

Zusammenfassung.

Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β ,21)-diacetat (VI) gab mit Benzopersäure zur Hauptsache ein Oxyd, dem vermutlich die Formel VII eines 17,20 β -Oxydo-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetats zukommt. Daneben entstand in kleiner Menge ein bereits bekanntes Oxyd, das möglicherweise die Formel III eines 17,20 α -Oxido-17-iso-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetats besitzt. Das Hauptprodukt VII liefert bei alkalischer Hydrolyse vorwiegend Allopregnantetrol(3 β ,17,20 α ,21) (IX). Dieses Tetrol liefert ein Triacetat X, das verschieden ist von dem früher als „Iso-K-triacetat“ bezeichneten Präparat. Letzteres erwies sich als Molekelverbindung (Mischkristallisat) gleicher Mengen von X und Subst. K-triacetat (XIX).

Es werden Gründe beigebracht, die dafür sprechen, dass die Hydrolyse der 17:20-Oxyde nicht direkt, sondern möglicherweise über 20:21-Oxyde verläuft.

Die vier in 17- und 20-Stellung raumisomeren Allopregnan- und 17-Iso-allopregnan-tetrole-(3 β ,17,20,21) wurden der Einwirkung von Acetobacter suboxydans ausgesetzt. In keinem Fall konnte die Bildung von Dioxyaceton-Derivaten beobachtet werden.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

85. Chromon-Derivate: UV.-Absorptionsspektren; coronardilatatorische Wirkung

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

(27. I. 51.)

Khellin (I), ein 2-Methyl-5,8-dimethoxy-furanochromon¹⁾ aus den Früchten der ägyptischen Pflanze *Ammi visnaga*, hat seit einiger Zeit erhebliches Interesse als Spasmolyticum der Coronargefäße des Herzens gefunden²⁾³⁾. Klinisch wurde Khellin bei Angina pectoris, Bronchialasthma⁴⁾ und Keuchhusten⁵⁾ erprobt.

¹⁾ E. Späth & W. Gruber, B. **71**, 106 (1938).

²⁾ Vgl. Übersichtsreferat M. A. Lesser, Drug and Cosmet. Ind. **1950**, 480.

³⁾ G. V. Anrep et al., Brit. Heart J. **8**, 171 (1946); Lancet **I**, 557 (1947); Am. Heart J. **37**, 531 (1949).

⁴⁾ G. V. Anrep et al., l. c.; H. Ayad, Lancet **254**, 305 (1948); Ch. A. Armbrust, Am. J. Med. Sci. **220**, 127 (1950); H. A. Dewar et al., Brit. Heart J. **12**, 54 (1950); H. R. Rosemund et al., J. Am. med. Ass. **143**, 160 (1950).

⁵⁾ A. Khalil et al., Am. J. Dis. Child, **79**, 42 (1950).

Die Synthese von Khellin¹⁾, welche schon in verschiedenen Laboratorien erfolgreich durchgeführt wurde, ist relativ kompliziert. Wir haben deshalb nach einfachen Chromon-Derivaten gesucht, insbesondere nach solchen ohne Furanring, mit gleichen, wenn nicht besseren pharmakologischen Eigenschaften als Khellin. Kürzlich haben *Schönberg* u. Mitarbeiter²⁾ über Khellin-Derivate und verwandte Substanzen berichtet, welche am Hühnerdarm auf ihre spasmolytische Wirkung geprüft wurden, sich aber weniger wirksam als Khellin erwiesen. Wir teilen einige Ergebnisse unserer Untersuchungen mit.

Chemisch sind schon eine sehr grosse Zahl Chromon-Derivate bekannt, für deren Herstellung verschiedene Synthesen bestehen. Von den neu dargestellten Chromonen haben wir das 2,5,8-Trimethylchromon (VI) durch Kondensation von 2,5-Xylenol und Acetessigester mit Phosphorpentoxyd erhalten. Die übrigen Substanzen wurden hergestellt durch Kondensation von o-Oxyacetophenon und entsprechenden Estern mit Natrium, Natriumalkoholat oder Natriumhydrid. Die daraus resultierenden 1,3-Diketone wurden in Eisessig-HCl zu Chromonen ringgeschlossen. Natriumhydrid hat sich als Kondensationsmittel besonders für die Herstellung der Chromon-2-carbonsäureester in grösserem Masstab bewährt, welche damit in guter Ausbeute erhalten wurden. Zum 2-Oxymethylchromon (XV) gelangten wir durch Umsetzen des 2-Jodmethylchromons³⁾ mit Silberacetat und Verseifen des Esters. Die gleiche Verbindung erhält man durch Kondensation von o-Oxyacetophenon und Glykolsäureäthylester-methyläther mit Natrium, Ringschluss des gebildeten 1,3-Diketons zum 2-Methoxy-methylchromon (XVI) und nachträglicher Entmethylierung.

Den Chromon-2-carbonsäure-diäthylaminoäthylester (XXXIV) erhielten wir als Hydrochlorid durch kurzes Erwärmen der freien Säure mit Diäthylamino-chloräthan. Die freie Base konnte allerdings nicht erhalten werden, da sie nicht beständig ist. Beim Neutralisieren der wässrigen Lösung des Hydrochlorides kristallisiert sofort die Chromon-2-carbonsäure aus. Sogar bei etwas längerem Stehen des Hydrochlorides in wässriger Lösung wird der Ester hydrolysiert.

Mit Phosphorpentasulfid lassen sich leicht die gut kristallisierenden und farbenprächtigen 4-Thiochromone⁴⁾ herstellen. Z. B. ist das 2,3-Dimethyl-4-thiochromon⁴⁾ eine leuchtend rote Substanz, die 4-Thiochromon-2-carbonsäure und ihre Ester sind durchwegs grün. Die 4-Thiochromone sind infolge ihrer Zwitterionenstruktur gegenüber

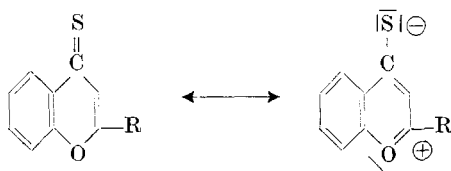
¹⁾ *J. R. Clarke & A. Robertson*, Soc. **1949**, 302; *R. A. Baxter et al.*, Soc. Suppl. Iss. I, **1949**, 30; *V. V. S. Marti, T. R. Seshardi*, Proc. Ind. Acad. Sci. **30 A**, 167 (1949); Chem. Abstr. **44**, 5875 (1950); *J. Sci. Ind. Research*, **8 B**, 112 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1501 (1950).

