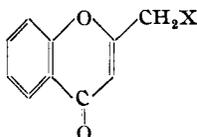


305. Hans A. Offe: Über einige substituierte Methylchromone.

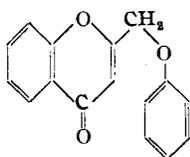
[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 30. Juli 1938.)

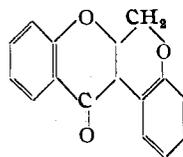
Zum Aufbau des mehrgliedrigen heterocyclischen Ringsystems III, das als Grundskelett der Rotenon-Gruppe¹⁾ Bedeutung besitzt, erschien die Bereitung des 2-Oxymethyl-chromon-phenyläthers (II) von Interesse. In der vorliegenden Arbeit wird ein einfacher Weg zur Darstellung dieses Phenyläthers aus dem 2-Methyl-chromon (I) beschrieben. Außerdem wird über eine Reihe von Halogenderivaten des 2-Methyl-chromons berichtet, die im Rahmen der Untersuchung bereitet wurden.



- I. X = H
 I a. X = Cl
 I b. X = Br
 I c. X = J



II.



III.

Als Ausgangsmaterial für meine Versuche verwendete ich ein 2-Methylchromon, das nach der von Kostanecki²⁾ angegebenen Methode — durch Kondensation von *o*-Methoxy-benzoylacetone mit Jodwasserstoff — dargestellt wurde. Dabei wich ich insofern von der gegebenen Vorschrift ab, als ich das bei 37° schmelzende *o*-Methoxy-benzoylacetone nicht als solches, sondern in Form seines Kupfersalzes (Schmp. 153°) isolierte und dieses direkt der Behandlung mit Jodwasserstoff unterwarf³⁾.

Da das 2-Methylchromone eine sehr reaktionsfähige Methylgruppe enthält, habe ich versucht, durch Einwirkung von Halogenen auf das 2-Methylchromone einen direkten Ersatz von Wasserstoff in der Seitenkette durch Halogen zu erzielen. Bei der Einwirkung von Halogenen auf 2-Methylchromone entstehen teilweise sehr schwer zu trennende Gemische von Mono-, Di- und Tri-substitutionsprodukten, die manchmal nur durch mechanisches Auswaschen von einander zu trennen sind⁴⁾. Durch systematisches Variieren der Versuchsbedingungen gelang es aber, die Reaktion so zu lenken, daß als Hauptprodukt jeweils die Monohalogen-Substitutionsprodukte des Methylchromons entstanden. Das Monochlor-2-methylchromone (Ia) wurde durch Behandlung von 2-Methylchromone mit Salzsäure und Braunstein in siedendem Eisessig, das Monobrom-2-methylchromone (Ib) mittels

1) vergl. A. Butenandt u. W. McCartney, A. **494**, 17 [1932]; A. Butenandt u. G. Hilgetag, A. **495**, 172 [1932]; **506**, 158 [1933].

2) M. Bloch u. St. von Kostanecki, B. **33**, 1999 [1900].

3) Ein Teil des verwendeten Methylchromons wurde mir von der Schering A.-G., Berlin, zur Verfügung gestellt, der ich für diese Unterstützung verbindlichst danke.

4) Ähnliche Verhältnisse wurden bei den Bromsubstitutionsprodukten des Dimethylchromons beobachtet. H. Simonis u. L. Herovici, B. **50**, 648 [1917].

Broms unter Zusatz von Braunstein und entsprechend das Monojod-2-methyl-chromon (Ic) durch längeres Kochen von Methylchromon mit Jod und Braunstein in einem Gemisch von Eisessig und Chloroform erhalten. Bei Einhaltung dieser Arbeitsbedingungen wurden neben den Monohalogen-Substitutionsprodukten nur geringe Mengen höher halogener Derivate erhalten; bei der Jodierung verläuft die Reaktion am einheitlichsten.

Verwendet man bei der Umsetzung des Methylchromons mit Braunstein und Salzsäure eine 3 Mol. entsprechende Menge an Braunstein, so isoliert man als Hauptprodukt der Reaktion ein Trichlor-Derivat des 2-Methylchromons. Läßt man das 2-Methylchromon mit freiem Brom in Eisessig (mit oder ohne Zusatz von Natriumacetat) oder in anderen Lösungsmitteln in Reaktion treten, so entstehen je nach den Versuchsbedingungen wechselnde Gemische des Monobrom-Derivates mit einem Di- und zwei Tribrom-Substitutionsprodukten des 2-Methylchromons; außerdem treten zersetzliche farblose und ziegelrote Verbindungen auf, die nicht näher gekennzeichnet wurden.

