

# Über die Einwirkung von primären und sekundären Aminen auf Flavonderivate\*

Von

**Z. Jerzmanowska und B. Podwiński**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Medizinischen Akademie,  
Łódź (Polen)

(Eingegangen am 11. März 1967)

Der Verlauf der Einwirkung von primären und sekundären Aminen auf 3-Acetylflavon, 3-Acetyl-4'-nitroflavon und 3-Nitroflavon wurde untersucht, die Reaktionsprodukte, unbekannte neuartige Enamine, isoliert und der Reaktionsmechanismus diskutiert.

Die früher von *Jerzmanowska* und *Kostka*<sup>1</sup> postulierte Formulierung der Enaminbildung aus Chromonderivaten findet in der Flavonreihe neue Bestätigung.

The reaction course of 3-acetylflavone, 3-acetyl-4'-nitroflavone and 3-nitroflavone with primary and secondary amines was investigated, the reaction products, some new enamines, were isolated and the reaction mechanism discussed.

The mechanism formerly proposed by *Jerzmanowska* and *Kostka*<sup>1</sup> for enamine formation from chromone derivatives is now confirmed.

Seit einiger Zeit befassen wir uns mit dem Studium der Stabilität des  $\gamma$ -Pyronrings in der Reaktion der Chromon- und Flavonderivate mit Aminen.

In einer früheren Arbeit<sup>1</sup> haben wir die Einwirkung von aliphatischen, alicyclischen und heterocyclischen Aminen auf Chromon-2-carbonsäureester untersucht. Mit primären und einigen sekundären Aminen wurde zunächst die Bildung der entsprechenden Chromon-2-carbonsäure-N-alkylamide (Ammonolyse) beobachtet, die mit einem weiteren Mol des

\* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> *Z. Jerzmanowska* und *K. Kostka*, *Roczniki Chem.* **37**, 413 und 429 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 12747.

Amins unter Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyronrings weiterreagieren zu  $\alpha$ -Alkyl-amino- $\beta$ -(*o*-hydroxybenzoyl)-acrylsäurealkylamiden.

Aliphatische sekundäre Amine reagieren nur mit 1 Mol Amin bis zum Chromon-2-carbonsäureamid; ihre Enaminstruktur wurde auf Grund von Abbaureaktionen (Ozonolyse), Eigenschaften sowie IR-Spektren bewiesen. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem Bau und der Basizität der angewandten Amine und dem Verlauf ihrer Reaktion mit Chromon-2-carbonsäureestern bzw. -amiden beobachtet.

Die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf  $\gamma$ -Pyronderivate wurde schon früher, obgleich nicht eingehend, untersucht<sup>2, 3, 4</sup>. Keiner der vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen kann aber auf Grund der von uns festgestellten Tatsachen als zutreffend angesehen werden.

Der hydrolytische Mechanismus<sup>2, 4</sup> scheidet aus, weil unsere Umwandlungen im wasserfreien Medium ausgeführt wurden. Die Bildung von 1-(*o*-Hydroxybenzoyl)-2-benzylaminopropen (Enamin) durch Einwirkung von Benzylamin auf 2-Methyl-3-acetylchromon und das Fehlen der Reaktion mit sekundären Aminen veranlaßte *Baker* und *Butt*<sup>3</sup>, als ersten Schritt des Reaktionsmechanismus eine Addition des Amins an eine C=C-Doppelbindung des  $\gamma$ -Pyronrings zu postulieren.

Abgesehen davon, daß diese Annahme in Anbetracht des pseudoaromatischen Charakters des  $\gamma$ -Pyronrings wenig wahrscheinlich ist, ist die von uns beobachtete Bildung von Enaminen bei der Reaktion von Chromon<sup>5</sup> und Chromon-2-carbonsäureester mit sekundären Aminen<sup>1</sup> mit dem Mechanismus von *Baker* und *Butt*<sup>3</sup> nicht zu vereinbaren.

Wir haben für die Umsetzung von Chromonderivaten mit Aminen eine neue Formulierung postuliert, gemäß welcher die Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyronrings als nucleophile Substitution ( $S_N2$ ) der NHR- bzw. NR<sub>2</sub>-Gruppen am Kohlenstoff C-2 aufgefaßt wird. Die Nucleophilie des C-2, die nach unserer Meinung die Reaktion mit Aminen veranlaßt, wird durch Elektroneneffekte (—I, —M) der an C-2 bzw. C-3 haftenden Substituenten bestimmt.

Wenn der C-2 des Chromonkerns durch eine elektronenabstoßende (+I)-Gruppe substituiert ist, z. B. CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, die die nucleophile Reaktivität herabsetzt, bleibt die Reaktion mit Aminen aus<sup>1</sup>.

