

Untersuchungen an 4-Pyronen, 51¹⁾

Aminoalkylierung von Chromonen

Fritz Eiden* und Ursula Rehse

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München*,
D-8000 München 2, Sophienstraße 10, und
Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 15. November 1973

Die Aminoalkylierung von 2-Methylchromonen (**1b**, **e** sowie **2b**, **c**) führt zu Benzopyrano-[3.2-c]pyridinium-chloriden (**9a–d** sowie **11a–e**).

Investigations on 4-Pyrones, 51¹⁾

Aminoalkylation of Chromones

The aminoalkylation of 2-methylchromones (**1b**, **e** and **2b**, **c**) leads to the formation of benzopyrano[3.2-c]pyridinium chlorides (**9a–d** and **11a–e**).

Wasserlösliche Derivate des spasmolytisch und coronardilatatorisch wirkenden Khellins (**2c**) lassen sich durch Erhitzen dieses Chromon-Abkömmlings mit Formaldehyd und Dialkylamin-hydrochlorid in höher siedenden Lösungsmitteln darstellen^{2,3)}. Reichert²⁾ formulierte die gelben, kristallinen Reaktionsprodukte als Hydrochloride der 6-(Dialkylaminomethyl)khelline **4c** und **d**.

Gegen diese Formulierung spricht die Farbe der Verbindungen, die Angabe von Wiley³⁾, daß die Synthese von 3-(Dialkylaminomethyl)chromonen durch Mannich-Kondensation bei 2-Methylchromonen nicht gelingt, sowie eine kürzlich von Abu-Shady⁴⁾ publizierte Arbeit, wonach das Hydrochlorid des 6-(Dimethylaminomethyl)khellins (**4c**) durch Mannich-Kondensation von 5-Acetoacetyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxybenzofuran (**6**) als farblose Verbindung entstehen soll. Wir haben deshalb erneut die Aminoalkylierung von Chromonen und 2-Methylchromonen unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Wir fanden, den Angaben Wiley's entsprechend, daß Chromon (**1a**) mit Formaldehyd und Dimethylamin- bzw. Piperidin-hydrochlorid in siedendem Äthanol zu **3a** und **b** reagiert; in gleicher Weise setzte sich Norkhellin (**2a**) zu **4a** und **b** um. Die Methylchromon-Derivate **1b–e** reagierten unter den angegebenen Bedingungen nicht.

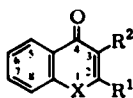
¹⁾ 50. Mittell.: F. Eiden und L. Prielipp, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

²⁾ Dr. Thiemann GmbH (Erf. B. Reichert) D. B. P. 1 197 454 (11. Sept. 1958) [C. A. 63, 13266 b (1965)]; B. Reichert, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 111 (1960).

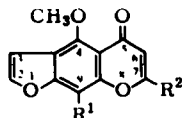
³⁾ P. F. Wiley, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4326 (1952).

⁴⁾ H. Abu-Shady, U. A. R. J. Pharm. Sci. 11, 295 (1970).

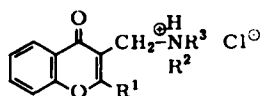
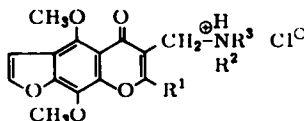
Die 3-Dialkylaminomethyl-Derivate des 2-Methylchromons sowie des Khellins (**3c** und **d** bzw. **4c** und **d**) ließen sich mit der von *Abu-Shady* angegebenen Methode⁴⁾ aus **5** bzw. **6** herstellen. Wir fanden außerdem jeweils neben dem Aminoalkylierungsprodukt ein Bis(chromonyl)methan (**7** bzw. **8**)⁵⁾.



