

## Darstellung pyronokondensierter 2-Pyridone, Cumarine und 2-Chinolone mit Hilfe der *Kappe-Mayer*-Variante der *von Pechmann*-Reaktion\*

Synthesen von Fluoreszenzfarbstoffen, 13<sup>1</sup>

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz,  
Austria

(Eingegangen 23. September 1981. Angenommen 7. Oktober 1981)

*Preparation of Pyronocondensed Pyrones and Pyridones by Applying the Kappe-Mayer Modification of the von Pechmann-Reaction*

The *Kappe-Mayer* variation of the *von-Pechmann*-reaction has been applied to synthesize fluorescent heterocyclics (**2**, **4**, **6**) together with two novel, highly fluorescent ring systems (**7**, **8**). Condensation was achieved by heating several 4-hydroxy-2-pyrones or 4-hydroxy-2-pyridones with different  $\beta$ -ketoesters in the presence of ammonium acetate in dimethyl sulfoxide solution.

**7** and **8** are also accessible from 5,6-benzo-4-hydroxycoumarin and malonyl-carbazol, resp., by thermal condensation with ethyl  $\beta$ -amino-crotonate.

(*Keywords*: 2H-Benzopyranes; Fluorescent dyes; Heterocycles, 2H-Pyranes)

### Einleitung

Pyronokondensierte Pyrone und Pyridone sind ungemein fluoreszenzfähig; zu ihrer Synthese haben wir in letzter Zeit einige Methoden entwickelt<sup>2,3</sup>. Eine der ältesten Methoden zur Darstellung von Pyronen ist die *von-Pechmann*-Reaktion<sup>4</sup>, deren Anwendung in der Reihe der 4-Hydroxypyronen und -pyridone aber stark durch Nebenreaktionen des Kondensationsmittels ( $H_2SO_4$ ,  $POCl_3$ ) eingeschränkt wird. Kürzlich haben *Kappe* und *Mayer*<sup>5</sup> eine unter schonenden Bedingungen verlaufende

---

\* Herrn Prof. emerit. Dr. *Erich Ziegler* mit den besten Wünschen zur Vollendung des 70. Lebensjahres gewidmet.

Variante dieser Reaktion beschrieben. Über deren Anwendung zur Synthese einer Reihe stark fluoreszierender Heterocyclen und über die Abhängigkeit der Fluoreszenzfarbe von der Art der Substituenten soll im folgenden berichtet werden.

## Ergebnisse und Diskussion

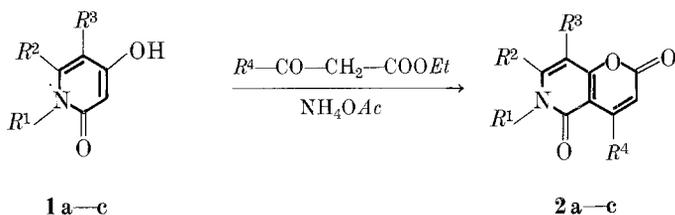
### Synthesen

In Gegenwart von Ammoniumacetat lassen sich die 4-Hydroxy-2-pyridone **1 a—c** mit Acetessigester bzw. dessen 4-Methoxyderivat in die Pyronopyridone **2 a—c** überführen\*.

Die Reaktionstemperaturen sollen zwischen 160 und 180° liegen, als Lösungsmittel kann vorteilhaft anstelle von Nitrobenzol<sup>5</sup> Dimethylsulfoxid (*DMSO*) eingesetzt werden, da man in diesem Fall homogene Reaktionsmassen erhält, aus denen das gewünschte Produkt mit Wasser gefällt werden kann.

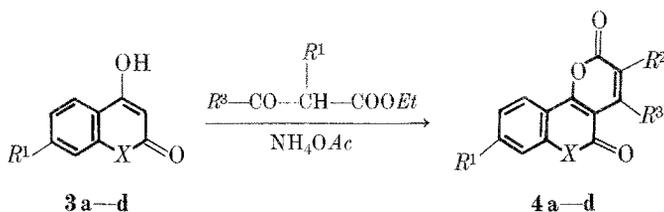
Die Kondensation mit Hilfe von Ammoniumacetat bietet im Vergleich mit anderen Verfahren (rein thermisch bei 200 °C oder in Gegenwart von  $\text{POCl}_3$  oder  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) deutlich bessere Ausbeuten (+ 5 bis + 15%).