Unsere Untersuchungen zeigen weiter, daß die Basizität der Amine und die Nucleophilie des Kohlenstoffs C-2 nicht die einzigen, die Reaktion bestimmenden Faktoren sind; wahrscheinlich übt auch die sterische Abschirmung einen Einfluß aus.

Bei genügender räumlicher Größe des am C-2 haftenden Substituenten kann eine blockierende Wirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit auf-

<sup>2</sup> G. Wüttig und H. Blumenthal, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1085 (1927).

<sup>3</sup> W. Baker und V. S. Butt, J. Chem. Soc. **1949**, 2142.

<sup>4</sup> Ch. W. Winter und C. S. Hamilton, J. Amer. Soc. **74**, 3999 (1952).

<sup>5</sup> K. Kostka, Roczniki Chem. **40**, 1683 (1966).

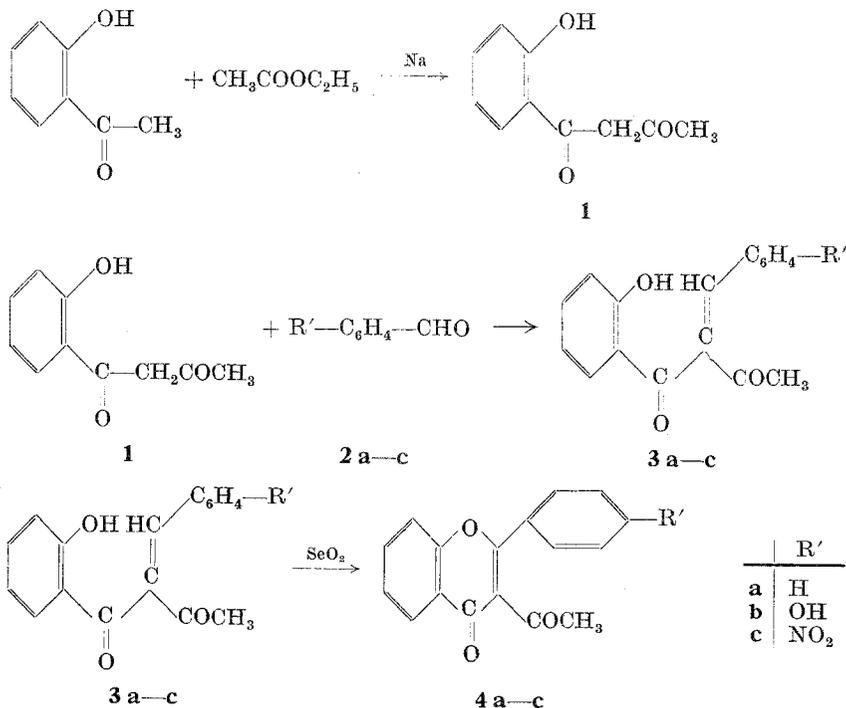
treten, bei relativ großen angreifenden Aminen (sekundäre aliphatische Amine) wird die Reaktion verhindert. Chromon selbst, in dem nur Wasserstoff am C-2 haftet, reagiert glatt mit primären und sekundären Aminen, auch mit aromatischen, schwachen Basen, die noch zusätzlich elektronenziehende Gruppen im Molekül besitzen, unter Bildung der entsprechenden Enamine<sup>5</sup>.

Entgegen der Meinung von *Baker* und *Butt*<sup>3</sup> reagiert 2-Methyl-3-acetylchromon nach unseren Beobachtungen mit sekundären Aminen (Dimethylamin, Piperidin), nur sind die intermediären Enamine unbeständig und konnten nicht isoliert werden; es folgt Recyclisierung des  $\gamma$ -Pyronrings und das stabilere 2-Methylchromon wird gebildet.

Unsere Untersuchungen wurden auf Flavonderivate erweitert, um die Frage beantworten zu können, inwieweit die Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyronrings in Chromonderivaten unter Bildung von Enaminen sich verallgemeinern läßt.

In der vorliegenden Arbeit wird die Spaltbarkeit des  $\gamma$ -Pyronrings durch Amine in Flavonderivaten untersucht, die am Kohlenstoff C-3 elektronenziehende Substituenten besitzen. Dabei haben wir die noch unbekanntenen Verbindungen: 3-Acetylflavon (4 a), 3-Acetyl-4'-hydroxy-

