Das rohe 7-Oxyflavon wurde acetyliert und aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 129–130°.

C₁₇H₁₂O₄ (280,27) Ber. C 72,86 H 4,28% Gef. C 72,66 H 4,41%

Da das 7-Acetoxyflavon noch radioaktiv war, wurde es in benzolischer Lösung an der 100fachen Menge neutralem Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Säule wurde gründlich mit Benzol-Äther-Gemischen und Äther gewaschen, wobei nur Spuren von Substanz eluiert wurden. Mit reinem Essigester wurde dann das 7-Oxyflavon eluiert. Smp. nach Umlösen aus Methanol und Essigester 240°. Dieses wurde ins Acetat zurückverwandelt. DF I.

¹) Smp. des 7-Oxyflavons: 240°; des Acetates 129–130°: *T. Emilewicz & St. v. Kostanecki*, B. 31, 696 (1898).

²) Auf das Molekulargewicht von 7-Methoxyflavon bezogen: 7758 \pm 20 ipm.

³) Bzw. 0,019 \pm 0,01%.

Versuch 2: Umgelagert wurde eine Lösung von 1,1905 g (3,5 mM) 2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-tetrahydro-pyranlyoxy-acetophenon und 0,9454 g (3,5 mM) 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon in 60 ml Pyridin mit 5 g KOH wie bei Versuch 1. Die Trennung und Reinigung der Flavone erfolgte wie bei Versuch 1. 7-Methoxyflavon: Präp. MF II; das 7-Oxyflavon wurde als Acetat verbrannt. DF II.

Versuch 3: 0,850 g (2,5 mM) 2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-tetrahydro-pyranlyoxy-acetophenon und 0,675 g (2,5 mM) 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon wurden getrennt in Pyridin gelöst, dann die Lösungen vereinigt (50 ml) und mit 3 g KOH versetzt und 2 Std. auf 70° erwärmt. 7-Methoxyflavon: Präp. MF III; 7-Acetoxyflavon: Präp. DF III.

Ergebnisse der Kreuzversuche¹⁾.

	Verbindung	ipm/mM × 10 ⁻⁴	%	%-Aus- tausch
1	2-Benzoyl- ¹⁴ C-oxy-4-methoxy- acetophenon	91,86	100	} 17,0
	7-Methoxyflavon MF I	86,18	93,8	
	7-Acetoxyflavon DF I	7,83	8,5	
2	2-Benzoyl- ¹⁴ C-oxy-4-tetrahydro- pyranlyoxy-acetophenon	89,73	100	} 12,6
	7-Acetoxyflavon DF II	85,53	95,3	
	7-Methoxyflavon MF II	5,65	6,3	
3	2-Benzoyl- ¹⁴ C-4-tetrahydro- pyranlyoxy-acetophenon	93,17	100	} 13,8
	7-Acetoxyflavon DF III	84,30	90,5	
	7-Methoxyflavon MF III	6,41	6,9	

Nachweis einer Umesterung: 850 mg (2,5 mM) 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranlyoxy-acetophenon und 676 mg (2,5 mM) 2-Benzoyl-¹⁴C-oxy-4-methoxy-acetophenon hat man in 10 ml Pyridin gelöst und unter Rühren bei 20° mit 2,1 g pulverisiertem Kaliumhydroxyd versetzt. Innerhalb von 4 ½ Min. steigerte man die Temperatur auf 50°, wobei man gleichzeitig einen Teil des Pyridins im Vakuum abdestillierte. Die schwach gelb gefärbte Reaktionsmischung wurde auf -10° gekühlt, zur Neutralisierung der Kalilauge mit überschüssiger 50-proz. Essigsäure versetzt, mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Gemisch (1,526 g) wurde an 150 g neutralem, bei 110° getrocknetem und dann mit 5% Wasser versetztem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther sowie mit Äther erhaltenen Eluate (1,30 g) hat man in Benzol-Petrolätherlösung 1 : 1 noch zweimal über je 40 g Aluminiumoxyd filtriert (Gewicht der Eluate 1,05 bzw. 1,02 g); die Diketone blieben dabei als gelbe Zonen am oberen Teil der Säulen hängen. Das von den Diketonen befreite Benzoatgemisch (1,02 g) hat man sorgfältig zuerst viermal aus Äther-Petroläther umkristallisiert (Absaugen nach etwa einstündigem Stehen). Nach drei weiteren Kristallisationen aus Aceton - wenig Wasser blieb die Aktivität des 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranlyoxy-acetophenons (Smp. 111,4-112,7°) praktisch konstant. Nach zwei weiteren Kristallisationen aus Aceton-Wasser und einmaligem Umlösen aus Methanol, betrug die Aktivität in „unendlich dicker“ Schicht 116,4 ± 1,4 ipm; bezogen auf das Mol-Gewicht von 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon 92,4 ± 1,4 ipm; das sind 0,44% der Aktivität des Methoxybenzoates, das unter gleichen Zählbedingungen 20770 ± 80²⁾ ipm zeigte.