²⁾ *A. Schönberg & A. Sina*, Am. Soc. **72**, 1611, 3396 (1950).

³⁾ *H. A. Offe*, B. **71**, 1837 (1938).

⁴⁾ *H. Simonis & S. Rosenberg*, B. **47**, 1232 (1914).

gewöhnlichen Thioketonen sehr stabile Verbindungen¹⁾. Wie schon *Simonis* und Mitarbeiter²⁾ festgestellt haben, sind 4-Thiochromone gegenüber Alkali viel beständiger als die gewöhnlichen Chromone. Bei der sodaalkalischen und sauren Hydrolyse des 4-Thiochromon-2-carbonsäure-äthylesters in Alkohol-Wasser in der Siedehitze erhielten wir die 4-Thiochromon-2-carbonsäure, beim Hydrolysieren in Eisessig mit Schwefelsäure dagegen die schwefelfreie Chromon-2-carbonsäure. Die 4-Thiochromon-2-carbonsäureester werden nach unseren Beobachtungen beim Tierversuch teilweise verseift und im Harn als Thiochromon-carbonsäure bzw. Ester ausgeschieden.



Die 1-Thiochromon-2-carbonsäure-Derivate stellten wir in Anlehnung an das Verfahren von *Arndt*³⁾ und *Krollpfeiffer*⁴⁾ her. Von der Phenylmercapto-bernsteinsäure ausgehend, gelangten wir durch Ringschluss mit konz. Schwefelsäure zu der 1-Thiochromanon-2-carbonsäure, allerdings mit sehr schlechten Ausbeuten. Bessere, aber noch nicht befriedigende Resultate erhielten wir durch Ringschluss des Säurechlorids mit AlCl_3 . Nach Veresterung gelangten wir über die 3-Bromverbindung durch HBr -Abspaltung zum 1-Thiochromon-2-carbonsäureester (XXXVIII).

Für die Bestimmung der Chromon-2-carbonsäure und ihrer Derivate in biologischem Material haben wir die UV.-Absorptionsspektren aufgenommen. Da diese einiges Interesse beanspruchen dürften, seien sie hier kurz besprochen.

Die Chromon-2-carbonsäureester der aliphatischen Reihe weisen alle das gleiche charakteristische UV.-Absorptionsspektrum mit 2 Maxima auf. Beide Maxima sind bei der freien Säure erhöht und leicht gegen die kürzeren Wellen verschoben (vgl. Fig. 1).

Die Einführung von Schwefel in 1-Stellung bewirkt eine starke Rotverschiebung beider Maxima. Im kürzesten Wellenlängenbereich erscheint ein 3. Maximum. Die bathochrome Wirkung (vgl. Fig. 2) des Schwefels wird bei der 4-Thiochromon-2-carbonsäure und ihren Estern ganz besonders deutlich: Rotverschiebung, Erhöhung und Vermehrung der Maxima (vgl. Fig. 3).

¹⁾ Vgl. *A. Schönberg & M. Mustafa*, Chem. Rev. **40**, 181 (1947).

²⁾ *H. Simonis & S. Rosenberg*, B. **47**, 1232 (1914).

³⁾ *F. Arndt*, B. **58**, 1612 (1925).

⁴⁾ *F. Krollpfeiffer et al.*, B. **58**, 1654 (1925).

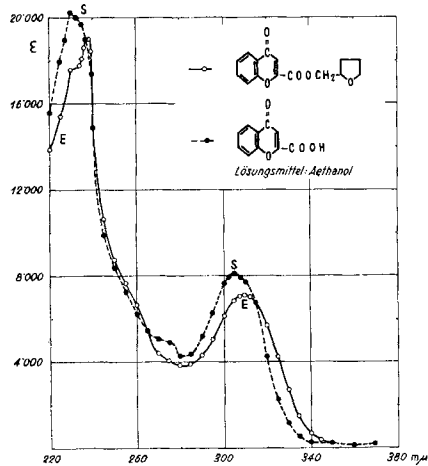


Fig. 1.

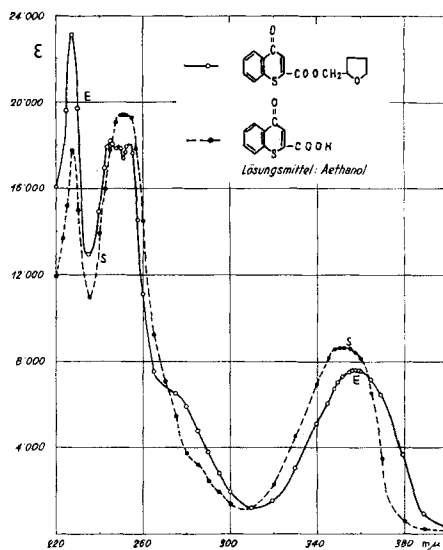


Fig. 2.

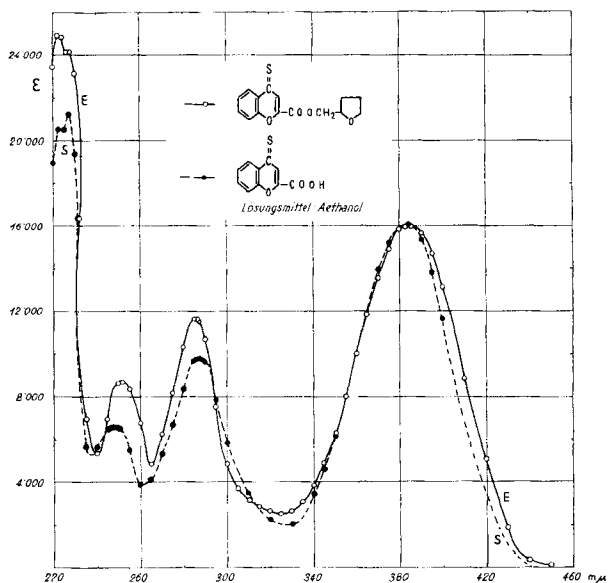


Fig. 3.