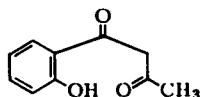
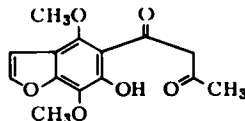
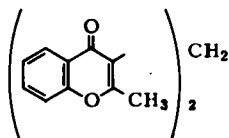
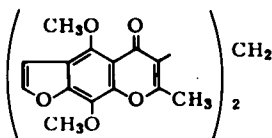
	X	R ¹	R ²
1a	O	H	H
b	O	CH ₃	H
c	O	H	CH ₃
d	O	CH ₃	CH ₃
e	S	CH ₃	H



	R ¹	R ²
2a	OCH ₃	H
b	H	CH ₃
c	OCH ₃	CH ₃

**3a-d****4a-d**

	R ¹	R ²	R ³
3,4a	H	CH ₃	CH ₃
b	H	-[CH ₂] ₅ -	
c	CH ₃	CH ₃	CH ₃
d	CH ₃	-[CH ₂] ₅ -	

**5****6****7****8**

Die Formulierung der Reaktionsprodukte als 3-(Dialkylaminomethyl)chromone läßt sich mit Hilfe ihrer NMR-, UV- und Massenspektren beweisen: Während das NMR-Spektrum des unsubstituierten Chromons (**1a**) zwei eindeutig zuzuordnende Dubletts für die Protonen in 2- und 3-Stellung zeigt⁶⁾, tritt in den Spektren der Di-

⁵⁾ Über Synthese und Eigenschaften von Bis(chromonyl)methanen: F. Eiden und H. Haverland, Chem. Ber. **100**, 2554 (1967).

⁶⁾ Über NMR-Spektren von Chromonen: C. T. Mathis und J. H. Goldstein, Spectrochim. Acta **20**, 871 (1964); R. Martin, N. Defay, F. Geerts-Evrard, P. H. Given, J. R. Jones und R. W. Wedel, Tetrahedron **21**, 1833 (1965); D. Anker, C. Mercier, M. Baran-Marzak und J. Massicot, ebenda **25**, 5027 (1969); E. Campaigne und S. W. Schneller, J. Heterocycl. Chem. **9**, 115 (1972).

alkylaminomethyl-Derivate **3a** und **b** bzw. **4a** und **b** ein Singulett für 2- bzw. 7-H auf, in den Spektren von **3c**, **d** bzw. **4c**, **d** ein 2- bzw. 7-CH₃-Singulett. Eine Aminoalkylierung am Benzol- bzw. Furanring läßt sich auf Grund dieser Spektren ausschließen (s. Tab. 1). Die UV-Spektren der 3-Dialkylaminomethyl-Derivate stimmen mit den Spektren der eingesetzten Chromone weitgehend überein. In den Massenspektren der Verbindungen **3** und **4** findet man Peaks für das Molekül-Ion sowie für die durch Abspalten von (Alkyl)₂N-, (Alkyl)₂NCH₂- und (Alkyl)₂NCH₂C₂-Gruppen gebildeten Bruchstücke⁷⁾.

Die nach Wiley³⁾, Abu-Shady⁴⁾ und von uns hergestellten Verbindungen **3a** – **d** und **4a** – **d** sind also zweifellos 3-(Dialkylaminomethyl)chromone. Wie aber sind dann die von Reichert hergestellten Aminoalkylierungsprodukte zu formulieren?

Wir haben nach den in der Literatur gemachten Angaben – Erhitzen der Chromone mit Paraformaldehyd und Dialkylamin-hydrochlorid in Eisessig oder Dioxan bzw. in Nitrobenzol/Benzol am Wasserabscheider⁸⁾ – **1b** und **e** sowie **2b** und **c** umgesetzt und kristalline, wasserlösliche Substanzen erhalten, die farblos (Chromon-Derivate) oder gelb (1-Thiochromon- bzw. Furochromon-Derivate) sind. Die UV-Spektren zeigen Maxima, die im Vergleich zu den Spektren der eingesetzten Chromone um 12–24 nm bathochrom verschoben sind. Die Verbindungen enthalten Stickstoff und Chlor, die IR-Spektren zeigen jedoch nicht die bei den Spektren der (Dialkylaminomethyl)chromon-hydrochloride **3** und **4** auftretenden HN⁺-Banden bei 2300 bis 2700 cm⁻¹.

Den Elementaranalysen und Massenspektren nach haben jeweils Chromon, Aminhydrochlorid und Formaldehyd im Verhältnis 1 : 1 : 3 unter Abspalten von 3 Äquivalenten Wasser miteinander reagiert.

Die mit den Chromonen **1b**, **2b** und **c** hergestellten Produkte wurden katalytisch hydriert, sie nahmen bei Raumtemperatur rasch ein Äquivalent Wasserstoff auf. Die UV-Spektren der hydrierten Verbindungen zeigen, verglichen mit den Ausgangssubstanzen, eine hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums und stimmen mit den Spektren der eingesetzten Chromone gut überein.

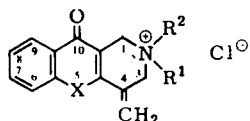
Die NMR-Spektren zeigen vier Signale, die sich $\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{CH}_2$ - bzw. $\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_3$ -Protonen zuordnen lassen, zwei davon sind durch benachbarte Doppelbindungen zu tieferem Feld verschoben. Die bei δ 6.5 und 7.0 ppm auftretenden breiten Signale passen gut zu einer $\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppe; sie sind in den Spektren der hydrierten Verbindungen nicht mehr zu beobachten. Statt dessen taucht hier ein Dublett für eine $\text{CH}-\text{CH}_3$ -Gruppe bei δ 1.8 ppm ($J = 5-6$ Hz) auf. Eine Aminomethylierung am Benzol- oder Furanring ist auszuschließen.

Die Massenspektren zeigen Bruchstücke an, die durch Abspalten von HCl, CH₃Cl und CH₃ entstanden sind. Auffallend sind Peaks bei m/e 198 (Chromon-Reihe) und 298 (Khellin-Reihe), die sich durch Abspalten von CH₂NH₂⁺ bzw. (CH₂)₄CHNH⁺ erklären lassen. In einigen Fällen (**9b**, **11a** und **b**) sind die Signale mit der höchsten

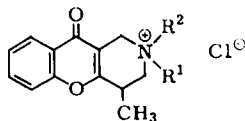
⁷⁾ Über Massenspektren von Chromonen: G. Spiteller in Physical Methods in Heterocyclic Chemistry (A. R. Katritzky), Bd. III, S. 267, Academic Press, New York 1971; Q. N. Porter und J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, S. 168, Wiley-Interscience, New York 1971.

⁸⁾ Mitteil. der Dr. Thiemann GmbH, Chem. Abteil., 4628 Lünen/Westf.

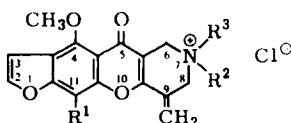
Massenzahl ($M^+ - HCl$) bei den Spektren der Aminoalkylierungsprodukte und der daraus hergestellten Dihydro-Derivate gleich; hier ist eine Hydrierung der Methylen-Derivate im Spektrometer anzunehmen⁹⁾.



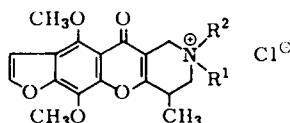
	X	R ¹	R ²
9a	O	CH ₃	CH ₃
b	O	-[CH ₂] ₅ -	
c	S	CH ₃	CH ₃
d	S	-[CH ₂] ₅ -	



	R ¹	R ²
10a	CH ₃	CH ₃
b	-[CH ₂] ₅ -	

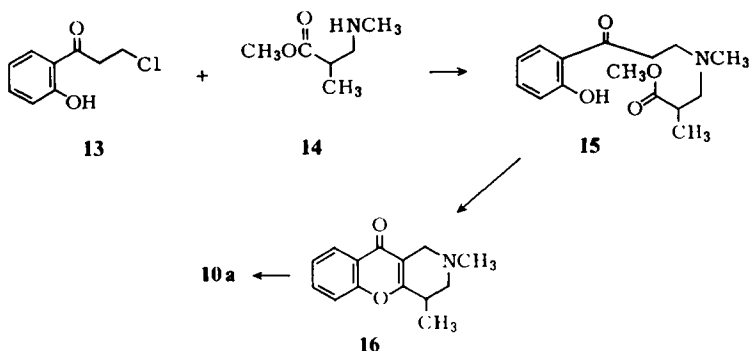


	R ¹	R ²	R ³
11a	H	CH ₃	CH ₃
b	H	-[CH ₂] ₅ -	
c	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
d	OCH ₃	-[CH ₂] ₅ -	
e	OCH ₃	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	



	R ¹	R ²
12a	CH ₃	CH ₃
b	-[CH ₂] ₅ -	
c	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	

Die gefundenen Daten stimmen gut mit den Formeln 9 und 11, bei den hydrierten Verbindungen mit 10 bzw. 12 überein. Ein Beweis für diese Strukturvorschläge gelang uns schließlich durch eine unabhängige Synthese von 10a in der folgenden Weise:



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der Arbeit, der Firma *Dr. Thiemann GmbH*, Lünen, für pharmakologische Untersuchungen, Informationen und Sachbeihilfen.

⁹⁾ Über Hydrierung von Doppelbindungen im Massenspektrometer: H. Budzikiewicz und S. E. Drewer, Liebigs Ann. Chem. 716, 222 (1968).

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren (in Äthanol) wurden mit dem Zeiss-Spectralphotometer PMQ II aufgenommen, die IR-Spektren (in KBr) mit den Perkin-Elmer-Spectrometern 237 bzw. 221, die NMR-Spektren mit dem Varian-Gerät A 60A (TMS als innerer Standard), die Massenspektren mit einem Varian M 66 bzw. CH 7 bei 70 eV. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli bestimmt und nicht korrigiert.

(*Dialkylaminomethyl*)chromone und -furochromone (3a und b bzw. 4a und b): Je 0.01 mol Chromon und Amin-hydrochlorid wurden mit einem 3fachen Überschuß Paraformaldehyd unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure in siedendem absol. Äthanol (20 ml/0.01 mol) 5 h rückfließend erhitzt. Nach 12 h wurde abgesaugt, der Niederschlag mit Wasser versetzt, die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

3-(*Dimethylaminomethyl*)chromon-hydrochlorid (3a): Schmp. 239–240°C (aus Äthanol) (Lit.³⁾ 238–239°C).

3-(*Piperidinomethyl*)chromon-hydrochlorid (3b): Schmp. 257°C (aus Äthanol) (Lit.³⁾ 262–263°C).

6-(*Dimethylaminomethyl*)norkhellin-hydrochlorid (4a): Farblose Kristalle (aus n-Butanol). Ausb. 1.2 g (35%), Schmp. 203–204°C. — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 337 (3.5), 253 nm (4.5).

[C₁₆H₁₈NO₅]Cl (339.7) Ber. C 56.55 H 5.34 Cl 10.43 N 4.13

Gef. C 56.21 H 5.24 Cl 10.52 N 4.12

6-(*Piperidinomethyl*)norkhellin-hydrochlorid (4b): Farblose Kristalle, Schmp. 210–211°C (aus n-Butanol). Ausb. 1.2 g (32%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 338 (3.6), 253 nm (4.5).

[C₁₉H₂₂NO₅]Cl (379.8) Ber. C 60.07 H 5.84 Cl 9.33 N 3.68

Gef. C 60.45 H 5.88 Cl 9.05 N 3.63

Bis(chromonyl)methan-Derivate (7 bzw. 8) und (Dialkylaminomethyl)chromon-Derivate (3c und d bzw. 4c und d): 0.01 mol ω -Acetyl-*o*-hydroxyacetophenon (5) bzw. 5-Acetoacetyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxybenzofuran (6), 0.015 mol Amin-hydrochlorid und 1 ml Formaldehyd-Lösung (35proz.) wurden in 10 ml sied. Äthanol 4 h rückfließend erhitzt. Dreimal wurden nach jeweils 1 h 0.5 ml Formaldehyd-Lösung zugegeben und weiter erhitzt. Dann wurde gekühlt, der Niederschlag (7 bzw. 8) abgesaugt und umkristallisiert. Das Filtrat wurde mit Äther versetzt und der dabei entstehende Niederschlag (3c und d bzw. 4c und d) abgesaugt und umkristallisiert.

Bis(2-methyl-3-chromonyl)methan (7): Farblose Kristalle, Schmp. 272–274°C (aus Acetonitril). Ausb. 0.5 g (ca. 15%). — IR (KBr): 1645 cm⁻¹ (C=O).

C₂₁H₁₆O₄ (332.4) Ber. C 75.89 H 4.85

Gef. C 76.10 H 5.01 Mol.-Masse 332 (MS)

Bis(6-khellinyl)methan (8): Gelblich-farblose Kristalle, Schmp. 317–319°C (aus Äthanol). Ausb. 0.5 g (ca. 10%).

C₂₉H₂₄O₁₀ (532.5) Ber. C 65.41 H 4.54

Gef. C 65.30 H 4.44 Mol.-Masse 533 (MS)

3-Dimethylaminomethyl-2-methylchromon-hydrochlorid (3c): Farblose Kristalle, Schmp. 237–240°C (aus Äthanol). Ausb. 0.6 g (ca. 25%).

[C₁₃H₁₆NO₂]Cl (253.7) Ber. C 61.53 H 6.35 Cl 13.97 N 5.52

Gef. C 61.57 H 6.46 Cl 13.55 N 5.48

Mol.-Masse Base Ber. 217.3 Gef. 217 (MS)

2-Methyl-3-(piperidinomethyl)chromon-hydrochlorid (3d): Farblose Kristalle, Schmp. 232–234°C (aus Äthanol). Ausb. 0.7 g (ca. 24%).

[C₁₆H₁₉NO₂]Cl (293.8) Ber. C 65.41 H 6.86 Cl 13.77 N 4.76
Gef. C 65.89 H 6.80 Cl 13.21 N 4.58
Mol.-Masse Base Ber. 257.3 Gef. 257 (MS)

6-(Dimethylaminomethyl)khellin-hydrochlorid (4c): Gelbliche Kristalle, Schmp. 208 bis 210°C (aus Äthanol) (Lit.⁴⁾ 208–210°C). Ausb. 0.8 g (ca. 23%).

[C₁₇H₂₀NO₅]Cl (353.8) Ber. C 57.71 H 5.41 Cl 10.02 N 3.95
Gef. C 57.82 H 5.60 Cl 10.53 N 4.01
Mol.-Masse Base Ber. 317.3 Gef. 317 (MS)

6-(Piperidinomethyl)khellin-hydrochlorid (4d): Gelbliche Kristalle, Schmp. 215–216°C (aus Äthanol). Ausb. 0.75 g (19%).

[C₂₀H₂₄NO₅]Cl (393.9) Ber. C 60.98 H 6.14 Cl 9.00 N 3.55
Gef. C 60.73 H 6.01 Cl 8.54 N 3.37
Mol.-Masse Base Ber. 357.4 Gef. 357 (MS)

2,2-Dialkyl-4-methylen-10-oxo-2,3,4,10-tetrahydro-1H-[1]benzopyrano[3,2-c]pyridinium-chloride 9 bzw. 7,7-Dialkyl-9-methylen-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-furo[3',2':6,7][1]benzopyrano[3,2-c]pyridinium-chloride 11: Je 0.1 mol Chromon **1b** oder **e** bzw. Furochromon **2b** oder **c**, Dialkylamin-hydrochlorid und Paraformaldehyd wurden in 50 ml Benzol und 37 ml Nitrobenzol suspendiert und am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Dreimal wurde nach je 2 h 0.1 mol Paraformaldehyd zugegeben. Nach 8 h wurde der Niederschlag heiß abgesaugt, zweimal mit wenig siedendem Benzol extrahiert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert.

Benzopyrano- und Furo-benzopyrano-pyridinium-chloride 10 und 12: Eine Lösung von 0.01 mol des 4- bzw. 9-Methylen-Derivates **9a** oder **b** bzw. **11a**, **b** oder **e** in 50 ml Eisessig wurden mit 200 mg Platin/Kohlenstoff (10%) in der bekannten Weise hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

2,2,4-Trimethyl-10-oxo-2,3,4,10-tetrahydro-1H-[1]benzopyrano[3,2-c]pyridinium-chlorid (10a): Farblose Kristalle, Schmp. 245–247°C. Ausb. 2.1 g (76%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 298 (3.8), 225 nm (4.3).

[C₁₅H₁₈NO₂]Cl (279.7) Ber. C 64.39 H 6.48 Cl 12.67 N 5.00
Gef. C 64.16 H 6.63 Cl 12.67 N 5.05

4-Methyl-10-oxo-2,3,4,10-tetrahydro-1H-[1]benzopyrano[3,2-c]pyridin-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid (10b): Farblose Kristalle, Schmp. 282–284°C. Ausb. 2.5 g (79%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 298 (3.8), 226 nm (4.3).

[C₁₈H₂₂NO₂]Cl (319.8) Ber. C 67.59 H 6.93 Cl 11.08 N 4.38
Gef. C 67.50 H 7.03 Cl 10.77 N 4.39

4,11-Dimethoxy-7,7,9-trimethyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-furo[3',2':6,7][1]benzopyrano[3,2-c]pyridinium-chlorid (12a): Farblose Kristalle, Schmp. 236°C. Ausb. 2.5 g (68%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 339 (3.5), 250 nm (4.5).

[C₁₉H₂₂NO₅]Cl (379.8) Ber. C 60.09 H 5.83 Cl 9.33 N 3.68
Gef. C 59.18 H 5.98 Cl 9.20 N 3.50

Tab. 2. Eigenschaften und Analysen von 9 und 11

	Schmp. (°C); Eigenschaften; Ausb. g (%)	UV: $\lambda_{\max}$ (nm)	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	Analysen Cl N S		
9a	252–253; farblose Kristalle; 1.0 (35)	310, 255	$[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2]\text{Cl}$ (277.7)	Ber. 64.86 Gef. 64.36	5.80 6.15	12.76 12.63	5.04 5.07	
b	273–274; farblose Kristalle; 1.3 (40)	312, 255	$[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2]\text{Cl}$ (317.8)	Ber. 68.00 Gef. 67.58	6.34 6.22	11.15 10.81	4.40 4.12	
c	238–240; gelbe Kristalle; 1.0 (35)	360, 274, 222	$[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NOS}]\text{Cl}$ (293.8)	Ber. 61.31 Gef. 60.22	5.48 5.76	12.06 11.70	4.76 4.64	10.91 10.11
d	276–277; gelbe Kristalle; 1.2 (38)	360, 275, 223	$[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NOS}]\text{Cl}$ (333.8)	Ber. 64.75 Gef. 64.49	6.03 6.42	10.61 10.44	4.19 3.95	9.60 8.54
11a	237–240; gelbe Kristalle; 1.1 (33)	344, 261, 218	$[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4]\text{Cl}$ (347.8)	Ber. 62.16 Gef. 62.84	5.21 5.65	10.19 9.60	4.02 3.52	—
b	260–262; gelbe Kristalle; 1.4 (36)	345, 261, 217	$[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4]\text{Cl}$ (387.8)	Ber. 65.05 Gef. 63.11	5.72 6.29	9.14 9.08	3.61 3.19	—
c	243; gelbe Kristalle; 1.6 (42)	355, 272, 217	$[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (377.8)	Ber. 60.40 Gef. 59.91	5.33 5.38	9.38 9.38	3.70 3.69	—
d	265; gelbe Kristalle; 1.9 (45)	359, 272, 217	$[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (417.8)	Ber. 63.23 Gef. 62.98	5.79 5.67	8.48 8.55	3.35 3.31	—
e	252–253; gelbe Kristalle; 1.7 (40)	350, 270, 218	$[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_6]\text{Cl}$ (419.8)	Ber. 60.07 Gef. 59.08	5.28 5.35	8.44 7.97	3.34 2.99	—

4,11-Dimethoxy-9-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-furo[3',2':6,7][1]benzopyrano[3,2-c]-pyridin-7-spiro-1'-piperidinium-chlorid (12b): Farblose Kristalle, Schmp. 266–267°C. Ausb. 2.9 g (69%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 339 (3.6), 250 nm (4.5).

[C₂₂H₂₆NO₅]Cl (419.9) Ber. C 62.92 H 6.24 Cl 8.44 N 3.33
Gef. C 62.18 H 6.11 Cl 8.18 N 3.20

4,11-Dimethoxy-9-methyl-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-furo[3',2':6,7][1]benzopyrano[3,2-c]-pyridin-7-spiro-4'-morpholinium-chlorid (12c): Gelblich-farblose Kristalle, Schmp. 243 bis 244°C. Ausb. 3.1 g (73%). — UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 338 (3.6), 250 nm (4.5).

[C₂₁H₂₄NO₆]Cl (421.8) Ber. C 59.81 H 5.73 Cl 8.40 N 3.32
Gef. C 59.99 H 5.93 Cl 7.95 N 3.07

2-Methyl-3-[N-methyl-2-(2-hydroxybenzoyl)äthylamino]propionsäure-methylester (15): 18.4 g **13**¹⁰⁾ und 13.1 g **14**¹¹⁾ wurden in 100 ml siedendem Isopropylalkohol 2 h rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde das zurückbleibende gelbe Öl mit etwas Äther versetzt, die dann entstehenden Kristalle (Hydrochlorid von **15**) wurden abgesaugt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 110–112°C. Ausb. 26.0 g (82%).

[C₁₅H₂₂NO₄]Cl (315.8) Ber. C 57.04 H 7.02 Cl 11.22 N 4.43
Gef. C 56.70 H 6.92 Cl 12.00 N 4.65

15.8 g Hydrochlorid wurden mit 30proz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Nach Ausschütteln mit Chloroform wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Gelbliches Öl. Ausb. 12.8 g (92%).

C₁₅H₂₁NO₄ (279.3) Ber. C 64.49 H 7.57 N 5.01 Gef. C 64.39 H 7.51 N 5.00

2,4-Dimethyl-10-oxo-2,3,4,10-tetrahydro-1H-[1]benzopyrano[3,2-c]pyridin (16): Eine Lösung von 2.8 g **15** in 10 ml absol. Benzol wurde in eine Suspension von 1.4 g frisch bereitetem Natriumäthylat in 10 ml Benzol getropft. Es wurde 3 h zum Sieden erhitzt und die Lösung nach Erkalten in Wasser gegossen. Die Benzol-Lösung wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte nach einiger Zeit aus. Farblose Nadeln (Petroläther), Schmp. 122–123°C. Ausb. 0.8 g (35%).

C₁₄H₁₅NO₂ (229.2) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.10 Gef. C 73.54 H 6.27 N 6.04

10a durch Alkylieren von 16: 1.2 g **16** und 2.0 g Methyljodid wurden in 6 ml Nitromethan gelöst. Man ließ 1 h stehen und erhitze dann 30 min auf dem Wasserbad. Das 2,2,4-Tri-methyl-10-oxo-2,3,4,10-tetrahydro-1H-[1]benzopyrano[3,2-c]pyridinium-jodid schied sich in Form farbloser Kristalle ab, die sich an der Luft nach einiger Zeit gelb verfärbten und aus absol. Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 250–252°C. Ausb. 1.7 g (89%).

[C₁₅H₁₈NO₂]J (371.2) Ber. C 48.53 H 4.88 J 34.18 N 3.77
Gef. C 47.64 H 4.90 J 32.28 N 3.43

1.2 g des Jodids wurden in Wasser von 60°C gelöst und unter Rühren in eine Suspension von Silberchlorid in heißem Wasser gegeben. Es wurde 1 h gerührt, über Nacht stehengelassen, filtriert und i. Vak. eingedampft. In die Äthanol-Lösung des Rückstandes wurde Chlorwasserstoff eingeleitet, dann wurde i. Vak. eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 245–247°C. Ausb. 0.5 g (53%). Die Substanz ist identisch mit der aus 2-Methylchromon (**1b**), Dimethylamin-hydrochlorid und Formaldehyd dargestellten nach anschließender Hydrierung gewonnenen Verbindung **10a**.

¹⁰⁾ F. Mayer und L. van Zütphen, Ber. Deut. Chem. Ges. 57, 200 (1924).

¹¹⁾ P. R. Howton, J. Org. Chem. 10, 277 (1945).