Formelschema 1



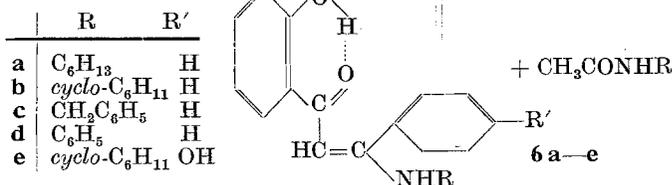
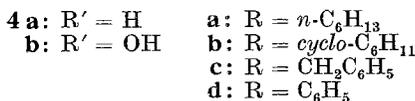
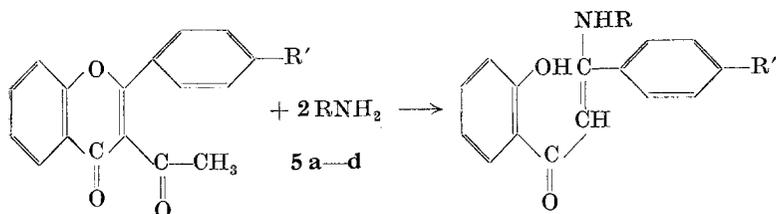
flavon (**4 b**), 3-Acetyl-4'-nitroflavon (**4 c**)<sup>6</sup> und das unlängst in unserem Institut von *Michalska*<sup>7</sup> synthetisierte 3-Nitroflavon (**10**) dargestellt.

Die Verbindungen **4 a**, **4 b** und **4 c** wurden nach vorhergehendem Schema (1) erhalten.

### Einwirkung von Aminen auf 3-Acetylflavon

3-Acetylflavon reagiert mit primären Aminen verschiedener Basizität bei Raumtemperatur in wasserfreiem Medium. Die exotherme Umsetzung mit n-Hexylamin, Cyclohexylamin und Anilin führt unter Aufspaltung der Ätherbindung im  $\gamma$ -Pyronring und Abspaltung der C-3-Acetylgruppe zu den entsprechenden Enaminen (Schema 2, Tab. 1).

Formelschema 2



Die Summenformeln, die beobachteten Eigenschaften, einige Umwandlungen sowie Analogiegründe<sup>1, 8</sup> berechtigen uns zur Annahme der Enaminstrukturen **6 a—c** für die Reaktionsprodukte des 3-Acetylflavons mit primären Aminen. Für die Richtigkeit unserer Strukturzuordnung spricht z. B. die beobachtete Bildung von Flavon aus Verbindung **6 b** unter Einwirkung von Säuren (CH<sub>3</sub>COOH/HCl); bekanntlich erleiden Enamine leicht Cyclisierung unter Abspaltung der Aminogruppierung zu Flavonderivaten<sup>9</sup>. Die Verbindung **6 d** erwies sich als identisch mit dem 2- $\beta$ -

<sup>6</sup> Z. Jerzmanowska und B. Podwiński, Roczniki Chem., im Druck.

<sup>7</sup> M. Michalska, Chem. and Ind. 1966, 628.

<sup>8</sup> W. Baker und F. Glocking, J. Chem. Soc. 1950, 2759.

<sup>9</sup> W. Baker, J. B. Harborne und W. D. Ollis, J. Chem. Soc. 1952, 1294.

Tabelle 1. 2- $\beta$ -Alkylaminocinnamylphenole (**6 a—d**) und 2-( $\beta$ -Cyclohexylamino)-p-hydroxycinnamylphenol (**6 e**)

Ver- bindung	Summenformel*	Schmp. °C	Lösungsmittel Aussehen	Ausb., % d. Th.	Angewandtes Amin
<b>6 a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N	57—59	70% Äthanol; gelb- grünliche Stäbchen	60	n-Hexylamin
<b>6 b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	137—139	Äthanol; gelbgrün- liche Nadeln	58	Cyclohexylamin
<b>6 c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	101—102	Äthanol; gelbgrün- liche Nadeln	68	Benzylamin
<b>6 d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	191—193	Äthanol; gelbgrün- liche Nadeln	45	Anilin
<b>6 e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N	272—274	Äthanol; gelbrün- liche Nadeln	30	Cyclohexylamin

\* Die Analysen (C, H, N) ergaben Werte, die mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

Benzylaminocinnamylphenol (Schmp. 102° C), das von *Baker* und *Glocking*<sup>8</sup> durch Umsetzung von Benzylamin mit 3-Benzoylflavon dargestellt wurde. Diese Tatsache ist eine zusätzliche Bestätigung für die Richtigkeit unserer Strukturzuordnung.

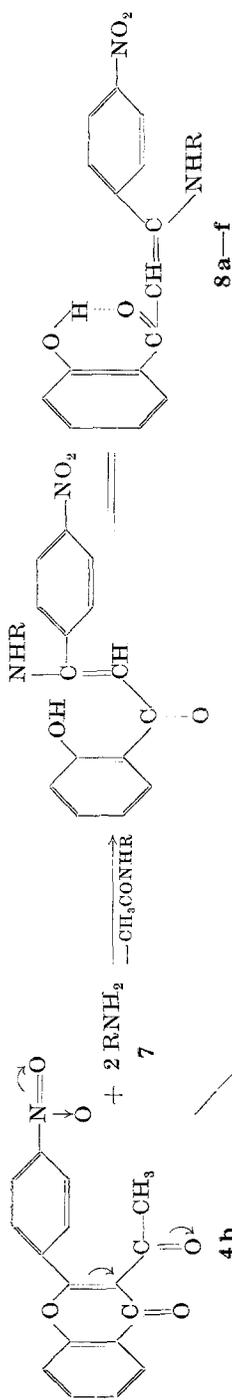
Für das Vorhandensein einer Chelatbindung in **6** zwischen der phenolischen und der Carbonylgruppe spricht das Fehlen der für diese Gruppen charakteristischen Reaktionen sowie das IR-Spektrum. Bei der Verbindung **6 b** wurde im IR-Spektrum weder die Bande des freien OH (bei 3700 bis 3500 cm<sup>-1</sup>) noch die CO-Bande bei 1700 und 1640 cm<sup>-1</sup> gefunden, dagegen eine schwache Bande bei 1610 cm<sup>-1</sup>, welche die Anwesenheit von C=O-Gruppen in Chelatringen erweist.

