

PAOLO DA RE und LUIGI CIMATORIBUS

Über die Chemie der 8-Hydroxy-2.3-dimethyl-chromone

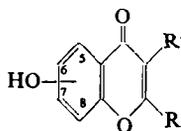
Aus der Forschungsabteilung der Recordati S. p. A. Mailand (Italien)

(Eingegangen am 8. Juni 1962)

Am 8-Hydroxy-2.3-dimethyl-chromon wurden zahlreiche Substitutionen durchgeführt. Dabei ergab sich, daß die meisten Substituenten in 7-Stellung, die Nitrogruppe in 5- und 7-Stellung, die Sulfogruppe und der Diazorest in 5-Stellung angreifen.

Unter den Hydroxychromonen mit der OH-Gruppe im aromatischen Ring ist, wie aus folgender Tabelle hervorgeht, die 7-Hydroxyverbindung am eingehendsten, das 8-Hydroxyderivat fast gar nicht untersucht worden.

Chemisches Verhalten der 5, 6, 7 und 8-Hydroxy-chromone



Reaktionstyp	R	R'	Isomere			
			5-OH	6-OH	7-OH	8-OH
Bromierung	CH <sub>3</sub>	—	8-Br <sup>1)</sup>	8-Br <sup>2)</sup>	8-Br <sup>1)</sup>	—
Claisen-Umlagerung	Ph	—	—	—	8-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> <sup>3)</sup>	—
Chlormethylierung	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—	8-CH <sub>2</sub> Cl <sup>4)</sup>	—
Diazokupplung	Ph	—	8-N=N	Ph <sup>5)</sup> 5-N=N-Ph <sup>6)</sup>	—	—
Formylierung	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—	8-CHO <sup>4)</sup>	—
Friedel-Crafts	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—	8-CO-CH <sub>3</sub> <sup>7)</sup>	—
Friessche	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—	8-CO-CH <sub>3</sub> <sup>8)</sup>	—
Verschiebung						
Mannich-Reaktion	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—	8-CH <sub>2</sub> -NR <sub>2</sub> <sup>4)</sup>	—
Nitrierung	CH <sub>3</sub>	—	8-NO <sub>2</sub> <sup>9)</sup>	8-NO <sub>2</sub> <sup>2)</sup>	8-NO <sub>2</sub> <sup>10)</sup>	—
Elbs-Oxydation	Ph	—	8-OH <sup>11)</sup>	—	—	5-OH <sup>12)</sup>
Sulfurierung	CH <sub>3</sub>	—	8-SO <sub>3</sub> H <sup>13)</sup>	—	8-SO <sub>3</sub> H <sup>13)</sup>	—

<sup>1)</sup> R. M. NAIK und S. SETNA, J. Indian chem. Soc. **29**, 493 [1952].

<sup>2)</sup> R. B. DESAI, J. J. und J. P. TRIVEDI, J. sci. ind. Res. [New. Delhi], Sect. B **13**, 328 [1954].

<sup>3)</sup> S. RANGASWAMI und R. T. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. **9A**, 1, 7 [1939].

<sup>4)</sup> P. DA RE, L. VERLICCHI und I. SETNIKAR, J. org. Chemistry **25**, 1097 [1960].

<sup>5)</sup> R. N. IYER und K. VENKATARAMAN, Proc. Indian Acad. Sci. **37A**, 629 [1953].

<sup>6)</sup> H. S. MAHAL und K. VENKATARAMAN, Current Sci. **6**, 450 [1938].

<sup>7)</sup> R. J. PARIHK und V. M. THAKOR, J. Indian chem. Soc. **31**, 137 [1954]; S. M. PARIHK und V. M. THAKOR, ebenda **36**, 841 [1959].

<sup>8)</sup> Vgl. hierzu C. A. THOMAS, Anhydrous AlCl<sub>3</sub>, Reinhold Publ. Corp., New York 1941, S. 707 (Tabelle).

<sup>9)</sup> R. M. NAIK, A. M. METHA, V. M. THAKOR, G. V. JADHAV und R. C. SHAH, Proc. Indian Acad. Sci. **38A**, 31 [1953].

<sup>10)</sup> A. M. METHA, G. A. JADHAV und R. C. SHAH, Proc. Indian Acad. Sci. **29A**, 314 [1949].

<sup>11)</sup> S. RAJAGOPALAN, K. VISWESWARA RAO und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. **25A**, 432 [1947].

<sup>12)</sup> V. K. AHLUWALIA, D. S. GUPTA, V. V. S. MURTI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. **38A**, 480 [1953].

