

Darstellung und Fluoreszenzspektren von 7-Dialkylamino-4-Hydroxycumarinen*

Lumineszierende Heterocyclus, 2. Mitt.¹

Von

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 9. November 1976)

Preparation and Fluorescence Spectra of 7-Dialkylamino-4-Hydroxy-coumarins

7-Dialkylamino-4-hydroxycumarines (**1 b—d**) were synthesized in moderate yield by reacting 3-dialkylaminophenols with 2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxanes (e.g. *Meldrum's acid*). **1 b** is characterized by some derivatives. Absorption and emission spectra of the new compounds are reported.

Im Zuge geplanter Synthesen von Heterocyclus mit potentieller multipler Fluoreszenz wurde ein 7-Dialkylamino-4-hydroxycumarin benötigt, da die Einführung einer solchen Funktion mit einer deutlichen Zunahme der Fluoreszenzintensität verbunden ist². Doch trotz der Bedeutung, welche 4-Hydroxycumarinderivate als Pharmaceutica, Rodenticide und optische Aufheller besitzen, ist die gesuchte Verbindungsgruppe bis jetzt in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

7-Amino-4-hydroxycumarin (**1 a**) ist, wenn auch nicht einfach, zugänglich³, es gelang aber nicht, es in befriedigenden Ausbeuten ausschließlich am N-Atom zu methylieren. Auch die naheliegende, von *Sonn*⁴ stammende Methode zur Darstellung elektronenreicher 4-Hydroxycumarine aus Phenolen, wie Resorcin, Phloroglucin oder Pyrogallol, und Cyanessigestern mit wasserfr. HCl schied wegen der Bildung des 3-Dimethylaminophenolhydrochlorides aus. Eine sehr allgemeingültige in und hohen Ausb. verlaufende 4-Hydroxycumarinsynthese besteht in der Cyclisierung von Malonsäurediarylestern mit AlCl₃⁵. Diese Ester sind aus Malonylchloriden, oder aus *Meldrumsäuren* (2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxane, **A**), und Phenolen⁶ zugänglich.

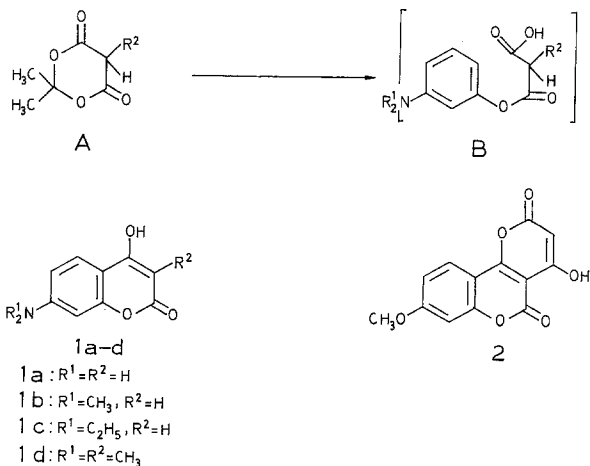
Es wurde nun gefunden, daß unter den für die Darstellung von Diarylmalonaten angegebenen Bedingungen⁶ die Reaktion von 3-Dimethylaminophenol mit *Meldrumsäure* (**A**, R² = H) unmittelbar und

* Herrn Prof. Dr. E. Ziegler anlässlich der Vollendung seines 65. Lebensjahres gewidmet.

ohne *Lewis*säurenkatalyse in mäßiger Ausbeute zum gewünschten Cumarin (**1 b**) führt. Die Struktur ist in Übereinstimmung mit dem PMR-Spektrum. Man kann annehmen, daß dabei die (nicht isolierten Zwischenstufen) Malonsäuremonoarylester (**B**) und das daraus in bekannter Weise⁶ entstehende Diarylmalonat durchlaufen werden. Alternativ kann sich aus **B** durch Wasserabspaltung auch ein Keten bilden, welches rasch zum Cumarin cyclisiert.