Bei der Umsetzung von 3-Acetylflavon mit sekundären Aminen beobachteten wir zwar einige typische Reaktionsmerkmale, doch die Enamine, die sich wahrscheinlich intermediär bilden, konnten nicht isoliert werden — als einziges stabiles Reaktionsprodukt wurde Flavon erhalten.

3-Acetyl-4'-hydroxyflavon (**4 b**) reagiert ganz analog mit primären Aminen; mit Cyclohexylamin gibt es eine gelbgrünliche Substanz **6 e** (Schmp. 272—274° C, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N). Aus denselben Gründen wie bei Enaminen **6 a—d** haben wir ihr die Struktur des 2-( $\beta$ -Cyclohexylamino)-p-hydroxycinnamylphenols (**6 e**) zugeschrieben (Formelschema 2).

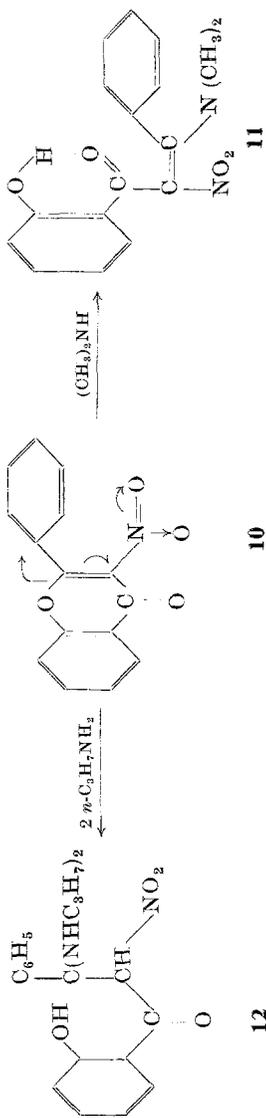
Im IR-Spektrum der Verbindung **6 c** wurden weder die für die C=O-Gruppen (bei 1680 und 1580 cm<sup>-1</sup>) noch für freie OH-Gruppe charakteristische Absorptionsbanden gefunden. Wir beobachteten eine breitere Bande der assoziierten OH-Bindung bei 3330 cm<sup>-1</sup>, die der intramolekularen Wasserstoffbrücke zukommt.

Formelschema 3



8	R
a	CH <sub>3</sub>
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
d	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
e	Cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
f	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Formelschema 4



12

10

11

*Einwirkung von Aminen auf 3-Acetyl-4'-nitroflavon (4 c)*

Die Reaktion von 4 c mit primären Aminen: n-Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Cyclohexylamin verlief analog wie beim 3-Acetylflavon. Aus dem Reaktionsgemisch in wasserfreiem Medium (Äthanol, Xylol) schieden sich im Laufe von 5—10 Tagen gelbgrünliche, kristalline Reaktionsprodukte 8 a—e ab (Formelschema 3); aus den Mutterlaugen konnten in einigen Fällen die entsprechenden n-Alkylacetamide isoliert werden. Die den Verbindungen 8 a—e zugeschriebene Struktur als 2-( $\beta$ -Alkylamino)-p-nitrocinnamylphenole (Enamine) folgt aus Summenformeln, Eigenschaften und aus der Synthese in Analogie zu den früher<sup>1, 8</sup> beschriebenen.

In Anbetracht des elektronenanziehenden Effekts der NO<sub>2</sub>-Gruppe, die die elektrophile Reaktivität des Kohlenstoffs C-2 erhöht und erwartungsgemäß die nucleophile Substitution erleichtern dürfte, haben wir auch die Einwirkung von sekundären Aminen auf 3-Acetyl-4'-nitroflavon (4 c) untersucht. Tatsächlich erhielten wir mit Dimethylamin eine gelbgrünliche, kristalline Verbindung. Schmp. 190—192° C; die ihr zugeschriebene Struktur des 2-( $\beta$ -N,N-Dimethylamino)-p-nitrocinnamylphenols (9) stützen wir auf dieselben Tatsachen, wie die der Enamine 8 a—e. Das Enamin ist sehr unbeständig und geht schon bei der Kristallisation aus Äthanol unter Abspaltung von Dimethylamin in 4'-Nitroflavon über.