Interessanter als **2 a—c** hinsichtlich einer praktischen Verwendung als Aufheller sind wegen ihrer höheren Stabilität benzokondensierte Pyrone und Pyridone. Nach der genannten Methode ergeben eine Reihe von 4-Hydroxycumarinen und -2-chinolonen (**3 a—d**) mit Acet-, Propionyl- oder Butyrylessigester die Heterocyclen **4 a—c**. Aus 7-Diethylamino-4-hydroxycumarin (**3 d**)<sup>3</sup> und Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester entsteht mit Ammoniumacetat das hellblau fluoreszierende Pyronocumarin **4 d**.



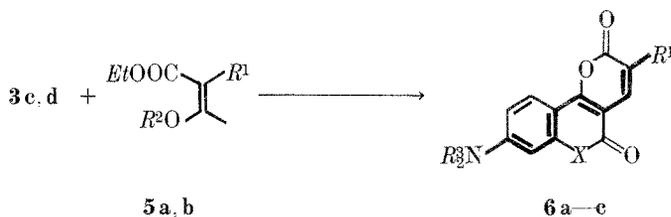
<b>1, 2</b>	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{flu}}$ [nm]
<b>a</b>	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	412	
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	425
<b>c</b>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	H	CH <sub>3</sub>	412

\* 4-Hydroxy-2-pyridone können wahrscheinlich auch in diesem Sinne umgesetzt werden. Wegen der relativen Instabilität der Pyranopyrone wurde aber auf deren Synthese verzichtet.

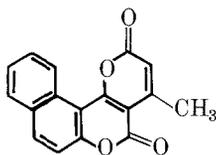
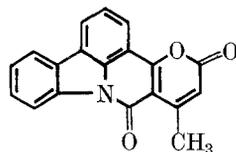


3, 4	$R^1$	$R^2$	$R^3$	X	$\lambda_{\max}^{\text{flu}}$ [nm]
a	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5$	N-Me	427
b	H	H	<i>n</i> - $\text{C}_3\text{H}_7$	N-Ph	426
c	NMe <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	462
d	NEt <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		O	463

Eine Erweiterung des Anwendungsbereiches der genannten Reaktion ergibt sich durch die Möglichkeit, auch Enole und Enolether im gewünschten Sinn umsetzen zu können. Sowohl Ethoxymethylmalonester (**5 a**) als auch der 3-Hydroxy-2-phenyl-acrylsäureethylester (**5 b**) reagieren den Malonylheterocyclen **3 c, d** in Gegenwart von Ammoniumacetat thermisch, wobei die ungewöhnlich langwellig fluoreszierenden Pyrone **6 a—c** entstehen. Sie weisen durchwegs hohe Schmelzpunkte und pigmentartigen Charakter auf. Zwei weitere, durch intensive Fluoreszenz gekennzeichnete Systeme (**7, 8**) wurden sowohl aus dem 5,6-Benzo-4-hydroxycumarin<sup>6</sup> als auch aus dem Malonylbarbazol<sup>7</sup> erhalten: Einmal durch Kondensation mit Acetessigeste in Gegenwart von Ammoniumacetat, zum andern durch thermische Kondensation mit  $\beta$ -Aminocrotonester in einer ebenfalls von *Kappe* et al. beschriebenen Weise<sup>8</sup>. Diese beiden Heterocyclensysteme sind bislang im Ringindex noch nicht aufgeführt.



5 a:	$R^1 = \text{COOEt}$ , $R^2 = \text{Et}$	6	$R^1$	$R^3$	X	$\lambda_{\max}^{\text{flu}}$ [nm]
5 b:	$R^1 = \text{Ph}$ , $R^2 = \text{H}$					
		a	COOEt	Et	O	535
		b	Ph	Me	NH	515
		c	Ph	Et	O	512

7,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{flu}}$  440 nm8,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{flu}}$  432 nm

### Fluoreszenzeigenschaften

Die Fluoreszenzmaxima der einzelnen Verbindungen in Dimethylformamid sind unter den Formelbildern angegeben. Je nach Art und Anordnung der Substituenten ergeben sich deutliche Unterschiede: Die Verbindungen **2**, **4 a**, **b** und **8** weisen Maxima auf, welche ihre Verwendung als optische Aufheller nahegelegt. Die Einführung elektronenziehender oder elektronendelokalisierender Substituenten und ein merocyranartiges konjugiertes System in **6 a—c** bewirken eine starke bathochrome Verschiebung der Emission in den grünen Spektralbereich bei gleichzeitigem Auftreten einer kräftigen gelben Eigenfarbe. Bemerkenswert erscheint die Beobachtung, daß bei Pyronocumarinen auch bei  $R^1 = \text{H}$  eine kräftige Fluoreszenz auftritt. Bei Cumarinen ist zu diesem Zweck ein elektronenspendender Substituent in 7-Stellung notwendig<sup>9</sup>.