Die pharmakologische Prüfung geschah am isolierten, mit *Tyrode*-Lösung oder mit Blutdurchströmten Kaninchen-Herzen. Die in Polyäthylenglykol (Carbowax 400)-Wasser gelösten Substanzen wurden oberhalb der Aortenkanüle in das zuströmende Blut bzw. in die *Tyrode*-Lösung injiziert. Die pro Zeiteinheit aus den Coronarvenen austretende Flüssigkeitsmenge wurde gemessen und die Bewegung des linken Ventrikels registriert.

Tabelle 1.

Lösungsmittel: Äthanol	Säure		Tetrahydro-furfurylester	
	Maxima	ϵ	Maxima	ϵ
Chromon-2-carbon- säure	305 $m\mu$ 230 $m\mu$	8075 20220	310 $m\mu$ 238 $m\mu$	7130 18000
1-Thiochromon-2- carbonsäure	350 $m\mu$ 251 $m\mu$ 227,5 $m\mu$	8660 19460 17820	358 $m\mu$ 253,5 $m\mu$ 249 $m\mu$ 245 $m\mu$ 227,5 $m\mu$	7680 ca. 18200 23120
4-Thiochromon-2- carbonsäure	384 $m\mu$ 288 $m\mu$ 248 $m\mu$ 227,5 $m\mu$ 223 $m\mu$	16000 9800 6600 21200 20640 ⁺	384 $m\mu$ 285 $m\mu$ 252 $m\mu$ 228 $m\mu$ 223 $m\mu$	16000 11620 8700 24170 ⁺ 24930 ⁺

ϵ = Molarer Extinktionskoeffizient * Feinstruktur + Doppelmaximum

Auf diese Weise konnten Coronardilatationswirkungen sowie toxische Effekte auf den Herzmuskel festgestellt werden. Über die Methodik wird der eine von uns (H. L.) an anderer Stelle berichten.

Tabelle 2 bringt die Resultate einer ersten Versuchsreihe. Von besonderer Bedeutung scheint die Methyl-Gruppe in 2- resp. 3-Stellung des γ -Pyronringes zu sein, was *Schönberg* und Mitarbeiter¹⁾ ebenfalls feststellen konnten. Wird nämlich diese Alkylgruppe verlängert, so sinkt die Aktivität (2-Äthyl-chromon (VIII)); das einfache Chromon (II) selbst ist unwirksam. Am wirksamsten sind das 2-Methyl-(III) und das 3-Methyl-chromon (IV), ersteres ungefähr wie Khellin (I), letzteres bedeutend stärker. Dies erinnert an die Bedeutung der Methyl-Gruppe in 2-Methylnaphtochinon in bezug auf Vitamin K-Aktivität. Interessant ist, dass diese Verbindung nach unseren Beobachtungen ebenfalls gut coronardilatatorisch wirkt. Das 2-Methylchromon (III) und die isostere Verbindung γ -Oxychinaldin²⁾ (Ketoform) sind ungefähr gleich wirksam.

Alkylierung sowohl in 2- wie 3-Stellung, sowie Acylierung in 3-Stellung des γ -Pyronringes führt zu erheblich schwächeren bis unwirksamen Verbindungen, z. B. 2,3-Dimethylchromon (V) und 2-Methyl-3-acetyl-chromon (XIII).

Die alkoholische Gruppe im 2-Oxymethyl-chromon (XV) setzt die Wirksamkeit ebenfalls herab; der entsprechende Methyläther XVI dagegen ist ungefähr gleich aktiv wie das 2-Methylchromon (III). Einfachere Substitutionen im Benzolring des Chromongerüstes führen zu wenig bis unwirksamen Substanzen.

Im allgemeinen wird bei der Perfusion des isolierten Herzens mit Blut an Stelle von Tyrode-Lösung die Schwellendosis der einzelnen Substanzen stark erhöht, z. B. beim 3-Methylchromon (IV).

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, ergaben einige Derivate der Chromon-2-carbonsäure die wirksamsten Verbindungen, welche Khellin (I) in seiner Wirkung stark übertreffen. *Schönberg* und Mitarbeiter¹⁾ haben den Nor-khellin-2-carbonsäure-äthylester hergestellt, machen aber leider keine Angabe der pharmakologischen Aktivität.

Die Säuren selbst (XVII) sind unwirksam, von den Estern der Sauerstoffreihe zeigt der Methylester XVIII die kleinste Aktivität; mit wachsender C-Zahl steigt die Wirksamkeit und erreicht ein Optimum ungefähr beim Butylester XXIII. Gleich wirksam, bei besserer Wasserlöslichkeit ist der Tetrahydro-furfurylester XXX.

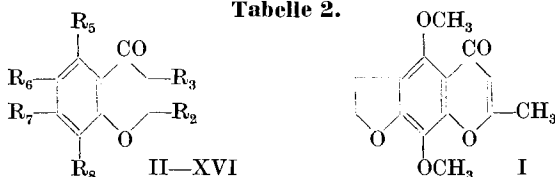
¹⁾ A. *Schönberg* & A. *Sina*, Am. Soc. **72**, 1611, 3396 (1950).

²⁾ L. *Limpach*, B. **64**, 969 (1931).

Vergleicht man diese Resultate mit den Werten für die 4-Thiochromon-2-carbonsäureester, so sieht man, dass durch Einführung von Schwefel die Aktivität nur bei den niederen Estern gesteigert wird. Der Butylester XXIII und der Amylester XV der 4-Thiochromon-2-carbonsäure zeigen die gleiche Wirksamkeit wie die entsprechenden schwefelfreien Verbindungen. Es scheint, dass die Wirkung von einer bestimmten Lipoid-Löslichkeit der Substanzen abhängig ist, die einerseits durch Vergrößerung des Alkylrestes der Alkoholkomponente, andererseits durch Überführung in 4-Thioderivate erreicht werden kann.