Tabelle 2. 2- $\beta$ -(Alkyl- bzw. Dialkyl)-p-nitrocinnamylphenole

Verbindung	Summenformel*	Schmp., °C	Lösungsmittel; Aussehen	Ausb., % d. Th.	Angewandtes Amin
8 a	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	209—210	Dioxan; gelbgrünliche Blättchen	62	Methylamin
8 b	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178—180	Xylen; gelbgrünliche Nadeln	75	n-Propylamin
8 c	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	215—216	Äthanol; gelbgrünliche Blättchen	70	Isopropylamin
8 d	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178—180	Xylen; Äthanol; gelbgrünliche Blättchen	60	Butylamin
8 e	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	194—196	Xylen; gelbgrünliche Blättchen	65	Cyclohexylamin
8 f	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	196—198	Äthanol; gelbgrünliche Blättchen	51	Benzylamin
9	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	190—192	gelbgrünliche Nadeln **	16	Dimethylamin

\* Die Analyse (C, H, N) ergab Werte, die mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

\*\* Läßt sich nicht unzersetzt kristallisieren.

Bei der Umsetzung von **4b** mit Dimethylamin gelang es zum ersten Mal, ein Enamin durch Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyroneing eines Flavonderivates mittels eines sekundären Amins zu erhalten.

#### *Einwirkung von Aminen auf 3-Nitroflavon (10)*

Im Rahmen unserer Studie haben wir den Einfluß einer Nitrogruppe am Kohlenstoff C-3 auf die Reaktivität des  $\gamma$ -Pyroneing gegenüber Aminen untersucht. Bei der Umsetzung von **10** mit Dimethylamin konnten wir ein kristallines, farbloses Reaktionsprodukt (Schmp. 163—165° C) isolieren. Die ihm zugeschriebene Struktur des 2-( $\alpha$ -Nitro)- $\beta$ -dimethylaminocinnamylphenols (**11**) stützen wir wieder auf analoge Befunde wie bei allen von uns in dieser Arbeit dargestellten Enaminen.

Die Reaktion des 3-Nitroflavons mit primären Aminen führte zu einheitlichen Produkten, die schwer zu reinigen waren.

Die Reaktion mit *n*-Propylamin nahm keinen typischen Verlauf. Wir erhielten eine gelbe, kristalline Verbindung, Schmp. 138—140° C (Ausb. nur 11%), die keine ungesättigten Eigenschaften hatte und rote Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid gab. Auf Grund der Summenformel, C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, und der erwähnten Eigenschaften ziehen wir die Struktur **12** (Formelschema 4) in Erwägung. Nach Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyroneing durch das erste Mol Amin wurde also ein zweites an die Doppelbindung des intermediären Enamins addiert.

Die Struktur von **12** muß aber noch zusätzlich gesichert werden.

Tabelle 3. Reaktionsprodukte von 3-Nitroflavon (**10**) mit Dimethylamin und *n*-Propylamin

Verbindung	Summenformel*	Schmp. °C	Lösungsmittel; Aussehen	Ausb., % d. Th.	Angewandtes Amin
<b>11</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	163—165	Xylol; farblose Blättchen	25	Dimethylamin
<b>12</b>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	138—140	Xylol; dunkelgelbe Kristalle	11	<i>n</i> -Propylamin

\* Die Analyse (C, H, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Anwesenheit von stark elektronenziehenden Substituenten am C-3 oder C-2 die Aufspaltung des  $\gamma$ -Pyroneing in Flavonderivaten durch Amine unter Bildung von stabilen Enaminen bestimmt; tatsächlich genügt für die Reaktion mit primären Aminen die Anwesenheit der —COCH<sub>3</sub>-Gruppe am C-3.

Für die Reaktion mit sekundären Aminen, die wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung träger reagieren, sind aber am C-2 oder C-3 stärker

elektronenanziehende Gruppen notwendig ( $\text{NO}_2$  am C-3 oder  $\text{NO}_2\text{—C}_6\text{H}_4$  am C-2).

Diese Tatsachen bestätigen die Richtigkeit des von uns postulierten Mechanismus, welcher sich ersichtlich auf Flavonderivaten verallgemeinern läßt. Nach unserer Auffassung (S. 1396) stellt die Reaktion mit Aminen eine nucleophile Substitution am C-2 dar; die Beständigkeit des  $\gamma$ -Pyrone-Rings bzw. die Bildung von Enaminen steht in engem Zusammenhang mit elektrophilen Zustand des Kohlenstoffs C-2 der seinerseits durch Elektroneneffekte der Nachbarsubstituenten bedingt wird.