¹⁾ Die einzelnen Substanzen wurden nass verbrannt und das Kohlendioxyd als Bariumcarbonat in „unendlich dicken“ Schichten ausgezählt. Gesamtproduzierbarkeit etwa ± 2% (vgl. Helv. **36**, 489 (1953)).

²⁾ Zur Radioaktivitätsmessung wurde das radioaktive Methoxybenzoat mit der 2,094fachen Menge von inaktivem Material verdünnt; die gemessene Aktivität betrug dann 6721 ± 26 ipm.

In einem Blindversuch hat man ein Gemisch von 486 mg (1,43 mM) 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyraniloxy-acetophenon und 387,4 mg (1,43 mM) des oben verwendeten radioaktiven 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenons in Benzol-Petrolätherlösung 1:1 über 40 g Aluminiumoxyd filtriert und aus dem eingedampften Eluat durch viermaliges Umlösen aus Äther-Petroläther, viermaliges Kristallisieren aus Aceton – wenig Wasser und einmaliges Umlösen aus Methanol ein 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyraniloxy-acetophenon (Smp. 111,5–112,3°) herausgeholt, das in „unendlich dicker“ Schicht mit Blindwert $21,3 \pm 0,5$ ipm zeigte, während für den Blindwert allein $21,8 \pm 0,5$ ipm gefunden wurden. Schon nach der 7. Kristallisation enthielt die Pyraniloxyverbindung weniger als 0,01% der Radioaktivität der Methoxyverbindung.

2, 4, 6-Trimethylbenzoesäure-carboxyl ^{14}C ³⁾: Das aus 8,908 g Bariumcarbonat mit 0,61 mC ^{14}C durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzte radioaktive Kohlendioxyd wurde bei etwa –20 bis –40° in einer Hochvakuumapparatur mit der filtrierten, aus 8,7 ml reinem Bromesitylen und 1,7 g Magnesium bereiteten Grignard-Lösung umgesetzt. Nach beendeter, glatt verlaufender CO_2 -Aufnahme hat man das Reaktionsgemisch mit verd. eiskalter Salzsäure zersetzt, die Trimethylbenzoesäure in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verd. Sodalösung extrahiert und die Säure daraus in Freiheit gesetzt. Smp. nach dem Umlösen aus Benzol 151–153° Ausbeute 5,634 g (74,2%).

2, 4, 6-Trimethylbenzoylchlorid- ^{14}C ¹⁾: 400,5 mg radioaktive und 1,001 g inaktive 2, 4, 6-Trimethylbenzoesäure hat man mit 6,5 ml reinem Thionylchlorid 2 Std. am Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum abgedampft und noch dreimal mit je 3 ml absolutem Benzol nachverdampft. Das Säurechlorid wurde direkt weiterverarbeitet.

2-(2', 4', 6'-Trimethylbenzoyl- ^{14}C -oxy)-4-tetrahydro-pyraniloxy-acetophenon: 1,99 g Resacetophenon-4-tetrahydro-pyraniloxy wurden in wenig Pyridin gelöst, in der Kälte tropfenweise mit 1,54 g radioaktivem Säurechlorid versetzt und 20 Std. bei 20° stengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die vom Pyridin befreite ätherische Lösung des Reaktionsproduktes so lange mit 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, bis die Ätherlösung nur mehr eine schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion gab. Nach dem Eindampfen hinterblieben 3,16 g gelbes Öl, das an 160 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 110° getrocknet) chromatographiert wurde. Die Hauptmenge liess sich mit Benzol-Petroläther 70:30 eluieren. Smp. der farblosen Kristalle nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 71,5–74,5°. Ausbeute 2,64 g (84%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (382,44) Ber. C 72,23 H 6,85% Gef. C 72,04 H 6,88%

2-Oxy-4-tetrahydro-pyraniloxy- ω -(2', 4', 6'-trimethylbenzoyl- ^{14}C)-acetophenon: 1,054 g des obenstehenden radioaktiven Mesylates wurden in 20 ml Pyridin unter Rühren mit 1,94 g KOH während 2 Std. bei 80° umgesetzt. Schon nach 10 Min. trat Gelbfärbung ein. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man das Diketon als gelbes, kristallisierendes Öl (0,997 g, 94%). Smp. der blassgelben Kristalle nach öfterem Umlösen aus Äther-Petroläther 111,5–114°. Weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (382,44) Ber. C 72,23 H 6,85% Gef. C 71,96 H 7,06%

2', 4', 6'-Trimethyl-7-oxyflavon: 237 mg 2-Oxy-4-tetrahydro-pyraniloxy- ω -(2', 4', 6'-trimethylbenzoyl)-acetophenon hat man mit 5–10 g Polyphosphorsäure unter stetem Rühren 1 Std. auf 90° erwärmt. Die Reaktionsmischung färbte sich rasch dunkel. Anschliessend wurde mit Eiswasser zersetzt und das ausgefallene Flavon mit Äther ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man Kristalle (122 mg; 70%), die bei 250° (Luftbad) und 0,05 mm sublimiert und aus Essigester und Methanol umgelöst wurden. Smp 282–284° (unkorr.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280,31) Ber. C 77,12 H 5,75% Gef. C 76,74 H 6,03%²⁾

Methylierung der in Cellosolve gelösten Substanz mit Diazomethan gab 2', 4', 6'-Trimethyl-7-methoxyflavon vom Smp. und Mischmp. 137,5–138,5°.

2-(2', 4', 6'-Trimethylbenzoyloxy)-4-methoxy-acetophenon: Diese Verbindung hat man in derselben Weise wie die Pyraniloxyverbindung bereitet. Das Roh-

¹⁾ Vgl. Org. Synth. 21, 77 (1941).

²⁾ Analyse der radioaktiven Substanz.

produkt wurde bei 140–150° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert und öfters aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 87,5–88,5°. Ausbeute 91%.

$C_{19}H_{20}O_4$ (312,35) Ber. C 73,06 H 6,45% Gef. C 73,33 H 6,40%

2-Oxy-4-methoxy- ω -(2',4',6'-trimethylbenzoyl)-acetophenon: 877 mg Mesylat hat man in 20 ml Pyridin mit 1,7 g KOH 2 Std. bei 80° umgesetzt. Auch hier trat schon nach wenigen Minuten Gelbfärbung ein. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierte ein Öl (855 mg; 97,4%), das nach Umlösen aus Äther-Petroläther und Äther-Alkohol blassgelbe Kristalle vom Smp. 118–119° lieferte. Weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{19}H_{20}O_4$ (312,35) Ber. C 73,06 H 6,45% Gef. C 73,28 H 6,35%

2',4',6'-Trimethyl-7-methoxyflavon: 102 mg des vorstehenden Diketons wurden mit 10 g Polyphosphorsäure 1 Std. bei 90° verrührt. Die Reaktionsmischung blieb hell und durchsichtig. Nach dem Zersetzen mit Wasser und Ausschüteln mit Äther erhielt man 82,5 mg (85%) Flavon, das nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 137,5–138,5° schmolz.

$C_{19}H_{18}O_3$ (294,33) Ber. C 77,53 H 6,16% Gef. C 77,41 H 6,31%

Gemeinsame *Baker-Venkataraman*-Umlagerung von 2-(2',4',6'-Trimethylbenzoyl- ^{14}C -oxy)-4-tetrahydro-pyranoyloxy-acetophenon und 2-(2',4',6'-Trimethylbenzoyloxy)-4-methoxy-acetophenon: 956,3 mg (2,5 mM) radioaktive Pyranylverbindung und 781,2 mg (2,5 mM) inaktive Methylverbindung in 30 ml Pyridin wurden mit 3,777 g feinst pulverisiertem KOH 2 Std. auf 80° erwärmt. Man erhielt das Gemisch der Diketone als gelbes Öl (1,609 g), das wie üblich mit Polyphosphorsäure cyclisiert wurde. Die in Äther gelösten Flavone wurden erschöpfend mit 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Äther gewaschenen Laugeauszüge gaben nach dem Ansäuern 270 mg 2',4',6'-Trimethyl-7-oxyflavon, das aus Methanol und Essigester umgelöst wurde. Aktivität in „unendlich dicker“ Schicht $15\,292 \pm 24$ ipm¹). Smp. nach Hochvakuumsublimation 282–284°. Nach dem Abdampfen des Äthers und Umlösen aus verd. Alkohol erhielt man 579 mg 2',4',6'-Trimethyl-7-methoxyflavon, das bei 160–170° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm sublimiert, nochmals umgelöst und an der 100fachen Menge neutralem Aluminiumoxyd in benzolischer Lösung chromatographiert wurde. Das Flavon wurde mit einem Gemisch aus Benzol-Äther 9 : 1 eluiert und aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 137,5–138,5°. Aktivität in „unendlich dicker“ Schicht $4,2 \pm 0,9$ ipm, d. s. $0,028 \pm 0,006\%$ ²) der Aktivität des 2',4',6'-Trimethyl-7-oxyflavons

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der Tracer-Methode wurde gezeigt, dass die basenkatalysierte *Baker-Venkataraman*-Umlagerung eines Gemisches aus 2-Benzoyloxy-4-methoxy-acetophenon und 2-Benzoyloxy-4-tetrahydro-pyranoyloxy-acetophenon in die entsprechenden Äther des 2,4-Dioxy- ω -benzoyl-acetophenons zu Kreuzprodukten führt. Bei diesen Versuchen tritt aber zugleich eine teilweise Umesterung der Benzoate ein. Die Umlagerung eines Gemisches der entsprechenden Mesitylverbindungen gibt keine Kreuzprodukte. Die eigentliche Umlagerungsreaktion ist daher intramolekular.

Polyphosphorsäure erweist sich als geeigneter Katalysator zur Bereitung von Tetrahydro-pyranyläthern und zur Cyclisierung von aromatischen Oxy-diketonen zu Flavonen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹) Auf das Mol.-Gewicht von 2',4',6'-Trimethyl-7-methoxyflavon bezogen, 16057 ± 25 ipm.

²) Bzw. $0,026 \pm 0,005\%$.