Alkylierung in 3-Stellung des γ -Pyronringes schwächt, wie wir schon oben beim 2,3-Dimethylchromon (V) gesehen haben, auch bei den Chromon-2-carbonsäureestern die Aktivität stark ab (XXXII und XXXIII).

Tabelle 2.



Nr.	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Kleinste wirksame Dosis in γ *)
I	Khellin						200
II ¹⁾	H	H	H	H	H	H	unwirksam
III ²⁾	CH ₃	H	H	H	H	H	200
IV ³⁾	H	CH ₃	H	H	H	H	50 (500**))
V ⁴⁾	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	500
VI ⁵⁾	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	> 500
VII ⁶⁾	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	unwirksam
VIII ⁷⁾	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	500
IX ⁸⁾	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	? toxisch
X ⁹⁾	CH ₃	OH	H	H	H	H	100
XI ¹⁰⁾	CH ₃	H	H	H	OH	H	500
XII ²⁾⁹⁾	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	> 500
XIII ¹¹⁾	CH ₃	COCH ₃	H	H	H	H	unwirksam
XIV ¹²⁾	CH ₃	COCH ₃	H	H	OH	H	500
XV ³⁾	CH ₂ OH	H	H	H	H	H	> 200, toxisch
XVI ⁵⁾	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	H	200

*) Isoliertes Herz mit Tyrode-Lösung durchströmt.

**) Isoliertes Herz mit Blut durchströmt.

¹⁾ S. Ruhemann et al., Soc. **77**, 1179 (1900); A. Schönberger et al., Am. Soc. **72**, 3396 (1950).

²⁾ H. Simonis et al., B. **47**, 2229 (1914).

³⁾ Ch. Mentzer et al., Bl. (5) **11**, 302 (1944).

⁴⁾ H. Simonis et al., B. **47**, 698 (1914); I. M. Heilbron et al., Soc. **123**, 2559 (1923).

⁵⁾ Siehe experimenteller Teil.

⁶⁾ A. Robertson et al., Soc. **1936**, 215.

⁷⁾ I. M. Heilbron et al., Soc. **1934**, 1311; Org. Synth. **21**, 42 (1941).

⁸⁾ St. v. Kostanecki et al., B. **31**, 1758 (1898); A. Löwenbein, B. **57**, 1515 (1924).

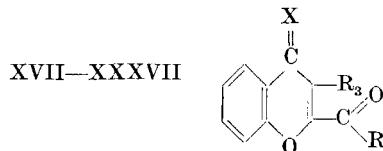
⁹⁾ R. Heywang et al., B. **35**, 2887 (1902).

¹⁰⁾ St. v. Kostanecki et al., B. **33**, 471 (1900).

¹¹⁾ G. Wittig, A. **446**, 155 (1925).

¹²⁾ St. v. Kostanecki et al., B. **34**, 102 (1901); W. Backer et al., Soc. **1949**, 2142.

Tabelle 3.



	R	R ₃	Kleinste wirksame Dosis in γ*)	
			X = O	X = S
XVII ¹⁾	—OH	H	unwirksam ²⁾	unwirksam
XVIII	—OCH ₃	H	500	200
XIX ³⁾	—OC ₂ H ₅	H	200	50
XX	—OC ₃ H _{7-n}	H	50	
XXI	—OC ₃ H _{7-iso}	H	100	100
XXII	—OCH ₂ —CH = CH ₂	H	100	50
XXIII	—OC ₄ H _{9-n}	H	30	30
XXIV	—OC ₄ H _{9-iso}	H	50	50
XXV	—OC ₅ H _{11-n}	H	100	100
XXVI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—OCH—C}_3\text{H}_7 \end{array}$	H	30	50
XXVII	—OC ₆ H _{13-n}	H	100	> 200
XXVIII	—OC ₇ H _{15-n}	H	100	
XXIX	—OCH ₂ —C ₆ H ₅	H	50	
XXX	$\begin{array}{c} \text{—O—CH}_2\text{—} \end{array}$ 	H	30 ⁴⁾	50
XXXI	—OCH ₂ —CH ₂ —OH	H	500	30
XXXII	—OC ₂ H ₅	CH ₃	200	Acetat!
XXXIII	—OC ₄ H _{9-n}	CH ₃	200	
XXXIV	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{—OCH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$, HCl	H	200	
XXXV ¹⁾	—NH ₂	H	500	
XXXVI	—NH—CH ₃	H	500	100
XXXVII	—NH—C ₂ H ₅	H	> 200	

*) Isoliertes Kaninchenherz mit Blut durchströmt.

¹⁾ S. Ruhemann et al. Soc. **77**, 1179 (1900).

²⁾ Die 1-Thiochromon-2-carbonsäure (XXXIX) ist ebenfalls unwirksam.

³⁾ S. Ruhemann et al., Soc. **79**, 472 (1912).

⁴⁾ Der 1-Thiochromon-2-carbonsäure-tetrahydro-furfurylester (XXXVIII) zeigt die gleiche Wirksamkeit (30 γ).

Experimenteller Teil.

Die Ester wurden auf übliche Weise unter Zusatz von konz. H_2SO_4 gewonnen, ausgenommen die Tetrahydro-furfurylester. Bei diesen wurde als Katalysator wenig p-Toluolsulfosäure verwendet und das Reaktionswasser laufend mit Dichloräthan in einer geeigneten Apparatur entfernt.

Die 4-Thiochromon-Derivate wurden aus den entsprechenden schwefelfreien Verbindungen mit Phosphorpentasulfid gewonnen. Die beiden Komponenten werden innig miteinander verrieben, im Ölbad kurz geschmolzen (Ölbadtemperatur nicht über 110° ; bei zu langem Schmelzen, besonders bei erhöhter Temperatur, entstehen rotgefärbte Nebenprodukte, die nicht weiter untersucht wurden) und die wieder erstarrte Schmelze mit abs. Benzol 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird noch warm von Phosphorrückständen abfiltriert, die Benzollösung im Vakuum auf wenige cm^3 eingedampft und durch Zusatz von Alkohol zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden darauf mehrmals aus Alkohol, event. unter Zusatz von etwas Kohle, umkristallisiert¹⁾.