<sup>13)</sup> D. V. JOSHI, J. R. MERCHANT und R. C. SHAH, J. org. Chemistry **21**, 1104 [1956].

Im Zusammenhang mit einer chemisch-pharmakologischen Bearbeitung der Chromongruppe versuchten wir, diese Lücke auszufüllen.

Die Versuche wurden mit 8-Hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XIII) ausgeführt, das man zweckmäßiger durch Acylierung von 2.3-Dihydroxy-propiofenon mit Acetanhydrid und Natriumacetat nach KOSTANECKI-ROBINSON als durch die SIMONIS-Synthese mit Guajakol und  $\alpha$ -Methyl-acetessigester in Gegenwart von Phosphorpentoxid<sup>14)</sup> darstellt. Das kürzlich von AWAD und Mitarbb.<sup>15)</sup> beschriebene und, ausgehend vom 2.3-Dimethoxy-benzaldehyd, nach der Methode von KRANNICHFELDT<sup>16)</sup> für das niedrigere Homologe hergestellte Zwischenprodukt 2.3-Dihydroxy-propiofenon haben wir aus 2.3-Dimethoxy-benzoylchlorid und Äthylmagnesiumjodid mit befriedigender Ausbeute (etwa 50%, bez. auf die 2.3-Dimethoxy-benzoesäure) erhalten. Die Abspaltung der Methylgruppen des 2.3-Dimethoxy-propiofenons gelang uns sehr gut mit Pyridiniumchlorid an Stelle von Jodwasserstoffsäure, wie dies in l. c.<sup>15)</sup> beschrieben wird.

Mit dem 8-Hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XIII) haben wir nun die in der Tabelle aufgeführten Umsetzungen vorgenommen, wie im folgenden berichtet wird.

a) *Die Bromierung* erfolgte in Essigsäure mit Brom. Aus dem Reaktionsgemisch konnte als einziges Produkt das 7-Brom-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XIV) isoliert und identifiziert werden, dessen Konstitution wir auf zwei Wegen sicherten. Alkalische Hydrolyse von XIV liefert 4-Brom-2.3-dihydroxy-benzoesäure (XV) mit Schmp. 225–227°, der von demjenigen des 6-Brom-Isomeren (182–185°, Zers.) verschieden ist. Da der Schmp. unseres Produktes jedoch demjenigen der 5-Brom-2.3-dihydroxy-benzoesäure (222–223°, Zers.) sehr nahe kommt, sicherten wir uns vor einer eventuell möglichen Identität mit dieser Säure durch Bestimmung des Misch-Schmp., der erheblich erniedrigt war. Eine Probe der erwähnten Säure stellte uns freundlicherweise Dr. G. R. PETTIT (Univ. Maine (USA)) zur Verfügung.

Der zweite Konstitutionsbeweis für XIV ergibt sich aus dem Vergleich zwischen dem 7-Brom-8-methoxy-Derivat (XX), das über XVII→XXII→XXIII erhalten wurde, und dem Methylierungsprodukt von XIV mit Diazomethan. Der Misch-Schmp. beider Produkte zeigte keine Erniedrigung.

b) *Claisen-Umlagerung*: Der Allyläther IX von XIII wurde bei den üblichen<sup>17)</sup> Reaktionsbedingungen umgelagert. Es handelt sich um eine *ortho*-Umlagerung, weshalb wir das erhaltene Allylphenol als 7-Allylderivat (X) formulierten.

c) *Die Chlormethylierung* gelang uns weder beim 8-Hydroxy- noch beim 8-Methoxy-2.3-dimethyl-chromon. Bei Verwendung des 7-Nitro-8-hydroxy-Derivats (XVII) ließ sich andererseits nur die entsprechende Methylen-bis-Verbindung (XXI) isolieren.

d) *Diazokupplung*: XIII kuppelt im Alkalischen mit Benzoldiazoniumchlorid zu einer Azoverbindung (I). Gemäß der Erfahrungstatsache, daß bei freier *para*-Stellung des kuppelnden Phenols die Kupplung in dieser Stellung erfolgt<sup>18)</sup>, wurde I als

