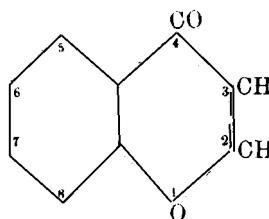


116. H. Simonis: Die Hydrolyse von Chromonen durch verdünntes Alkali.

(Eingegangen am 18. April 1917; vorgetragen vom Verfasser in der Sitzung vom 23. April.)

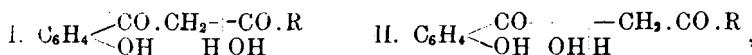
Den mannigfachen Möglichkeiten zum Aufbau von Chromonen durch Ringschluß des Pyronkernes¹⁾ entsprechen auch zahlreiche Rückwärtsbspaltungen dieser Verbindungen am gleichen Orte. Die Spaltung des durch die Gegenwart von Sauerstoff erklärlich labilen γ -Pyronringes kann je nach den gewählten Bedingungen an vier Bindungsstellen:



erfolgen, und da diese Spaltungen vielfach paarweise auftreten, so ergeben sich naturgemäß Spaltstücke der verschiedensten Art.

Als intramolekulare Anhydride von δ -Dioxyverbindungen des Typus $\text{C}_6\text{H}_4\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}\begin{array}{c} \text{C.X} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}\text{O.H.C.X}$ wandeln sich die Benzopyrone bei der Behandlung mit Alkalien zunächst unter Hydrolyse in diesen Typus um²⁾. Die Wasseraufnahme findet also in erster Phase an der Stelle statt, wo der Sauerstoff ätherartig gekettet ist (zwischen 1 und 2 in obigem Schema), und man gewinnt — wenigstens theoretisch — *o*-Oxy- β -diketone, $\text{C}_6\text{H}_4\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}\text{CO.X}$. In Wirklichkeit gelingt es aber nur in

Ausnahmefällen, diese Zwischenprodukte zu isolieren — man erhält vielmehr weitergehende Spaltstücke derselben. Die durch Alkalien leicht angreifbaren *o*-Oxy- β -diketone lassen sich nämlich in zweierlei Art, d. i. im Sinne der sogen. Säurespaltung und Ketonspaltung von Acetessigesterderivaten, zerlegen. Bei ersterer entsteht nach dem Schema I



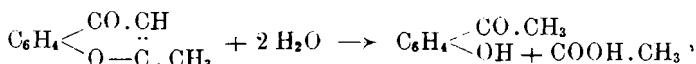
o-Oxy-acetophenon und eine Säure, bei letzterer (II) Salicylsäure und ein Keton.

¹⁾ Man vergl. H. Simonis: »Die Chromone«, Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, XXIV [1917].

²⁾ v. Kostanecki, B. 26, 2901 [1893].

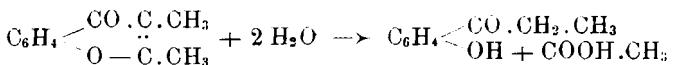
Falls die so gebildeten Produkte bei den gewählten Arbeitsbedingungen beständig sind, können sie als solche isoliert werden, falls nicht, spalten sie sich weiter und geben tertiäre Spaltstücke, deren Natur man voraussehen kann, wenn man die Eigentümlichkeiten der Oxy-benzoësäuren und der Oxy-acetophenone kennt. Derartige Molekülzerspaltungen sind für die Klasse der Chromone überaus charakteristisch, da alle bisher daraufhin untersuchten Benzo- γ -pyrone in der erörterten Weise reagieren, und die Zugehörigkeit einer fraglichen Verbindung zur Chromonreihe kann in gegebenen Fällen durch obige Reaktion einwandfrei erwiesen werden.

So findet bei der Hydrolyse des Grundkörpers der Reihe, Chromon, durch Natriumalkoholat ein Zerfall desselben nach Art der Säurespaltung (I) in *o*-Oxy-acetophenon und Ameisensäure statt¹⁾. Das 2-Methyl-chromon liefert nach meinen Versuchen (die seinerzeit im Anschluß an die neue Synthese dieses Körpers²⁾ aus Phenol und Acetessigester angestellt wurden) in entsprechender Weise *o*-Oxy-acetophenon und Essigsäure:



das Flavon liefert *o*-Oxy-acetophenon und Benzoësäure³⁾ usw.

Petschek und Simonis beobachteten den analogen Zerfall ihres 2,3-Dimethyl-chromons durch Natriumalkoholat in *o*-Oxy-propiophenon und Essigsäure⁴⁾:



Durch weitergehende Zersetzung der entstehenden Phenone bildet sich nebenbei stets die zugehörige Salicylsäure, die auch als Endprodukt des Abbaus durch Oxydation mit Kaliumpermanganat auftritt.

Dem Natriumalkoholat in der Wirkung an die Seite zu stellen ist alkoholisches Alkali, sowie konzentrierte (30—50-prozentige) Kalilauge. Die hierbei beobachteten Spaltungen sind ebenfalls nicht einseitig, sondern sie verlaufen meist nach mehreren Richtungen neben einander⁵⁾, so daß die Übersicht der Reaktion vielfach leidet und die Isolierung der Spaltstücke infolge der Anzahl der letzteren auf Schwierigkeiten stößt.

¹⁾ Heywang und v. Kostanecki, B. 35, 2889 [1902].

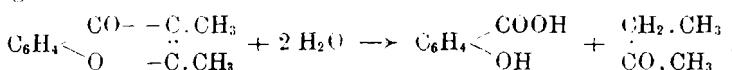
²⁾ Simonis und Rummert, B. 47, 2232 [1914].

³⁾ Feuerstein und v. Kostanecki, B. 31, 1762 [1898].

⁴⁾ B. 46, 2017 [1913].

⁵⁾ Man vergl. Feuerstein und v. Kostanecki, B. 31, 1761 [1898].

Glatter und in der Handhabung einfacher verläuft eine Spaltung, die vor wenigen Jahren von Simonis und Lehmann aufgefunden wurde¹⁾. Die Genannten beobachteten zunächst am 2.3-Dimethylchromon, daß dieses beim Kochen mit verdünnter, etwa normaler Natronlauge quantitativ in Salicylsäure übergeht und zwar nach folgendem Schema:



Das zweite Spaltungsstück — Methyl-aceton — verflüchtigt sich leicht und wird auch zum Teil weiter zersetzt. Immerhin konnten kleine Mengen desselben isoliert und durch Analyse und Eigenschaften identifiziert werden.

Die völlige Zerlegung des γ -Pyronringes durch verdünntes Alkali unterscheidet die Chromone scharf von den isomeren Cumarienen, die durch verdünntes Kali nur entlactonisiert und erst bei der Alkalischmelze zu Salicylsäuren zerlegt werden. Dabei ist der Mechanismus der Reaktion durchaus eindeutig: sie verläuft zwar in einer Operation, aber in zwei Phasen, indem zunächst die labile »Oxido«-Sauerstoffbindung gelöst wird und dann unter dem Einfluß des verdünnten Alkalis die Ketonspaltung des gebildeten γ -Diketons vor sich geht.

Eine Reihe von Di- und Trimethylchromonen, sowie von Oxy-, Nitro- und Bromderivaten derselben konnte in den letzten Jahren nach der Methode glatt gespalten werden²⁾. Durch Vergleich der entstehenden Salicylsäuren mit bekannten solchen ließen sich in manchen Fällen Konstitutionsunsicherheiten bei substituierten Chromonen aufklären und Ortsbestimmungen ausführen, — daß beispielsweise bei der Nitrierung des 2.3-Dimethylchromons die Nitrogruppe in die Stellung 6 tritt³⁾ —, in anderen Fällen führte die Reaktion zu bisher noch unbekannten Salicylsäuren.

Das Chromon selbst ergibt nach meinen Feststellungen beim Kochen mit *n*-Natronlauge glatte Spaltung zur Salicylsäure, desgleichen das 2-Methylchromon. In Gemeinschaft mit A. Elias habe ich den gleichen Vorgang auch auf das 1-Thio-dimethylchromon übertragen und in entsprechender Weise eine Spaltung desselben in Thiosalicylsäure und Äthylmethylketon erzielt, die allerdings in diesem Falle wesentlich langsamer verläuft als bei den ungeschwefelten Chromonen⁴⁾.

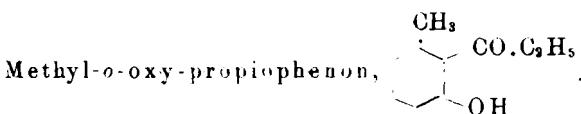
¹⁾ B. 47, 692 [1914]; C. B. All. Lehmann (gestorben 1916), Dissert. Berlin (Univ.), 1914.

²⁾ Simonis und Mitarbeiter, B. 46, 2017 [1913]; 47, 694 [1914]; 49, 771 [1916]; Dissert. E. Medlewska, Hans Schuhmann u. a.

³⁾ B. 47, 695 [1914]. ⁴⁾ B. 49, 771 [1916].

So lag die Vermutung nahe, daß die Reaktion allen Benzo- γ -pyronkörpern eigen sei. Erst bei dem Versuche, das 2.3.5-Trimethylchromon der Reaktion zu unterwerfen, traten unerwartete Schwierigkeiten auf: es bildete sich nicht die erwartete Homosalicylsäure; sondern ein öliges Spaltungsprodukt ohne Carbonsäurecharakter. Auf Grund der Eigenschaften letzterer Substanz vermuteten Simonis und Lehmann in ihr das Methylhomologe des *o*-Oxy-propiophenons¹⁾.

Diese Vermutung hat sich nunmehr nach Wiederaufnahme der Versuche bestätigt. Bei längerem Stehen des Öles in der anhaltenden Kälte des verflossenen Winters erstarrte es zu weißen, strahligen Nadelgebilden, die sich auf abgekühltem Ton abpressen ließen. Der Schmelzpunkt der Masse war dann noch nicht scharf (24—27°), auch ließ die kräftige Violettfärbung mit Eisenchlorid Gegenwart von Homosalicylsäure erkennen — ein Befund, der durch unscharfe Analysenwerte Bestätigung fand. Die Substanz wurde deshalb in Äther aufgenommen und mit einigen Tropfen Sodalösung gereinigt. Der beim Verdunstenlassen der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung hinterbleibende Rückstand erstarrte beim Abkühlen sogleich zu prächtigen Prismen vom Schmp. 28.5°. Diese ergaben bei der Analyse nunmehr scharfe, auf $C_{10}H_{12}O_2$, d. i.



stimmende Werte.

0.1824 g Sbst.: 0.4888 g CO_2 , 0.1208 g H_2O .
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Ber. C 73.16, H 7.31.
 Gef. » 73.09, » 7.41.

Daß die Methylgruppe am Benzolkern in der *o*-Stellung zum CO (und nicht in der genetisch möglichen *p*-Stellung) sich befindet, wird im Folgenden noch bewiesen werden. Die Verbindung gibt mit Eisenchlorid nur eine schwache, aber lang haltbare Violettfärbung. Sie ist in heißem Wasser löslich, desgleichen in ätzenden und kohlensauren Alkalien. Beim Umlösen (z. B. aus Petroläther) scheidet sie sich stets ölig aus.

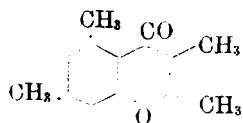
Da die beiden isomeren 2.3.6- und 2.3.8-Trimethyl-chromone, bei denen die Methylgruppe am Benzolkern in der *o*- und *p*-Stellung zum Oxidosauerstoff steht, glatt zu den betreffenden Salicylsäuren spaltbar waren²⁾ und nicht zu einem Methyl-oxy-propiophenon, so lag die An-

¹⁾ B. 47, 695 [1914].

²⁾ Simonis und Lehmann, B. 47, 694 [1914].

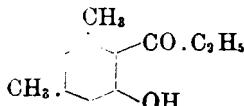
nahme auf der Hand, daß die Ursache des Widerstandes bei der 2.3.5-Verbindung in der Nachbarstellung des Methylsubstituenten zur Carbonylgruppe beruhe.

Die Vermutung erwies sich bei der Prüfung und Beschaffung diesbezüglicher experimenteller Unterlagen als richtig: Zunächst konnte ich feststellen, daß alle später erhaltenen Chromone, welche der angegebenen Spaltung zur zugehörigen Salicylsäure widerstanden, einen Substituenten in der *m*-Stellung zum Brückensauerstoff besaßen, so auch das von Simonis und Herovici¹⁾ aus symmetrischem Xylenol und Methylacetessigester aufgebaute 2.3.5.7-Tetramethyl-chromon,



in dem also die Stellungen 5 und 7 gleichzeitig besetzt sind. Bei kurzem Kochen mit etwa normaler Natronlauge wurde die Verbindung überhaupt nicht gespalten. Erst nach vielständigem Kochen ging sie in Lösung. Die beim Ansäuern ausfallende Substanz war keine Dimethylsalicylsäure, sondern das

4.6-Dimethyl-*o*-oxy-propiophenon,



Dieses bildet farblose Nadeln (aus Alkohol) vom Schmp. 78°.

0.1809 g Sbst.: 0.4883 g CO₂, 0.1305 g H₂O.

C₁₁H₁₄O₂. Ber. C 74.11, H 7.92.

Gef. » 73.62, » 8.06.

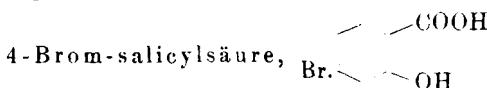
Welche von den beiden *m*-Stellungen 5 und 7 des Chromongerüstes kommt nun für die beobachtete Beeinflussung in Frage? Die Antwort hierauf konnte nicht nur dadurch zu Gunsten der Stellung 5 erbracht werden, daß obiges Methyl-oxy-propiophenon bei nachfolgender längerer Behandlung mit konzentriertem Kali zum Nachweis genügende Mengen der bekannten 6-Methylsalicylsäure vom Schmp. 168° liefert, sondern auch auf folgendem Wege: Bei der Kondensation von *m*-Brom-phenol mit Methyl-acetessigester, die Hr. H. Schuhmann auf meine Veranlassung durchführte²⁾, ließen sich beide möglichen Kondensationsprodukte — das 5-Brom-dimethyl-chromon (farblose Nadeln) und das 7-Brom-dimethyl-chromon

¹⁾ L. Herovici, Dr.-Ing.-Dissert., Berlin.

²⁾ Die experimentellen Unterlagen siehe H. Schuhmann, Dissert. Berlin Univ. 1916.

(gestreckte Prismen) — fassen. Das eine wurde ganz rein erhalten und schmolz scharf bei 163° , das andere war noch mit ersterem schwach verunreinigt und schmolz bei $108-110^{\circ}$.

