

78. Synthese von basisch substituierten Chromonen

von J. Schmutz, R. Hirt, F. Künzle, E. Eichenberger und H. Lauener.

(4. III. 53.)

In zwei früheren Arbeiten¹⁾²⁾ haben wir über die Synthese und coronarspasmolytischen Eigenschaften von Chromon-Derivaten berichtet. In unsere Untersuchungen wurden ebenfalls in 2-Stellung basisch substituierte Chromone einbezogen. Durch kürzlich erschienene Publikationen³⁾⁴⁾⁵⁾ sehen wir uns veranlasst, einige unserer Resultate bekanntzugeben.

*Jongebreur*³⁾ hat verschiedene Chromon-Derivate auf ihre spasmolytischen Eigenschaften untersucht, wovon zwei in 2-Stellung basisch substituiert waren, nämlich das 2-(Diäthylamino-methyl)-chromon (II) und das 2-(3'-Pyridyl)-chromon (XVII); diese letzteren haben wir ebenfalls hergestellt. *Wiley*⁴⁾ berichtet über die Synthese von in 3-Stellung basisch substituierten Chromonen, die auf ihre bronchodilatatorische Wirkung⁵⁾ untersucht wurden.

Die von uns dargestellten, in 2-Stellung basisch substituierten Chromone (siehe Tabelle 1 und 2) sind alle nach der gleichen Methode synthetisiert worden, nämlich durch *Claisen*-Kondensation von o-Oxy-acylphenonen mit basisch substituierten Estern zu 1,3-Diketonen und deren Ringschluss zu Chromonen. Dabei hat sich die von uns früher angegebene Modifikation²⁾ sehr gut bewährt. Das Gemisch von o-Oxy-acylphenon und basischem Ester wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zu einer vorgewärmten Suspension von Natriumhydrid in abs. Dioxan oder abs. Pyridin unter gutem Rühren so rasch zuge tropft, dass die Kondensation von selbst vonstatten ging. Die freien Diketone der stark basischen Chromone I-V, IX-XIII, XV, XVI, XVIII, XX, XXI wurden wegen ihres amphoterer Charakters nicht isoliert, sondern ihre Natriumsalze wurden direkt zum Ringschluss verwendet. Die Methode ist dabei noch sehr unbefriedigend, da z. T. Verharzung eintritt. Die besten Resultate erzielten wir durch Ringschluss in mit trockenem HCl-Gas gesättigtem Alkohol in der Kälte. Mit konz. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure scheint die Verharzung grösser zu sein. Die schwach basischen Diketone der Chromone VI-VIII, XIV, XVII, XIX, XXII-XXXII wurden mit Essigsäure aus ihren Natriumsalzen freigelegt, mit Chloroform extrahiert und

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

²⁾ J. Schmutz, R. Hirt & H. Lauener, Helv. **35**, 1168 (1952).

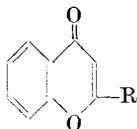
³⁾ G. Jongebreur, Pharm. Weekbl. **86**, 661 (1951).

⁴⁾ P. F. Wiley, Am. Soc. **74**, 4326 (1952).

⁵⁾ P. F. Wiley, Am. Soc. **74**, 4329 (1952).

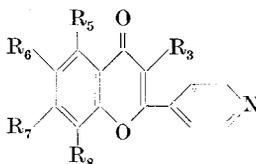
dieser Lösung mit konz. Schwefelsäure in der Kälte entzogen und auf diese Weise ringgeschlossen. Die Chromone werden so meist reiner erhalten als durch Ringschluss mit Eisessig-Salzsäure in der Wärme. Die Ausbeuten sind hier erheblich besser als für die stark basischen Chromon-Derivate.

Tabelle 1.



Nr.	R	Analgesie a)	Coronar- wirkung Dcs's in γ b)	Spasmyolyse c)		
				Ac	Hist	BaCl ₂
I	$-\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{HCl}$	++	500	4	4	< 4
II	$-\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	+	> 200	4	< 4	< 4
III	$-\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2, \text{HCl}$	++	100	4	< 4	4
IV	$-\text{CH}_2 \cdot \text{N}=(\text{CH}_2)_5, \text{HCl}$	+	100—200	4	4	4
V	$-\text{CH}_2 \cdot \text{N}=(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2 \cdot \text{O}, \text{HCl}$	++	500	< 4	< 4	< 4
VI	$-\text{CH}_2 \cdot \text{NHCO} \cdot \text{CH}_3$	(+)++	200	< 5	5	< 5
VII	$-\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NHCOCH}_3$	+	unwirksam	—	—	—
VIII	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NHCOCH}_3$	(+)++	unwirksam	< 4	< 4	< 4
IX	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{HCl}$	+++	> 500	5,8	4,6	< 4
X	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{HCl}$	(+)+	> 500	4,6	4,6	< 4
XI	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	++	100	5,2	5,2	5,2
XII	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}=(\text{CH}_2)_5, \text{HCl}$	+	> 1000	5,2	5,2	4
XIII	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}=(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2 \cdot \text{O}, \text{HCl}$	+	500	< 4	< 4	< 4
XIV		+	50—100	< 5	< 5	< 5
XV		(+)	500—1000	< 5	5	< 5
XVI		+	—	4	5,2	< 4
XVII		++	50	< 5	< 5	< 5
XVIII		+++	500	< 5	5,6	< 5
XIX		+++	50	< 5	< 5	< 5
XX		(+)	500	4	4	< 4
XXI		+++	—	—	—	—

Tabelle 2.



Nr.	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Analgesie	Coronar- wirkung
						a)	Dosis in γ b)
XIX	H	H	H	H	H	+++	50
XXII	H	H	CH ₃	H	H	++	unwirksam
XXIII	H	H	H	CH ₃	H	++	200
XXIV	H	H	H	H	CH ₃	+	unwirksam
XXV	H	OH	H	H	H	(+)	unwirksam
XXVI	H	OCH ₃	H	H	H	++	50
XXVII	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	+	50
XXVIII	H	OC ₃ H _{7-n}	H	H	H	++	tox.
XXIX	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	+	tox.
XXX	H	H	OCH ₃	H	H	++	1000
XXXI	H	H	H	OCH ₃	H	++	50
XXXII	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	+	100

- a) Analgetische Wirkung: modifizierte Methode von *Woolfe & Macdonald* (J. Pharmacol. exper. Therap. **80**, 300 (1944)). Wirkung von 100 mg/kg Substanz p. o. an Mäusen.
 ++ = Analgesie entsprechend 100 mg/kg Dimethylaminoantipyrin.
 +++ = besser als Dimethylaminoantipyrin.
 + = schlechter als Dimethylaminoantipyrin.
- b) Coronarwirkung: minimal wirksame coronarerweiternde Dosis in γ , geprüft am isolierten Kaninchen- Herzen nach *Langendorff* (Pflügers Arch. **61**, 219 (1895)); vgl. *J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz*, Helv. **34**, 767 (1951).
- c) Spasmyolyse: übliche Methode am isolierten Meerschweinchenileum nach *Magnus* (Pflügers Arch. **102**, 123 (1904)). Spasmus erzeugt mit Acetylcholin (Ac) $10^{-7,4}$, Histamin (Hist.) $10^{-7,4}$, BaCl₂ 10^{-5} . Die Zahlen bedeuten den negativen log. der kleinsten noch 100-proz. lytischen Konzentration.

Der Aminoessigsäure-äthylester liess sich mit o-Oxy-acetophenon nicht kondensieren, dagegen sein N-acetyl-derivat. Wir erhielten so das 2-(Acetylamino-methyl)-chromon (VI) und analog das 2-(α -Acetylamino-äthyl)-chromon (VII) und das 2-(β -Acetylamino-äthyl)-chromon (VIII).

Wir haben versucht, diese N-acetylierten Chromone durch Kochen mit wasserfreier Salzsäure in Methanol¹⁾ zu desacetylieren. Aus VI erhielten wir ein kristallisiertes Hydrochlorid vom Smp. 227–230° (Zers.), das sich rasch zersetzte unter Violettfärbung. Die Analyse stimmte schlecht auf das gesuchte 2-(Amino-methyl)-chromon. Aus

¹⁾ *J. P. Van Roon, P. E. Verkade und B. M. Wepster*, R. **70**, 1105 (1951).

VIII wurde ein stabiles Hydrochlorid erhalten, das sehr wahrscheinlich das 2-(β -Amino-äthyl)-chromon darstellt.

Das 2-(4'-Pyridyl)-5-iso-propoxy-chromon konnten wir nicht darstellen. Beim Ringschluss des Diketons in der Kälte oder durch Erhitzen unter verschiedenen Bedingungen wurde die Isopropoxy-Gruppe immer abgespalten, und wir erhielten das 2-(4'-Pyridyl)-5-oxy-chromon (XXV). Dagegen gelang die Synthese des 2-(4'-Pyridyl)-5-n-propoxy-chromon (XXVIII) ohne weiteres.