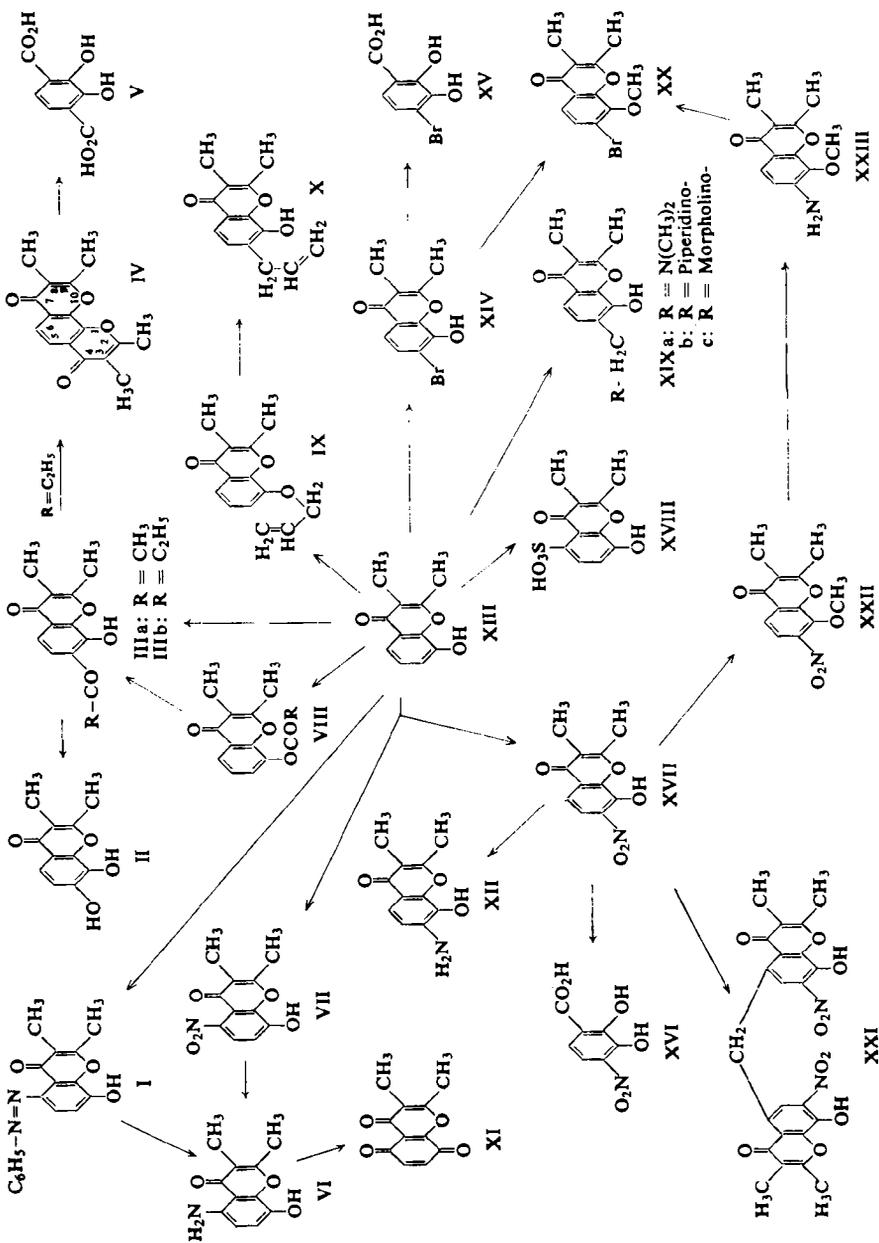
<sup>14)</sup> J. M. HEILBRON, H. BARNES und R. A. MORTON, J. chem. Soc. [London] 123, 2569 [1923].

<sup>15)</sup> W. J. AWAD, M. EL NEWEIHY und S. F. SELIM, J. org. Chemistry 23, 1783 [1958].

<sup>16)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 4017 [1913].

<sup>17)</sup> Org. Reactions 2, 1 [1949].

<sup>18)</sup> Vgl. hierzu E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, J. Wiley & Sons, New York 1954, Bd. III A, S. 457.



5-Derivat formuliert. Die experimentelle Bestätigung dieser Konstitution ergibt sich aus der Reduktion von I mit Natriumdithionit zum 5-Aminderivat VI, das mit dem aus VII bereiteten Produkt identisch ist.