### Experimenteller Teil

Alle Schmp. wurden am *Kofler*-Apparat bestimmt (Thermometerablesung). Alle Temp. sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem UR-10 vom VEB Zeiss, Jena, in Nujol aufgenommen.

Ausgangsmaterialien: Die Darstellung von 3-Acetylflavon (**4a**), 3-Acetyl-4'-hydroxyflavon (**4b**), 3-Acetyl-4'-nitroflavon (**4c**) erfolgte nach dem von *Jerzmanowska* und *Podwiński* beschriebenen Verfahren<sup>6</sup>. Die Synthese von 3-Nitroflavon wurde auf die von *Michalska*<sup>7</sup> beschriebene Weise durchgeführt.

#### *Allgemeine Methode der Einwirkung von primären Aminen auf 3-Acetylflavon (4a)*

0,0037—0,0074 Mol **4a**, Schmp. 148—150°, suspendierte man in 5—7 ml wasserfr. Benzol und versetzte in kleinen Portionen mit 0,0074—0,014 Mol des Amins. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich deutlich und die entstehende Lösung färbte sich gelb. Dann wurde bei Raumtemp. 5—10 Tagen stehen gelassen, das Lösungsmittel bei 40°/12 mm abgedampft; der meistens ölige Rückstand kristallisierte im Kühlraum nach einigen Tagen wenigstens teilweise. Man mischte mit 5—7 ml Äthanol, filtrierte den kristallinen, grüngelben Niederschlag ab, wusch mit kaltem Äthanol und kristallisierte aus einem geeigneten Lösungsmittel unter Zugabe von Aktivkohle zum konstanten Schmp. (s. Tab. 1).

Die Mutterlaugen der Rohprodukte **6** und die Kristallisationsfiltrate wurden im Vak. eingedampft und der gelbliche Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CCl}_4$ ). Nach Kühlung der eingeengten Lösung oder nach Zugabe von anderen Lösungsmitteln, z. B. Benzol zum  $\text{CCl}_4$ -Extrakt, wurden die N-Alkylacetamide isoliert. Schmp. und Löslichkeiten wurden mit Literaturdaten verglichen oder Mischschmp. mit authent. Substanz ausgeführt.

#### *2- $\beta$ -n-Hexylaminocinnamylphenol (6a)*

1 g (0,0037 Mol) **4a** wurde mit 0,6 g (0,006 Mol) n-Hexylamin 10 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Der ölige Rückstand wurde in möglichst wenig (absol.) Äthanol gelöst, mit Aktivkohle erwärmt, abfiltriert und im Kühlraum aufbewahrt. Nach etwa 15 Tagen schied sich **6a** kristallin ab und war nach 2maligem Umlösen rein (Tab. 1).

*2-β-Cyclohexylaminocinnamylphenol (6b)*

1 g (0,0037 Mol) **4a** wurde mit 1,2 g (0,012 Mol) Cyclohexylamin 10 Tage bei Raumtemp. stehengelassen, dann wie oben aufgearbeitet. **6a** wurde 2mal aus Äthylalkohol umkristallisiert (Tab. 1).

Aus der Mutterlauge und den Filtraten wurde ein farbloser, kristalliner Niederschlag isoliert. Er wurde mit Wasser behandelt und der Auszug eingengt. Nach starkem Kühlen schied sich farbloses N-Cyclohexylacetamid ab, nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol Schmp. 97—99° (Lit. Schmp. 104°).

*Einwirkung von CH<sub>3</sub>COOH/HCl auf 6b*

0,2 g (0,0006 Mol) **6b** wurden in 5 ml Essigsäure suspendiert, mit 20 Tropfen konz. HCl versetzt und 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wurde abgekühlt, 50 ml Wasser zugegeben und im Kühlraum aufbewahrt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und mit heißem Benzin ausgezogen. Nach Abkühlen wurden farblose Nadeln (20 mg, Schmp. 97 bis 100° C) erhalten; Mischschmp. mit Flavon ohne Depression.

*2-β-Benzylaminocinnamylphenol (6c)*

2 g (0,0074 Mol) **4a** wurde mit 1,5 g (0,014 Mol) Benzylamin 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen; dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der ölige Rückstand erstarrte im Kühlraum nach wenigen Stunden. Es wurde 2mal aus Äthylalkohol (Aktivkohle) umgelöst. Dunkelgrüne Farbreaktion mit FeCl<sub>3</sub>.

Die Mutterlauge des rohen **6c** und der Kristallisationsfiltrate wurden abgedampft, der feste Rückstand mit heißem CCl<sub>4</sub> ausgezogen, nach dem Abkühlen mit Benzin versetzt. Nach einigen Tagen im Kühlraum schied sich ein farbloser Niederschlag ab; aus Benzin/CCl<sub>4</sub> (1 : 2) erhielten wir 0,03 g N-Benzylacetamid, Schmp. 60—63° (Lit.: 63°).