Die von uns synthetisierten Chromone wurden einer orientierenden pharmakologischen Untersuchung unterworfen (siehe Tab. 1 und 2). Dabei wurde in diesen basisch substituierten 2-Chromonen eine neue Substanzgruppe mit analgetisch gut wirksamen Vertretern gefunden. So besitzen das 2-(β -Dimethylamino-äthyl)-chromon (IX), das 2-(3'-N-Methyl-piperidyl)-chromon (XVIII), das 2-(4'-Pyridyl)-chromon (XIX) und das 2-(4'-N-Methyl-piperidyl)-chromon (XXI) im Mäusetest eine bedeutend stärkere analgetische Wirkung als Dimethylaminoantipyrin in gleicher Dosis.

Die als Hydrochloride gut wasserlöslichen Substanzen zeigen am isolierten Kaninchenherzen durchwegs nur schwache coronardilatatorische Wirkung. Im Gegensatz dazu sind die schwach basischen Chromone 2-(3'-Pyridyl)-chromon (XVII), 2-(4'-Pyridyl)-chromon (XIX) und das 2-(4'-Pyridyl)-5-methoxy-chromon (XXVI) gut wirksam, wobei das letztere alle untersuchten Substanzen an Wirkung und Dauer übertrifft.

Wie wir schon früher festgestellt haben¹⁾, führt eine zusätzliche Substitution in 3-Stellung mit einer Alkylgruppe zu unwirksamen Substanzen, wie am Beispiel des 2-(4'-Pyridyl)-5-methoxy-chromon (XXVI) und des 2-(4'-Pyridyl)-3-methyl-5-methoxy-chromon (XXIX) hervorgeht, wobei XXIX im Gegensatz zu XXVI unwirksam ist.

Ein interessantes Verhalten zeigt das 2-(4'-Pyridyl)-5-methoxy-chromon (XXVI) im Tierkörper, indem es teilweise entmethyliert wird. Nach Verfütterung von XXVI an Kaninchen konnte aus ihrem Urin ein Phenol isoliert werden, das sich als 2-(4'-Pyridyl)-5-oxy-chromon (XXV) erwies. Analoge Entmethylierungen sind schon bekannt, so soll z. B. Guajacol in Brenzkatechin umgewandelt werden²⁾.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Der grösste Teil der o-Oxy-acylphenone und basischen Ester sind schon in der Literatur beschrieben und werden nicht mehr erwähnt.

Methoden A: Für die Chromone I—XIII, XV, XVI, XVIII, XX und XXI.

Beispiel: 2-(β -Dimethylamino-äthyl)-chromon-hydrochlorid (IX). In einen 3-Halskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wird zu einer auf ca. 80° erwärmten Suspension von 57,6 g (2,4 Mol) Natriumhydrid in 300 cm³ abs. Dioxan

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

²⁾ S. Fränkel, „Arzneimittel-Synthese“, Berlin 1921, Seite 189.

unter Röhren eine Mischung von 108,8 g (0,8 Mol) o-Oxy-acetophenon und 116 g (0,8 Mol) β -Dimethylamino-propionsäure-äthylester in 40 cm³ abs. Dioxan zuge tropft, so dass die Mischung ohne weitere Wärmezufuhr in gelindes Sieden kommt. Sobald alles zuge tropft ist, erhitzt man zur Vervollständigung der Kondensation unter Röhren 1 Std. auf 100°. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Natriumsalz des Diketons mit Petroläther oder Benzol vollständig gefällt, abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Das fein pulverisierte Natriumsalz (198 g) suspendiert man in 1 l eiskühlem abs. Alkohol, sättigt sofort mit trockenem Salzsäuregas und lässt 8 Std. bei 20° stehen. Man nutschts darauf den Niederschlag von NaCl und evtl. etwas Hydrochlorid ab, engt das Filtrat am Vakuum bis fast zur Trockne ein, löst den Rückstand und die NaCl-Fällung in ca. 80 cm³ Wasser und extrahiert 2—3mal mit Chloroform. Die salzsäure, wässrige Phase wird mit Kohle behandelt, filtriert, mit konz. Natronlauge unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und sofort mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge säuert man mit alkoholischer Salzsäure schwach an und destilliert das Chloroform ab. Der Rückstand wird mit abs. Alkohol-Äther-Gemisch zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 105 g, farblose Kristalle vom Smp. 165—168°; 2mal aus Wasser-Aceton umkristallisiert, Smp. 170—171° (Analyse siehe Tab.).

Methode B: Für die Chromone XIV, XVII, XIX und XXII—XXXII.

Beispiel: 2-(4'-Pyridyl)-chromon (XIX). 20,4 g (0,15 Mol) o-Oxy-acetophenon und 22,7 g (0,15 Mol) Pyridin-4-carbonsäure-äthylester werden in 90 cm³ abs. Pyridin mit 10,8 g (0,45 Mol) Natriumhydrid wie unter Methode A kondensiert.

Das Natriumsalz des Diketons löst man in Eiswasser, fällt das freie Diketon mit Eisessig und extrahiert dieses mit Chloroform. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge werden auf ca. 250—300 cm³ eingengt und unter Röhren und Eiskühlung mit 90 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt. Die Substanz geht dabei vollständig in die Schwefelsäure über. Man lässt noch ca. 20 Min. bei 20° stehen. Darauf wird die Mischung in Eis gegossen, unter Eiskühlung mit konz. NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter Zusatz von etwas Kohle aus Lignoïn oder Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 28,5 g, lange, flache Nadeln vom Smp. 142—143° (Analyse siehe Tab.).

Weitere Substanzen.

2-(4'-Pyridyl)-5-oxy-chromon (XXV). 4,3 g 2-(4'-Pyridyl)-5-methoxy-chromon (XXVI) wurden in einer Mischung von 25 cm³ Eisessig und 15 cm³ Eisessig-HBr-Lösung (bei 0° mit HBr gesättigt), 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf engte man am Vakuum etwas ein, versetzte mit Wasser und neutralisierte den Rest der Bromwasserstoffsäure mit verd. Natronlauge. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3,5 g Nadeln (Smp. 204—205°); aus Alkohol umkristallisiert erhielt man lange, feine, gelbe Nadeln vom Smp. 198° (Analyse siehe Tab.).

2-(β -Amino-äthyl)-chromon-hydrochlorid. 2,3 g 2-(β -Acetylamino-äthyl)-chromon (VIII) wurden in 90 cm³ abs. Methanol gelöst, mit 10 g 20-proz. alkoholischer Salzsäurelösung versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung verfärbte sich dabei bräunlich. Das Methanol entfernte man am Vakuum und kristallisierte den Rückstand aus abs. Alkohol-Äther. Ausbeute: 600 mg Kristalle vom Smp. 189—196°. Zur Analyse kristallisierte man noch 2mal aus abs. Alkohol-Äther; farblose, wasserlösliche, etwas hygroskopische Nadeln vom Smp. 205—206°.

C₁₁H₁₁O₂N, HCl (225,68) Ber. C 58,52 H 5,36 N 6,20 HCl 16,17%

Gef. „ 58,03 „ 5,44 „ 6,11 „ 15,99%

2-Oxy-6-äthoxy-acetophenon. 22,8 g 2,6-Dioxy-acetophenon¹⁾ kochte man 3 Std. unter Rückfluss und Röhren in 150 cm³ wasserfreiem Aceton mit 40 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 28 g Äthyljodid. Darauf wurden noch 10 g Kaliumcarbonat und 2 g Äthyljodid zugegeben und weitere 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man entfernte das Aceton zum grössten Teil am Vakuum, löste den Rückstand in Wasser, machte mit

¹⁾ K. Wallenfels, B. 75, 790 (1942).

Nr.	Ausbeute %	Krist. aus	Smp.	Formel	C %		H %		N %		HCl %	
					Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
I	51	Me-Alk	222 ^o	$C_{12}H_{13}O_2N, HCl$	60,12	60,04	5,88	6,09	5,84	5,62	15,2	15,2
II	55	Alk-Ae	174 ^o	$C_{14}H_{17}O_2N, HCl$	62,79	63,00	6,77	6,64	5,23	5,22	13,62	13,66
III	37	Alk-Ae	128—129 ^o	$C_{18}H_{25}O_2N, HCl$	—	—	—	—	4,32	4,33	11,26	11,20
IV	57	Alk-Ae	218—219 ^o	$C_{15}H_{17}O_2N, HCl$	64,40	64,46	6,48	6,58	5,01	4,96	13,04	12,94
V	59	Me-Ae	204—206 ^o	$C_{14}H_{15}O_3N, HCl$	59,08	59,74	5,73	5,96	4,97	4,78	12,95	12,90
VI	36	Ac-Petr	135—136 ^o	$C_{12}H_{11}O_3N$	66,35	66,46	5,10	5,32	6,45	6,59	—	—
VII	52	Ac	143—144 ^o	$C_{13}H_{13}O_3N$	67,52	67,76	5,67	5,80	6,05	5,87	—	—
VIII	47	Ac-Petr	102—103 ^o	$C_{13}H_{13}O_3N$	67,52	67,59	5,67	5,87	6,05	6,11	—	—
IX	52	W-Ac	170—171 ^o	$C_{12}H_{15}O_3N, HCl$	61,30	61,41	6,33	6,24	5,50	5,51	14,32	14,39
X	49	Alk-Ae	159—160 ^o	$C_{14}H_{17}O_2N, HCl$	—	—	—	—	5,23	4,98	13,60	13,50
XI	37	Alk-Ae	158—159 ^o	$C_{15}H_{19}O_2N, HCl$	65,40	65,21	6,86	6,80	4,95	4,71	12,90	12,80
XII	40	Alk-Ae	194—195 ^o	$C_{16}H_{19}O_2N, HCl$	60,91	60,90	6,13	6,31	4,74	4,65	12,41	12,34
XIII	45	Me-Ae	192 ^o	$C_{15}H_{17}O_3N, HCl$	75,32	75,34	4,06	4,22	6,27	6,15	12,33	12,31
XIV	86	Bz-Petr	134 ^o	$C_{14}H_{16}O_2N$	—	—	—	—	—	—	—	—
XV	38	Me-Ae	258—259 ^o	$C_{14}H_{15}O_2N, HCl$	63,25	62,88	6,07	6,00	5,26	5,15	13,72	13,80
XVI	40	Alk-Ae	238—240 ^o	$C_{15}H_{17}O_2N, HCl$	64,39	64,08	6,48	6,88	5,01	4,85	13,00	13,01
XVII	84	Bz-Petr	127—128 ^o	$C_{14}H_{19}O_2N, HCl$	75,32	74,93	4,06	4,26	6,28	6,46	—	—
XVIII	45	Alk-Ae	235—236 ^o	$C_{15}H_{17}O_2N, HCl$	64,39	64,28	6,48	6,12	5,01	4,96	—	—
XIX	85	Bz-Petr	142—143 ^o	$C_{14}H_{16}O_2N$	75,32	75,25	4,06	4,27	6,27	6,29	—	—
XX	38	Me-Ae	300—302 ^o	$C_{14}H_{15}O_2N, HCl$	63,25	62,72	6,07	6,09	5,26	5,10	—	—
XXI	47	Me-Ae	304 ^o	$C_{15}H_{17}O_2N, HCl$	64,39	64,08	6,48	6,37	5,00	4,73	—	—
XXII	58	Ac	166—168 ^o	$C_{15}H_{11}O_2N$	75,93	76,20	4,67	4,59	5,90	5,95	—	—
XXIII	60	Alk	163 ^o	$C_{15}H_{11}O_2N$	75,93	75,80	4,67	4,70	5,90	6,08	—	—
XXIV	63	Alk	221—222 ^o	$C_{15}H_{11}O_2N$	75,93	75,72	4,67	4,66	5,90	5,86	—	—
XXV	—	Alk	198 ^o	$C_{14}H_9O_3N$	70,29	70,23	3,79	4,06	5,86	5,93	—	—
XXVI	68	Me	179—180 ^o	$C_{15}H_{11}O_3N$	71,13	70,91	4,37	4,49	5,53	5,56	—	—
XXVII	65	Me	192 ^o	$C_{16}H_{13}O_3N$	71,90	72,08	4,90	5,03	5,24	5,34	—	—
XXVIII	62	Alk	143 ^o	$C_{15}H_{15}O_3N$	72,51	72,58	5,66	5,37	5,08	4,98	—	—
XXIX	64	Me	204—206 ^o	$C_{16}H_{13}O_3N$	71,90	71,68	4,90	4,81	5,24	5,32	—	—
XXX	73	Alk	184 ^o	$C_{15}H_{11}O_3N$	71,13	70,83	4,38	4,20	5,33	5,57	—	—
XXXI	70	Bz-Petr	192 ^o	$C_{15}H_{11}O_3N$	71,13	71,32	4,38	4,49	5,33	5,42	—	—
XXXII	67	Alk	218—219 ^o	$C_{16}H_{13}O_4N$	67,84	67,52	4,63	4,55	4,95	5,15	—	—

W = Wasser
 Me = Methanol
 Alk = Alkohol
 Ac = Aceton
 Ae = Äther
 Bz = Benzol
 Petr = Petroläther

konz. Natronlauge stark alkalisch und schüttelte 2mal mit Äther aus. Die mit konz. Salzsäure angesäuerte wässrige Phase destillierte man mit Dampf, extrahierte das Destillat mit Äther und kristallisierte den Ätherrückstand aus Benzol-Petroläther. Ausbeute: 17,2 g, gelbliche Kristalle vom Smp. 84—85°. Zur Analyse gelangte eine im Vakuum sublimierte Probe.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,20) Ber. C 66,65 H 6,71% Gef. C 66,58 H 6,64%

2-Oxy-6-n-propoxy-acetophenon. Aus 22,8 g 2,6-Dioxy-acetophenon¹⁾ und 35 g n-Propyl-iodid wie oben. Ausbeute 19,3 g, umkristallisiert aus Benzol-Petroläther, Smp. 70—71°. Zur Analyse gelangte eine im Vakuum sublimierte Probe.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194,22) Ber. C 68,02 H 7,27% Gef. C 67,85 H 7,47%

2-Oxy-6-methoxy-propiofenon. Aus 14 g 2,6-Dioxy-propiofenon²⁾ und 16 g Methyljodid wie oben. Ausbeute: 7,8 g, aus Benzol-Petroläther, Smp. 52—53°. Zur Analyse gelangte eine im Vakuum sublimierte Probe.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,20) Ber. C 66,65 H 6,71% Gef. C 66,87 H 6,52%

β -Dimethylamino-propionsäure-äthylester. Hergestellt aus Acrylsäure-äthylester und Dimethylamin in alkoholischer Lösung analog den Angaben von *Philippi & Galter*³⁾. Sdp.₈₅ 101—102°.

$C_7H_{15}O_2N$ (145,20) Ber. N 9,65% Gef. N 9,73%

n-Dibutylamino-essigsäure-äthylester. Hergestellt aus Chloressigsäure und n-Dibutylamin und darauffolgender Veresterung mit Alkohol-Salzsäure analog den Angaben von *Michaelis & Schubert*⁴⁾. Sdp.₁₂ 113—115°; Hydrochlorid: Smp. 95—96°.

$C_{12}H_{25}O_2N$, HCl (251,80) Ber. N 5,56 HCl 14,48% Gef. N 5,65 HCl 14,32%

Piperidino-essigsäure-äthylester. Hergestellt analog dem n-Dibutylamino-essigsäure-äthylester (oben). Sdp.₁₂ 102—103°.

$C_9H_{17}O_2N$ (171,23) Ber. N 8,18% Gef. N 8,21%

Morpholino-essigsäure-äthylester. Hergestellt analog dem n-Dibutylamino-essigsäure-äthylester (oben). Sdp.₁₃ 112—114°.

$C_8H_{15}O_3N$ (173,21) Ber. N 8,09% Gef. N 8,19%

Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Lehmer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass man durch Kondensation von basisch substituierten Estern mit o-Oxy-acylphenonen und Ringschluss der entstandenen 1,3-Diketone zu Chromonen gelangt, die in 2-Stellung basisch substituiert sind. Die Synthese liess sich auch mit N-acetylierten Estern durchführen.

Die Resultate einer orientierenden pharmakologischen Untersuchung werden bekanntgegeben. Einige der untersuchten Chromone zeigen gute analgetische und coronardilatatorische Eigenschaften.

Das 2-(4'-Pyridyl)-5-methoxy-chromon (XXVI) wird im Kaninchen teilweise entmethyliert und im Urin als 2-(4'-Pyridyl)-5-oxy-chromon ausgeschieden.

Forschungsinstitut der Dr. A. Wander AG., Bern.

¹⁾ K. Wallenfels, B. 75, 790 (1942).

²⁾ A. Russel, J. R. Frye & W. L. Mauldin, Am. Soc. 62, 1441 (1940).

³⁾ E. Philippi & E. Galter, M. 51, 253 (1929).

⁴⁾ L. Michaelis & M. P. Schubert, J. Biol. Chem. 115, 221 (1936).