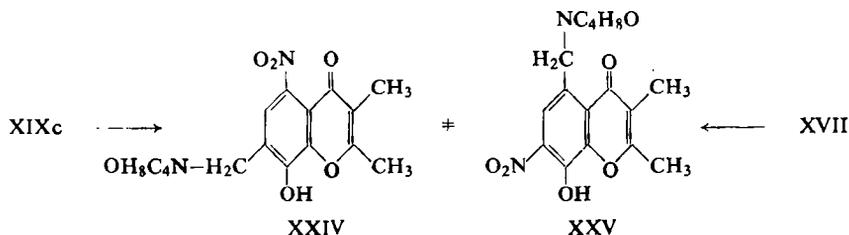
e) Die *Formylierung* wurde mit verschiedenen Methoden, jedoch ohne Erfolg versucht.

f) *Friedel-Crafts-Reaktion*: Die Acylierung von XIII führte mit Acetanhydrid und Propionsäureanhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid zum 7-Acetyl- (III a) bzw. 7-Propionylderivat (III b). Die Konstitution III a haben wir durch Oxydation nach DAKIN bestätigt, wobei 7.8-Dihydroxy-2.3-dimethyl-chromon (II) entstand. Die vicinale Stellung der Phenol- und der Acylfunktion in III b wurde auch durch Acylierung nach KOSTANECKI-ROBINSON mit Acetanhydrid/Natriumacetat bewiesen, wobei sich das Benzodipyrone IV bildete. Alkalische Hydrolyse von IV lieferte erwartungsgemäß 2.3-Dihydroxy-terephthalsäure (V).

g) Die *Friessche Verschiebung* führt beim O-Acetylderivat VIII von XIII zu der bereits bei der Friedel-Crafts-Reaktion (s. f) erhaltenen Verbindung III a.

h) Die *Mannich-Reaktion* wurde unter den für Phenole<sup>19)</sup> gegebenen Versuchsbedingungen durchgeführt. Bei Verwendung von Dimethylamin, Piperidin und Morpholin als Basen ließen sich aus der Reaktionsmischung die entsprechenden Aminomethyl-derivate (XIX a, b, c) als Hydrochloride isolieren. Mögliche Isomere fanden wir nicht. Die chromatographische Aufarbeitung des Rohproduktes der Reaktion ergab nur ein Produkt.

Die Konstitution dieser Basen<sup>20)</sup> bewiesen wir durch Vergleich der Verbindungen XXIV bzw. XXV, die aus der Nitrierung von XIX c bzw. der Morpholinomethylierung des 7-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromons (XVII) hervorgehen.



Auf Grund der Verschiedenheit der so erhaltenen Nitrobasen XXIV bzw. XXV scheint uns der Schluß möglich, daß die Aminomethylgruppe bei der Einführung in die 8-Hydroxy-chromone die 7-Stellung einnimmt.

i) Die *Nitrierung* wurde in schwefelsaurem Medium mit Nitriersäure und in Essigsäure mit Salpetersäure (*d* 1.42) vorgenommen. Wie vorauszusehen, bildeten sich Isomere, und zwar neben dem Hauptprodukt (Mononitroderivat vom Schmp. 185–187°) ein isomeres Produkt mit Schmp. 230–232° (Zers.) sowie ein Dinitroderivat. Daß es sich bei dem Produkt mit Schmp. 185–187° um das 7-Nitroderivat

<sup>19)</sup> Vgl. hierzu Methoden der organ. Chemie (HOUBEN-WEYL), Vierte Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957, Bd. 11/1, S. 755.

<sup>20)</sup> Die Methode, welche wir für die aus 7-Hydroxy-chromon erhaltenen isomeren Basen beschrieben haben<sup>4)</sup>, ließ sich nicht anwenden.

<sup>21)</sup> G. BERTI, S. CARBONI und A. DA SETTIMO, Gazz. chim. ital. 85, 1632 [1955].

XVII handelt, bewies die alkalische Hydrolyse zu 4-Nitro-2.3-dihydroxy-benzoesäure<sup>21)</sup> (XVI): Der Misch-Schmp. mit einer Probe der erwähnten Säure, die uns freundlicherweise von Herrn Prof. G. BERTI (Univ. Pisa) zur Verfügung gestellt wurde, zeigte keine Erniedrigung. Das Isomere vom Schmp. 230–232° (Zers.) ist folglich das 5-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (VII).