Folgende Halogen-Derivate sind im Versuchsteil näher beschrieben:

	Bezeichnung	Schmp. ^o	Krystallform	Formel
Ia.	Monochlor-2-methyl-chromon ..	127	rhombische Blöcke	$C_{10}H_7O_2Cl$
Ib.	Monobrom-2-methyl-chromon ..	117	rhombische Blöcke od. lange Prismen	$C_{10}H_7O_2Br$
Ic.	Monojod-2-methyl-chromon ...	142	lange Nadeln	$C_{10}H_7O_2J$
IV.	Trichlor-2-methyl-chromon	163	Nadeln	$C_{10}H_5O_2Cl_3$
V.	Dibrom-2-methyl-chromon	152	sechseckige Tafeln	$C_{10}H_6O_2Br_2$
VI.	Tribrom-2-methyl-chromon (a) .	208/13	Nadeln	$C_{10}H_5O_2Br_3$
VII.	Tribrom-2-methyl-chromon (b) .	150/56	Blättchen od. breite Nadeln	$C_{10}H_5O_2Br_3$

Die Stellung der Halogen-Atome im Molekül des 2-Methylchromons wurde nur bei den Monohalogen-Derivaten ermittelt. Beim Behandeln mit 4-proz. wäßriger Natronlauge liefern sie sämtlich Salicylsäure. Daraus geht hervor, daß die Halogen-Atome nicht am Benzolkern stehen. Erfahrungsgemäß sind ferner Chromon-Derivate, die an der Doppelbindung zwischen C_2 und C_3 halogeniert sind, sehr unbeständig⁵⁾. Die Möglichkeit endlich, daß es sich um Oxoniumverbindungen der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure handelt, ist ebenfalls ausgeschlossen, da die erhaltenen Stoffe von Wasser und verdünnter Sodalösung nicht angegriffen werden. So kann als sichergestellt gelten, daß es sich um die in der Seitenkette halogenierten Verbindungen Ia, Ib, Ic handelt.

Die Umsetzung der Monohalogen-Derivate zu Äthern dürfte der Empfindlichkeit der Chromone wegen nur unter Ausschluß von Alkali erfolgen. Das Monochlor- und das Monobrom-Produkt erwiesen sich unter den angewendeten Reaktionsbedingungen als zu reaktionsträge, um aus ihnen den gewünschten Phenoläther (II) zu gewinnen. Das Monojod-methylchromon, das sich im Gegensatz zu den beiden anderen Halogen-Derivaten beim Erwärmen mit Silbernitrat in alkoholischer Lösung quantitativ unter

⁵⁾ H. Simonis, „Die Chromone“, Stuttgart 1917.

Abscheidung von Silberjodid umsetzen läßt, konnte dagegen leicht durch Behandlung mit geschmolzenem Phenol unter Zugabe von Kaliumcarbonat in einer Ausbeute von 55% in den 2-Oxymethylchromon-phenyläther (II) übergeführt werden. Er wurde in rhombischen Krystallen vom Schmp. 102° erhalten.

Ich danke Hrn. Professor A. Butenandt für die Anregung zur Durchführung der vorliegenden Arbeit und für die mir gewährte Unterstützung. Der Justus-Liebig-Gesellschaft habe ich für ein Stipendium zu danken.

Beschreibung der Versuche.

Monochlor-2-methyl-chromon (Ia).

Eine Lösung von 1.7 g Methylchromon in 100 ccm siedendem Eisessig wurde mit einer berechneten Menge Mangandioxyd und konz. Salzsäure versetzt. Sie wurde bis zum fast vollständigen Verschwinden des Braunsteins im Sieden gehalten, dabei fielen weiße Krystalle aus. Zuerst färbte sich die Lösung dunkelbraun, am Ende der Reaktion hellte sie sich stark auf. Nach dem Abfiltrieren des unveränderten Braunsteins wurde der Eisessig im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser und Chloroform versetzt, die Chloroform-Lösung mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte nach dem Anspritzen mit Alkohol. Umlösen aus Alkohol oder Methanol lieferte Rhomben oder derbe Blöcke vom Schmp. 127°. Ausb. 60% d. Th. Die Substanz sublimiert bei 100° im Hochvakuum. Sie ist nicht identisch mit einem bekannten Monochlor-2-methyl-chromon, dem 2-Methyl-6-chlor-chromon vom Schmp. 115° bis 116°⁶⁾.

Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

2.742 mg Stbst.: 6.22 mg CO₂, 0.89 mg H₂O. — 3.437 mg Stbst.: 2.560 mg AgCl.

C₁₀H₇O₂Cl. Ber. C 61.72, H 3.62, Cl 18.22. Gef. C 61.87, H 3.63, Cl 18.42.

Es empfiehlt sich, die Substanz mit Chloroform und nicht mit Äther auszuschütteln, da sonst Ausbeuteminderung eintritt.

Trichlor-2-methyl-chromon.

1.6 g Methylchromon in 300 ccm Eisessig wurden bei Siedetemperatur mit der berechneten Menge 85-proz. Braunstein (entspr. 3 Mol.) und einem Überschuß an Salzsäure versetzt. Es wurde so lange gekocht, bis nahezu aller Braunstein verbraucht war. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Monochlorderivat. Ausbeute 10% an reiner Substanz vom Schmp. 163°, die nach dem Umlösen aus Alkohol in Form farbloser Nadeln erhalten wurde. Aus der Mutterlauge ließ sich nur braunes, nicht krystallisierendes Öl isolieren.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

2.517 mg Stbst.: 4.19 mg CO₂, 0.43 mg H₂O. — 3.595 mg Stbst.: 5.78 mg AgCl.

C₁₀H₅O₂Cl₃. Ber. C 45.27, H 1.91, Cl 40.37. Gef. C 45.40, H 1.91, Cl 39.77.

Bromierung von Methylchromon in Eisessig.

a) Mit 1 Mol. Brom, langsam: Eine Lösung von 100 mg 2-Methylchromon in 10 ccm Eisessig wurde in der Siedehitze mit einem Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und dann langsam mit 103 mg Brom in

⁶⁾ B. 57, 88 [1924].

2.3 ccm Eisessig versetzt. Nach dem Abdampfen der Essigsäure wurden nach einmaligem Umlösen aus Petroläther 55 mg Bromierungsrohprodukt gewonnen, die nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol 10 mg des in farblosen Tafeln krystallisierenden Dibrom-2-methyl-chromons vom Schmp. 152° ergaben. In der Mutterlauge befand sich ein Gemisch des Ausgangsmaterials mit den unten beschriebenen Bromderivaten.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet; von 4.662 mg sublimierten dabei 0.424 mg.

4.238 mg Sbst.: 5.865 mg CO_2 , 0.720 mg H_2O . — 3.472 mg Sbst.: 4.075 mg AgBr.

$C_{10}H_6O_2Br_2$. Ber. C 37.77, H 1.99, Br 50.26. Gef. C 37.75, H 1.90, Br 49.91.

b) Mit 1 Mol. Brom, schnell: Eine Lösung von 73 mg 2-Methylchromon in 10 ccm Eisessig wurde bei Zimmertemperatur mit einem Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 75 mg Brom in 1.7 ccm Eisessig auf einmal versetzt und in verschlossenem Kolben 3 Stdn. dem Sonnenlicht ausgesetzt. Dabei entfärbte sie sich ebensowenig wie unter der Quarzlampe. Nach kurzem Aufkochen dagegen war alles Brom verbraucht. Aus den Reaktionsprodukten wurde Tribrom-2-methylchromon (a), Nadeln vom Schmp. 208—213°, und aus dessen Mutterlaugen Monobrom-2-methylchromon, Rhomben vom Schmp. 117—118°, durch häufiges Umlösen aus Methanol isoliert. Über eine bessere Trennungsmethode der beiden Stoffe vergl. unten.

Zur Analyse wurden beide Substanzen im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

Tribrom-2-methylchromon (a).

4.440 mg Sbst.: 4.925 mg CO_2 , 0.520 mg H_2O . — 5.913 mg Sbst.: 8.275 mg AgBr.

$C_{10}H_5O_2Br_3$. Ber. C 30.19, H 1.27, Br 60.41. Gef. C 30.27, H 1.31, Br 59.56.

Monobrom-2-methylchromon.

Von 4.610 mg sublimierten bei 80° im Hochvakuum 2.534 mg. — 2.076 mg Sbst.: 3.870 mg CO_2 , 0.500 mg H_2O .