*2-β-Phenylaminocinnamylphenol (6d)*

1 g (0,0037 Mol) **4a** wurde mit 0,58 g (0,0074 Mol) Anilin versetzt. Im Laufe der ersten Tage löste sich **4a** allmählich, gleichzeitig schied sich ein neuer, kristalliner Niederschlag ab. Nach 20 Tagen wurde abfiltriert und 2mal aus Äthylalkohol umkristallisiert (Tab. 1).

*Einwirkung von Dimethylamin auf 4a*

1 g **4a** wurde in 10 ml absol. Alkohol suspendiert und bei — 5° mit 1,36 g (0,03 Mol) gekühltem (— 3°) Dimethylamin (BDH) versetzt. Die Reaktion verlief exotherm., der Niederschlag löste sich allmählich auf, die Lösung färbte sich gelb. Nach 5 Tagen (bei Raumtemp.) schied sich ein kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt, getrocknet und aus Benzin umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 99—100° C; Mischschmp. mit authent. Flavon ohne Depression.

*2-β-Cyclohexylamino-p-hydroxycinnamylphenol (6e)*

0,8 g (0,0028 Mol) **4b**, in 15 ml absol. Äthanol suspendiert, wurden mit 0,59 g (0,06 Mol) Cyclohexylamin versetzt. Die Reaktion verlief exotherm. und das Reaktionsgemisch färbte sich dunkelgelb. Nach 15 Tagen bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand im Kühlschrank aufbewahrt. Innerhalb 10 Tagen kristallisierte die dunkelgelbe Masse teilweise

und wurde 2mal aus Alkohol (Aktivkohle) umkristallisiert. Gelbgrünliche Nadeln, Ausb. 30%, Schmp. 272—274°. Dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  (in Äthanol), Entfärbung einer  $\text{Br}_2$ -Lösung in  $\text{CCl}_4$ .

Die Mutterlauge des rohen **6e** und die Kristallisationsfiltrate wurden abgedampft, mit heißem Wasser ausgezogen; nach dem Erkalten farblose Kristalle (0,02 g N-Cyclohexylacetamid), Schmp. 95—98°, Mischprobe.

Einwirkung von primären Aminen auf **4c**.

*Allgemeine Methode der Synthese von 2- $\beta$ -Alkylamino-p-nitrocinnamylphenole (8a—e)*

Die Suspension von 0,001 Mol **4c** in 5 ml absol. Äthanol bzw. Xylol wird abgekühlt ( $-5^\circ\text{C}$ ) und mit 0,002—0,008 Mol eines auf  $0^\circ$  gekühlten primären Amins versetzt. Die Umwandlung ist exotherm. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemp. stengelassen, bei einigen Aminen innerhalb der ersten 2 Stdn. im Kühlraum. Die Lösung färbt sich gelb bis braun; meistens ging nach 5 Tagen **4c** in Lösung und ein neuer, gelber Niederschlag schied sich allmählich ab. Nach 15—20 Tagen wurde abfiltriert und das Rohprodukt wiederholt, meistens aus Xylol, umkristallisiert.

Die so erhaltenen Enamine sind in polaren Lösungsmitteln (Wasser, niedere Alkohole) unlöslich, schwer löslich in Dioxan, Benzol, Xylol.

*2- $\beta$ -Methylamino-p-nitrocinnamylphenol (8a)*

0,3 g (0,001 Mol) **4c** in 5 ml Äthanol wird mit 0,7 g (0,022 Mol) Methylamin (BDH) bei  $-8^\circ\text{C}$  versetzt, 2 Stdn. bei  $0^\circ\text{C}$  und dann 15 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Das Rohprodukt (0,25 g) wurde 2mal aus je 5 ml Dioxan umkristallisiert (Tab. 2). Dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  in Äthanol.

*2- $\beta$ -Propylamino-p-nitrocinnamylphenol (8b)*

0,3 g (0,01 Mol) **4c** in 5 ml Xylol wurde mit 0,5 g (0,008 Mol) n-Propylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt; das Rohprodukt, Ausb. 75%, wurde wiederholt aus Xylol umkristallisiert (Tab. 2). Dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  (in Äthanol).

*2- $\beta$ -Isopropylamino-p-nitrocinnamylphenol (8c)*

0,3 g (0,001 Mol) **4c** in 5 ml absol. Äthanol ( $-5^\circ\text{C}$ ) wurden mit 0,5 g (0,0084 Mol) Isopropylamin ( $0^\circ\text{C}$ ) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei  $0^\circ$ , dann 15 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Das Rohprodukt (Ausb. 70%) wurde aus Xylol, dann aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 2). Dunkelgrünblaue Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  (in Äthanol).