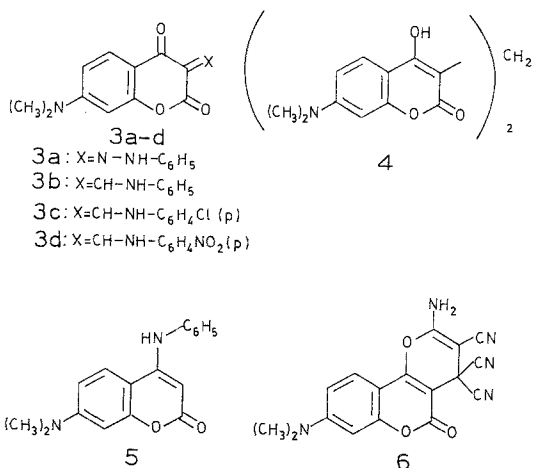
In entsprechender Weise entsteht aus Diäthylaminophenol das Derivat **1 c**, welches schlecht kristallisiert und nur durch Chromatographie rein dargestellt werden konnte, sowie aus 3-Dimethylaminophenol und Methylmeldrumsäure bei 160° die Verbindung **1 d**.

In der Literatur findet sich lediglich *eine* Parallele zu dieser leicht erfolgenden Cyclisierung: Methylmeldrumsäure gibt mit Cyclohexanon (bzw. dessen Enol) das 4-Hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocumarin⁷. In systematischer Weise sind Reaktionen von *Meldrumsäuren* mit Phenolen (oder Anilinen) bis jetzt noch nicht auf ihre Eignung zu Cumarin- (oder Carbostyryl-)synthesen untersucht worden. Nach vorläufigen Untersuchungen sind sie auf elektronenreiche Aromaten beschränkt und nehmen teilweise auch einen unterschiedlichen Verlauf: *Meldrumsäure* bildet z. B. mit 3-Methoxyphenol das Pyranobenzopyrandion **2**, bei dem offensichtlich an zuerst gebildetes 7-Methoxy-4-hydroxycumarin ein weiterer Ring anelliert worden ist.



1 b wurde näher charakterisiert durch sein rotes Diazokupplungsprodukt **3 a** und durch seine gelben Anilinomethylenverbindungen **3 b—d**. Mit Formaldehyd in siedendem Äthanol bildet sich die Methylenbisverbindung **4**, mit Anilin das Substitutionsprodukt **5**, und mit

Tetracyanäthylen in Pyridin das Trinitril **6**. Die letztgenannte Reaktion ist stark lösungsmittelabhängig: In *DMF* entsteht ein violetter (CT?) Komplex, der auf Zusatz von Wasser tintenblaue Farbe zeigt und sich bald zersetzt. In heißem Toluol entsteht ein grüner Niederschlag. Die Natur dieser Produkte wurde nicht näher untersucht.



Mit Ausnahme von **3 a** zeigen alle neuen Verbindungen die erwartete blauviolette bis gelbgrüne Fluoreszenz. Bemerkenswert erscheint dabei vor allem die enorme Intensität bei den Verbindungen **1**, sowie die starke Medienabhängigkeit der Emissionswellenlänge im Vergleich zur eher geringen der Absorption (Tab. 1). Eine detaillierte Untersuchung der Emissionsspektren von 4-Hydroxycumarin und einigen seiner

Tabelle 1. *Absorptions- und Fluoreszenzspektren der Verbindungen 1 b, 1 d und 3 b in verschiedenen Lösungsmitteln*

Verbindung	Solvens	λ_{\max} (Abs.)*	ϵ	λ_{\max} (Emiss.)**	relative Intensität
1 b	Aceton	360 nm	5 970	394 nm	sehr stark
1 b	Aceton/2proz. HCl	352 nm	ca. 600	422 nm	mittel
1 d	Aceton	364 nm	5 700	402 nm	sehr stark
3 b	Aceton	401 nm	39 000	510 nm	mittel
3 b	Toluol	393 nm	39 500	447 nm	stark
3 b	Aceton/H ₂ O, 1 : 1	402 nm	40 000	531 nm	schwach

* Konz. Bereich $2-8 \cdot 10^{-5}$ Mol/l.