Die zwei Nitroderivate VII und XVII wurden katalytisch zu den entsprechenden Aminen VI bzw. XII hydriert. Von diesen erwies sich VI identisch mit dem Reduktionsprodukt der Azoverbindung I. Es gelang außerdem, VI in Äther mit Silberoxyd in Gegenwart von wasserfreiem Natriumsulfat zum entsprechenden Chinon XI zu oxydieren. Aus salzsaurer Kaliumjodidlösung macht es Jod frei. Die Umwandlung von VI in XI wird auch durch den Vergleich der IR-Spektren der Produkte vor und nach der Oxydation belegt: Im Spektrum von XI fehlen die für phenolische und Aminogruppen charakteristischen Frequenzen, während sie im Spektrum von VI vorhanden sind. Andererseits ist die CO-Chinonbande bei 1681/cm (5.95  $\mu$ )<sup>22)</sup> und die CO- $\gamma$ -Pyronbande bei 1639/cm (6.1  $\mu$ ) zu erkennen.

k) *Die Sulfurierung* nach JOSHI und Mitarbb.<sup>13)</sup> für die 7-Hydroxy-chromone mit Chlorsulfonsäure ergab ein Monosulfonsäurederivat, dessen wahrscheinliche Konstitution XVIII noch nicht gesichert ist. Die Substitution der Sulfogruppe durch eine Nitrogruppe mittels Salpetersäure scheint nur mit einem Überschuß des Reagenzes möglich zu sein; man erhält in diesem Fall jedoch ein Dinitroderivat, identisch mit dem durch Nitrierung von XIII erhaltenen. Aus dem erhaltenen Tatsachenmaterial kann man auf eine größere Reaktivität der 7-Stellung verglichen mit der 5-Stellung schließen, ein Umstand, der sich zwanglos in die Doppelbindungstheorie des aromatischen Ringes der Chromone von RANGASWAMI und SESHADRI<sup>3)</sup> einfügen läßt.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*7-Brom-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XIV)*: 9.5 g 8-Hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XIII) werden, in 300 ccm Eisessig gelöst, bei 40° unter Rühren mit 8 g Brom in 15 ccm Eisessig behandelt. Nach etwa 6 Stdn. wird das abgeschiedene Produkt abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus 400 ccm absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 8 g farbloses, kristallines Produkt. Schmp. 258–259°.

$C_{11}H_9BrO_3$  (269.1) Ber. C 49.09 H 3.37 Gef. C 49.35 H 3.45

*4-Brom-2.3-dihydroxy-benzoesäure (XV)*: 1 g XIV wird 25 Min. mit 50 ccm 15-proz. Kalilauge gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit konz. Salzsäure angesäuert, der gebildete Niederschlag abfiltriert und durch Umfällen gereinigt. Man erhält 0.4 g kristallines, gelbgrünes Produkt vom Schmp. 225–227°.

$C_7H_5BrO_4$  (233.0) Ber. C 36.08 H 2.16 Gef. C 35.88 H 2.19

*2.3-Dimethyl-8-allyloxy-chromon (IX)*: 10 g XIII werden, in 350 ccm Aceton gelöst, mit 14 g Kaliumcarbonat und dann tropfenweise unter gutem Rühren mit 7.35 g Allylbromid versetzt. Nach 8 stdg. Kochen unter Rückfluß kühlt man ab, filtriert und destilliert das Lösungsmittel ab. Der feste Rückstand liefert aus 95-proz. Äthanol 7 g kristallines farbloses Produkt mit Schmp. 88–89°.

$C_{14}H_{14}O_3$  (230.2) Ber. C 73.02 H 6.13 Gef. C 72.80 H 6.13

<sup>22)</sup> L. J. BELLAMY, The infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen Co. Ltd., London 1960, S. 150.

*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-allyl-chromon (X)*: 6 g IX werden 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. in einem mit Kühler versehenen Kolben auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die feste Masse aus 120 ccm absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 4 g kristallines, hellbraunes Produkt mit Schmp. 199—200°.

$C_{14}H_{14}O_3$  (230.2) Ber. C 73.02 H 6.13 Gef. C 73.32 H 6.33

*5-Benzolazo-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (I)*: Zu 5.7 g in 90 ccm *n* NaOH und 300 ccm Wasser gelöstem XIII fügt man bei 0° langsam eine durch Diazotierung von 2.8 g Anilin erhaltene Lösung von *Benzoldiazoniumchlorid*. Die erhaltene rote Lösung läßt man 20 Stdn. bei 0° stehen, neutralisiert dann mit Essigsäure und filtriert den erhaltenen Niederschlag ab. Man erhält 5 g kristallines, rotes Produkt vom Schmp. 204—206°.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$  (294.3) Ber. N 9.52 Gef. N 9.51

*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-acetyl-chromon (IIIa)*

a) 7 g XIII werden mit 21 g Aluminiumchlorid und 5 ccm *Acetanhydrid* 90 Min. auf 140 bis 145° erhitzt und dann durch Aufgießen auf Eis zersetzt. Die abgeschiedene feste Substanz wird abfiltriert und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 2.5 g gelbes, kristallines Produkt mit Schmp. 177—180°.