2,5,8-Trimethylchromon (VI): Analog dem 2,6,8-Trimethylchromon²⁾ hergestellt. 10 g 2,5-Xylenol, 10 g Acetessigester und 15 g P_2O_5 werden unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Darauf werden noch 15 g P_2O_5 zugegeben, 1 Stunde weiter erwärmt und die Mischung vorsichtig mit Wasser zersetzt. In Äther aufnehmen, diesen mit eiskalter 8-proz. NaOH und Wasser waschen, trocknen und abdampfen. Rückstand: bräunliches Öl, Sdp. $_{0,2}$ $122-125^\circ$. Aus Äther Platten; Smp. $60-62^\circ$, aus Äther-Petroläther Nadeln; Smp. $61-62^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188,22) Ber. C 76,57 H 6,43% Gef. C 76,52 H 6,37%

Dibromid: braun-gelbe Prismen, Smp. ca. 150° (Zers.).

2-(4'-methoxy-styryl)-5,8-dimethylchromon: 0,8 g VI, 0,75 g Anisaldehyd und 12 cm^3 absoluter Alkohol werden bis zur Lösung erwärmt, mit 6,2 cm^3 Natriumalkoholat versetzt (0,6 g Na in 40 cm^3 absolutem Alkohol) und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen Kristalle absaugen, mit kaltem Alkohol waschen und aus Alkohol umkristallisieren, gelbe Nadeln, Smp. $251-252^\circ$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (306,34) Ber. C 78,41 H 5,92% Gef. C 78,30 H 5,94%

2-Oxymethyl-chromon (XV): 1 g 2-Jodmethyl-chromon³⁾ werden mit 1 g Siberacetat in 80 cm^3 Eisessig $1\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluss erwärmt. Darauf wurde vom ausgeschiedenen Silberjodid abfiltriert, der Rückstand mit Äther gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Rückstand in Äther aufnehmen, von Unlöslichem abfiltrieren und aus Äther-Petroläther kristallisieren; 2-Oxymethyl-chromon-acetat, prismatische Nadeln; Smp. $69-71^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218,20) Ber. C 66,05 H 4,62% Gef. C 66,01 H 4,70%

400 mg Acetat werden in 10 cm^3 Eisessig gelöst, mit 3 cm^3 2-n. HCl versetzt und ca. 3 Minuten zum Sieden erhitzt. Eisessig im Vakuum abdampfen, Rückstand in Alkohol aufnehmen und mit Kohle behandeln. Aus Alkohol-Äther Nadeln, Smp. $167-169^\circ$

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ (176,16) Ber. C 68,18 H 4,58% Gef. C 67,99 H 4,73%

2-Methoxymethyl-chromon (XVI): Zu einer gut gekühlten Mischung von 18 g o-Oxy-acetophenon und 46 g Glykolsäure-äthylester-methyläther werden unter Kühlen vorsichtig 7,2 g pulverisiertes Natrium zugegeben. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, wird unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss $1\frac{1}{2}$ Stunden erwärmt und über Nacht stehengelassen. Mit Eiswasser-Eisessig zersetzen, in Äther aufnehmen, einmal mit Wasser waschen, Äther mit Natriumsulfat trocknen und abdampfen. Rückstand in 30 cm^3 Eisessig und 2 cm^3 konz. HCl 10 Minuten unter Rückfluss kochen. Auf-

¹⁾ Vgl. H. Simonis & S. Rosenberg, B. **47**, 1232 (1914).

²⁾ A. Robertson et al., Soc. **1936**, 215.

³⁾ H. A. Offe, B. **71**, 1837 (1938).

arbeitung wie bei IX. Ausbeute: 14 g hellgelbes Öl, Sdp.₁₅ 176–180°, addiert in Tetra-chlorkohlenstoff sofort Brom.

$C_{11}H_{10}O_3$ (190,19) Ber. C 69,46 H 5,30% Gef. C 68,94 H 5,42%

Molekelverbindung mit $HgCl_2$ ¹⁾: aus Äther farblose Nadeln, Smp. 126–127°.

Entmethylierung zu XV: 3 g XVI werden mit 40 g HJ (d = 1,5) 1 ½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Darauf wird mit viel 2-n. H_2SO_4 verdünnt und auf 0° abgekühlt. Die schmierigen Kristalle absaugen, mit Wasser waschen und trocknen. Kristalle 2mal im Vakuum sublimieren (Ölbad 100–115°), umkristallisiert aus Alkohol-Äther, Smp. 162–164°, Mischschmelzpunkt mit XV gleich.

1-Thiochromon-2-carbonsäure (XXXIX) und Ester (XXXVIII). a) *Phenylmercapto-bernsteinsäure*: 27,5 g ($\frac{1}{4}$ Mol) Thiophenol werden in 200 cm³ Wasser gelöst, welches 10 g ($\frac{1}{4}$ Mol) NaOH enthält, und eisgekühlt. Zu dieser Mischung wird eine eiskalte Lösung von 38,1 g ($\frac{1}{4}$ Mol) Chlorbernsteinsäure in 100 cm³ Wasser zugetropft, wobei das sich ausscheidende Thiophenol durch Zutropfen von eiskalter NaOH wieder in Lösung gebracht wird. Nach kurzem Stehen wird 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt, mit Kochsalz gesättigt und nach dem Abkühlen mit HCl angesäuert. Mehrmals mit viel Äther ausschütteln, Äther über Na_2SO_4 trocknen und abdampfen. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand in möglichst wenig Natriumhydrogencarbonatwasser gelöst, die Lösung mit Kochsalz gesättigt und 2mal mit Äther ausgeschüttelt; Ansäuern der wässrigen Lösung mit HCl und Aufnehmen des Öles in Äther. Ätherrückstand am Vakuum trocknen. Rohausbeute 40 g farbloses Öl.

$C_{10}H_{10}O_4S$ (226,24) Ber. —COOH 39,79% Gef. —COOH 41,20%

b) *1-Thiochromanon-2-carbonsäure*: α) Ringschluss mit H_2SO_4 : 35 g Phenylmercapto-bernsteinsäure (Rohprodukt) werden in 250 cm³ konz. H_2SO_4 gelöst und 10 Stunden bei 20° stehengelassen. Die rotbraune Lösung wird darauf auf Eis gegossen und stark gekühlt. Niederschlag abnutschen, mit eiskaltem Wasser waschen. Umkristallisieren aus viel Wasser; Smp. 156–157°. Ausbeute: 4,5 g.

$C_{10}H_8O_3S$ (208,22) Ber. —COOH 21,61% Gef. —COOH 21,60%

β) Ringschluss mit $AlCl_3$ ²⁾: 22,6 g (0,1 Mol) Phenylmercapto-bernsteinsäure (Rohprodukt) werden mit 45,8 g (0,22 Mol) PCl_5 umgesetzt. Darauf wird unter Zusatz von 3mal je 50 cm³ absolutem Benzol das gebildete $POCl_3$ im Vakuum abdestilliert. In einen 500 cm³ fassenden Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter werden 19 g (1,4 Mol) $AlCl_3$ in 140 cm³ absolutem Benzol unter Rühren auf 0° gekühlt. Das Säurechlorid wird darauf langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur nicht über 10° steigen darf. Sobald alles Säurechlorid zugetropft ist, wird noch 2 Stunden unter Eiskühlung, darauf 4 Stunden ohne Eisbad gerührt. Unter Rühren wird mit 200 cm³ HCl-Wasser (1:1) vorsichtig zer-setzt, wobei die Temperatur nicht über 15° steigen darf. Benzolschicht im Scheidetrichter abtrennen und wässrige Phase 2 mal mit viel Äther ausschütteln; Äther und Benzol-schicht mit gesättigter Kochsalzlösung waschen, über Na_2SO_4 trocknen und eindampfen. Der Rückstand wird in möglichst wenig Natriumhydrogencarbonatwasser gelöst und 2mal mit Äther geschüttelt. Wässrige Phase mit Kochsalz sättigen, mit HCl ansäuern und stark kühlen. Kristalle abnutschen, mit wenig eiskaltem Wasser waschen und aus Wasser umkristallisieren. Smp. 155–157°. Ausbeute 4,6 g.

$C_{10}H_8O_3S$ (208,22) Ber. —COOH 21,61% Gef. —COOH 21,48%

c) *1-Thiochromanon-2-carbonsäure-tetrahydro-furfurylester*: viskoses, gelbes Öl. Sdp._{0,6} 197–199°.

d) *1-Thiochromon-2-carbonsäure-tetrahydro-furfurylester (XXXVIII)*: 9 g 1-Thio-chromanon-2-carbonsäure-tetrahydro-furfurylester werden in 30 cm³ Eisessig gelöst und portionenweise mit einer Lösung von 4,9 g Brom in 20 cm³ Eisessig versetzt. Nach ca. 10 Minuten ist das Brom verbraucht. Es wird noch 20 Minuten stehengelassen, darauf

¹⁾ Vgl. H. Simonis & A. Elias, B. **48**, 1499 (1915).

²⁾ Vgl. W. S. Johnson & H. J. Glenn, Am. Soc. **71**, 1092 (1950).

mit Wasser versetzt, die ölige Abscheidung in Äther aufgenommen, dieser gut mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgedampft und der Rückstand mit etwas Toluol im Vakuum getrocknet. Dieser wird in 50 cm³ Pyridin gelöst und 45 Minuten unter Einleiten von N_2 erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit viel verdünnter HCl versetzt, wobei der Ester auskristallisiert. Abnutschen, Kristalle mit verdünnter HCl und Wasser waschen; umkristallisieren aus Methanol und etwas Kohle. 6,8 g gelbliche Prismen; Smp. 110—111°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$	Ber. C 62,05	H 4,86	S 11,04%
(290,32)	Gef. „ 62,20	„ 4,99	„ 10,66%

e) 1-Thiochromon-2-carbonsäure (XXXIX): 3 g Tetrahydro-furfurylester werden in 30 cm³ Alkohol gelöst, mit 50 cm³ 4-n. H_2SO_4 unter N_2 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen mit etwas Wasser verdünnen, Kristalle abnutschen und mit Wasser waschen. Zur Reinigung wird die Säure in möglichst wenig Natriumhydrogencarbonatwasser gelöst, von etwas unverändertem Ester abfiltriert und durch Ansäuern gefällt. Den voluminösen Niederschlag abnutschen, mit Wasser waschen und trocknen. Schwer löslich in Alkohol und Wasser, sehr schwer in Aceton. Aus Alkohol-Aceton gelbliche Nadeln; Smp. 234—235° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (206,21)	Ber. —COOH 21,84%	Gef. —COOH 21,03%
--	-------------------	-------------------

Der zu tiefe Carboxylwert ist möglicherweise durch Kristallwasser bedingt, welches selbst bei längerem Trocknen im Vakuum nicht entfernt werden konnte.

Chromon-2-carbonsäure (XVII)¹). In einem 4 Liter-Rundkolben mit Rückflusskühler und Rührer werden 272,1 g (2 Mol) o-Oxy-acetophenon und 876,5 g (6 Mol) Oxalsäure-diäthylester vorgelegt. Unter Eiskühlung und starkem Rühren werden portionenweise 144,1 g (6 Mol) Natriumhydrid zugegeben. Von Zeit zu Zeit wird das Eisbad entfernt, um die Reaktion zu kontrollieren. Wenn alles Natriumhydrid zugefügt ist, wird noch 30 Minuten unter Kühlung gerührt, darauf noch ca. 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Die Mischung wird nun 1 ½ Stunden erwärmt (Ölbad 100°) und über Nacht stehengelassen. In einem grossen Becherglas mit Rührer werden 450 cm³ Eisessig, 1,5 Liter Wasser und 1 kg Eis vorgelegt; das gelb-bräunliche Reaktionsprodukt wird im Mörtel pulverisiert und portionenweise unter Rühren zugegeben (das Natriumhydrid ist meistens vollständig umgesetzt). Darauf wird noch 1 Stunde weitergerührt, die Mischung in Äther aufgenommen, dieser mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wird mit etwas Xylol am Vakuum getrocknet, in 400 cm³ Eisessig und 25 cm³ konz. HCl aufgenommen und 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die siedende Lösung wird darauf zur Verseifung des Esters mit 300 cm³ warmer 4-n. H_2SO_4 versetzt und weitere 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Abkühlen lassen, mit etwas Wasser verdünnen und Niederschlag abnutschen. Der Rückstand wird mit etwas kaltem Eisessig, dann mit viel Wasser und zuletzt mit etwas 50-proz. Alkohol gewaschen. Smp. 256—263° (Zers. Gasentwicklung!). Ausbeute 310 g Säure.