** Konz. Bereich $4-8 \cdot 10^{-6}$ Mol/l.

Derivate ist im Gange. Nach den bisher gesammelten Erfahrungen zeichnet sich ab, daß nicht nur die Einführung eines Elektronendonorsubstituenten in 7-Stellung², sondern (mit geringerem Effekt) auch in 4-Stellung mit einer Zunahme der Fluoreszenzintensität verbunden ist.

Experimenteller Teil

7-Dimethylamino-4-hydroxycumarin (1 b)

10,0 g (73 mMol) trockenes 3-Dimethylaminophenol und 10,0 g (70 mMol) 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan (A) werden, fein vermengt, je 10 Min. auf 100 und 130 °C erhitzt. Der gebildete Kristallbrei wird mit 10 ml Äthanol angerieben und abgesaugt. Aus der Mutterlauge erhält man eine weitere Menge. Ausb. 5,0 g (35% d. Th.). Aus wenig Eisessig rosa verfärbte Kristalle, Schmp. 260—262 °C (im verschlossenen Rohr).

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,22). Ber. C 64,38, H 5,40, N 6,83.
Gef. C 64,19, H 5,45, N 6,88.

IR (KBr): 3350, 3140, 1688, 1655, 1632, 1608 cm^{-1} .

PMR ($DMSO-d_6$): 2,96 (s, 6 H); 5,12 (s, 1 H); 6,34 (d, $J_{meta} = 2,5$ Hz); 6,51 (dd, $J_{ortho} = 9$ Hz, $J_{meta} = 2,5$ Hz); 7,40 (d, $J_{ortho} = 9$ Hz); 11,5 ppm (breit s, 1 H).

MS (110°, 70 eV): $m/e = 205$ (100%), 177 (6), 164 (29), 163 (71), 148 (10), 135 (16), 107 (30), 92 (25).

7-Diäthylamino-4-hydroxycumarin (1 c)

Analog **1 b** aus 3-Diäthylaminophenol und Meldrumsäure. Der erkaltete Reaktionsansatz wird an basischem Al_2O_3 (Woelm) chromatographiert (Eluens: Benzol/Aceton 3 : 2; Fluoreszenzdetektion). Aus i-Propylalkohol rosa Kristalle, Schmp. 236 °C, Ausb. 31%. $C_{13}H_{15}NO_3$.

7-Dimethylamino-3-methyl-4-hydroxycumarin (1 d)

1,1 g Dimethylaminophenol und 1,2 g 2,2,5-Trimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan⁸ werden zusammen 15 Min. auf 170 °C erhitzt, wobei eine exotherme Reaktion stattfindet und Aceton entweicht. Nach Zusatz von 5 ml Toluol läßt man auskristallisieren. Aus Methanol rosa Kristalle, Schmp. 208 °C, Ausb. 48% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_3$. Ber. C 65,74, H 5,98, N 6,40.
Gef. C 65,59, H 6,00, N 6,34.

IR (KBr): 3050—2900, 1646, 1608 cm^{-1} .

PMR ($DMSO-d_6$): 1,90 (s, 3 H); 2,90 (s, 6 H); Aromat wie bei **1 b**.

4-Hydroxy-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]-benzopyran-2,5-dion (2)

2,9 g (20 mMol) Meldrumsäure und 2,5 g (20 mMol) m-Methoxyphenol werden zusammen bis zur Beendigung der exothermen Reaktion auf 200 °C erhitzt. Dann gießt man in Äthanol und kristallisiert aus Eisessig um. 1,9 g gelber Prismen, Schmp. 224—226 °C.

$C_{12}H_8O_6$. Ber. C 58,07, H 3,25. Gef. C 58,12, H 3,13.

IR (KBr): 3200 (breit), 1740, 1686, 1638, 1610 cm^{-1} .

PMR (CF_3COOD): 3,70 (s, 3 H); 5,62 (s, 1 H); 6,6—7,8 (Aromat, 3 H, Muster wie bei **1 b**).

7-Dimethylamino-2,3,4-chromantrion-3-phenylhydrazon (3 a)

1,0 g **1 b** wurden nach der Methode von *Huebner* und *Link*⁹ diazotiert. Karminrote Kristalle, Schmp. (aus Eisessig) 253 °C, Ausb. 82% d. Th.