$C_{10}H_7O_2Br$. Ber. C 50.24, H 2.95. Gef. C 50.86, H 2.70.

c) Mit Braunstein und Bromwasserstoffsäure, schnell: 6.6 g 2-Methylchromon in 200 ccm siedendem Eisessig wurden mit 4.2 g Braunstein (85-proz.) versetzt. Im Verlauf einer Stunde wurden zu dieser Lösung 20 ccm 40-proz. Bromwasserstoff (in Eisessig) hinzugegeben und noch einige Zeit unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie beim Monochlor-2-methylchromon. Das Reaktionsprodukt bestand im wesentlichen aus einem Gemisch von Mono- und Tribrom-2-methylchromon. Dibrom-2-methylchromon wurde unter diesen Bedingungen nur gelegentlich in sehr geringer Menge gewonnen. Eine Trennung des Monovom Tribromderivat war durch alleiniges Umlösen aus den verschiedensten Lösungsmitteln bzw. -Gemischen sehr schwer zu erreichen. Ebenso ungeeignet erwiesen sich eine Trennung durch Sublimation im Vak. (90°) und der Versuch der chromatographischen Adsorption an Aluminiumoxyd in Benzol-Lösung. Die Reindarstellung der beiden Substanzen gelingt am besten auf folgende Weise: Aus der alkoholischen Lösung des Reaktionsgemisches scheiden sich das Monoderivat in Blöcken, das Triderivat in feinen Nadeln nebeneinander aus. Nach dem Absaugen und Trocknen wurden die beiden Krystallarten durch Sieben durch ein engmaschiges Drahtnetz voneinander getrennt und konnten dann durch nochmaliges Umlösen (u. U. nach erneutem Sieben) rein erhalten werden.

d) Mit Braunstein und Bromwasserstoffsäure, langsam: 16 g 2-Methyl-chromon (Schmp. 67—71°) wurden in 600 ccm siedendem Eisessig gelöst und in 5 Stdn. langsam mit abwechselnd 10 g Braunstein (85-proz.) und Bromwasserstoff in der Art versetzt, daß immer ein Überschuß von Braunstein zugegen war. Die Reaktionslösung wurde im Vak. vom Eisessig befreit, und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Nach dem Anspritzen mit Alkohol bildete sich ein Krystallbrei, der nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol breite glänzende Nadeln des Tribrom-2-methyl-chromons (b) vom Schmp. 150—156° lieferte. Mit dem Dibrom-methyl-chromon vom Schmp. 152° ergab der Stoff eine Schmelzpunktserniedrigung auf 125°. Er löst sich in Alkohol in der Kälte farblos, die Lösung wird beim Erwärmen gelb, dann hellgrün und beim Sieden wieder farblos. Beim Abkühlen tritt neben weißen Krystallen in der Lösung wieder Gelbfärbung auf, die erst nach einem Tag verschwindet. Konzentrierte Lösungen riechen beim Erhitzen schwach nach Brom. Ein Produkt, das nach mehrmaligem Umlösen den konstanten Schmp. 150—156° zeigte, wurde analysiert. Ausb. 1 g.

4.868 mg Sbst.: 6.900 mg AgBr.

$C_{10}H_6O_2Br_3$. Ber. Br 60.41. Gef. Br 60.30.

Aus den Mutterlaugen ließ sich Monobrom-2-methyl-chromon (in Rhomben) isolieren; außerdem geringe Mengen Tribrom-methylchromon (a).

e) Mit Braunstein und Brom: In 600 ccm siedendem Eisessig wurden 8 g 2-Methyl-chromon gelöst und mit 2 g Braunstein und 1.3 ccm Brom auf einmal versetzt. Die Lösung entfärbte sich in 5 Min; nach der Entfärbung wurde im Vak. eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieb ein violetter Rückstand, der nach dem Anspritzen mit Alkohol durchkrystallisierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol wurden schwachviolette Stäbchen erhalten, die mit Tierkohle in Lösung entfärbt werden konnten. Die Krystalle zeigten zunächst einen Schmp. 114—116°; nach weiterem Umlösen lagen sie in farblosen Rhomben vom Schmp. 117—118° vor, die keine Depression mit einer auf andere Weise bereiteten Probe des Monobrom-2-methyl-chromons gaben: Ausb. 21% d. Th.; aus den Mutterlaugen konnten weitere Anteile gewonnen werden.

f) Darstellung von einheitlichem Tribrom-2-methyl-chromon (a): Zu einer siedenden Lösung von 16 g 2-Methyl-chromon in 200 ccm Eisessig wurde eine Mischung von 15 ccm Brom und 15 ccm Eisessig portionsweise in 5 Min. hinzugegeben. Beim Erkalten schieden sich lange Nadeln aus, die nach dem Abfiltrieren den Schmp. 198—205°, nach dem Umlösen aus Essigsäure den Schmp. 207—213° zeigten. Ausb. 53% d. Th.

Jodierung von 2-Methyl-chromon in Eisessig.

Da Versuche zur Jodierung in reinem Eisessig nur zu sehr unbeständigen, schlecht zu isolierenden Hydrojodiden führten, wurde das Verfahren der Bromierung unter Braunstein-Zusatz auf die Jodierung übertragen.

4 g Methylchromon wurden in siedendem Eisessig mit 2.1 g Jod und 1.25 g Braunstein versetzt. Nach 2-stdg. Kochen trat eine Aufhellung der violettbraunen Lösung ein. Es empfiehlt sich, zur Vermeidung von Jodverlusten durch Sublimation der Lösung einige ccm Chloroform hinzuzufügen. Die Lösung wurde vom ungelösten Braunstein dekantiert und im Vak. zur Trockne eingedampft. In der üblichen Weise wurde mit Chloroform und Wasser

aufgenommen, die Chloroform-Lösung mit Wasser, Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach dem Anspritzen mit Alkohol krystallisierte das Monojod-2-methyl-chromon in langen feinen Nadeln, die nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 142° unter Zers. zeigten. Die Substanz färbt sich in Lösung innerhalb einiger Stunden braun, getrocknet bleibt sie einige Zeit farblos. Ausb. 1.6 g.

4.303 mg Sbst.: 6.670 mg CO₂, 1.090 mg H₂O. — 11.080 mg Sbst.: 9.040 mg AgJ.
C₁₀H₇O₃J. Ber. C 41.98, H 2.46, J 44.35. Gef. C 42.29, H 2.83, J 44.07.

Umsetzung des Monojod-2-methyl-chromons mit Phenol.

2.6 g Monojod-2-methyl-chromon wurden in einem reichlichen Überschuß geschmolzenen Phenols gelöst und unter Zusatz von fein gemahlenem Kaliumcarbonat 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Masse färbte sich unter Gasentwicklung (CO₂) tiefbraun. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden das Reaktionsprodukt mit Chloroform und Wasser aufgenommen, die beiden Phasen getrennt und die Chloroform-Lösung mit verd. Natronlauge, Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand krystallisierte nach dem Anspritzen mit Alkohol. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol und Entfärbung mit Tierkohle wurden sechsseitige Platten vom Schmp. 96° gewonnen, die nach weiterem Reinigen den reinen 2-Oxy-methylchromon-phenyläther vom Schmp. 102° in rhombischen Krystallen ergaben. Ausb. 55% d. Theorie. Bei 50° im Hochvakuum getrocknet, verfärbt sich die Substanz violett.

5.192 mg Sbst.: 14.460 mg CO₂, 2.240 mg H₂O.
C₁₆H₁₂O₃. Ber. C 76.2, H 4.77. Gef. C 76.0, H 4.83.

Umsetzung des Monojod-2-methyl-chromons mit Silbernitrat in Alkohol.

150 mg Monojod-2-methyl-chromon wurden in 20 ccm Alkohol mit 180 mg Silbernitrat (doppelte theoretische Menge) 10 Min. zum Sieden erhitzt. Es schied sich alsbald Silberjodid ab, das auf einer Glasfilternutsche gesammelt wurde (65 mg, ber. 69 mg). Aus der Mutterlauge wurde durch Eindampfen ein gelbliches Öl gewonnen, das nach dem Behandeln mit Alkohol sehr unbeständige kleine Nadeln ergab. Der beim Umkrystallisieren erreichte höchste Schmp. war 155°. Der Stoff löste sich in Natronlauge, nicht in Soda, gab keine FeCl₃-Reaktion und enthielt kein Halogen mehr.

Spaltung der Monohalogen-2-methyl-chromone mit Alkalien.

1 g Monochlor-2-methyl-chromon wurde mit 10 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge 1/2 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Die Lösung färbte sich tiefrot. Nach dem Stehenlassen über Nacht hatte sich ein brauner, harziger, unlöslicher Niederschlag abgeschieden. Der Ansatz wurde in saure und neutrale Anteile geschieden; aus dem sauren Anteil wurde Salicylsäure in 3% Ausbeute isoliert und durch Mischschmelzpunkt und FeCl₃-Reaktion identifiziert. Beilstein-Probe negativ.

1 g Monobrom-2-methyl-chromon wurde in 100 ccm 4-proz. wässriger Natronlauge 1/2 Stde. nach völliger Auflösung gekocht. Die Lösung färbte sich orangerot. Aus dem sauren Anteilen wurde Salicylsäure in etwa 5% Ausbeute gewonnen und wie vorher identifiziert.

1 g Monojod-2-methyl-chromon wurde wie das Bromderivat behandelt und lieferte in etwa 10% Ausbeute ebenfalls Salicylsäure.