$C_{13}H_{12}O_4$  (232.2) Ber. C 67.24 H 5.21 Gef. C 67.40 H 5.38

b) Aus 6.4 g *8-Acetoxy-2.3-dimethyl-chromon* (VIII) und 10 g Aluminiumchlorid die 2 Stdn. auf 150° erhitzt und dann in Salzsäure und Eis zersetzt werden, erhält man 3.2 g gelbes, kristallines Produkt vom Schmp. 177—179° (aus absol. Äthanol). Der Misch-Schmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt ist ohne Erniedrigung.

$C_{13}H_{12}O_4$  (232.2) Ber. C 67.24 H 5.21 Gef. C 67.10 H 5.46

*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-propionyl-chromon (IIIb)*: Aus 7.5 g XIII, 22 g Aluminiumchlorid und 7 ccm *Propionsäureanhydrid* erhält man 5.3 g gelbes, kristallines Produkt mit Schmp. 155—157°.

$C_{14}H_{14}O_4$  (246.2) Ber. C 68.30 H 5.74 Gef. C 68.18 H 5.68

*7.8-Dihydroxy-2.3-dimethyl-chromon (II)*<sup>4)</sup>: 2.3 g IIIa werden, in 10 ccm *n* NaOH gelöst, bei Raumtemp. unter Rühren mit 3.4 ccm 10-proz. *Wasserstoffperoxyd* behandelt. Nach etwa 2 Stdn. scheidet sich eine feste Masse ab, die abfiltriert, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert wird. Man gewinnt 0.7 g farbloses, kristallines Produkt mit Schmp. 237—239°.

$C_{11}H_{10}O_4$  (206.2) Ber. C 64.07 H 4.89 Gef. C 64.11 H 5.25

*7.8-Diacetoxyderivat*: Farblose feste Substanz. Schmp. 150—152°.

$C_{15}H_{14}O_6$  (290.3) Ber. C 62.06 H 4.87 Gef. C 62.03 H 4.99

*4.7-Dioxo-2.3.8.9-tetramethyl-benzo[2.1-b:3.4-b']dipyran (IV)*: Man läßt 5 g IIIb, 10 g wasserfreies *Natriumacetat* und 15 g *Acetanhydrid* 8 Stdn. bei 180° reagieren. Das Reaktionsprodukt wird in Eiswasser gegossen, das abgeschiedene Produkt abfiltriert, getrocknet und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 2.7 g farbloses, kristallines Produkt mit Schmp. 299—300°.

$C_{16}H_{14}O_4$  (270.3) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 71.07 H 5.06

*2.3-Dihydroxy-terephthalsäure (V)*<sup>23)</sup>: 0.7 g IV werden durch 2stdg. Kochen mit 50 ccm 20-proz. Kalilauge verseift. Beim Ansäuern der Reaktionsmischung fällt die *2.3-Dihydroxy-terephthalsäure* aus; durch Umfällen erhält man 0.2 g kristallines Produkt vom Schmp. 294 bis 296°.

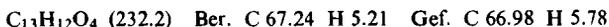
$C_8H_6O_6$  (198.1) Ber. C 48.49 H 3.05 Gef. C 48.51 H 3.29

<sup>23)</sup> F. VON HEMMELMAYER, Mh. Chem. 38, 82 [1917].

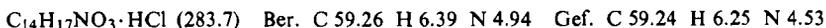
*8-Acetoxy-2.3-dimethyl-chromon (VIII)*

a) Man bringt 20 g *2.3-Dihydroxy-propiofenon*, 43.3 g wasserfreies *Natriumacetat* und 83.3 ccm *Acetanhydrid* 8 Stdn. bei 180° zur Reaktion, schüttet in Wasser, filtriert und kristallisiert aus absol. Äthanol oder Ligroin. Man isoliert 17 g farbloses, kristallines Produkt vom Schmp. 102°.

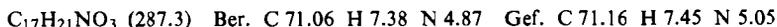
b) Durch Acylierung von *XIII* mit *Acetanhydrid*. Farblose Kristalle mit Schmp. 101–102°.



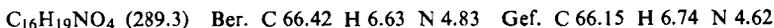
*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-dimethylaminomethyl-chromon-hydrochlorid (entspr. XIXa)*: 7 g *XIII* werden, in 150 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 4.3 ccm 40-proz. *Dimethylamin* und 3.5 ccm 40-proz. *Formaldehyd* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand mit äthanol. Chlorwasserstoff auf und engt die Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand liefert aus Äthanol/Äther 5 g farbloses, kristallines Produkt vom Schmp. 227–229°.



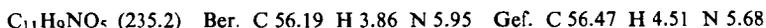
*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-piperidinomethyl-chromon (XIXb)*: Man bringt 7 g *XIII*, gelöst in 150 ccm absol. Äthanol, mit 3.2 g *Piperidin* und 3 ccm 40-proz. *Formaldehyd* 8 Stdn. zur Reaktion. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus absol. Äthanol: 5 g kristallines, elfenbeinfarbenes Produkt mit Schmp. 151–152°.



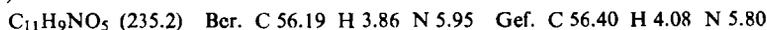
*8-Hydroxy-2.3-dimethyl-7-morpholinomethyl-chromon (XIXc)*: 10.5 g *XIII*, 4.8 g *Morpholin* und 5.3 ccm 40-proz. *Formaldehyd* ergeben, wie für *XIXb* beschrieben, 7 g farbloses, kristallines Produkt vom Schmp. 145–147°.



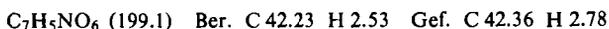
*7-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XVII)*: 3.8 g *XIII*, gelöst in 70 ccm Essigsäure, werden auf dem Eisbad mit 2 ccm konz. Salpetersäure (*d* 1.4) versetzt. Man läßt einige Stdn. stehen und erhält beim Verdünnen mit Wasser 3.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 162–167°. Das Rohprodukt wird mit Benzol extrahiert und nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus absol. Äthanol umkristallisiert: 1 g gelbes, kristallines Produkt mit Schmp. 185–187°.



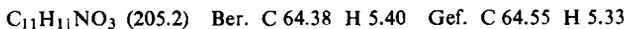
*5-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (VII)*: Der bei *XVII* erhaltene Extraktionsrückstand liefert nach Kristallisation aus absol. Äthanol ein Produkt vom Schmp. 230–232° (Zers.).



*4-Nitro-2.3-dihydroxy-benzoesäure (XVI)*<sup>21)</sup>: 0.6 g *XVII* werden mit 30 ccm 15-proz. Kalilauge 30 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen säuert man mit Salzsäure an und filtriert. Die so erhaltene *Säure XVI* wird durch Umfällen gereinigt: 0.35 g kristallines Produkt mit Schmp. 212–214°. Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe zeigt keine Erniedrigung.



*7-Amino-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (XII)*: 0.5 g *XVII* werden, in absol. Äthanol gelöst, bei Raumtemperatur/760 Torr über Platinoxid bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme reduziert. Man filtriert den Katalysator ab und destilliert das Filtrat. Der Rückstand liefert aus absol. Äthanol 0.35 g kristallines, gelbgrünes Produkt vom Schmp. 266–269°.



*5-Amino-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon (VI)*

a) 3.8 g *5-Benzolazo-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon* (I) werden in 200 ccm Aceton und 100 ccm Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 120 ccm 10-proz. Natriumdithionitlösung versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen destilliert man das Aceton ab, filtriert den Niederschlag und kristallisiert aus absol. Äthanol. Schmp. 205–207°.

$C_{11}H_{11}NO_3$  (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 Gef. C 64.32 H 5.42

b) 0.27 g *5-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon* (VII) werden in absol. Äthanol bei Raumtemp./760 Torr mit Wasserstoff über Platinoxid reduziert. Anschließend filtriert man vom Katalysator und destilliert das Lösungsmittel ab. Der aus absol. Äthanol kristallisierte Rückstand ergibt 0.1 g kristallines, gelbgrünes Produkt mit Schmp. 206–207°. Der Mischschmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt zeigt keine Erniedrigung.

*2.3-Dimethyl-chromon-chinon-(5.8) (XI)*: 0.15 g VI werden, in 400 ccm wasserfreiem Äther gelöst, mit einem geringen Überschuß (0.4 g) *Silberoxyd* und wenig wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemperatur filtriert man von den anorganischen Produkten ab und zieht den Äther i. Vak. ab. Der Rückstand ergibt aus Ligroin 0.07 g kristallines, grünliches Produkt vom Schmp. 114–116°.

$C_{11}H_8O_4$  (204.2) Ber. C 64.71 H 3.95 Gef. C 64.45 H 4.22

*5.5'-Methylen-bis-[7-nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon]* (XXI): 0.9 g XVII, 0.8 g *Formaldehyd*, 10 ccm konz. Salzsäure und 1 ccm konz. Schwefelsäure werden 4–5 Stdn. bei 70° mit einem Chlorwasserstoffstrom behandelt. Beim Abkühlen und Verdünnen scheidet sich das Rohprodukt (0.35 g) ab, das aus Benzol gelbe Kristalle vom Schmp. 193–195° liefert.

$C_{23}H_{18}N_2O_{10}$  (482.4) Ber. C 57.26 H 3.76 Gef. C 57.14 H 4.03

*7-Nitro-8-methoxy-2.3-dimethyl-chromon* (XXII): 0.3 g XVII werden in 70 ccm Äther gelöst und im Eisbad mit *Diazomethan* methyliert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 6.2 g kristallines Produkt mit Schmp. 245–248°.

$C_{12}H_{11}NO_5$  (249.2) Ber. C 57.83 H 4.45 Gef. C 57.66 H 4.42

*7-Amino-8-methoxy-2.3-dimethyl-chromon* (XXIII): 1.4 g XXII werden in absol. Äthanol über Platinoxid bei 760 Torr/Raumtemperatur bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme reduziert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert: 0.8 g kristallines grünliches Produkt vom Schmp. 178–180°.

$C_{12}H_{13}NO_3$  (219.2) Ber. N 6.39 Gef. N 6.30

*7-Brom-8-methoxy-2.3-dimethyl-chromon* (XX): 0.4 g XXIII werden mit 0.9 ccm Bromwasserstoffsäure (*d* 1) und 0.9 ccm Wasser behandelt und bei 0° mit 0.16 g *Natriumnitrit* in 0.5 ccm Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird mit wenig Wasser verdünnt und mit einer Lösung von 0.95 g *Kupfer(I)-bromid* in wenig Bromwasserstoffsäure versetzt. Man erhitzt 15–20 Min. auf dem Wasserbad und filtriert den erhaltenen Niederschlag. Aus Ligroin gewinnt man 0.3 g kristallines, farbloses Produkt vom Schmp. 226–228°.

$C_{12}H_{11}BrO_3$  (283.1) Ber. C 50.90 H 3.92 Gef. C 51.12 H 3.99

*8-Hydroxy-5(?)-sulfo-2.3-dimethyl-chromon* (XVIII): 2 g XIII werden mit 10 ccm *Chlorsulfonsäure* behandelt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Aufgießen auf Eis erhält man ein festes Produkt, das aus absol. Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 256–258°.

$C_{11}H_{10}O_6S$  (270.2) Ber. C 48.88 H 3.73 S 11.88 Gef. C 48.75 H 3.72 S 12.06

*5-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-7-morpholinomethyl-chromon (XXIV)*: 0.6 g *XIXc* werden in 2 ccm Eisessig gelöst und bei 0° mit 0.21 ccm konz. *Salpetersäure* behandelt. Man läßt das Gemisch 1 Stde. stehen, verdünnt dann mit Wasser und filtriert die abgeschiedene feste Substanz. Das feste Produkt wird mit Ammoniak alkalisiert und die verbleibende feste gelbe Substanz aus absol. Äthanol umkristallisiert. Man erhält ein gelbes, kristallines Produkt vom Schmp. 202–203°.

$C_{16}H_{18}N_2O_6$  (334.3) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38

Gef. C 57.60 H 5.67 N 8.32

*7-Nitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-5-morpholinomethyl-chromon (XXV)*: 1.5 g *XVII* werden, in 100 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 0.58 g *Morpholin* und 0.6 ccm 40-proz. *Formaldehyd* 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird sodann abdestilliert, der Rückstand mit konz. Salzsäure aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen Ammoniak alkalisiert und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, die unter Zers. keinen definierten Schmp. aufweisen.

$C_{16}H_{18}N_2O_6$  (334.3) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38 Gef. C 57.50 H 5.27 N 8.37

*Hydrochlorid*: Kristalline, gelbe Substanz mit Schmp. 227–230° (Zers.).

*5.7-Dinitro-8-hydroxy-2.3-dimethyl-chromon*: 5 g *XIII* werden in konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren und Kühlen mit 1.9 ccm *rauchender Salpetersäure* versetzt. Nach 3 Stdn. gießt man die Mischung in Wasser, filtriert die abgeschiedene feste Substanz ab und kristallisiert aus absol. Äthanol. Man erhält 4.1 g kristallines, gelbes Produkt vom Schmp. 213–215°.

$C_{11}H_8N_2O_7$  (280.2) Ber. C 47.14 H 2.88 N 10.00 Gef. C 47.34 H 3.10 N 9.95

---