

Synthesen mit Nitrilen, 7. Mitt.*:

Darstellung und Umsetzungen von 3-Cyancumarinen**

Von

H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Dezember 1963)

Bei der Kondensation von *o*-Hydroxyacetophenon mit Malonsäure-dinitril in steigendem Molverhältnis entstehen vier Produkte: 3-Cyan-4-methyl-cumarin (II), 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-cumarin (IV), 2 *H*-Malonitril-3-(1'-amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-benzopyran (V) sowie ein weiteres Anlagerungsprodukt mit vier Malonsäuredinitril-einheiten. 3-Cyan- und 3-Acetyl-cumarine mit freier 4-Position addieren Malonsäuredinitril zum 3-Cyan- bzw. 3-Acetyl-4-[1',3',3'-tricyan-2'-amino-propen-(2)]-3,4-dihydro-cumarin (X und XI).

o-Hydroxy- sowie *o*-Amino-benzaldehyde liefern bei der Umsetzung mit Malonsäuredinitril oder dessen Dimerem in guter Ausbeute 3-substituierte Cumarine bzw. Chinoline und Benzonaphthyridine¹. Dieselbe Reaktion läßt sich auch auf *o*-Hydroxy-arylketone übertragen, jedoch treten je nach der Wahl des Kondensationsmittels und der Bedingungen 1—4 Mol Malonsäuredinitril ein, so daß ein glatter Reaktionsablauf wie bei Aldehyden nicht immer gegeben ist.

Nur bei Anwendung von Na-Äthylat oder wäßriger Natronlauge kondensieren *o*-Hydroxy-acetophenon und Malonitril ohne Nebenprodukte in 84% Ausbeute zum 3-Cyan-4-methyl-iminocumarin (I), das mit verd. HCl leicht zum 3-Cyan-4-methylcumarin (II) verseift werden kann.

* Herrn Prof. Dr. et Mr. *L. Zechner*, Leiter der Galenischen Abteilung am Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Vorgetragen beim Chemikertreffen Schweiz—Österreich, Innsbruck, Oktober 1963.

¹ *H. Junek*, *Mh. Chem.* **94**, 192, 890 (1963).

Die Synthese von II aus Cyanessigester und o-Hydroxyacetophenon beschreiben bereits *C. H. Schroeder* und *K. P. Link*², Halogenderivate wurden von *N. V. Subba Rao* und *V. Sundaramurthy*³ dargestellt; siehe auch *E. P. 672741*⁴.

Wird Piperidin in alkoholischer Lösung als Katalysator verwendet, so ist das Hauptprodukt 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-iminocumarin (III), welches ebenfalls leicht zum 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methylcumarin (IV) verseift werden kann. Es kommt hierbei während der Kondensation zu einer Dimerisierung des Malonitrils, so daß die Umsetzung von o-Hydroxyacetophenon mit dem Dimeren (2-Amino-1,1,3-tricyanpropen-1) ebenfalls III ergeben müßte. Im Gegensatz zu der großen Reaktionsfähigkeit der o-Hydroxy-benzaldehyd¹ gelang es jedoch in keinem Falle, o-Hydroxyacetophenone mit dem Dimeren umzusetzen, während z. B. 2,4-Dihydroacetophenon selbst mit dem Monomeren nicht kondensiert werden konnte; dasselbe gilt auch für das o-Nitroderivat. Das IR-Spektrum von IV in KBr ergibt erwartungsgemäß eine Aufspaltung der Nitrilbande¹ (4,49 und 4,52 μ). Weitere Banden liegen bei 3,01 und 3,12 μ (νNH_2), 5,84 (CO) sowie bei 6,08, 6,21, 6,35 und 6,51 μ ⁵.

Wird bei der Darstellung von III die Menge des eingesetzten Malonitrils erhöht, so entstehen zwei Substanzen; bereits in der Hitze kristallisiert in Rhomben ein schwerlösliches, hochschmelzendes Produkt V, während aus dem Filtrat wieder III isoliert werden kann.