Die Einführung eines 5,6-Benzoringes in das Cumarinskelett erhöht die Fluoreszenzintensität ebenfalls beträchtlich<sup>9</sup>. Leider wird dadurch im gegebenen Fall (**7**) auch das Fluoreszenzmaximum in einen ungünstigen Bereich (440 nm) verschoben. Der vom Carbazol abgeleitete Heterocyclus **8** weist hingegen vielversprechende Eigenschaften (ideale Emissionswellenlänge, hohe Fluoreszenzintensität) auf. Solche Systeme wurden meines Wissens bisher hinsichtlich ihrer Eignung als Aufheller noch nicht untersucht.

### Dank

Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 3807) unterstützt.

### Experimenteller Teil

Folgende Geräte kamen zur Verwendung: IR: Perkin-Elmer 421 Spektralphotometer; <sup>1</sup>H-NMR: Varian 360 EM (60 MHz) Spektrometer; Fluoreszenz: Aminco SPF 500; Elementaranalysen: Carlo-Erba-Elemental Analyzer, Modell 1106; Schmp. (unkorr.): Apparat nach Dr. *Tottoli* (Fa. Büchi, Schweiz).

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Heterocyclen 2, 4, 6, 7 und 8*

10 mmol des Eduktes (**1**, **3**, **5**, 5,6-Benzo-4-hydroxycumarin<sup>6</sup> bzw. Malonylcarbazol<sup>7</sup>) werden mit 15 mmol der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung (Acet-, Propionyl- oder Butyrylessigester, Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester, Ethoxymethylenmalonester **5 a**, Formylphenylessigester **5 b**), 2 g (26 mmol) Ammoniumacetat und 5 ml Dimethylsulfoxid (*DMSO*) versetzt. Das Gemisch wird gut

Tabelle 1. *Physikalisch-chemische Angaben zu den neuen Verbindungen 2, 4 und 6. Die elementaranalytischen Ergebnisse stehen im Einklang mit den berechneten Werten (max. Abweichungen: C + 0.22%, H — 0.20%, N — 0.16%)*

Verb.	Schmp. (°C) <sup>a</sup>	Kris. aus	Ausb. <sup>b</sup> (%)	Summenf.	(Molm.)
<b>2 a</b>	285 (Zers.)	<i>DMF</i>	66	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	(231,3)
<b>2 b</b>	310 (Zers.)	<i>DMF</i>	57	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	(221,2)
<b>2 c<sup>c</sup></b>	207	<i>DMF</i>	78	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	(217,2)
<b>4 a</b>	208—210	<i>DMF</i>	82	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	(255,3)
<b>4 b</b>	192	<i>DMF</i>	77	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	(331,4)
<b>4 c</b>	360 (Zers.)	<i>DMSO</i>	48	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(270,3)
<b>4 d</b>	179	<i>DMF</i>	75	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	(339,4)
<b>6 a</b>	193	<i>EtOH</i>	44	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	(357,4)
<b>6 b</b>	355 (Zers.)	<i>DMSO</i>	63	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(332,4)
<b>6 c</b>	174	Dioxan	64	C <sub>29</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	(361,4)
<b>7</b>	236	<i>DMF</i>	66	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	(278,3)
<b>8</b>	245	<i>DMF</i>	79	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	(301,3)

<sup>a</sup> Nicht korrigiert.

<sup>b</sup> Nicht optimiert.