$C_{17}H_{15}N_3O_3$. Ber. N 13,58. Gef. N 13,50.

IR (KBr): 1738, 1617, 1602, 1583 und 1492 cm^{-1} .

7-Dimethylamino-3-anilinomethylen-2,4-chromandion (3 b)

2,1 g (10 mMol) **1 b**, 1,0 g (11 mMol) Anilin und 3 ml Orthoameisensäuretriäthylester werden in 10 ml Eisessig 10 Min. auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der aus Eisessig umkristallisiert werden kann. Rötlichgelbe Kristalle, Schmp. 234 °C, Ausb. 76% d. Th.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 70,12, H 5,23, N 9,08.
Gef. C 70,18, H 5,08, N 9,14.

Analog erhält man aus **1 b** durch Verwendung von 4-Chloranilin bzw. 4-Nitroanilin die Derivate **3 c** und **3 d** mit den Schmelzpunkten 258° bzw. 320 °C.

Methylenbis-7-dimethylamino-4-hydroxycumarin (4)

erhält man durch Erhitzen von **1 b** mit überschüss. wäbr. Formaldehyd in Äthanol unter Zusatz von 1 Tr. HCl in quant. Ausb., Schmp. 310 bis 312 °C.

$C_{23}H_{22}N_2O_6$. Ber. N 6,63. Gef. N 6,57.

4-Anilino-7-dimethylaminocumarin (5)

1,0 g (5 mMol) **1 b** löst man in 2,8 g (30 mMol) Anilin und erhitzt 10 Min. zum Sieden. Man läßt erkalten, versetzt mit 5 ml Methanol und kristallisiert aus Chlorbenzol um. Farblose Kristalle (0,9 g), Schmp. 248 °C

$C_{17}H_{16}N_2O_2$. Ber. N 9,99. Gef. N 9,83.

IR (KBr): 3280, 3050, 1650, 1569 und 1529 cm^{-1} .

2-Amino-8-dimethylamino-5-oxo-4H,5H-pyrano-[3,2-c][1]benzopyran-3,4,4-tricarbonitril

0,41 g (2 mMol) **1 b** und 0,26 g (2 mMol) Tetracyanäthylen werden bei Zimmertemp. in 3 ml Pyridin zusammengegeben. Nach 1 Min. versetzt man mit 10 ml Wasser, saugt den entstandenen Niederschlag ab und kristallisiert aus DMF/Acetonitril um. 0,5 g gelblicher Kristalle, welche sich oberhalb 210 °C zersetzen.

$C_{17}H_{11}N_5O_2$. Ber. N 22,07. Gef. N 21,88.

IR (KBr): 3350, 3195, 2218, 1700, 1664, 1610 cm^{-1} .

PMR (*DMSO-d*₆): 3,04 (s, 6 H); 6,5–7,6 (m, 3 H); 8,3 ppm (breit, s, 2 H).

Literatur

1. Mitt.: *O. S. Wolfbeis*, Mh. Chem. **107**, 783 (1976).
2. *C. E. Wheelock*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1348 (1959); *T. Hinohara*, *K. Amano* und *K. Matsui*, Nippon Kagaku Kaishi **1976**, 247; Chem. Abstr. **84**, 187037 (1976).

- ³ Franz. Pat. Nr. 1 052 747 (1954), Erf. *M. Julia*; Chem. Abstr. **54**: P 478i.
⁴ *A. Sonn*, Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 1292 (1917); *N. J. Desai* und *S. Sethna*, J. Org. Chem. **22**, 388 (1957); *J. L. Bose*, *R. C. Shah* und *V. R. Shah*, Chem. & Ind. [London] **1960**, 623.
⁵ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).
⁶ *H. Junek*, *E. Ziegler*, *U. Herzog* und *H. Kroboth*, Synthesis **1976**, 332.
⁷ *E. Ziegler*, *H. Junek* und *H. Kroboth*, Mh. Chem. **107**, 317 (1976).
⁸ *P. J. Scheuer* und *S. G. Cohen*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 4936 (1958).
⁹ *Ch. F. Huebner* und *K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 99 (1945).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. O. S. Wolfbeis
Institut für Organische Chemie
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich