

Di-hexahydrobenzyl-amin (IV)¹⁾ aus Tribenzylamin (III). Vorversuche zeigten, dass Tribenzylamin bei Gegenwart von Platin (aus PtO₂) in Eisessig bei Zimmertemperatur gleichmässig sehr langsam (ca. 120 Std. für 2 mMol Base und 30 mg PtO₂) 10 Mol Wasserstoff aufnimmt. Zur Beschleunigung wurde warm hydriert:

1,0 g Tribenzylamin wurde in 80 cm³ Eisessig mit 200 mg PtO₂ unter Wasserstoff bei 50° geschüttelt. Nach ca. 20 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Absorption beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockne gedampft und der Rückstand nach Zugabe von 2-n. NaOH ausgeäthert. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein angenehm riechendes Öl, das in der Kälte nach Anreiben kristallisierte (Smp. ca. 70°); zur Reinigung wurde die Base IV in das Hydrochlorid verwandelt und bei 130°/0,05 mm sublimiert. Smp. ca. 275° (Zersetzung).

C₁₄H₂₈NCl Ber. C 68,40 H 11,48% Gef. C 68,20 H 11,22%

Das Hydrochlorid war in Wasser mässig löslich. Das *Perchlorat* von IV schmolz bei ca. 290° (Zersetzung). Sein UV.-Absorptionsspektrum zeigte bei 280–220 m μ schwache Absorption mit log ϵ \leq 1,3, die möglicherweise durch Verunreinigung mit aromatischer Substanz (< 10% bei log ϵ = 2,3) hervorgerufen sein kann.

Zusammenfassung.

Sekundäre benzylsubstituierte Amine liessen sich hydrogenolytisch zum primären Amin debenzylieren, doch verlief die Reaktion sehr viel langsamer als die Debenzylierung von entsprechenden tertiären (und quartären) Aminen. Auch benzylähnliche Gruppen wie die Benzhydryl- und Fluorenyl-Gruppe liessen sich aus sekundären Aminen (als Diphenylmethan bzw. Fluoren) abspalten.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

143. Synthese von 2-Carbonyl-chromonen

von J. Schmutz, R. Hirt und H. Lauener.

(29. III. 52.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir über einige Chromon-2-carbonsäure-ester berichtet, welche *Khellin*, ein 2-Methyl-5,8-dimethoxy-furanochromon, in bezug auf Coronarspasmolyse am isolierten Kaninchenherzen stark übertrafen. In diesem Zusammenhang interessierten uns auch 2-Carbonyl-chromone. Unseres Wissens sind solche Verbindungen noch nicht beschrieben worden.

2-Alkyl-chromone besitzen eine aktivierte Methyl- bzw. Methylen-gruppe. So lassen sich 2-Methyl-chromone mit aromatischen Aldehyden zu Styrylchromonen kondensieren³⁾. Wir versuchten daher, durch Oxydation (SeO₂, CrO₃) der Methylengruppen, oder über ihre

¹⁾ C. F. Winans & H. Adkins, Am. Soc. 55, 2051 (1933).

²⁾ J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz, Helv. 34, 767 (1951).

³⁾ I. M. Heilbron, H. Barmes & R. A. Morton, Soc. 123, 2566 (1923).

Kondensationsprodukte mit aromatischen Nitrosoverbindungen (Anile, Nitrone) und Salpetrigsäureester (Isonitrosoderivate) zu den gesuchten Verbindungen zu gelangen.

Mit Selendioxyd sind schon verschiedene Heterocyclusen mit aktivierter Methylengruppe oxydiert worden¹⁾. In manchen Fällen werden die gebildeten Aldehyde zur Säure weiteroxydiert. So bilden sich aus α -Picolin²⁾ und Chinaldin²⁾ neben den Aldehyden die entsprechenden Säuren.

Beim 2-Methylbenzthiazol³⁾ und beim 9-Methylacridin⁴⁾ soll die Oxydation einheitlich zum Aldehyd verlaufen; die entsprechenden Säuren wurden nicht isoliert. Ein interessantes Verhalten gegenüber Selendioxyd zeigen (im Gegensatz zum 2-Methylbenzthiazol) das 2-Methylbenzoxazol und das 2-Methylbenzimidazol. Aus dem ersteren soll o-Acetaminophenol entstehen, das letztere wird nicht angegriffen⁵⁾.

Aus 2-Methylchromon (IV; R = H)⁶⁾ erhielten wir mit Selendioxyd in Dioxan neben Ausgangsmaterial nur die Chromon-2-carbonsäure (VIII). Den gesuchten Chromon-2-aldehyd (V; R = H) konnten wir nicht isolieren. Erwartungsgemäss wurde das 2,3-Dimethylchromon⁷⁾ von Selendioxyd viel träger und unvollständiger angegriffen, was deutlich den Einfluss der 3-Methylgruppe zeigt. Der 3-Methylchromon-2-aldehyd wurde trotz langer Reaktionsdauer nur in geringer Menge erhalten neben viel Ausgangsmaterial, sowie wenig 3-Methylchromon-2-carbonsäure⁸⁾. Seine Konstitution ergab sich durch seine Oxydation zur 3-Methylchromon-2-carbonsäure⁸⁾; ferner ist das 3-Methylchromon⁹⁾ unter den angewandten Bedingungen gegen Selendioxyd stabil.

Ähnlich wirkt die 3-Methylgruppe von 2,3,8-Trimethylchinolin, woraus *Burger & Modlin*¹⁰⁾ durch Oxydation mit Selendioxyd nur den 3,8-Dimethylchinolin-2-aldehyd erhielten, dagegen keine Säure wie bei der Oxydation von Chinaldin¹¹⁾.

Die höher alkylierten Chromone IV ergaben bei Oxydation mit Selendioxyd erwartungsgemäss nur wenig von den gesuchten Ke-

1) Vgl. *G. Stein*, in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I“, Verlag Chemie, Berlin 1944, S. 1. *N. Rabjohn*, in *R. Adams* „Organic Reactions“, *J. Wiley and Sons*, New York 1949, Bd. V, S. 331.

2) *M. Henze*, B. **67**, 750 (1934).

3) *W. Borsche*, A. **537**, 53 (1939).

4) *L. Monti*, C. **1937**, I, 2777.

5) *M. Seyhan & S. Avan*, Istanbul Univ. Fen. Fakültesi Meimuasi **16 A**, 30 (1951); „Fortschrittsberichte“, Leverkusen **37**, 4361 (1951).

6) *H. Simonis & P. Remmert*, B. **47**, 2229 (1914).

7) *H. Simonis & C. B. A. Lehmann*, B. **47**, 692 (1914).

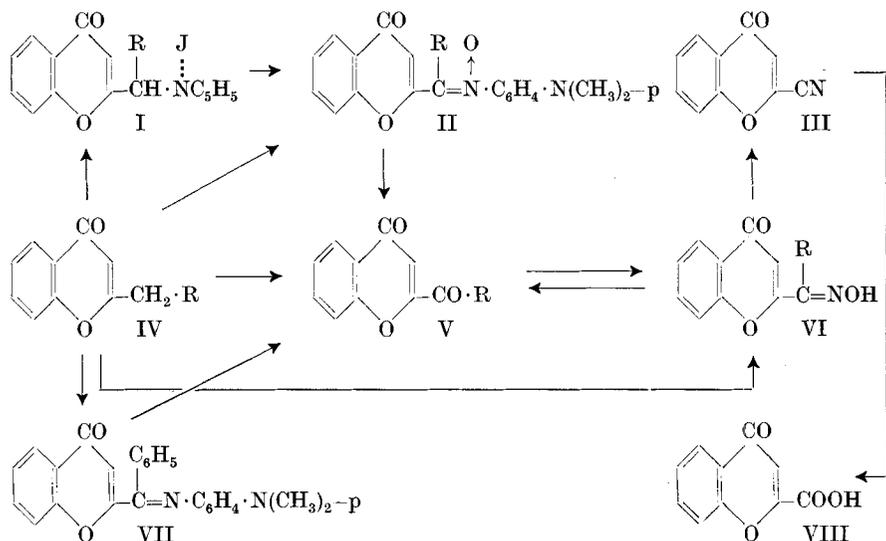
8) *J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz*, Helv. **34**, 767 (1951).

9) *C. Mentzer & P. Meunier*, Bl. (5) **11**, 302 (1944).

10) *A. Burger & C. R. Modlin, Jr.*, Am. Soc. **62**, 1079 (1940).

11) *M. Henze*, B. **67**, 750 (1934).

tonen V. Dagegen erhielten wir aus dem 2-Benzylchromon (IV; R = Ph), bei dem die Methylengruppe durch den Phenylrest stärker aktiviert wird, in relativ guter Ausbeute das 2-Benzoylchromon (V; R = Ph). Einfacher gelangten wir zu V (R = Ph) durch Oxydation mit CrO_3 in Eisessig. Die acylierende Oxydation¹⁾ von 2-Benzylchromon (IV; R = Ph) mit Selendioxyd in Acetanhydrid verlief nicht einheitlich; das Reaktionsprodukt erwies sich als ein Gemisch von 2-Benzoylchromon (V; R = Ph) und einem Körper, dessen Analyse sehr gut auf die Formel des 2-(Acetoxy)-benzylchromon passte; er wurde nicht weiter untersucht.



Den Chromon-2-aldehyd (V; R = H) erhielten wir nach der Aldehyd-Keton-Synthese von *F. Kröhnke*²⁾³⁾. Ausgehend von 2-Jodmethylchromon⁴⁾ gelangten wir über das Pyridiniumjodid I (R = H) mit p-Nitrosodimethylanilin zum Nitron II (R = H), welches sich durch verd. Salzsäure in den gesuchten Aldehyd spalten liess.

*L. C. King*⁵⁾ hat gezeigt, dass sich Ketone, z. B. Acetophenon, durch Jodieren in Pyridin in guter Ausbeute direkt in die Pyridiniumjodide überführen lassen, was für empfindliche Stoffe von Bedeutung ist. Da die Halogenierung des 2-Methylchromons (IV; R = H) nur mit unbefriedigender Ausbeute verläuft, haben wir dieses in Pyridin jodiert und erhielten in ca. 88-proz. Ausbeute das Pyridiniumjodid I (R = H).

¹⁾ *K. Alder & G. Stein, A. 504, 205 (1933).*

²⁾ *F. Kröhnke & E. Börner, B. 69, 2006 (1936).*

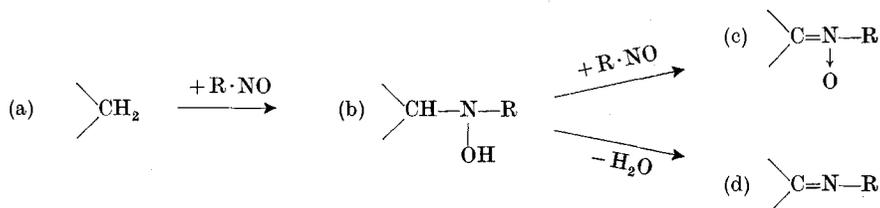
³⁾ *F. Kröhnke, B. 71, 2583 (1938).*

⁴⁾ *H. A. Offe, B. 71, 1837 (1938).*

⁵⁾ *L. C. King, Am. Soc. 66, 894, 1612 (1944).*

Das 2-Methylchromon (IV; R = H) reagierte beim Erhitzen mit p-Nitroso-dimethylanilin in Alkohol unter Zusatz von Piperidin nicht, auch nicht mit Lauge in der Kälte, mit letzterer dagegen bei kurzem Erhitzen, wobei nicht das Anil, sondern das Nitron II (R = H) in geringer Ausbeute isoliert wurde¹).

Das 2-Benzylchromon (IV; R = Ph) kondensierte sich mit p-Nitroso-dimethylanilin unter Zusatz von Piperidin in der Wärme in 61,4-proz. Ausbeute zum Anil VII. Möglicherweise wurde daneben noch das Nitron II (R = Ph) gebildet, was nicht weiter untersucht wurde. Im Gegensatz dazu erhielten wir mit den substituierten 2-Benzylchromonen (7-OCH₃, 4'-OCH₃ und 3',4'-Methylenedioxy) die Nitrone II in Ausbeuten von ca. 76—85%, dabei ist ein Überschuss an p-Nitrosodimethylanilin notwendig. *Schönberg & Michaelis*²) nehmen bei der Kondensation von Methylenketonen (a) mit aromatischen Nitrosoverbindungen ein Hydroxylaminderivat (b) als Zwischenprodukt an, das unter gewissen konstitutionellen Bedingungen zum Nitron (c) dehydriert wird. Die Bildung des Anils (d) kann man sich ebenfalls über die Zwischenstufe (b) vorstellen.



Das obene währnte Anil und die Nitrone liessen sich durch Salzsäure in der Kälte leicht zu den entsprechenden 2-Carbonylchromonen V spalten.

Das 2-Benzylchromon (IV; R = Ph) und seine Derivate liessen sich mit iso-Amylnitrit leicht und in guter Ausbeute (89—93%) zu den Isonitrosoverbindungen VI kondensieren, welche mit Schwefelsäure in die entsprechenden Ketone V zerlegt wurden.

Chromone reagieren mit Phenylhydrazin³) nicht, mit Hydroxylamin aber geben sie leicht Oxime⁴). Bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf das 2,6-Dimethyl-3-aceto-chromon in essigsaurer Lösung erhielten *Wittig & Bangert*⁵) ein Gemisch von Mono- und Dioximen, wobei im Monoxim die Carbonylgruppe des Pyronrings oximiert war. Bei unseren 2-Carbonylchromonen erhielten wir mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin-Alkohol Monoxime. Für das Monoxim des

¹) Vgl. *P. Ehrlich & F. Sachs*, B. **22**, 2341 (1899).

²) *A. Schönberg & R. Michaelis*, Soc. **1937**, 627. Vgl. *E. Bergmann*, Soc. **1937**, 1628; Diskussion und Literaturangaben bei *F. Kröhnke*, B. **71**, 2583 (1938).

³) *H. Simonis & S. Rosenberger*, B. **47**, 1232 (1944).

⁴) *G. Wittig & F. Bangert*, B. **58**, 2636 (1925).

⁵) *G. Wittig & F. Bangert*, B. **58**, 2627 (1925).

Chromon-2-aldehyds (VI; R = H) liess sich zeigen, dass es sich um das Aldoxim handelt, indem es in das Nitril III und dieses in die bekannte Chromon-2-carbonsäure (VIII) übergeführt wurde. Die Monoxime des 2-Benzylchromons (VI; R = Ph) und seiner Derivate waren identisch mit den oben beschriebenen Isonitrosoverbindungen. Ausserdem liessen sich die Monoxime VI wieder leicht zu den ursprünglichen Ketonen V spalten, was bei Chromonen, die im Pyronring oximiert sind, nicht der Fall ist¹⁾. 7-Methoxy-, 4'-Methoxy- und 3'4'-Methylenedioxy-2-benzoylchromon reagierten mit Hydroxylamin träger und weniger einheitlich als das 2-Benzoylchromon. Die Monoxime liessen sich erst nach mehrfacher Umkristallisation rein erhalten. Möglicherweise sind neben den Monoximen noch Dioxime entstanden, was nicht weiter untersucht wurde. Somit wird bei den 2-Carbonylchromonen die Carbonylgruppe in 2-Stellung zuerst oximiert.

Die pharmakologische Prüfung geschah am isolierten, mit Blut durchströmten Kaninchenherzen nach *Langendorff*, wie wir früher²⁾ kurz beschrieben haben. Von den hergestellten 2-Carbonylchromonen zeigten nur der Chromon-2-aldehyd (V; R = H) und das 2-Benzoylchromon (V; R = Ph) eine coronardilatatorische Wirkung.

Wir danken Herrn *F. Künzle* für seine tatkräftige Mitarbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. 3',4'-Methylenedioxy-2-benzylchromon und seine Derivate mussten zur Analyse 3—4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet werden, um richtige Analysenwerte zu liefern.

Die Oxime wurden durch Kochen von je 1 Teil Keton und Hydroxylaminhydrochlorid in einer Mischung von 1 Teil (Vol.) Pyridin und 40 Teilen (Vol.) Alkohol während ca. 10 Min. auf dem Wasserbad hergestellt.

Die 2-Alkylchromone wurden durch übliche Kondensation von o-Oxyacetophenon (1 Mol) mit einem Ester (1,1 Mol) in Pyridin und Natriumhydrid (3 Mol) erhalten. Dabei wurde ein umgekehrtes Verfahren angewendet³⁾. Das Natriumhydrid wurde mit abs. Pyridin überschichtet und unter Rühren die Mischung von o-Oxyacetophenon und Ester in abs. Pyridin zugegeben. Nachdem die Reaktion abgeklungen war, wurde noch 45 Min. erwärmt (Ölbad 100°) und nach dem Abkühlen das Natriumsalz des Diketons mit Petroläther oder Benzin isoliert. Der Ringschluss zum Chromon wurde mit dem trockenen Natriumsalz in konz. Salzsäure durch Stehenlassen während 15 Min. bei 20° durchgeführt. Durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser und Abstumpfen der Säure mit Lauge wurden die Chromone isoliert, teils als kristallisierte Verbindungen, teils als Öle nach Ausschütteln mit Äther.

2-n-Propylchromon, Sdp.₁ 120—123°, hellgelbes Öl.

C₁₂H₁₂O₂ (188,22) Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 75,89 H 6,63%

Molekelverbindung mit HgCl₂⁴⁾: aus Äther farblose Nadeln vom Smp. 95°.

2-n-Butylchromon, Sdp._{1,2} 126—129°, hellgelbes Öl.

C₁₃H₁₄O₂ (202,24) Ber. C 77,20 H 6,98% Gef. C 76,75 H 7,21%

¹⁾ *E. Petschek & H. Simonis*, B. **46**, 2014 (1913).

²⁾ *J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz*, Helv. **34**, 767 (1951).

³⁾ Vgl. *Org. Synth.* **21**, 42 (1941).

⁴⁾ Vgl. *H. Simonis & A. Elias*, B. **48**, 1499 (1915).

2-(2'-Methyl)-propylchromon, Sdp.₁ 123—126°, erstarrt nach längerer Zeit zu einer halbkristallinen Masse, dürfte nicht einheitlich gewesen sein, da für die Kondensation kein isomerenfreier Isovaleriansäure-äthylester verwendet wurde.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202,24) Ber. C 77,20 H 6,98% Gef. C 77,12 H 7,18%

2-Benzylchromon, Smp. 86—87°, aus Diisopropyläther.

$C_{16}H_{12}O_2$ (236,26) Ber. C 81,33 H 5,21% Gef. C 81,09 H 5,25%

7-Methoxy-2-benzylchromon, Smp. 190—191°, aus Benzol-Petroläther Nadeln.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,28) Ber. C 76,67 H 5,26% Gef. C 76,54 H 5,42%

4'-Methoxy-2-benzylchromon, Smp. 128—129°, aus Alkohol.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,28) Ber. C 76,67 H 5,26% Gef. C 76,53 H 5,35%

3',4'-Methylenedioxy-2-benzylchromon, Smp. 131°, aus Alkohol Nadeln.

$C_{17}H_{12}O_4$ (280,26) Ber. C 72,84 H 4,28% Gef. C 72,86 H 4,38%

Chromon-2-aldehyd (V; R = H) a) 2-Methylchromon-pyridiniumjodid (I; R = H) aus 2-Jodmethylchromon¹⁾: 2,72 g 2-Jodmethylchromon wurden in 30 cm³ Aceton warm gelöst, nach dem Abkühlen mit 3 cm³ reinem Pyridin versetzt und 10 Std. stehengelassen. Schon nach ca. 5 Min. begann eine gelbe Kristallabscheidung. Die Kristalle wurden abgenutscht, mit kaltem Aceton gewaschen und getrocknet. Orangefarbene Kristalle, Smp. 221—222° (Zers.) Ausbeute 3,25 g, schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, etwas leichter in Methanol. Zur Analyse wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 222—223° (Zers.).

$C_{15}H_{12}O_2NJ$ (365,17) Ber. N 3,84% Gef. N 3,79%

b) 2-Methylchromon-pyridiniumjodid (I; R = H) direkt aus 2-Methylchromon: 12,8 g (0,08 Mol) 2-Methylchromon wurden in 30 cm³ reinem Pyridin gelöst, mit 20,3 g (0,08 Mol) fein pulverisiertem Jod versetzt und 30 Min. in einem Ölbad von 100° erwärmt. Darauf wurde über Nacht stehengelassen, das Pyridin im Vakuum möglichst entfernt, der Rückstand mit wenig Alkohol verrieben und unter Zusatz von Aceton abgenutscht. Die mit viel Aceton gewaschene, braune Kristallmasse wog 25,6 g (88% d. Th.), Smp. 200—205°. Aus Methanol derbe, gelbe Nadeln vom Smp. 220—221° (Zers.), in Aceton sehr schwer, in Methanol schwer löslich.

$C_{15}H_{12}O_2NJ$ (365,17) Ber. N 3,84 J 34,75% Gef. N 3,77 J 34,63%

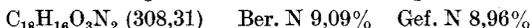
c) 2-Chromyl-N(p-dimethylamino-phenyl)-nitron (II; R = H) direkt aus 2-Methylchromon: 8 g (0,05 Mol) 2-Methylchromon und 7,65 g (0,051 Mol) p-Nitrosodimethylanilin wurden in 90 cm³ Alkohol gelöst, die Lösung in der Siedehitze mit 0,5 cm³ 30-proz. wässriger NaOH versetzt und die Mischung 10 Min. im Sieden gehalten. Darauf wurde 3 Std. bei 20° stehengelassen, stark gekühlt und die dunkelrote Kristallmasse abgenutscht und mit eiskaltem Alkohol gewaschen. Ausbeute 1,4 g, Smp. 196—199°. (Mit der doppelten Menge p-Nitrosodimethylanilin blieb die Ausbeute gleich.) Aus Dioxan ziegelrote Nadelchen vom Smp. 203—204°, löslich in Aceton und Alkohol, schwer in Dioxan, sehr schwer in Benzol, unlöslich in Petroläther.

$C_{18}H_{16}O_3N_2$ Ber. C 70,11 H 5,23 N 9,09%
(308,31) Gef. „ 69,76 „ 5,32 „ 8,94%

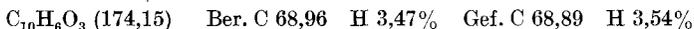
d) 2-Chromyl-N(p-dimethylamino-phenyl)-nitron (II; R = H) aus Pyridiniumjodid I (R = H): 7,30 g (0,02 Mol) Pyridiniumjodid wurden in einer heißen Mischung von 40 cm³ Wasser und 30 cm³ Alkohol gelöst, nach dem Abkühlen mit einer Lösung von 3 g (0,02 Mol) p-Nitrosodimethylanilin in 250 cm³ Alkohol versetzt und rasch mit einer Kältemischung auf -5° abgekühlt. Dann wurden unter Rühren 20 cm³ eiskalte 1-n. NaOH (0,02 Mol) zugefügt, wobei sich sofort ein voluminöser, ziegelroter Niederschlag abschied. Nach 30 Min. Stehen bei 0° wurde die Kristallisation durch Zugabe von 200 cm³ eiskaltem Wasser vervollständigt und die Mischung noch 20 Min.

¹⁾ H. A. Offe, B. 71, 1837 (1938).

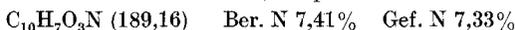
bei 0° stehengelassen. Die Kristallmasse wurde abgenutscht, gut mit eiskaltem Wasser gewaschen und bei 70° im Vakuum getrocknet; ziegelrote Kristalle, Smp. 197—199°, Ausbeute 7,9 g. Aus Dioxan ziegelrote Nadelchen vom Smp. 203—204°.



e) Aldehyd V (R = H): 7,9 g Nitron wurden mit 80 cm³ verd. Salzsäure (30 cm³ konz. HCl + 50 cm³ Wasser) übergossen, wobei eine braun-gelbe Lösung entstand. Es wurde kurz auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen die Säure mit etwas konz. Ammoniaklösung abgestumpft und der Aldehyd mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand wurde in Benzol aufgenommen, mit Kohle behandelt und auf Zusatz von Petroläther kristallisieren gelassen. Ausbeute 3,8 g, Smp. 162—163°. Sublimiert im Vakuum bei 65—70°/0,1 mm unzersetzt.



Aldoxim: Aus Alkohol feine Nadeln, Smp. 162—163°.

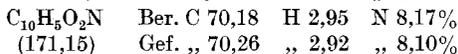


Phenylhydrazon: Aus Alkohol gelbe Kristalle vom Smp. 218—219°



Durch Oxydation mit der berechneten Menge CrO₃ in Eisessig in der Kälte liess sich der Aldehyd in die Chromon-2-carbonsäure (VIII) vom Smp. 259—262° (Zers.) überführen.

2-Cyan-chromon (III): 1,5 g Chromon-2-aldehyd-aldoxim (VI; R = H) wurden in 20 cm³ Acetanhydrid 3½ Std. unter Rückfluss gekocht; darauf wurde das Anhydrid im Vakuum abgesaugt. Der kristalline Rückstand wurde aus Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert; Smp. 121—130°, Ausbeute 1 g, zweimal aus Methanol umkristallisiert, flache prismatische Nadeln vom Smp. 129—131°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 57—60°/0,2 mm Hg sublimiert, Smp. gleich.



Durch Erhitzen von 100 mg 2-Cyan-chromon mit 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure während 1 Std. auf 100° (Ölbad) und darauffolgendem Verdünnen mit Wasser wurden Nadeln vom Smp. 262—264° (Zers.) erhalten. Die Substanz wurde in Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und wieder mit konz. HCl gefällt, Smp. gleich, Misch-Smp. mit Chromon-2-carbonsäure (VIII) gleich.

Selendioxyd-Oxydationen. Die Chromonderivate wurden mit der für eine Carbonylgruppe berechneten Menge sublimiertem und fein pulverisiertem Selendioxyd in reinem Dioxan, welches 3% Wasser enthielt, unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Selen abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und erschöpfend mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Die vereinigten Natriumhydrogencarbonat-Lösungen wurden mit konz. Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Substanz abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen (saure Anteile).

Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand einer fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen.

Oxydation von 2-Methylchromon: aus 4,8 g (0,03 Mol) 2-Methylchromon¹⁾, 3,33 g (0,03 Mol) SeO₂, 40 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 5 Std. Saure Anteile: 820 mg vom Smp. 256—259° (Zers.), aus Wasser umkristallisiert, Smp. 261—263° (Zers.), Misch-Smp. mit Chromon-2-carbonsäure gleich. CHCl₃-Rückstand: Aus Äther-Petroläther 2,3 g Kristalle, Smp. 67—69°, sublimiert bei 60°/0,1 mm, Nadeln vom Smp. 69—71°, Misch-Smp. mit 2-Methylchromon gleich.

3-Methylchromon-2-aldehyd: aus 9,57 g (0,055 Mol) 2,3-Dimethylchromon²⁾, 6,1 g (0,055 Mol) SeO₂, 80 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 36 Std. Se: gef. 2,3 g

¹⁾ H. Simonis & P. Remmert, B. 47, 2229 (1914).

²⁾ H. Simonis & C. B. A. Lehmann, B. 47, 692 (1914).

ber. 4,34 g. Saure Anteile: 190 mg, umkristallisiert aus wässrigem Alkohol, Smp. 234—236°, Misch-Smp. mit 3-Methylchromon-2-carbonsäure¹⁾ gleich.

CHCl₃-Rückstand: Sdp.₁ 125—129°, daraus durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol, aus Benzol-Petroläther und darauf aus Methanol 900 mg lange Nadeln vom Smp. 145°.

C₁₁H₈O₃ (188,17) Ber. C 70,21 H 4,28% Gef. C 70,24 H 4,35%

Alloxim: aus wässrigem Methanol farblose Kristalle vom Smp. 183—184°

C₁₁H₉O₃N (217,19) Ber. N 6,45% Gef. N 6,75%

Durch Oxydation mit der berechneten Menge CrO₃ in Eisessig in der Kälte liess sich der Aldehyd in die 3-Methylchromon-2-carbonsäure¹⁾ vom Smp. 235—237° überführen.

2-Acetylchromon: aus 43,5 g (0,25 Mol) 2-Äthylchromon²⁾, 27,7 g (0,25 Mol) SeO₂, 250 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 6 Std. Saure Anteile: 1,8 g aus Wasser mit Kohle umkristallisiert, Smp. 259—263° (Zers.), Misch-Smp. mit Chromon-2-carbonsäure gleich. CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp.₃ 153—156°, 21 g Öl, daraus 7,9 g Kristalle, diese aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, gelbliche Nadeln vom Smp. 135—137°.

C₁₁H₈O₃ (188,17) Ber. C 70,21 H 4,28% Gef. C 70,26 H 4,30%

Monoxim: aus Alkohol Nadeln vom Smp. 278—279°.

C₁₁H₉O₃N (203,19) Ber. N 6,89% Gef. N 6,86%

Chromon-2-äthylketon: aus 28,2 g (0,15 Mol) 2-n-Propylchromon, 17,2 g (0,155 Mol) SeO₂, 160 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 6 Std. Saure Anteile: 650 mg, umkristallisiert aus Wasser mit Kohle, Smp. 260—263° (Zers.), Misch-Smp. mit Chromon-2-carbonsäure gleich. CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp.₃ 156—160°. 18 g Öl, daraus aus Benzol-Petroläther 2,4 g gelbliche Prismen vom Smp. 104—105°.

C₁₂H₁₀O₃ (202,20) Ber. C 71,27 H 4,98% Gef. C 71,30 H 5,03%

Monoxim: aus Alkohol lange feine Nadeln vom Smp. 231—233°.

C₁₂H₁₁O₃N (217,21) Ber. N 6,44% Gef. N 6,26%

Chromon-2-n-propylketon: aus 30,3 g (0,15 Mol) n-Butylchromon, 16,7 (0,15 Mol) SeO₂, 200 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 11 Std. Se: gef. 4,3 g, ber. 11,8 g.

Saure Anteile: Spuren. CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp.₁ 138—145°, 15 g Öl, daraus aus Benzol-Petroläther 2,8 g gelbliche Kristalle vom Smp. 107°.

C₁₃H₁₂O₃ (216,23) Ber. C 72,20 H 5,59% Gef. C 72,27 H 5,63%

Monoxim: farblose Kristalle vom Smp. 216°.

C₁₃H₁₃O₃N (231,23) Ber. N 6,06% Gef. N 5,87%

Chromon-2-isopropylketon: aus 20,2 g (0,1 Mol) 2-(2'-Methyl)-propylchromon, 11,1 g (0,1 Mol) SeO₂, 150 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 45 Std. Se: gef. 5,6 g, ber. 7,9 g.

Saure Anteile: keine. CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp.₁ 130—145° 8,5 g Öl, daraus aus Benzol-Petroläther 4,8 g farblose Kristalle vom Smp. 71—72°.

C₁₃H₁₂O₃ (216,23) Ber. C 72,20 H 5,59% Gef. C 72,23 H 5,49%

Monoxim: aus wässrigem Methanol Nadeln vom Smp. 133—134°.

C₁₃H₁₃O₃N (231,23) Ber. N 6,06% Gef. N 5,92%

Aus dem Nachlauf der Destillation (siehe oben) liessen sich aus Benzol-Petroläther wenig flache Nadeln vom Smp. 125—127° isolieren, die ein Oxim vom Smp. 227—228° (Nadeln) gaben. Gef. N 5,67%. Sie wurden nicht weiter untersucht.

2-Benzoylchromon (V; R = Ph). a) *Durch Oxydation mit SeO₂*: aus 33,1 g (0,14 Mol) 2-Benzylchromon, 15,5 g (0,14 Mol) SeO₂, 180 cm³ Dioxan-Wasser, Reaktionsdauer 8 Std. Se: gef. 9,6 g, ber. 11,03 g. Saure Anteile: keine.

¹⁾ J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz, Helv. 34, 767 (1951).

²⁾ Vgl. Org. Synth. 21, 42 (1941).

CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp.₁ 160—180° in Benzol aufgenommen und mit Kohle behandelt, aus Benzol-Petroläther 21 g Kristalle vom Smp. 79—83°, daraus aus Methanol 18 g gelbliche, flache Nadeln vom Smp. 93—94°.

C₁₆H₁₀O₃ (250,24) Ber. C 76,79 H 4,03% Gef. C 76,64 H 4,10%

Monoxim (XX): aus Alkohol Nadeln vom Smp. 222—223°.

C₁₆H₁₁O₃N (265,25) Ber. N 5,28% Gef. N 5,20%

Phenylhydrazon: aus Methanol gelbe Nadeln vom Smp. 172—173°.

C₂₂H₁₆O₂N₂ Ber. C 77,62 H 4,73 N 8,15%
(340,36) Gef. „ 77,40 „ 4,84 „ 8,08%

b) *Durch Oxydation mit SeO₂ in Acetanhydrid*: 35,4 g (0,15 Mol) 2-Benzylchromon, 8,9 g (0,08 Mol) SeO₂, 120 cm³ Essigsäureanhydrid, Reaktionsdauer 8 Std., Se: gef. 4,6 g, ber. 6,33 g; CHCl₃-Rückstand: Fraktion Sdp._{0,05} 160—190°, aus Methanol mit Kohle 12 g Kristalle vom Smp. 60—62°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol flache Nadeln vom Smp. 92—93°, Misch-Smp. mit 2-Benzylchromon gleich.

C₁₆H₁₀O₃ (250,24) Ber. C 76,79 H 4,03% Gef. C 76,85 H 3,94%

Aus den Mutterlaugen konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol wenig flache Rhomben vom Smp. 132—133° erhalten werden (sehr wahrscheinlich 2-(Acetoxy)-benzylchromon).

C₁₈H₁₄O₄ (294,29) Ber. C 73,45 H 4,70% Gef. C 73,20 H 4,72%

c) *Durch Oxydation mit CrO₃*: 14,2 g (0,06 Mol) 2-Benzylchromon wurden in 50 cm³ Eisessig (CrO₃-stabil.) gelöst und unter Schütteln langsam mit einer Lösung von 8 g (0,04 Mol) CrO₃ in 10 cm³ Wasser und 40 cm³ Eisessig versetzt. Die Mischung wurde unter Rückfluss 2 Min. zum Sieden erhitzt und darauf 1 Std. bei 90° gehalten. Der Eisessig wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand unter Erwärmen in wenig Methanol gelöst, mit Chloroform versetzt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterliess nach dem Eindampfen 13,9 g kristallisierte Substanz; aus Methanol 4,9 g flache Nadeln vom Smp. 91—92°, Misch-Smp. mit 2-Benzoylchromon gleich. Oxim: Nadeln vom Smp. 219—221°. Aus den Mutterlaugen wurden noch 3 g Kristalle vom Smp. 75—79° und 3,3 g Kristalle vom Smp. 68—72° isoliert. Das zweite Kristallisat gab aus Methanol mehrmals kristallisiert noch 1,4 g Benzylchromon vom Smp. 91—92°.

d) *Aus 2-Benzylchromon-p-dimethylaminoanil (VII)*: 22 g Anil (siehe unten) wurden in 60 cm³ Wasser suspendiert, unter Rühren mit 40 cm³ konz. Salzsäure versetzt und ca. 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 15,2 g. Aus Methanol flache Nadeln vom Smp. 93—94°. Oxim: Nadeln vom Smp. 220—221°.

e) *Aus Isonitroso-2-benzylchromon (VI; R = Ph)*: 8,7 g Isonitroso-Verbindung (siehe unten) wurden in 60 cm³ 65-proz. (Vol.) wässriger Schwefelsäure 3 Std. in einem Ölbad von 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser verdünnt, die Kristallmasse abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Aus Methanol 6,9 g flache Nadeln vom Smp. 91—93°, Misch-Smp. mit 2-Benzylchromon gleich.

2-Benzylchromon-p-dimethylaminoanil (VII): 23,6 g (0,1 Mol) 2-Benzylchromon und 15,2 g (0,101 Mol) p-Nitrosodimethylanilin wurden in 150 cm³ Alkohol heiss gelöst, mit 1,5 cm³ Piperidin versetzt und 3,5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Mischung verfärbte sich bald rotbraun, und nach ca. 1 Std. begann das Anil auszukristallisieren. Nach 10 Std. bei 0° Stehenlassen wurden die Kristalle abgenutscht, mit eiskaltem Methanol gewaschen und getrocknet; 22,6 g (= 61,4% d. Th.) ziegelrote Kristalle vom Smp. 163—165°; aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, Smp. 164—166°.

C₂₄H₂₀O₂N₂ Ber. C 78,23 H 5,47 N 7,62%
(368,41) Gef. „ 78,18 „ 5,59 „ 7,72%

Isonitroso-2-benzylchromon (VI; R = Ph). In einem 3-Halskolben mit Rührer, Rückflusskühler, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter wurden 9,44 g (0,04 Mol) 2-Benzylchromon in einer Mischung von 50 cm³ abs. Benzol und 100 cm³ abs. Äther gelöst und trockenes HCl-Gas eingeleitet. Darauf wurde unter Rühren innerhalb 15 Min.

4,7 g (0,04 Mol) Isoamylnitrit zugetropft¹). Bald begann die Isonitrosoverbindung auszukristallisieren. Nachdem alles Nitrit zugefügt war, wurde noch 20 Min. unter Einleitung von HCl-Gas weitergerührt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 9,4 g (= 88,5% d. Th.) Kristalle vom Smp. 212—214°, aus Alkohol lange Nadeln vom Smp. 220—221°, Misch-Smp. mit 2-Benzoylchromon-oxim gleich.

$C_{16}H_{11}O_3N$ Ber. C 72,44 H 4,18 N 5,28%
(265,25) Gef. „ 72,50 „ 4,30 „ 5,25%

2-Chromyl-4'-Methoxyphenyl-N(-p-dimethylamino-phenyl)-nitron (cf. II). 15,98 g (0,06 Mol) 4'-Methoxy-2-benzylchromon und 18,01 g (0,12 Mol) p-Nitrosodimethylanilin wurden in 100 cm³ Alkohol heiss gelöst, mit 1,2 cm³ Piperidin versetzt und 4 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung 6 Std. bei 0° stehengelassen, die Kristalle abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gut gewaschen. Ausbeute: 19 g (= 76,3% d. Th.) braune Kristalle vom Smp. 164—170°; in Methanol und Aceton sehr schwer löslich; aus Aceton orange Platten vom Smp. 188—190°, je nach Kristallisationsart können sich auch gelbe Körner bilden.

$C_{25}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 72,44 H 5,34 N 6,75%
(414,43) Gef. „ 72,28 „ 5,16 „ 6,77%

Isonitroso-4'-methoxy-2-benzylchromon (cf. VI). Hergestellt analog Isonitrosoverbindung des 2-Benzylchromon (siehe oben) aus 7,99 g (0,03 Mol) 4'-Methoxy-2-benzylchromon in 80 cm³ abs. Benzol und 3,51 g (0,03 Mol) Isoamylnitrit. Ausbeute: 8,25 g (93% d. Th.) farblose Nadeln vom Smp. 248—251°; aus Eisessig-Wasser Nadeln vom Smp. 252—254°.

$C_{17}H_{13}O_4N$ Ber. C 69,14 H 4,43 N 4,74%
(295,27) Gef. „ 69,07 „ 4,18 „ 4,79%

4'-Methoxy-2-benzoylchromon (cf. V). a) *aus Nitron*: 11,6 g Nitron (siehe oben) wurden in 60 cm³ Wasser aufgeschwemmt, unter Rühren mit 30 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, die Kristalle gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 8,1 g; aus Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Smp. 99—100°, Nadeln.

$C_{17}H_{13}O_4$ (280,26) Ber. C 72,85 H 4,31% Gef. C 72,98 H 4,25%

Monoxim: Nadeln vom Smp. 250—252°, erst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser; Mischschmelzpunkt mit Isonitrosoverbindung (siehe oben) gleich.

Phenylhydrazon: gelbe Kristalle vom Smp. 179—180°.

$C_{23}H_{18}O_3N_2$ (370,38) Ber. N 7,54% Gef. N 7,78%

b) *Aus Isonitrosoverbindung*: aus 8,1 g Isonitrosoverbindung (siehe oben) und 70 cm³ 65-proz. (Vol.) wässriger Schwefelsäure wie früher. Aus Methanol 5,4 g Nadeln vom Smp. 99—100°, Misch-Smp. mit 4'-Methoxy-2-benzoylchromon gleich; Phenylhydrazon: gelbe Kristalle vom Smp. 179—180°.

7-Methoxy-2-chromyl-phenyl-N(-p-dimethylamino-phenyl)-nitron (cf. II). 26,6 g (0,1 Mol) 7-Methoxy-2-benzylchromon und 30 g (0,2 Mol) p-Nitrosodimethylanilin wurden in 1 l Alkohol heiss gelöst, mit 6 cm³ Piperidin versetzt und 4,5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 35 g (85% d. Th.) braune Kristalle vom Smp. 195—197°; schwer löslich in Alkohol und Aceton, aus Aceton mehrfach umkristallisiert orange-gelbe Kristalle vom Smp. 203—204°, bei langsamer Kristallisation können auch violettschwarze, derbe Spiesse mit metallischem Glanz vom gleichen Smp. entstehen oder bei rascher Kristallisation gelbe, flache Nadeln vom Smp. 205—207°.

$C_{25}H_{22}O_3N_2$ Ber. C 71,62 H 5,26 N 6,85 —OCH₃ 7,48%
(414,44) Gef. „ 72,00 „ 5,21 „ 6,51 „ 7,70%

Isonitroso-7-methoxy-2-benzylchromon (cf. VI). Hergestellt analog Isonitrosoverbindung des 2-Benzylchromons (siehe oben) aus 5,32 g (0,02 Mol) 7-Methoxy-

¹) Vgl. Org. Synth. 24, 25 (1944).

2-benzylchromon in 200 cm³ abs. Dioxan und 2,35 g (0,02 Mol) Isoamylnitrit. Ausbeute: 5,3 g (= 90% d. Th.), farblose Kristalle vom Smp. 251—253°; aus Eisessig-Wasser prismatische Kristalle vom Smp. 253—254°.

$C_{17}H_{13}O_4N$ (295,28)	Ber. C 69,14 Gef. „, 69,07	H 4,43 „, 4,58	N 4,74% „, 4,55%
--------------------------------	-------------------------------	-------------------	---------------------

7-Methoxy-2-benzylchromon (cf. V). a) aus Nitron: 5,8 g Nitron (siehe oben) wurden mit verd. Salzsäure wie oben zerlegt. Ausbeute: 4,25 g, aus Methanol lange Nadeln vom Smp. 118—120°.

$C_{17}H_{12}O_4$ (280,26)	Ber. C 72,85 Gef. „, 72,80	H 4,31 „, 4,29	—OCH ₃ 11,07% „, 10,85%
-------------------------------	-------------------------------	-------------------	---------------------------------------

Monoxim: prismatische Kristalle vom Smp. 251—253°, erst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser; Misch-Smp. mit entsprechender Isonitrosoverbindung (siehe oben) gleich.

Phenylhydrazon: aus Methanol gelbe Kristalle vom Smp. 173—174°.

$C_{23}H_{18}O_3N_2$ (370,38)	Ber. N 7,54%	Gef. N 7,61%
-------------------------------	--------------	--------------

b) Aus Isonitrosoverbindung: aus 2,4 g Isonitrosoverbindung (siehe oben) und 30 cm³ 65-proz. wässriger Schwefelsäure wie früher. Aus Methanol 1,9 g Nadeln vom Smp. 117—120°, Misch-Smp. mit 7-Methoxy-2-benzylchromon gleich; Phenylhydrazon: gelbe Kristalle vom Smp. 173—174°.

2-Chromyl-3',4'-methylendioxy-phenyl-N-(p-dimethylamino-phenyl)-nitron (cf. II). 8,4 g (0,03 Mol) 3',4'-Methylendioxy-2-benzylchromon und 9 g (0,06 Mol) p-Nitrosodimethylanilin wurden in 100 cm³ Alkohol heiss gelöst, mit 0,8 cm³ Piperidin versetzt und 4,5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 10 g (= 78,1% d. Th.) orange-rote Kristalle vom Smp. 105—109°; löslich in Benzol, schwerlöslich in Methanol und Aceton; aus Aceton-Methanol orange-rote Nadeln mit Doppelschmelzpunkt 128—131°/181—182°.

$C_{25}H_{20}O_5N_2$ (428,42)	Ber. C 70,08 Gef. „, 69,79	H 4,70 „, 4,89	N 6,53% „, 6,35%
----------------------------------	-------------------------------	-------------------	---------------------

Isonitroso-3',4'-methylendioxy-2-benzylchromon (cf. VI). Hergestellt analog Isonitrosoverbindung des 2-Benzylchromons (siehe oben) aus 8,4 g (0,03 Mol) 3',4'-Methylendioxy-2-benzylchromon in 160 cm³ abs. Benzol und 3,51 g (0,03 Mol) Isoamylnitrit. Ausbeute: 8,2 g (= 89,1% d. Th.), Smp. 222—225°, aus Eisessig-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 223—225°.

$C_{17}H_{11}O_5N$ (309,26)	Ber. C 66,01 Gef. „, 66,03	H 3,58 „, 3,85	N 4,52% „, 4,54%
--------------------------------	-------------------------------	-------------------	---------------------

3',4'-Methylendioxy-2-benzylchromon (cf. V). 5,8 g Nitron (siehe oben) wurden mit verd. Salzsäure wie oben zerlegt. Ausbeute: 4,15 g, aus Alkohol prismatische Kristalle vom Smp. 152—154°; schwer löslich in Methanol und Alkohol.

$C_{17}H_{10}O_5$ (294,25)	Ber. C 69,38	H 3,43%	Gef. C 69,14	H 3,72%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die C- und H-Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium von Herrn *Aug. Peisker-Ritter*, Brugg, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es werden drei Wege der Synthese von 2-Carbonylchromonen beschrieben: Oxydation von 2-Alkylchromonen mit SeO₂, resp. CrO₃; Spalten der Nitrone, resp. Anile von 2-Alkylchromonen; Spalten der Isonitrosoverbindungen von 2-Alkylchromonen.

Der Chromon-2-aldehyd und das 2-Benzylchromon waren am isolierten Kaninchenherzen coronardilatatorisch wirksam.

Wissenschaftliche Abteilung *Dr. A. Wander AG.*, Bern
Leiter P.-D. Dr. med. *G. Schönholzer.*