<sup>c</sup> Wird in 81% Ausbeute auch aus  $\beta$ -Aminocrotonester und **1 c** nach der für **7** und **8** angegebenen Vorschrift erhalten.

durchgerührt und in einem offenen Kolben auf 170—180° erhitzt. Es bildet sich eine klare Schmelze, aus welcher die hochschmelzenden Reaktionsprodukte (Tab. 1) oft schon in der Hitze auszufallen beginnen. Nach 30 min läßt man auf ca. 80° abkühlen, versetzt mit 20 ml Methanol, rührt die Masse gut durch und läßt kristallisieren. Nach 12 h wird abgesaugt und aus dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

*3-Methyl-2-H,5H-benzof[pyranof[3,2—c]benzopyran-2,5-dion (7) bzw. 4-Methyl-5-oxo-5H-pyrano-[2,3'—e]pyridof[3,2,1—jk]carbazol (8)*

a) Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Hilfe von Ammoniumacetat.

b) 10 mmol 5,6-Benzo-4-hydroxycumarin (2,12 g) bzw. Malonylcarbazol (2,35 g) werden mit 1,94 g (15 mmol)  $\beta$ -Aminocrotonester (3-Amino-2-buten-säureethylester) und 5 ml *DMSO* 1 h auf 170° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in der allgemeinen Vorschrift angegeben. Die Ausbeuten in dieser Reaktion (Tab. 1) sind stark von der Reinheit der Ausgangsmaterialien abhängig.

Tabelle 2. IR- und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Angaben zu einigen Verbindungen  
2, 4 und 6

Verb.	IR-Maxima (in KBr, cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR Lösungsmittel	Chem. Versch. (δ-Einheiten)
2a	3 150, 2950 und 2 850 (br), 1 740, 1 640	CF <sub>3</sub> COOD	1,55 (m, 4H); 2,32 (s, 3H); 2,40 (m, 4H); 6,05 (s, 1H).
2b	3 100, 3 015, 2 980 (br) 2 810, 1 735, 1 659, 1 632	—	—
2c	3 105, 3 060, 2 975, 1 739, 1 660, 1 650, 1 614	CF <sub>3</sub> COOD	1,96 (quintett, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,91 (t, 3H); 3,94 (t, 3H); 5,87 (s, 1H); 6,21 (s, 1H).
4c	2 960 und 2 850 (br), 1 740, 1 670, 1 632	CF <sub>3</sub> COOD	2,45 (s, 3H); 3,36 (s, 6H); 6,18 (quasi-s, 1H); 7,2 bis 8,3 (m, 3H).
4d	2 980, 2 940, 2 860, 1 712, 1 610	CF <sub>3</sub> COOD	1,01 (t, 6H); 1,40 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 3,38 (q, 4H) 7,0—7,4 und 7,8—8,1 (m, 3H).
6b	2 950 und 2 850 (br), 1 712, 1 660, 1 633	—	—
6c	2 985, 1 720, 1 609	DMSO-d <sub>6</sub>	1,12 (t, 6H); 3,48 (q, 4H); 6,6— 7,0 (m, 1H); 7,5—7,9 (m, 2H); 8,08 (s, 1H).
7	1 521, 1 765, 1 730, 1 620	CF <sub>3</sub> COOD	2,22 (s, 3H); 5,88 (s, 1H); 6,75 und 7,56 (zwei d, J = 9 Hz, je 1H), 7,0—7,4 (m, 3H); 8,2—8,5 (m, 1H)
8	1 748, 1 681, 1 614	—	unlöslich

## Literatur

12. Mitt.: Wolfbeis O. S., Liebigs Ann. Chem. **1981**, im Druck.
- a) Wolfbeis O. S., Ziegler E., Z. Naturforsch. **31 B**, 514 (1976); b) Wolfbeis O. S., Ziegler E., Knierzinger A., Wipfler H., Trummer I., Mh. Chem. **111**, 93 (1980); c) Wolfbeis O. S., Trummer I., Knierzinger A., Liebigs Ann. Chem. **1981**, 811.
- Knierzinger A., Wolfbeis O. S., J. Heterocyclic Chem. **17**, 225 (1980).
- Sethna S., Phadke R., Org. React. **7**, 1 (1953).
- Kappe Th., Mayer C., Synthesis **1981**, 524.
- Ziegler E., Junek H., Mh. Chem. **86**, 29 (1955).
- Ziegler E., Junek H., Rossmann U., Mh. Chem. **92**, 809 (1961).
- a) Kappe Th., Bazevanidis G., Ziegler E., Mh. Chem. **102**, 1392 (1971); b) Kappe Th., Linnau Y., Liebigs Ann. Chem. **761**, 25 (1972).
- Dorlars A., Schellhammer C. W., Schröder J., Angew. Chem. **87**, 693 (1975); Angew. Chem. Int. Edit. Engl. **14**, 665 (1975).