*2- $\beta$ -Butylamino-p-nitrocinnamylphenol (8d)*

0,3 g (0,001 Mol) **4c** wurden in 5 ml absol. Äthanol mit 0,4 g (0,005 Mol) n-Butylamin versetzt. Nach 15 Tagen (Raumtemp.) wurde eingedampft und der Rückstand 2mal aus Xylol umgelöst (Tab. 2).

*2- $\beta$ -Cyclohexylamino-p-nitrocinnamylphenol (8e)*

0,3 g (0,001 Mol) **4c** in 5 ml absol. Äthanol wurden mit 0,4 g (0,004 Mol) Cyclohexylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. aufbewahrt, nach 20 Stdn. der ausgeschiedene, dunkelgelbe Niederschlag (**8e**)

abfiltriert (Tab. 2). Dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  (in Äthanol). Entfärbung einer  $\text{Br}_2$ -Lösung in  $\text{CCl}_4$ .

Der Rückstand der Mutterlaugen wurde wie oben aufgearbeitet und eine farblose Verbindung, Schmp. 98—100°, isoliert, die mit *N*-Acetylcyclohexylamin identisch war (Schmp., Mischschmp.).

#### 2- $\beta$ -Benzylamino-*p*-nitrocinnamylphenol (8f)

0,3 g (0,001 Mol) **4c** in 5 ml absol. Äthanol wurden mit 0,75 g (0,007 Mol) Benzylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Tage bei Raumtemp. stehengelassen; die ausgeschiedenen Kristalle (**8f**) wurden abfiltriert und aus Äthanol umgelöst (Tab. 2). Dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ , Entfärbung einer  $\text{Br}_2$ -Lösung in  $\text{CCl}_4$ .

Aus den Mutterlaugen wurde in üblicher Weise *N*-Benzylacetamid isoliert. Schmp. und Mischschmp. 59—62°.

#### Einwirkung von Dimethylamin auf 3-Acetyl-4'-nitroflavon

##### 2- $\beta$ -Dimethylamino-*p*-nitrocinnamylphenol (9)

Die abgekühlte (—2° C) Suspension von 0,3 g (0,001 Mol) **4c**, in 5 ml absol. Äthanol wurde mit 1 g (0,022 Mol) gekühltem (—5° C) wasserfr. Dimethylamin (BDH) versetzt und bei Raumtemp. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch färbte sich allmählich von hellgelb bis hellrot, **4c** löste sich langsam und nach 24 Stdn. setzte eine neue Kristallisation ein (gelbe Nadeln). Nach 14 Tagen wurde abfiltriert und im Vak. getrocknet (Tab. 2); dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ .

Das Enamin **9** ist sehr unbeständig, läßt sich nicht durch Kristallisation reinigen, zersetzt sich schon beim Erwärmen mit absol. Äthanol unter Abspaltung von Dimethylamin (Geruch); nach dem Erkalten scheidet sich ein gelartiges Produkt aus, das allmählich kristallisiert. Aus Alkohol farblose Kristalle. Schmp. 240—241°. Mischschmp. mit authent. 4'-Nitroflavon ohne Depression.

#### Einwirkung von Dimethylamin auf 3-Nitroflavon (10)

##### 2-( $\alpha$ -Nitro)- $\beta$ -dimethylaminocinnamylphenol (11)

Zur abgekühlten (—5° C) Suspension von 0,4 g (0,0014 Mol) **10**, in 8 ml absol. Äthanol wurden 0,68 g (0,015 Mol) gekühltes (—5° C) Dimethylamin zugefügt. **10** löste sich sofort zu einer dunkelgelben Lösung. Nach 2 Tagen (bei Raumtemp.) wurde das Lösungsmittel und der Überschuß desamins in Vak. abgedampft. Der wachsartige Rückstand (0,28 g) wurde 2mal relativ verlustreich aus Xylol (5 ml) umkristallisiert; Ausb. 25%. Zur Analyse wurde noch wiederholt aus Xylol umgelöst (Tab. 3); dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ .

#### Einwirkung von *n*-Propylamin auf 3-Nitroflavon (10)

##### 2-( $\alpha$ -Nitro)- $\beta$ -bis-(*n*-propylamino)-cinnamylphenol (12)

Die Suspension von 0,4 g (0,0014 Mol) **10** in 5 ml Äthanol wurde mit 1 g (0,016 Mol) *n*-Propylamin versetzt; es entsteht eine klare, dunkelgelbe Lösung. Nach 2 Tagen (Raumtemp.) wurde das Lösungsmittel und der Überschuß von Amin in Vak. abgedampft und der ölige Rückstand im Kühlraum zur Kristallisation gebracht. Nach wiederholtem Umlösen aus Xylol gelbgrünliche Kristalle. Ausb. 11% (Tab. 3). Hellrote Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ . Bromlösung (in  $\text{CCl}_4$ ) wird langsam entfärbt, gleichzeitig HBr-Geruch.