4-Thiochromon-2-carbonsäure (XVII). a) 4 g 4-Thiochromon-2-carbonsäure-äthylester (XIX) werden mit 40 cm³ Alkohol und 40 cm³ 4-n. H_2SO_4 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Darauf wird der Alkohol im Vakuum etwas abgesaugt, mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abgenutscht. Rückstand im Natriumhydrogencarbonatwasser lösen, von unverändertem Ester abfiltrieren, Filtrat ansäuern, Niederschlag abnutschen und mit Wasser waschen. Aus Alkohol-Wasser grüne Nadeln; Smp. 202—205° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 58,24	H 2,93	S 15,66	—COOH 21,82%
(206,21)	Gef. „ 58,22	„ 2,99	„ 15,15	„ 21,68%

b) 3 g 4-Thiochromon-2-carbonsäure-äthylester (XIX) werden mit 40 cm³ Alkohol und 30 cm³ 2-n. Na_2CO_3 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Im Vakuum etwas einengen, mit Wasser versetzen und Kristalle abnutschen. Aus Alkohol grüne Nadeln, Smp. 202—205° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (206,21)	Ber. —COOH 21,82%	Gef. —COOH 21,36%
--	-------------------	-------------------

¹) Vgl. S. Ruhemann et al., Soc. 77, 1179 (1900).

Ester der Chromon-2-carbonsäure ($X = O$) und der 4-Thiochromon-2-carbonsäure ($X = S$).

R-ester	R =	X	Formel Nr.	Ansehen	Smp.	C%	Ber. H%	S%	C%	Gef. H%	S%
Methyl	O	XVIII	Nadeln	122–123°	64,70	3,94	14,56	64,54	4,01	14,48
Methyl	S	XVIII	grüne Prismen	121–123°			13,69	60,93	4,09	13,57 ¹⁾
Äthyl	S	XIX	grüne Nadeln	100–101°	61,52	4,30				
n-Propyl	O	XX	farbl. Krist.	41–42°	67,23	5,21	12,91	67,27	5,20	
iso-Propyl	O	XXI	Prismen	74–75°						
iso-Propyl	S	XXI	grüne Nadeln	95–97°						
Allyl	O	XXII	Nadeln	77–78°						
Allyl	S	XXII	grüne Nadeln	72–74°			13,02	68,24	5,80	13,11
n-Butyl	O	XXIII	farbl. Krist.	40–41°	68,28	5,73	12,22			12,50
n-Butyl	S	XXIII	grüne Krist.	44–45°						
iso-Butyl	O	XXIV	Nadeln	52–53°						
iso-Butyl	S	XXIV	grüne Nadeln	62–63°						
n-Amyl	O	XXV	farbl. Krist.	48–50° ²⁾	69,21	6,20	11,60	69,09	6,05	12,60
n-Amyl	S	XXV	grüne Nadeln	43–44°						11,16
iso-Amyl	O	XXVI	O ³⁾							
iso-Amyl	S	XXVI	grüne Krist.	49–51°						
n-Hexyl	O	XXVII	farbl. Krist.	73–74°	70,05	6,62	11,60	70,30	6,53	11,16
n-Hexyl	S	XXVII	grüne Krist.	34–35°			11,04			11,11
n-Heptyl	O	XXVIII	Nadeln	74–75°						
Benzyl	O	XXIX	Prismen	102–104° ⁴⁾	72,85	4,32		72,77	4,34	
Tetrahydro-furfuryl	O	XXX	farbl. Nadeln	82–83° ⁵⁾	65,68	5,15	11,04	65,59	5,20	10,77
Tetrahydro-furfuryl	S	XXX	grüne Krist.	80–81°						
Mono-äthylen-glykoly ⁶⁾	O	XXXI	farbl. Krist.	152–154°	61,54	4,30	10,97	61,45	4,27	10,93
Mono-äthylen-glykolyl-acetat	S	XXXI	grüne Krist.	65–67°						

1) Ber. $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 19,23% Gef. $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 19,15%.2) Sdp_{0,7} 172–175°.3) Sdp_{0,5} 152–155°.4) Sdp_{1,2} 210–215°.5) Sdp_{0,6} 200–204°.

6) Acetat: Smp. 59–60°.

Entschwefelung von XIX zur Chromon-2-carbonsäure: 4 g 4-Thiochromon-2-carbonsäure-äthylester (XIX) werden in 40 cm³ Eisessig und 40 cm³ 4-n. H₂SO₄ 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie unter a). Weisse Kristalle; Smp. 256—264° (Zers.), Mischschmelzpunkt mit Chromon-2-carbonsäure gleich.

C₁₀H₆O₄ (190,14) Ber. —COOH 23,67% Gef. —COOH 23,25%

Diäthylamino-äthylester XXXIV: 4 g Chromon-2-carbonsäure und 1,8 g Diäthylamino-chloräthan werden unter Rühren erwärmt (Ölbad 110—115°). Die Mischung verflüssigt sich, wird langsam zäh und erstarrt (nach ca. 8—10 Min.). Das Reaktionsprodukt wird in absolutem Alkohol gelöst, mit absolutem Äther versetzt und kaltgestellt. Kristalle abnutschen und mit Äther waschen. Umkristallisieren aus Alkohol-Äther; Smp. 187—189°.

