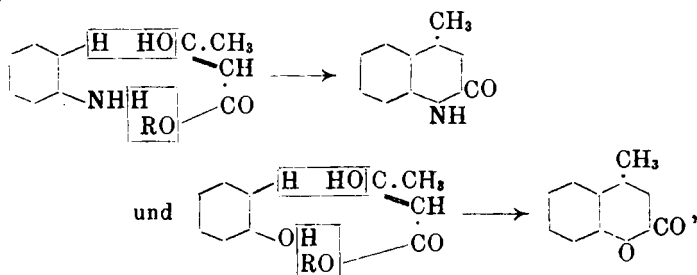


## 257. Ernst Petschek und H. Simonis: Eine neue Chromon-Synthese.

(Eingegangen am 4. Juni 1913.)

Im Jahre 1883 beschrieb H. von Pechmann<sup>1)</sup> in Gemeinschaft mit C. Duisberg seine ersten Kondensationsversuche von Phenolen mit Acetessigestern zu Cumarin-Abkömmlingen, die sich im Laufe der Jahre<sup>2)</sup> als sehr fruchtbar erwiesen und zur Darstellung zahlreicher Derivate des Cumarins aus Oxybenzolen und  $\beta$ -Ketonsäureestern führten. Als zweckmäßigstes Kondensationsmittel fand er konzentrierte Schwefelsäure, wenngleich auch hier die Ausbeuten oft viel zu wünschen übrig ließen. Durch Ersatz der konzentrierten durch 73-prozentige Schwefelsäure gelang es später Simonis und Peters<sup>3)</sup>, das Methylcumarin aus Phenol und Acetessigester in einer Ausbeute von 20% der Theorie (gegen 3% nach der alten Methode) zu erhalten, welche Ausbeute in den letzten Jahren sogar auf 35–40% erhöht werden konnte<sup>4)</sup>.

Während sich nun das Anilin bekanntlich in zweierlei Weise mit Acetessigester kondensieren läßt — einerseits zu  $\beta$ -Methylcarbostyril<sup>5)</sup>, welche Synthese mit obiger  $\beta$ -Methylcumarin-Synthese vergleichbar ist:



und andererseits zum  $\gamma$ -Oxy-chinaldin<sup>6)</sup>,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{N} = \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ , ist das Analogon der letzteren Reaktion beim Phenol noch unbekannt gewesen.

Es war dies um so auffallender, als man auf diesem Wege zu der in der Natur häufig vorkommenden Körperklasse der Chromone und Flavone gelangen konnte, die auf anderem Wege — wenn überhaupt — nur sehr schwierig zu erhalten sind.

<sup>1)</sup> B. 16, 2119 [1883]. <sup>2)</sup> B. 34, 421 [1901] u. a. <sup>3)</sup> B. 41, 831 [1908].

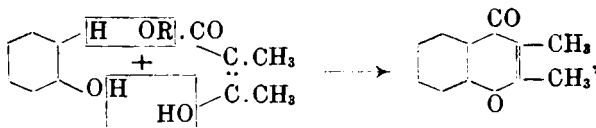
<sup>4)</sup> Diss. Holländer, Berlin, T. H., 1909.

<sup>5)</sup> Knorr, A. 286, 112.

<sup>6)</sup> Conrad und Limpach, B. 24, 2990 [1891].

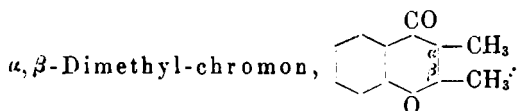
Die Chromone sind als Benzo- $\gamma$ -pyrone den Cumarinen (Benzo- $\alpha$ -pyrone) isomer, und wie diese zu Riechstoffen, so haben jene zu natürlichen Farbstoffen Beziehungen. Die Bearbeitung der Chromone und Flavone war ein Lebenswerk des leider so früh verstorbenen Forschers St. von Kostanecki<sup>1)</sup>. Seine Chromon-Synthesen entstammen aber ganz anderen Wegen, als dem oben skizzierten.

Es gelang uns nun, durch Abänderung des Kondensationsverfahrens Phenole mit  $\beta$ -Ketonsäureestern zu Chromonen zu kondensieren, und zwar dadurch, daß wir die Schwefelsäure durch Phosphorpentoxyd ersetzten. Die Reaktion verläuft dann beispielsweise mit Methyl-acetessigester und Phenol in folgender Weise:



und führt zum 1,2-Dimethyl-chromon, für welches ein lückenloser Konstitutionsbeweis erbracht werden konnte. Mit *p*- und *m*-Kresol entstanden die höheren Methyl-Homologen.

Ganz besonders gut eignet sich das *o*-Kresol<sup>2)</sup>. Andererseits gelang es bisher noch nicht, aus der mit Acetessigester selbst erhaltenen weichen braunen Masse ein krystallisiertes Produkt zu isolieren. Die Versuche werden aber noch fortgesetzt und erstrecken sich besonders auf die Synthese des Flavons ( $\beta$ -Phenyl-chromons) aus Benzoyl-essigester und Phenol.



50 g krystallisiertes, trocknes Phenol (Schering) werden in 50 g Methyl-acetessigester gelöst, mit 75 g Phosphorpentoxyd versetzt und die Masse gut durchgerührt. Meist tritt sogleich eine heftige Reaktion ein, die zweckmäßig durch Kühlen gemildert wird. Nach einer Viertelstunde erwärmt man auf dem siedenden Wasserbade und zwar unter Durchrühren zwei Stunden lang. Man läßt dann ein wenig erkalten, versetzt wiederum mit 50 g Phenol und 50 g Phosphorpentoxyd und erhitzt nach gutem Umrühren weitere zwei Stunden unter Einsenken des Kolbens in das siedende Wasser. Durch eine dritte gleichartige Behandlung kann die Ausbeute noch erhöht werden.

<sup>1)</sup> Zusammenfassender Bericht: Bl. [3] 29–30, Sonderheft I—XXXVII.

<sup>2)</sup> Nach Versuchen des Hrn. cand. Alfred Lehmann (auf Veranlassung des einen von uns).

Das dunkle zähe Reaktionsgemisch wird nun mit Wasser behandelt, dann mit der Hälfte der zur Neutralisation der Phosphorsäure erforderlichen Menge Natronlauge versetzt, mit Kochsalz gesättigt und erschöpfend ausgeäthert. Der Äther wird durch Ausschütteln mit einer 5-prozentigen Kalilauge (in Portionen, bis diese farblos ist) von Phenol befreit, mit wenig Wasser nachgewaschen, getrocknet und zum größten Teil abdestilliert. Durch Verdunsten der letzten Ätherreste an einem kühlen Orte scheidet sich das Dimethylchromon in großen gelblichen Krystallen von relativ großer Reinheit aus. Ausbeute bis 17 g, das sind 25% der Theorie.

Aus verdünntem Alkohol krystallisiert das  $\alpha,\beta$ -Dimethylchromon in wasserklaren Rhomben, aus heißem Wasser in dicken, farblosen Spießen. Von beiden wurden Analysen und die Molekulargewichtsbestimmung ausgeführt, welche die Zusammensetzung  $C_{11}H_{10}O_2$  ergaben<sup>1)</sup>. Schmp. 97°<sup>2)</sup>. Hr. Prof. Dr. Fock hatte die Freundlichkeit, die Krystalle zu messen. Sie gehören dem monoklinen System an und zwar  $a:b:c = 1.5201:1:1.5681$ ,  $\beta = 73^\circ 19\frac{1}{2}'$ <sup>1)</sup>.

Die Substanz ist leicht löslich in Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Eisessig, Benzol, Alkohol und Aceton, weniger leicht in Äther. 1000 Tle. Wasser lösen bei 0° 0.5 g, bei 15° 1.5 g und bei 100° 4.5 g. Mit Wasserdämpfen ist die Substanz flüchtig.

Der Konstitutionsbeweis erstreckte sich auf folgende Punkte:

1. Beweis für die doppelte Bindung durch Herstellung eines Dibromids,  $C_{11}H_{10}O_2Br_2$ . Dieses bildet orangegelbe Nadeln vom Schmp. 130°, gibt schon nach kurzer Zeit das Brom wieder ab, und wird am besten aus der Schwefelkohlenstofflösung mit Petroläther ausgeschieden. Beim Kochen des Dibromids mit Wasser wird das Chromon unter Bromabspaltung regeneriert.

2. Beweis für die Carbonylgruppe durch Herstellung des Oxims,  $C_{11}H_{10}O:N.OH$ . Im Gegensatz zu den nicht direkt oximierbaren Cumarinen reagieren die Chromone mit Hydroxylamin leicht.

Man läßt entweder die alkoholische Lösung der Komponenten mehrere Tage stehen oder kocht einige Stunden am Rückflußkühler. Farblose, seiden glänzende Nadeln (aus verdünntem Alkohol) vom Schmp. 158.5°<sup>3)</sup>, die leicht sublimierbar und in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich sind.

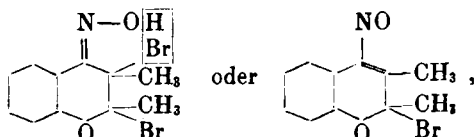
Die Rückwärtsspaltung des Oxims in die Komponenten bot unerwartete Schwierigkeiten. Dagegen gelang die Darstellung des Oxim-dibromids,  $C_{11}H_{10}OBr_2:N.OH$  bezw.  $C_{11}H_{11}OBr_2.NO$ , vom Schmp.

<sup>1)</sup> Näheres hierüber in der Dissertation Ernst Petschek, Berlin (Universität) 1912.

<sup>2)</sup> Das isomere  $\alpha,\beta$ -Dimethylcumin, das ebenfalls aus Methylacetessigester und Phenol — aber mittels Schwefelsäure — entsteht, schmilzt bei 115° (Simonis und Peters, B. 41, 837 [1908]).

<sup>3)</sup> Das von uns aus dem Thio-1,2-dimethylcumin,  $C_{11}H_{10}OS$  (Schmp. 142°) hergestellte 1,2-Dimethylcumin-oxim,  $C_{11}H_{11}NO_2$ , hat den Schmp. 222°.

180—184° (unter Zersetzung). Letzteres verliert beim Liegen oder auch Auskochen mit Wasser ein Molekül Bromwasserstoff und geht in ein farbloses Pulver über, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 205° bildet. Die Analysen <sup>1)</sup> ergaben die Formel  $C_{11}H_{10}O_2NBr$ . Für die Konstitution der Verbindung kommen zwei Formeln in Frage:



d. i. 4-Nitroso-2-brom-2,3-dimethyl-cumaran.

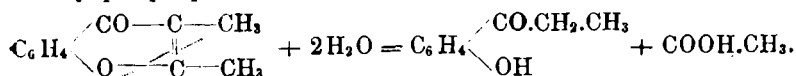
Da die Verbindung Bromlösung entfärbt, so ist letztere Formel \* wahrscheinlicher. In kalter Kalilauge ist sie unlöslich.

3. Beweis für den erfolgten Ringschluß (unter Bildung der Atomgruppierung  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{CO-} \\ \text{C-} \end{smallmatrix}$ ) durch oxydative Spaltung zu Salicylsäure.

Die Oxydation gelingt gut mit Permanganat in Essigsäure — mit besserer Ausbeute an Salicylsäure jedoch in Natronlauge — nach der Gleichung  $C_{11}H_{10}O_2 + 2H_2O + 3O = C_7H_6O_3 + 2C_2H_4O_2$ .

Nach Versuchen von Hrn. cand. A. Lehmann spaltet sich das Dimethyl-chromon auch schon durch Kochen mit 3-prozentiger Natronlauge ohne Oxydationsmittel glatt in Salicylsäure.

4. Für Chromone und Flavone typisch ist die Spaltung mit Natriumäthylat <sup>2)</sup>. Sie führte beim Dimethyl-chromon zu dem *o*-Oxy-propio-phenon,  $C_9H_{10}O_2$ :



Zu einer Lösung von 15 g Natrium in Alkohol wurden 9 g Dimethyl-chromon unter Schütteln zugegeben und die tiefrote Lösung 30 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde der Alkohol durch Wasserdampf verjagt, die erkaltete Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und erneut der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis keine Öltropfen mehr übergingen. Das mit Kochsalz gesättigte Destillat wurde ausgeäthert, von gleichzeitig entstandener Salicylsäure durch Schütteln mit Bicarbonatlösung befreit und schließlich im Vakuum destilliert.

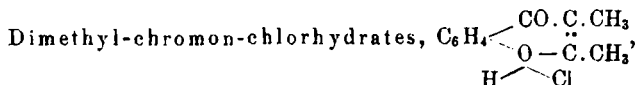
Das *o*-Oxy-propio-phenon ging unter 80 mm bei 150° als ein farbloses, unangenehm riechendes, leichtflüssiges Öl über. Es ist leicht in Alkohol und Äther, ferner auch in Kalilauge löslich. Reines Wasser löst nur schlecht. Eine solche Lösung gibt dann mit Eisen-

<sup>1)</sup> Siehe Dissertation Petschek.

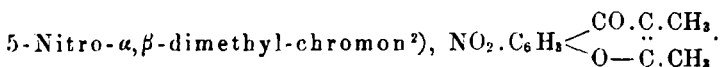
<sup>2)</sup> Heywang und v. Kostanecki, B. 35, 2889 [1902].

chlorid eine intensive rotviolette Färbung. Das zweite Produkt der Natriumäthylatspaltung — die Essigsäure — konnte in der wäßrigen Mutterlauge sowohl durch die Essigester- wie Alkarsin-Reaktion nachgewiesen werden.

5. Der  $\gamma$ -Pyronring<sup>1)</sup> mußte das Dimethyl-chromon zur Bildung eines



befähigen. Als die Lösung des Chromons in 25-prozentiger Salzsäure der freiwilligen Verdunstung überlassen wurde, schied sich eine weiße krystallinische Substanz ab, die nach schnellem Trocknen auf Ton den Schmp. 88—92° besaß und durch die Chlorbestimmung als das gesuchte Chlorhydrat  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  erkannt wurde. Bei mehrstündigem Liegen des Salzes wird der Chlorwasserstoff völlig abgespalten.



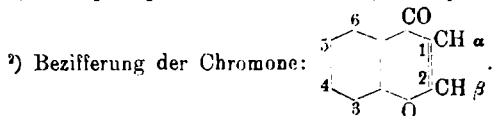
3.63 g Dimethyl-chromon wurden in gekühlter konzentrierter Schwefelsäure gelöst und tropfenweise mit 1.36 g Salpetersäure (1.52) versetzt. Dann wurde 10 Minuten in Eis und 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und schließlich auf Eis gegossen.

Schöne farblose Prismen (aus Benzol), Schmp. 163°<sup>3)</sup>. Löslich in Chloroform, Aceton und heißem Alkohol. Beim Erwärmen mit Kalilauge tritt Lösung und intensive Gelbfärbung ein.

Bei der Oxydation mit alkalischer Permanganatlösung wurde eine Nitro-salicylsäure erhalten, die bei 228° schmolz. Da diese als 5-Nitro-salicylsäure bekannt ist, so nimmt auch im Nitro-dimethyl-chromon die Nitrogruppe die Stellung 5 ein<sup>4)</sup>.

Bei der Reduktion der Nitroverbindung mit Zinn und konzentrierter Salzsäure erhielten wir ein gechlortes Amin vom Schmp. 245°. Da das Chlor durch siedende Kalilauge nicht eliminiert werden konnte,

<sup>1)</sup> Collie und Tickle, Soc. 75, 710 [1899]; Baeyer und Villiger, B. 34, 2679 [1901]; P. Walden, B. 34, 4185 [1901].



<sup>3)</sup> Analysen s. Diss. Petschek.

<sup>4)</sup> Zum Vergleiche wurde auch das 5-Nitro-1,2-dimethyl-cumarin,  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$ , durch Nitrieren von 1,2-Dimethylcumarin hergestellt. Dieses schmolz bei 172° und gab bei oxydativer Spaltung die gleiche 5-Nitrosalicylsäure.

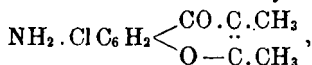
so muß es sich im Kern befinden. Den Analysen zufolge hat die Verbindung die Zusammensetzung  $C_{11}H_{10}O_2NCl$ .

$C_{11}H_{10}O_2NCl$ . Ber. C 59.20, H 4.55, Cl 15.51, N 6.07.

Gef. » 59.05, » 4.51, » 15.86, » 6.27.

Die Tatsache, daß bei der Reduktion einer Nitro-Verbindung mit Zinn und starker Salzsäure ein chlorhaltiges Reduktionsprodukt entsteht, ist bei Verbindungen anderer Körperklassen schon mehrfach beobachtet worden<sup>1)</sup>. Gewöhnlich tritt dabei das Chlor in die *para*-Stellung zur Aminogruppe — ist diese besetzt, in die *ortho*-Stellung<sup>2)</sup>. Letzteres ist auch hier anzunehmen und die Verbindung deshalb als

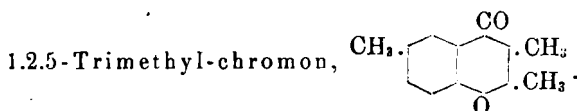
6(?)-Chlor-5-amino-1.2-dimethyl-chromon,



anzusprechen.

Die Substanz ist in Äther und Alkohol wenig löslich, leicht in Aceton, Benzol sowie in Mineralsäuren. Sie entfärbt in Chloroform spontan Bromlösung, wobei sich ein unschmelzbares Dibromid bildet.

Beim Diazotieren des Amino-chlor-dimethyl-chromons und Kochen der Lösung wird die Amidogruppe gegen Hydroxyl ausgetauscht und es entsteht eine tiefrot gefärbte Verbindung, die wir als Chlor-oxy-dimethyl-chromon ansprechen<sup>3)</sup>.



24 g *p*-Kresol und 20 g Methyl-acetessigester wurden durch Zusatz von 30 g Phosphorpentoxyd mit einander in Reaktion gebracht und der unzersetzte Ester nach 2 Stunden durch Zugabe von 20 g *p*-Kresol und 40 g Pentoxyd vollends verbraucht. Bei Aufarbeiten (s. o.) resultierten feine farblose Nadeln in einer Ausbeute von 5 g auf 20 g verwendeten Ester (20% d. Th.).

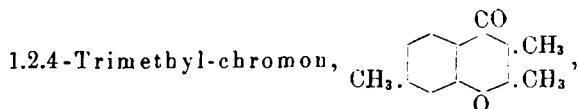
Die aus verdünntem Alkohol umkrystallisierten farblosen glänzenden Nadeln von teilweise beträchtlicher Länge schmelzen bei 107°. Die Analysen bestätigten die Zusammensetzung  $C_{12}H_{12}O_2$ . Die Substanz zeigt große Löslichkeit in den üblichen Solvenzien, außer Ligroin

<sup>1)</sup> B. 8, 15 [1875]; 20, 1569 [1887]; 29, 307 [1896].

<sup>2)</sup> A. 156, 312; 188, 14.

<sup>3)</sup> Die meisten im Kern hydroxylierten Chromone sind gefärbt bezw. sogar Farbstoffe.

und kaltem Wasser. Bei der Spaltung mit verdünnter Natronlauge entsteht die 5-Homosalicylsäure vom Schmp. 151°.



aus *m*-Kresol und Methyl-acetessigester in gleicher obiger Weise hergestellt, bildet farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 96°. (Das isomere 1.2.4-Trimethyl-cumarin schmilzt bei 114°.) Ausbeute an der aus verdünntem Alkohol umkrystallisierten Substanz 10 % d. Th. Sie ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Die oxydative Spaltung zu einer Homosalicylsäure stieß auf bisher noch nicht behobene Schwierigkeiten, so daß die 4-Stellung der Methyl-Gruppe noch nicht absolut feststeht und die Möglichkeit ihrer Stellung in 6 nicht ausgeschlossen ist.

Die Fortsetzung der Arbeit ist im Gange.

Organ. Laboratorium der Königl. Techn. Hochschule zu Berlin.

## 258. O. Piloty und H. Fink:

### Über das Phonoporphyrin, ein neues Spaltstück des Hämins.

(Eingegangen am 9. Juni 1913.)

Wir knüpfen an unsere frühere Mitteilung<sup>1)</sup> über die Molekulargröße des Hämins und Hämoglobins an. Dort haben wir zu beweisen gesucht, daß das Mesoporphyrin  $C_{38}H_{38}N_4O_4$  von dem Molekulargewicht 566 nur aus der Hälfte des Häminmoleküls durch Jodwasserstoff gebildet wird und daß demnach das Häminmolekül doppelt so groß als bisher anzunehmen sei, nämlich  $C_{68}H_{64}N_8O_8Fe_2Cl_2 = 1303$ . Diese Annahme erhält erst Beweiskraft, wenn es gelingt, über den Verbleib der andren Hälfte des Häminmoleküls bei der Reduktion mit Jodwasserstoff befriedigenden Aufschluß zu erteilen. Wir haben daher die quantitative Untersuchung dieser Reaktion auch auf den nicht aus Mesoporphyrin bestehenden Teil der Reaktionsprodukte ausgedehnt und gefunden, daß neben dem Mesoporphyrin durch gelinde Reduktion mit Jodwasserstoff in äquivalenter Menge ein zweiter Körper entsteht, der sich vom Mesoporphyrin wesentlich durch einen viel höheren Sauerstoffgehalt, also durch seine elementare Zusammensetzung, und durch seine fast völlige Unlöslich-

<sup>1)</sup> B. 45, 2495 [1912].