

F. Eiden und D. Dölcher

## Über die Reaktion von 3-Hydroxychromon mit Aminen<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 20. September 1974).

---

3-Hydroxychromon (**2**) reagiert mit sek. Aminen unter Lufteinwirkung zu den 2-Amino-3-hydroxychromonen **5b**, **d** und **e**. Diese und weitere Aminochromone (**5a–g**) lassen sich auch aus 2-Chlor-3-hydroxychromon (**6**) und Aminen gewinnen.

### The Reaction of 3-Hydroxychromone with Amines<sup>1)</sup>

3-Hydroxychromone (**2**) reacts with sec. amines in the presence of air to the 2-amino-3-hydroxychromones **5b**, **d** and **e**. These and further aminochromones (**5a–g**) can be obtained also from 2-chloro-3-hydroxychromone (**6**) and amines.

---

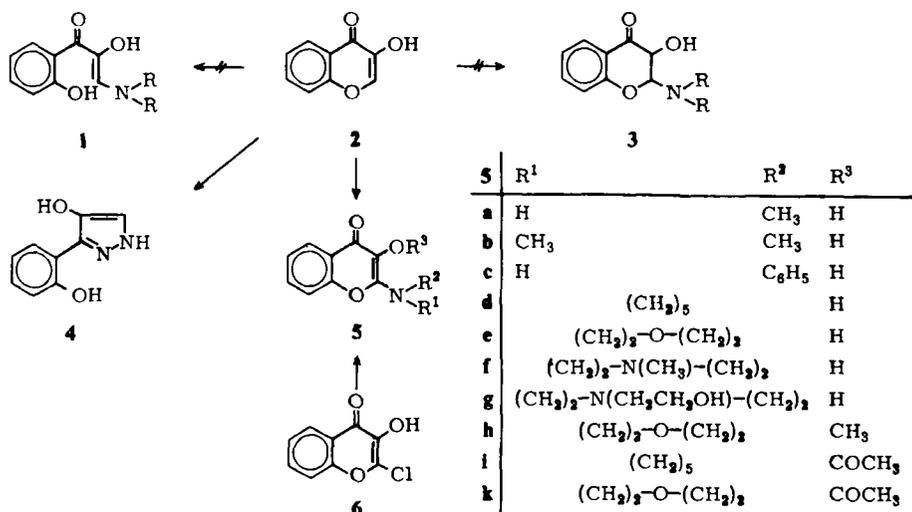
Beim Umsetzen von 3-Hydroxychromon (**2**) mit einem Überschuß von Morpholin in alkoholischer Lösung entstand eine fast farblose, kristalline Substanz. Den Elementaranalysen nach ist die Verbindung aus je einem Äquivalent **2** und Morpholin zusammengesetzt. **2** könnte demnach durch Aminolyse zum Enaminoketon **1** oder durch Addition unter Bildung eines Aminoalkohols, z.B. **3**, reagiert haben.

Gegen **3** spricht das NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ), das neben Signalen für vier aromatische Protonen bei 7,2–7,6 (m, 6-, 7-, 8-H) und 8,1–8,3 ppm (dm, 5-H) sowie acht Morpholinprotonen bei 3,86 ppm (s) nur noch ein NH- oder OH-Signal bei 5,9 ppm (breit, verschwindet bei  $\text{D}_2\text{O}$ -Zusatz) zeigt. Das Massenspektrum schließt die Bildung von **1** aus, da man statt eines Molekülionpeaks bei  $m/e$  249 (= Molsumme der Ausgangssubstanzen) eine (M-2)-Spitze findet.

Beim Versuch **2** mit Morpholin unter Stickstoff umzusetzen, konnte das Reaktionsprodukt nicht nachgewiesen werden. Leitete man dagegen Luft durch die Reaktionslösung, so bildete sich das Reaktionsprodukt nach kurzer Zeit. Diese Ergebnisse lassen auf eine Redox-Reaktion unter Einfluß des Luftsauerstoffs und Bildung von 2-Morpholino-3-hydroxychromon (**5e**) schließen.

---

1 56. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen. 55. Mitt.: F. Eiden, M. Beuttenmüller und H. Schaumburg, Arch. Pharmaz. im Druck [Ph 470].



Eine vergleichbare Umsetzung ist von *Reichel* und *Stuedel*<sup>2)</sup> beschrieben worden, die nach dem Durchleiten von Luft durch eine Natronlauge enthaltende methanolische 2,3-Dihydroflavonol-Lösung Flavonol erhielten. 2 setzte sich auch mit Piperidin und Dimethylamin in der beschriebenen Weise zu 5d und 5b um, eine Reaktion mit Methylamin oder Anilin unter Bildung von 5a oder 5c gelang nach dieser Methode nicht.

Dagegen gelang die Synthese der 2-Amino-3-hydroxychromone 5a–g durch Umsetzen von 2-Chlor-3-hydroxychromon (6) mit den entsprechenden Aminen<sup>3)</sup>. Durch Einwirken von Diazomethan auf 5e entstand das Methoxy-Derivat 5h; 5d und 5e ließen sich durch Erhitzen in Acetanhydrid zu den Acetoxy-Derivaten 5i und 5k umsetzen.