C₁₆H₁₉O₄N, HCl (325,78) Ber. N 4,30 HCl 11,19% Gef. N 4,32 HCl 11,26%

Das Hydrochlorid löst sich sehr leicht in Wasser. Mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, scheidet sich sofort ein Öl ab, das wieder in Lösung geht. Beim Ansäuern fällt die Chromon-2-carbonsäure, Smp. 256—264° (Zers.), aus. In wässriger Lösung wird das Hydrochlorid bei Zimmertemperatur innerhalb 48 Stunden vollständig hydrolysiert.

Monomethylamid XXXVI: 5 g Chromon-2-carbonsäure-äthylester¹⁾ werden in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst und portionenweise unter Kühlen mit 6,3 g Monomethylamin versetzt. Nach 2 Tagen werden die Kristalle abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert; Smp. 223—224°.

C₁₁H₉O₃N (203,19) Ber. N 6,89% Gef. N 6,87%

4-Thio-monomethylamid XXXVI: Aus Alkohol braun-rote Nadeln; Smp. 196—198° (Sintern bei 185°).

C₁₁H₉O₂NS (219,25) Ber. N 6,39 S 14,62% Gef. N 6,57 S 14,75%

Monoäthylamid XXXVII: Analog XXXVI hergestellt. Aus Methanol Nadeln; Smp. 218—219°.

C₁₂H₁₁O₃N (217,22) Ber. N 6,45% Gef. N 6,39%

3-Methyl-chromon-2-carbonsäure-äthylester (XXXII): Aus 50 g ($\frac{1}{3}$ Mol) o-Oxypropiphenon, 146 g (1 Mol) Oxalsäure-diäthylester und 24 g (1 Mol) Natriumhydrid analog der Chromon-2-carbonsäure (XVII) hergestellt. Nach dem Ringschluss in Eisessig-HCl wird der Ester nicht verseift, sondern der Eisessig im Vakuum zum grössten Teil abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, dieser mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Rückstand destilliert: Sdp. 0,7 153—158°; Ausbeute 56 g. Aus Alkohol Nadeln; Smp. 89—90°.

C₁₃H₁₂O₄ (232,23) Ber. C 67,23 H 5,21% Gef. C 67,13 H 5,00%

Amid: aus Alkohol Nadeln; Smp. 248—249°.

C₁₁H₉O₃N (203,19) Ber. N 6,89% Gef. N 6,90%

3-Methyl-chromon-2-carbonsäure: Aus Äthylester XXXII durch Verseifen in Eisessig mit verdünnter H₂SO₄. Aus Alkohol Prismen; Smp. 233—234°.

C₁₁H₈O₄ (204,17) Ber. —COOH 22,04% Gef. —COOH 22,04%

3-Methyl-chromon-2-carbonsäure-n-butylester (XXXIII): Sdp. 0,3 150—155°; aus Alkohol Smp. 36—37°.

C₁₅H₁₆O₄ (260,28) Ber. C 69,21 H 6,20% Gef. C 69,40 H 6,48%

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

Die UV.-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

¹⁾ S. Ruhemann et al., Soc. **79**, 472 (1912).

Zusammenfassung.

1. Es wird die Herstellung einiger einfacher Chromon-Derivate beschrieben.

2. Die UV.-Spektren der Chromon-2-carbonsäure und ihres Tetrahydro-furfurylestere sowie die Spektren ihrer 1-Thio- und 4-Thio-Derivate werden beschrieben und besprochen.

3. Bekannte und neue Chromon-Derivate werden am isolierten Kaninchenherzen auf ihre coronardilatatorische Wirkung untersucht und mit Khellin verglichen. Einige Chromon-2-carbonsäure-Derivate zeigen dabei eine bedeutung stärkere Wirkung als Khellin.

Wissenschaftliche Abteilung, Dr. A. Wander AG., Bern;
Leiter: P. D. Dr. med. G. Schönholzer.

86. Die Isolierung von Sempervirin aus *Mostuea Buchholzii*

von E. Gellért und H. Schwarz.

(7. II. 51.)

Über die Inhaltstoffe der *Mostuea*-Arten (Loganiaceen) weiss man bis heute nur wenig. A. Chevalier¹⁾ hat festgestellt, dass „Satabwanda“, eine Pflanzenwurzel, die die Einwohner Gabons als Stimulans und Aphrodisiacum verwenden, von *Mostuea gabonica* oder *M. stimulans* stammt. Über die letztere Pflanze gibt er in seiner Arbeit einige botanische Einzelheiten. 1949 haben R. Paris & H. Moyse-Mignon²⁾ aus *M. stimulans* zwei Alkaloide isolieren können, das eine als kristallines Nitrat oder Tartrat, das andere in Form der freien kristallinen Base. Sie weisen darauf hin, dass das erste Alkaloid ähnliche Eigenschaften wie Sempervirin, das zweite wie Gelsemin hat.

Durch Zufall sind wir in den Besitz je einer kleinen Menge zweier *Mostuea*-Arten gekommen³⁾. Die eine wurde vom botanischen Institut der Universität Zürich als *M. Buchholzii*, die andere als *M. gabonica* bestimmt.

Der eine von uns⁴⁾ hat kürzlich darauf hingewiesen, dass bei Indolalkaloiden recht häufig relativ schwache, farblose Basen mit starken, intensiv gelb gefärbten Basen vergesellschaftet vorkommen.

¹⁾ A. Chevalier, C. r. **223**, 767 (1946).

²⁾ R. Paris & H. Moyse-Mignon, C. r. **229**, 86 (1949).

³⁾ Wir verdanken diese Pflanze der Freundlichkeit von Herrn Dr. P. Speiser (Afrikaexpedition der Universität Basel 1950), der die Pflanzen zwischen den Dörfern Yombi und Guidoma an der Strasse Fougamou-Mouilla, Gabon, A.E.F. am 11. Mai für uns gesammelt hat.

⁴⁾ H. Schwarz & E. Schlittler, Helv. **34**, 629 (1951).