

Cyclisierungsreaktionen zu Pyrano[3,2-*c*]pyridinen und Pyrano[3,2-*c*]chinolinen unter Verwendung von Ethoxymethylen-malodinitril bzw. -cyanessigester

Synthesen mit Nitrilen, 50. Mitt.

Hans W. Schmidt und Hans Junek*

Institut für Organische Chemie (Abteilung für Organische Chemie I),
Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 24. Februar 1978. Angenommen 10. März 1978)

*Syntheses With Nitriles, L: Cyclisation to Pyrano[3,2-*c*]pyridines and Pyrano[3,2-*c*]quinolines With Ethoxymethylene-malonitrile and -ethyl cyanoacetate, resp.*

Reaction of ethoxymethylene-malonitrile and ethoxymethyleneethyl cyanoacetate, resp., with 4-hydroxy-2-pyridones (**1a—b**) and 4-hydroxy-2-quinolones (**3a—b**) leads to 2,5-dioxo-5,6-dihydro-2H-pyrano[3,2-*c*]pyridine- (**2a—d**) and 2,5-dioxo-5,6-dihydro-pyrano[3,2-*c*]quinoline-derivatives (**4a—d**), resp. **2a—d** and **4a—d** exhibit remarkable visible fluorescence. Absorption- and emission-data in different solvents are reported.

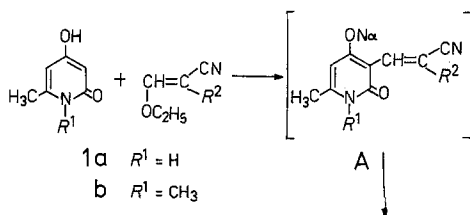
Einleitung

Die Umsetzung von Orthocarbonsäureestern mit Verbindungen, welche aktive Methylengruppen enthalten, ermöglicht die Verknüpfung durch eine Methingruppe¹. Dies ist jedoch schwierig, wenn zwei strukturell verschiedene CH-acide Verbindungen vorliegen. Für den Fall, daß Malonitril die eine Komponente sein soll, bietet sich deshalb die Verwendung von Alkoxymethylen-malonitril an, wodurch die Primärstufe der Reaktion mit Orthoester bereits gegeben ist.

Reaktionen von Alkoxymethylenmalonitrilen mit methylenaktiven Verbindungen sind jedoch im Gegensatz zu jenen von Aminen² in der Literatur nur wenig beschrieben. So z. B. die Darstellung von Pyridinen aus Tetracyanpropenen, welche die Umsetzung von Na-malonitril mit Ethoxy-methylenmalonitril zur Grundlage hat^{3, 4}. Die Verwendung von Pyridin bei der Kondensation von Malonitril und Orthosäureestern nach Schmidt und Junek⁵ brachte hier weitere Fortschritte für die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion. Eine direkte

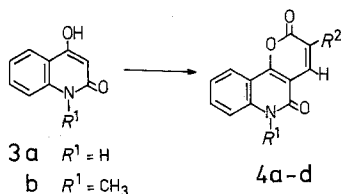
Verwendung bei der Synthese von Heterocyclen findet Ethoxymethylenmalonitril durch *Awaya* et al.⁶, die als CH-acide Komponente α -Pyridylessigsäure-derivate einsetzen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Substitutionsreaktionen von Ethoxymethylen-malodinitril bzw. -cyanessigsäureethylester und heterocyclischen β -Dicarbonylverbindungen.



2 + 4	R^1	R^2
a	H	CN
b	CH ₃	CN
c	H	COOC ₂ H ₅
d	CH ₃	COOC ₂ H ₅

2 a-d



Ergebnisse, Diskussion

Wie schon früher berichtet, lassen sich Anilinomethylenderivate cyclischer 1,3-Diketone — erhalten durch eine einfache Dreikomponentenreaktion aus Diketon, Orthoester und Anilin⁷ — mit Malonsäurenitril so umsetzen, daß es unter primärer Substitution des Anilinrestes zur Bildung von Chinolinderivaten kommt^{8,9}. *Wolfbeis*¹⁰ hat dieses Reaktionsprinzip — Dreikomponentenreaktion aus cyclischem Diketon, Anilin und Orthoester in der ersten Stufe und Substitution mit Malonitril in der 2. Stufe — auf verschiedene 4-Hydroxycumarine angewandt. Die erhaltenen Pyrano-benzopyrane zeigen bemerkenswerte sichtbare Fluoreszenz.

Aus diesem Grunde haben wir einige 4-Hydroxy-2-pyridone (**1 a—b**), bzw. 4-Hydroxy-2-quinolone (**3 a—b**) ausgewählt und mit Ethoxymethylen-malonitril bzw. -cyanessigester in Natrium-ethylatlösung umgesetzt. Dabei fällt zuerst ein Natriumsalz als Zwischen-

Tabelle I. Angaben zu den Elektronenspektren von **2 a—d** und **4 a—d**

Verb. Lm.	Abs. λ_{\max} [nm]		Emiss. λ_{\max} [nm]		$\Delta\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$ [mol l ⁻¹ cm ⁻¹]	
2 a CH ₃ OH	388		456		68	4,26	
b	392		457		65	4,23	
c	381		445		64	4,24	
d	383		449		66	4,24	
4 a	352	394	458	498		3,97	4,01
b	354	394	505		151	111	
c	349	384	492		143	108	4,04
d	350	384	480		130	96	4,06
2 a H ₂ O	379		455		76		
b	385		460		75		
c	374		448		74		
d	379		455		76		
4 a	358	377	458	514			
b			454				
c	355	375	458		103	83	
d	355	380	497		142	117	
2 a C ₆ H ₆							
b	390	405	436	450			
c	377	389	427	434			
d	384	394	429	443			
4 a	387	409	450		63	42	
b	393	412	453		60	41	
c	381	398	445		64	47	
d	386	402	447		61	45	
2 a DMSO	404		461		57		
b	402		462		60		
c	395		448		53		
d	395		453		58		
4 a	356	408	508		152	100	
b	356	396	509		153	113	
c	356	395	491		135	96	
d	357	395	494		137	99	

produkt an, dem die Struktur **A** (Formelschema) zugeschrieben werden kann. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung wird bereits das Endprodukt erhalten. So gelangt man in sehr einfacher Weise unter recht milden Reaktionsbedingungen zu den Dioxo-pyranopyridinen **2 a—b** bzw. Dioxo-pyrano-chinolinen **4 a—b**, während Ethoxymethylen-cyan-essigester die Carbonsäureethylesterderivate **2 c—d** bzw. **4 c—d** liefert.

Eine klare Aussage bezüglich der Richtigkeit der Annahme der offenkettigen Struktur des Zwischenproduktes **A** gegenüber einer cyclisierten Form

liefert das IR-Spektrum des Natriumsalzes aus der Umsetzung von **3a** mit Ethoxymethylencyanessigester, da dieser gegenüber dem Ethoxymethylenmalonitril nur eine Nitrilgruppe besitzt. Es finden sich sowohl bei 2200 cm^{-1} eine Nitril-, als auch bei 1690 cm^{-1} eine Ester-carbonylbande, womit die offenkettige Struktur bestätigt wird. Auf Grund gleicher Reaktionsbedingungen kann dies für alle dargestellten Natriumsalze angenommen werden.

Tabelle 2. *Analytische Daten von 2a—d und 4a—d*

Verb.	Systemat. Name	Summenformel	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]	Elementaranalyse [%]		
					Ber. C	H	N
					Gef. C	H	N
2a	7-Methyl-2,5-dioxo-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano [3,2- <i>c</i>]pyridin-3-carbonitril	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$	280	56	59,40	2,99	13,86
					59,34	3,12	13,87
b	...3-carbonsäureethyl-ester	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$	295	72	57,82	4,45	5,62
c	6,7-Dimethyl-2,5-dioxo-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano-[3,2- <i>c</i>]pyridin-3-carbonitril	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$	285	80	61,11	3,73	12,96
					61,24	3,79	13,29
d	...3-carbonsäureethyl-ester	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	187	64	59,31	4,98	5,32
4a	2,5-Dioxo-5,6-dihydro-pyrano[3,2- <i>c</i>]chinolin-3-carbonitril	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$	320	69	65,54	2,54	11,76
					64,77	2,87	11,99
b	...3-carbonsäureethyl-ester	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_5$	305	79	63,16	3,89	4,91
c	6-Methyl-2,5-dioxo-5,6-dihydro-pyrano[3,2- <i>c</i>]chinolin-3-carbonitril	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$	330	78	66,66	3,20	11,11
					66,20	3,39	11,35
d	...3-carbonsäureethyl-ester	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	243	75	64,21	4,38	4,68
					63,94	4,31	5,12

Wie eingangs kurz erwähnt, zeigen die Verbindungen **2a—d** und **4a—d** ausgeprägte Fluoreszenzerscheinungen. Die visuell erkennbare Farbe reicht von blau über blauweiß, weißstichig blau bis weißstichig grün. Tabelle 1 gibt die Daten der Elektronenspektren von **2a—d** und **4a—d** in den Lösungsmitteln Methanol, Wasser, Benzol und Dimethylsulfoxid. Daraus lassen sich einige generelle Aussagen treffen: Die Emissionsmaxima der Pyridinderivate **2a—d** liegen für alle vier Lösungsmittel im blauen Bereich (längstwelliges Maximum 462 nm), die der Chinolinderivate **4a—d** sind demgegenüber — mit Ausnahme von Benzol als Lösungsmittel (blaues Maximum) — rotverschoben.

Dies läßt sich auch mit freiem Auge im Licht einer UV-Lampe gut erkennen: während **2 a—d** durchwegs stark blau fluoreszieren, ist dies bei **4 a—d** nur in Benzol der Fall, in den anderen Lösungsmitteln tritt hellgrüne Fluoreszenz auf. Dies ist auch in bezug auf die Maximumdifferenzen ($\Delta\lambda_{\max}$) zwischen Absorption und Emission zu erkennen. **2 a—d** zeigt in CH_3OH , H_2O , Benzol und *DMSO* $\Delta\lambda_{\max}$ -Werte zwischen

Tabelle 3. Daten zu den IR- und ^1H -NMR-Spektren von **2 a—d** und **4 a—d**

Verb.	IR-Spektrum (KBr) [cm^{-1}]	^1H -NMR-Spektrum (in <i>DMSO-d</i> ₆) [ppm]
2 a	2240, 1730, 1650, 1610	2,38 (s, 3 H), 6,20 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 12,0 (s, 1 H)
b	1775, 1755, 1700, 1660, 1615	1,30 (t, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,23 (q, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 11,87 (s, 1 H)
c	2240, 1745, 1645, 1605	2,46 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 6,31 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
d	1765, 1740, 1700 1670, 1605	1,30 (t, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 4,20 (q, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H)
4 a	2240, 1755, 1665, 1600	7,02—7,95 (m, 4 H), 8,48 (s, 1 H), 11,90 (s, 1 H)
b	1775, 1700, 1665, 1605	1,32 (t, 3 H), 4,27 (q, 2 H), 7,02—7,92 (m, 4 H), 8,31 (s, 1 H), 11,77 (s, 1 H)
c	2230, 1775, 1650, 1595	3,51 (s, 3 H), 7,0—8,03 (m, 4 H), 8,48 (s, 1 H)
d	1770, 1715, 1655 1597	1,01 (t, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 4,05 (q, 2 H), 7,0—7,99 (m, 4 H), 8,70 (s, 1 H)

55—75 nm, ebenso **4 a—d** in Benzol. Hingegen erreichen die Verbindungen **4 a—d** in CH_3OH , H_2O und *DMSO* $\Delta\lambda_{\max}$ -Werte über 100 nm. Worauf dieses große $\Delta\lambda_{\max}$ zurückzuführen ist, wurde nicht näher untersucht; ein Grund dafür könnte darin liegen, daß im allgemeinen durch polare Lösungsmittel (daher die Ausnahme bei Benzol) der angeregte Zustand stärker stabilisiert wird als der Grundzustand.

Einige der genannten Verbindungen könnten durch die auch bei normalem Tageslicht sehr stark sichtbare blaue Fluoreszenz und die große thermische Stabilität (Schmelzpunkte zwischen 250—360 °C) als optische Aufheller von technischem Interesse sein.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit einem Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt, sind nicht korrigiert, die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 421, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian-60-A Gerät aufgenommen, für die Elektronenspektren stand ein Spektrometer Perkin-Elmer Hitachi 200 zur Verfügung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Verbindungen 2 a—d und 4 a—d

Dem aus 22 mmol Natrium und 20 ml Ethanol abs. bereitetem Alkoholat werden 22 mmol β -Dicarbonylverbindung zugegeben und 20—30 min (bei Verwendung von 4-Hydroxy-6-methyl-pyridon-2 50 min) unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 20 mmol Ethoxymethylen-malonitril bzw. -cyanessigsäureethylester läßt man weitere 45 min bei 50—60 °C rühren, anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und soviel H₂O zugegeben bis der gebildete Niederschlag in Lösung geht. Mit Salzsäure wird auf pH 2—3 gebracht, wobei ein Niederschlag ausfällt (in einigen Fällen erst nach längerem Stehen im Kühlschrank), der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert wird.

Analytische und spektroskopische Daten siehe Tab. 2 und 3.

Literatur

- 1 O. S. Wolfbeis und H. Junek, Z. Naturforsch. **31 b**, 95 (1976).
- 2 H. W. Schmidt und H. Junek, Mh. Chem. **108**, 517 (1977).
- 3 Y. Urushibara, Bull. Chem. Soc. Japan **2**, 278 (1927).
- 4 E. L. Little, W. J. Middleton, D. D. Coffmann, V. A. Engelhardt und G. N. Sausen, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2832 (1958).
- 5 H. W. Schmidt und H. Junek, Mh. Chem. **108**, 895 (1977).
- 6 H. Awaya, Ch. Madesa, Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda und G. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. **22** (6), 1424 (1974).
- 7 G. Zacharias, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Mh. Chem. **105**, 1283 (1974).
- 8 H. Junek, O. S. Wolfbeis, H. Sprintschnik und H. Wolny, Mh. Chem. **108**, 689 (1977).
- 9 O. S. Wolfbeis und E. Ziegler, Z. Naturforsch. **31 b**, 514 (1976).
- 10 O. S. Wolfbeis, Mh. Chem. **107**, 783 (1976).