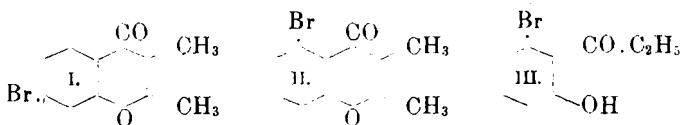
Das höher schmelzende Produkt ergab bei der Hydrolyse mit 4-prozentiger Natronlauge ein Brom-oxy-propiophenon, das niedriger schmelzende dagegen eine Bromsalicylsäure. Letztere ist mit der bekannten *m*-, d. i. 6-Bromsalicylsäure¹⁾ vom Schmp. 161° nicht identisch, sie zeigte vielmehr den Schmp. 212° und stellt die bisher unbekannte *m*-Bromphenol-*o*-carbonsäure, d. i.



dar. Sie bildet weiße Nadeln (aus heißem Wasser), und die wäßrige Lösung wird durch Eisenchlorid rotviolett gefärbt.

0.2210 g Sbst.: 0.3126 g CO₂, 0.0518 g H₂O.
 C₇H₅O₃Br. Ber. C 38.71, H 2.30.
 Gef. » 38.57, » 2.62.

Dadurch war für das Brom-dimethyl-chromon vom Schmp. $108-110^{\circ}$ die Stellung 7 des Bromatoms, also die Formel I bewiesen und



für das isomere Chromon vom Schmp. 163° die Formel II; desgleichen die Konstitution des Spaltstückes von II als

6-Brom-2-oxy-propiophenon (III).

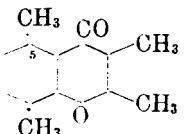
0.1727 g Sbst.: 0.2994 g CO₂, 0.0668 g H₂O.
 C₉H₉O₃Br. Ber. C 47.16, H 4.00.
 Gef. » 47.28, » 4.33.

Das Keton ist in organischen Lösungsmitteln und auch in heißem Wasser löslich, desgleichen in Alkali und Soda. Es bildet farblose Prismen vom Schmp. 82° (aus Wasser). Eisenchlorid färbt die wäßrige Lösung schwach violett.

Weiterhin wurde die Herstellung von Chromonen angestrebt, die einen Substituenten in 5- bzw. 7- haben mußten. Hierzu schienen die Kondensationen mit dem *ric*-Xylenol (aus *o*-Xylol) und dem *as*-Xylenol (aus *p*-Xylol) am geeignetsten. Ein bei der Paarung mit Methylacetessigester entstehendes Tetramethyl-chromon mußte im ersten Falle eine 2.3.7.8-Verbindung und im zweiten eine 2.3.5.8-Verbindung

¹⁾ Lassar-Cohn und Fritz Schultze, B. 38, 3295 [1905].

sein. Das 2.3.7.8-Tetramethyl-chromon konnte bisher infolge Materialschwierigkeiten noch nicht hergestellt werden. Dagegen habe ich in Gemeinschaft mit Fr. E. Medlewska den Aufbau des 2.3.5.8-Tetramethylchromons,



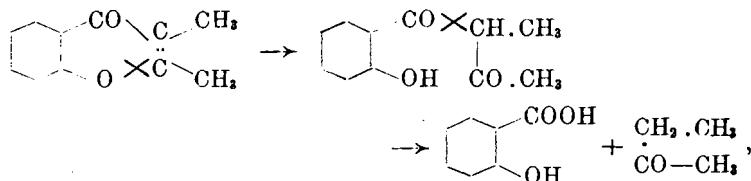
aus *p*-Dimethyl-phenol und Methyl-acetessigester durchführen können.

Da nun dieses in 5-substituierte Chromon bei dem Spaltungsversuch mit normaler Natronlauge keine Salicylsäure ergab, so ist dadurch ein weiterer Beweis erbracht, daß der Substituent in 5 für die Reaktion ausschlaggebend ist.

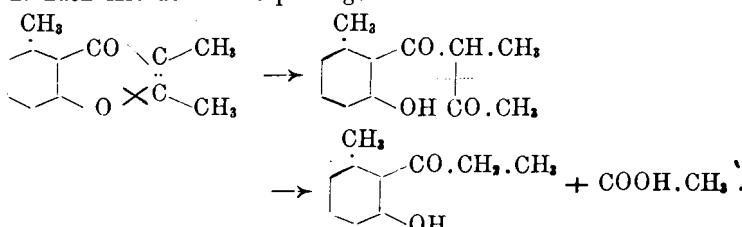
Diese Beweisserie führt zur Aufstellung der Regel, daß ganz allgemein in der Chromonreihe ein Substituent in Stellung 5 die Hydrolyse des betreffenden Chromons durch verdünntes Alkali zur zugehörigen Salicylsäure verhindert.

Da es sich hierbei um einen *o*-*o*-disubstituierten Carbonsäurerest handelt, so bietet die Konfiguration für die Annahme einer sterischen Hinderung entsprechend der Victor-Meyerschen Regel eine gute Handhabe.

Die Aufspaltung findet — wie oben erörtert — in jedem Falle an dem Brückensauerstoff statt. Das entstehende Diketon wird nun bei unbesetzter *o*-Stellung unter dem Einfluß des verdünnten Alkalis normalerweise der Ketonspaltung unterworfen:



Bei besetzter *o*-Stellung dagegen ist die am Kern sitzende Carbonylgruppe behindert, die Reaktion kann an dieser Stelle nicht zur Entfaltung kommen, und es erfolgt die Spaltung jenseits der Seitenkette, d. h. nach Art der Säurespaltung:

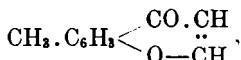


Die aufgefundene Gesetzmäßigkeit findet Unterstützung in einer Beobachtung v. Kostaneckis in der Flavonreihe¹⁾: während das Flavon durch Kalilauge zu Salicylsäure und Acetophenon spaltbar ist, liefert das Chrysin, d. i. 5,7-Dioxyflavon nicht die Phloroglucin-carbonsäure neben Acetophenon, sondern Benzoësäure und Phloracetophenon (bezw. statt letzterem Phloroglucin und Essigsäure).

Übrigens scheint die Beeinflussung des Substituenten in der 5-Stellung auf die nebenstehende Carbonylgruppe eine wechselseitige zu sein, denn nach einer weiteren Beobachtung Kostaneckis ist auch die in 5 sitzende Hydroxylgruppe eines Oxy-chromons in ihrer Reaktionsfähigkeit behindert, beispielsweise im Gegensatz zu anderen Hydroxylgruppen am Chromengerüst gar nicht methylierbar²⁾.

Zum Schluße sei noch zusammenfassend darauf hingewiesen, daß sich die Spaltung durch 4-prozentiges Alkali zur Identifizierung von Chromonen als solchen gut eignet. Da ferner die Chromone durch eine Reihe — teils neuerer — Synthesen leidlich zugängliche Körper darstellen, so wird man sich hier und da der Reaktion mit Vorteil bedienen können, um schwer herstellbare substituierte Salicylsäuren oder *o*-Oxy-acylophenone zu gewinnen.

Die Reaktion wird schließlich auch bei der Erforschung natürlich vorkommender Chromone gute Dienste leisten, um die Gegenwart oder Abwesenheit eines Substituenten in der Stellung 5 nachzuweisen, oder auch in gegebenen Fällen eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob ein aus *m*-substituierten Phenolen (*m*-Kresol, Resorcin) aufgebautes Chromon den *m*-Substituenten in der Stellung 5 oder 7 hat. Diese Frage ist beispielsweise für das einfache *m*-Methyl-chromon,



das Ruhemann aus *m*-Kresol und Chlor-fumarsäureester aufbaute³⁾, bisher noch nicht entschieden.

Berlin, Organ. Laboratorium der Technischen Hochschule.

¹⁾ Bl. [3] 29, Sonderheft. ²⁾ B. 26, 2901 [1893].

³⁾ Ruhemann und Bausor, Soc. 79, 473 [1901]; C. 1901, I, 1009.
Man vergl. Handb. Beilstein, III*, 557.