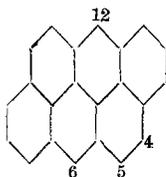


polarisierten K-Zone wird durch gleichzeitige Polarisation der L-Zone erniedrigt und damit die Reaktionsfähigkeit der für die cancerogene Aktivität bestimmenden K-Zone herabgesetzt. Erst wenn die L-Region schwerer polarisierbar und damit weniger elektronenanziehend ist ( $E. P. P. + E. P. C_{\min}$  gleich oder größer als  $5,66\beta$ ), ist die zusätzliche Bedingung für die cancerogene Aktivität der aromatischen Kohlenwasserstoffe mit der Mesophenanthren- und Mesoanthracengruppe erfüllt.

Nach den von A. und B. Pullman aufgestellten Bedingungen für die cancerogene Aktivität aromatischer Kohlenwasserstoffe müßte Anthanthren cancerogen sein (K-Zone:  $E. O. P. + E. P. C_{\min}$   $3,20\beta$ )<sup>10</sup>. Anthanthren gehört aber nicht zu den Krebskohlenwasserstoffen. Dieser Kohlenwasserstoff besitzt zwar keine L-Gruppe, aber sehr reaktive Kohlenstoffatome (6 und 12). Der K-Zone 4 bis 5 werden durch gleichzeitige Polarisation des in der Nähe befindlichen Kohlenstoffatoms 6 die  $\pi$ -Elektronen so weitgehend entzogen, daß das Anthanthren keine cancerogene Aktivität aufweist. Es ist also möglich, die vorliegenden, bisher unverständlichen Probleme ebenfalls mit Hilfe der Elektronentheorie zu erklären.



<sup>10</sup> A. und B. Pullman, l. c., S. 95, 98.

## Über einige Versuche mit Cyanessigsäure\*

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Ziegler, G. Wildtgrube und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. Januar 1957)

Bei der Umsetzung von Cyanessigsäure mit Phenolen werden vorwiegend Phenolester und Phenolimide der Cyanessigsäure und unter bestimmten Bedingungen auch Ester der Malonsäure erhalten.

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-cumarin aus Cyanessigsäure und Phenol zu ermitteln. Vorgezeichnet schien der Weg durch eine von A. Sonn<sup>1</sup> sowie K. H. Bauer und F. Schoder<sup>2</sup> gefundene Methode, die gestattet, aus mehrwertigen Phenolen (Resorzin, Phlorogluzin) und Cyanessigsäure

\* Herrn Prof. Dr. H. Lieb zum 70. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1292 (1947).

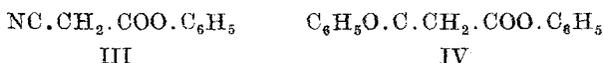
<sup>2</sup> Arch. Pharmaz. **259**, 53 (1921).

mit  $\text{ZnCl}_2$  in ätherischer Lösung Ketimide des 4-Hydroxy-cumarins darzustellen. Auf das Phenol selbst war aber diese Methode<sup>1, 2</sup> nicht übertragbar.

Durch Einleiten von HCl-Gas in ein auf  $100^\circ$  erwärmtes Gemisch von Phenol und Cyanessigsäure erhielten wir Cyanessigsäure-phenolimid I (28,4%) und etwas Malonsäure-diphenylester. Cyanessigsäure-äthylester gab unter analogen Bedingungen Cyanessigsäure-äthylester-phenolimid II (45%). Aber weder I noch II ließen sich cyclisieren.



Nun wurde versucht, vom anderen Ende des Cyanessigsäuremoleküls her einen Ringschluß zu erreichen. Zu diesem Zwecke haben wir aus Phenol und Cyanessigsäure mit  $\text{POCl}_3$  den Cyanessigsäure-phenylester III (70%) aufgebaut. Dieser konnte auch durch Zusammenschmelzen der Komponenten bei  $140^\circ$  mit  $\text{P}_2\text{O}_5$  erhalten und mit weiterem Phenol zu Cyanessigsäure-phenylester-phenolimid IV kondensiert werden. Auch an diesen Beispielen versagte die Ringschlußreaktion mit  $\text{ZnCl}_2$  und auch



die mit  $\text{AlCl}_3$ . Letzteres hat sich bekanntlich als ausgezeichnetes Kondensationsmittel für die Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins aus Malonsäure-diphenylester<sup>3</sup> erwiesen.

Ein Überschuß an  $\text{POCl}_3$  lieferte vorwiegend ein Gemisch von Phosphorsäure-di- und Phosphorsäure-triphenylester.

Zu interessanten Ergebnissen führten auch Versuche in Abwesenheit von Veresterungsmitteln. So bildeten sich beim Erhitzen von Cyanessigsäure und Phenol auf  $160^\circ$  Cyanacetamid (20%) und Cyanessigsäure-phenylester III (13,2%). Da Cyanacetamid aus Cyanessigsäure nur in Gegenwart von Phenolen (wir haben verschiedene Phenole eingesetzt) entsteht, scheinen Ester der Formel III als Zwischenprodukte eine Rolle zu spielen.

n-Propyl-cyanessigsäure und Phenol führte zu n-Propyl-cyanacetamid (34%), während Cyanessigsäure-phenolimid I unter analogen Bedingungen Malonsäure-diamid (47%) gab.

Da die bisher angeführten Versuche nicht im gewünschten Sinne verliefen, wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Dieser besteht darin, Cyanessigsäure mit der berechneten Menge Wasser durch Einleiten von HCl zu verseifen und die rohe Malonsäure im gleichen Gefäß einer Ver-

<sup>3</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 86, 29 (1955).

esterung mit Phenol und  $\text{POCl}_3$  zu unterwerfen. So konnten die Malonsäureester des Phenols (43%), o-Kresols (30%), 2-Methyl-4-chlorphenols (60%), 2,4-Dichlorphenols (42%) und p-Nitrophenols (40%) relativ einfach erhalten und anschließend durch Umsetzung mit  $\text{AlCl}_3$  zu 4-Hydroxy-cumarinen ringgeschlossen werden.

### Experimenteller Teil

#### 1. Cyanessigsäure-phenolimid I

10 g Cyanessigsäure und 11 g Phenol werden auf  $100^\circ$  erwärmt und in diese Schmelze durch 4 Stdn. trockenes  $\text{HCl}$ -Gas eingeleitet. Gegen Ende der Reaktion setzt Ammonchloridabscheidung ein. Das Rohprodukt wird mit Wasser versetzt und geschüttelt und das sich abscheidende Öl mit Äther behandelt, wobei I erstarrt. Aus der wäßr. Schicht kann durch Ausschütteln mit Tetrachloräthan und Behandeln mit Äther noch etwas an I erhalten werden. Aus Benzol Plättchen vom Schmp.  $97,5^\circ$ . Ausbeute 6 g = 28,4%.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 60,32, H 5,06. Gef. C 60,42, H 4,86.

#### 2. Cyanessigsäure-äthylester-phenolimid II

In ein Gemisch von 16,95 g Cyanessigsäure-äthylester und 14,10 g Phenol wird während  $2\frac{1}{2}$  Stdn. bei  $100^\circ$   $\text{HCl}$  eingeleitet. Nach Versetzen des Reaktionsproduktes mit Wasser und verd. Lauge und anschließendem Waschen mit Wasser wird mit Äther behandelt. Den nach Entfernung des Äthers verbleibenden öligen Rückstand unterwirft man der Destillation.  $\text{Sdp}_{13} = 84$  bis  $88^\circ$ , Ausbeute 14,2 g = 45%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 63,75, H 6,32. Gef. C 63,68, H 6,30.

#### 3. Cyanessigsäure-phenylester III

10 g Cyanessigsäure und 11 g Phenol werden mit 4 ml  $\text{POCl}_3$  bei  $110^\circ$  durch 25 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Rohprodukt mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, das anfallende Öl von der Mutterlauge abgetrennt und dieses mit 50%igem Methanol angerieben, wobei Kristallisation erfolgt. Rohausbeute 11,6 g = 72%. Die Reinigung gelingt durch Destillation ( $\text{Sdp}_{12} = 162^\circ$ ) bzw. Kristallisation aus Methanol-Wasser. Nadeln vom Schmp.  $41^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ . Ber. C 67,07, H 4,39, N 8,69. Gef. C 67,40, H 4,59, N 8,58.

Beim 8stünd. Erhitzen der Komponenten mit  $\text{P}_2\text{O}_5$  auf  $140^\circ$  entstehen nur 17,4% an III, daneben etwas Acetamid. Behandelt man III mit  $\text{AlCl}_3$  bei  $150^\circ$ , so bildet sich in geringer Menge eine aus Dioxan-Wasser bzw. Trichloräthylen in Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp.  $196^\circ$ . (Gef. C 54,42, H 3,69.)

#### 4. Cyanessigsäure-phenylester-phenolimid IV

3 g Cyanessigsäure-phenylester III und 3 g Phenol werden mit Petroläther überschichtet und durch 5 Stdn. einem Strom von  $\text{HCl}$ -Gas ausgesetzt. Das entstehende Hydrochlorid von IV wird durch Behandeln mit Kaliumcarbonatlösung in den freien Imidoäther IV übergeführt, der ölig anfällt. Durch Behandeln des Öles mit Petroläther-Äther (10:1) kommt es zur

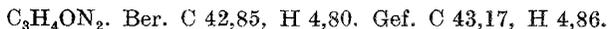
Kristallisation desselben. Vorreinigung aus Methanol-Wasser, dann aus Cyclohexan. Stäbchen vom Schmp. 124°, Ausbeute 0,8 g = 16%.



Der Imidoäther ist hygroskopisch und zersetzt sich nach längerem Stehen an der Luft.

#### 5. Cyanessigsäure-phenylester und Cyanacetamid

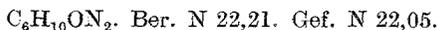
2 g Cyanessigsäure und 2,2 g Phenol werden bei 160° bis zur beginnenden Rotfärbung zusammengeschmolzen. Nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit Äther fällt das bekannte Cyanacetamid (0,2 g = 20%) vom Schmp. 118° an.



Aus dem äther. Filtrat wird durch Destillation Cyanessigsäure-phenylester (13,2%) erhalten.

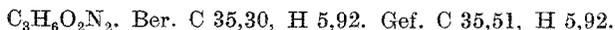
#### 6. n-Propyl-cyanacetamid

7,2 g n-Propyl-cyanessigsäure und 6,5 g Phenol werden 3 Stdn. auf 150 bis 160° erhitzt. Das mit verd. NaOH behandelte Rohprodukt wird ausgeäthert und nach Entfernung des Äthers eventuell noch vorhandenes Phenol im Vak. abdestilliert. Der Rückstand stellt das bekannte n-Propyl-cyanacetamid (34%) dar. Aus Trichloräthylen Plättchen vom Schmp. 122°.



#### 7. Malonsäure-diamid

0,5 g Cyanessigsäure-phenolimid I und 3 g Phenol werden 90 Min. auf 180° erhitzt. Aus dem erkalteten Rohprodukt fällt nach Zugabe von Äther das bekannte Malonsäure-diamid aus. Aus Toluol-Alkohol Prismen vom Schmp. 169°. Ausbeute 0,2 g = 46%.



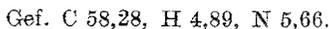
#### 8. Kondensation von Cyanessigsäure mit einem Überschuß an Phenol und $\text{POCl}_3$

Aus 4 g Cyanessigsäure, 31 g Phenol und 12 ml  $\text{POCl}_3$  (5 Stdn. auf 100°, dann kurze Zeit auf 330°) entstehen 22 g Phosphorsäure-triphenylester (Schmp. 51°) und 4,2 g Phosphorsäure-diphenylester (Schmp. 69°). Durch kurzes Erhitzen des letzteren auf 330° kann ersterer gewonnen (51%) werden.

Phosphorsäure-diphenylester gibt ein definiertes Anilinsalz. Nadeln aus Tetrachloräthan vom Schmp. 166°.



Neben den erwähnten Estern der Phosphorsäure konnte in geringer Menge eine stickstoffhaltige Substanz unbekannter Konstitution isoliert werden. Aus Toluol oder Trichloräthylen Stäbchen vom Schmp. 149°.



#### 9. Malonsäure-diphenylester

17 g Cyanessigsäure werden mit 7,2 ml Wasser unter Rückfluß auf 100° erwärmt und gleichzeitig HCl-Gas eingeleitet. Nach 1½ Stdn. fügt man zum kristallin erstarrten Kolbeninhalt 37,6 g Phenol und 35 ml  $\text{POCl}_3$  zu und erwärmt weiterhin ½ Std. Nach Zugabe von viel Wasser wird das abgeschiedene Öl mit verd. Lauge und Säure behandelt, wobei es erstarrt.

168 Ziegler, Wildtgrube und Junek: Über einige Versuche mit Cyanessigsäure

Ausbeute 44 g = 43% vom Rohschmp. 47° (laut Lit. 49°). Die im theoretischen Teil angeführten Ester der Malonsäure können nach dieser Vorschrift ebenfalls in fast reiner Form erhalten werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.