Die UV-Spektren von 5i und 5k zeigen Maxima ( $\lambda = 320$  bzw.  $316$  nm. in Äthanol), die im Vergleich zu den Spektren der entsprechenden 3-OH-Verbindungen 5d und 5e ( $\lambda_{\max} = 355$  bzw.  $350$  nm) hypsochrom verschoben sind. Das ist ebenso beim Vergleich der Spektren von 3-Hydroxypyronen und -chromonen mit den Spektren ihrer 3-Acetoxy-Derivate zu beobachten<sup>4)</sup>. Mit Hydrazinhydrat reagierte 2 dagegen unter Öffnung des Pyronrings zum Pyrazol-Derivat 4, dessen 4-Hydroxy-pyrazol-Formel zum NMR-Spektrum (in DMSO<sub>6</sub>) mit Signalen bei 12,6, 11,2 und 9,2 ppm (die nach D<sub>2</sub>O-Zusatz verschwinden) paßt.

2 L. Reichel und J. Stuedel, *Liebigs Ann. Chem.* 553, 91 (1942).

3 Über die Darstellung von 3-Piperidinchromon aus 3-Bromchromon: CH.W. Winter und C.S. Hamilton, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3999 (1952).

4 F. Eiden, *Arch. Pharmaz.* 292, 355, 461 (1959); *Arzneimittel-Forsch.* 10, 947 (1960); F. Eiden und D. Dölcher, *Arch. Pharmaz.* 305, 691 (1972).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau *H. Schaumburg* für das Anfertigen der Verbindungen **5f** und **5g**.

## Beschreibung der Versuche

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Amino-3-hydroxychromonen

**A. Aus 3-Hydroxychromon (2) und Amin:** zu einer Lösung von 0,8 g (5 mmol) **2**<sup>5)</sup> in 50 ml Methanol wurde der 10fache Überschuß Amin gegeben. Es wurde unter Rühren 3 h Luft eingeleitet dann die Lösung i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in wenig warmem Isopropanol gelöst. Das beim Kühlen der Lösung ausfallende Produkt wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Ausbeute: 40–50 % d. Th.

**B. Aus 2-Chlor-3-hydroxychromon (6) und Amin:** 1,0 g (5 mmol) **6**<sup>5)</sup> und die äquivalente Menge Amin wurden in 50 ml Methanol 3 h am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und wie unter A angegeben aufgearbeitet. Ausbeuten: 50–70 % d. Th.

**Tab. 1:** Aminochromone **5a–5g**

Substanz Summenformel (Mol.-Masse)	Eigenschaften Schmp. (umkrist. aus)	Ber.: Gef.:	Analysen		
			C	H	N
2-Methylamino-3-hydroxy- chromon ( <b>5a</b> ) C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (191,2)	Farblose Kristalle; 235° Zers. (Wasser)		62,82 63,08	4,74 4,82	7,32 7,14
2-Dimethylamino-3-hydroxy- chromon ( <b>5b</b> ) C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (205,2)	Farblose Blättchen; 174–176° (Ligroin)		64,38 63,90	5,40 5,40	6,83 6,51
2-Anilino-3-hydroxy- chromon ( <b>5c</b> ) C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (253,3)	Farblose Kristalle; 228–230° Zers. (Äthanol)		71,13 71,21	4,38 4,22	5,53 5,37
2-Piperidino-3-hydroxy- chromon ( <b>5d</b> ) C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (245,3)	Gelblich-farblose Kristalle; 173–175° (Isopropanol)		69,39 69,01	6,24 5,82	5,71 5,75
2-Morpholino-3-hydroxy- chromon ( <b>5e</b> ) C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247,3)	Gelblich-farblose Kristalle; 173–174° (Isopropanol)		63,15 63,16	5,29 4,97	5,67 5,61
2-[N-(Methylpiperazino)-3- hydroxy-chromon ( <b>5f</b> ) C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (260,3)	Gelbliche Kristalle 153° (Ligroin/Benzol)		64,60 64,47	6,20 5,87	10,76 9,98
2-[N-(Hydroxyäthyl)-piperazino]-3- hydroxy-chromon ( <b>5g</b> ) C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (290,3)	Gelbliche Kristalle 152° (Äthanol/Kohle)		62,06 61,79	6,25 6,27	9,65 9,47

5 F. Arndt und B. Eistert. Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 43 (1929).

**2-Morpholino-3-methoxychromon (5h)**

0,5 g (2 mmol) **5e** wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuß Diazomethan in Äther versetzt. Nach 1 h wurde eingedampft und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 136–137°. Ausbeute: 60 % d. Th.

$C_{14}H_{15}NO_4$  (261,3); Ber.: C 64,35 H 5,78 N 5,36; Gef.: C 64,79 H 5,68 N 5,35.

**2-Piperidino-3-acetoxychromon (5i)**

1,3 g (5 mmol) **5d** wurde in 10 ml Acetanhydrid 1 h am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig heißem Isopropanol gelöst. Das beim Abkühlen ausfallende Produkt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 111–112°. Ausbeute: 85 % d. Th.

$C_{16}H_{17}NO_4$  (287,3); Ber.: C 66,88 H 5,95 N 4,87; Gef.: C 67,10 H 5,93 N 4,46.

**2-Morpholino-3-acetoxychromon (5k)**

Aus 1,3 g (5 mmol) **5e** wie unter **5i** angegeben. Aus Isopropanol farblose Nadeln, Schmp. 158–159°. Ausbeute: 55 % d. Th.

$C_{15}H_{15}NO_5$  (289,3); Ber.: C 62,28 H 5,22 N 4,84; Gef.: C 62,26 H 5,42 N 4,48.

**4-Hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol (4)**

0,8 g (5 mmol) **2** wurden in 50 ml Methanol mit 3 ml Hydrazinhydrat 2 h am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Es wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 179–180°.

$C_9H_8N_2O_2$  (176,2); Ber.: C 61,36 H 4,58 N 15,90; Gef.: C 60,92 H 4,99 N 15,86.