Die Elementaranalyse von V zeigt, daß insgesamt drei Mol Malonitril eingetreten sind, jedoch ist keine verseifbare Iminogruppe vorhanden. Als Zwischenprodukt kann III angesehen werden, wobei dann die Iminogruppe mit der Methylengruppe eines dritten Mols Malonitril noch unter Abspaltung von Ammoniak zu V reagiert, welchem die Formel eines 2*H*-Malonitril-3-(1'-amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-1-benzopyrans zukommt. *L. L. Woods* und *H. L. Williams*⁶ konnten solche Chromenylverbindungen durch längeres Erhitzen von 6-Benzoylcumarinen mit Malonitril herstellen. *G. Charles*⁷ kondensierte u. a. Diphenylketimin mit Malonitril unter Abspaltung von Ammoniak zu Benzylidenmalonitril. Durch Kochen mit Eisessig verändert sich V nicht, so daß ein Ringschluß zwischen der Aminogruppe in der einen und der Nitrilgruppe in der zweiten Seitenkette nicht angenommen werden kann, wie dies z. B. zur Bildung der Chinoline und Benzonaphthyridine geführt hat¹. Zur Darstellung wei-

² *C. H. Schroeder* und *K. P. Link*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1886 (1953).

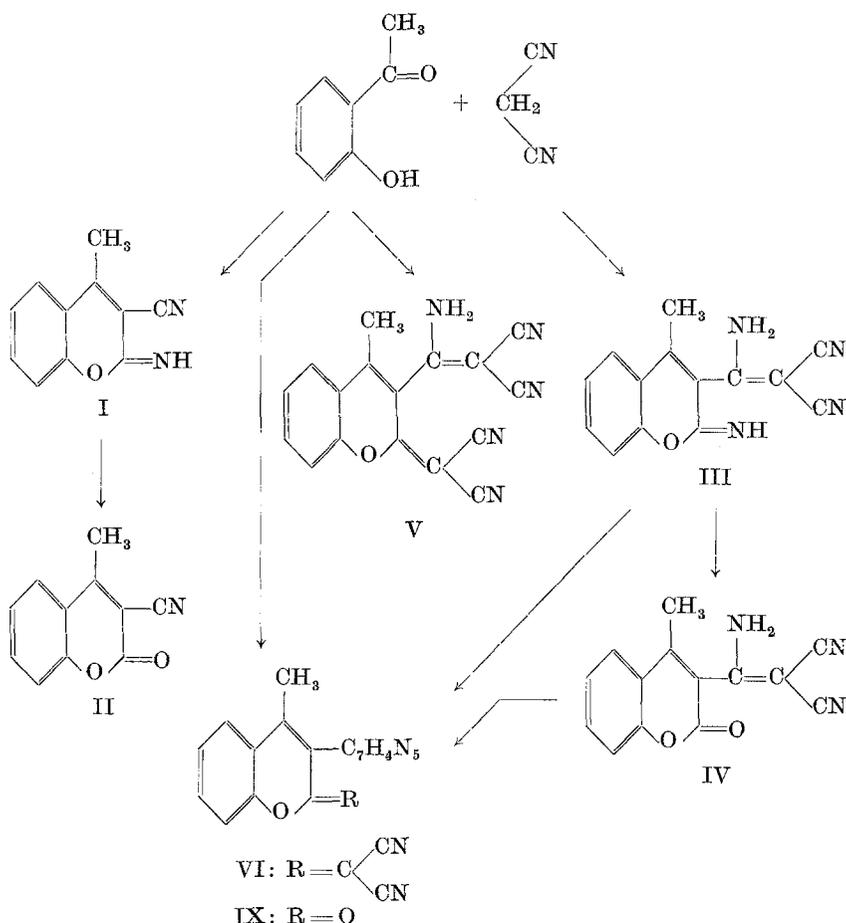
³ *N. V. Subba Rao* und *V. Sundaramurthy*, *Chem. Zbl.* **1962**, 13020; *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A*, **54**, 105 (1961).

⁴ *Chem. Zbl.* **1955**, 2118.

⁵ Ausgeführt durch *Dr. R. W. Schmid*, *J. R. Geigy AG.*, Basel.

⁶ *L. L. Woods* und *H. L. Williams*, *Trans. Kansas Acad. Sci.* **63**, 165 (1960).

⁷ *G. Charles*, *C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci.* **242**, 2468 (1956).

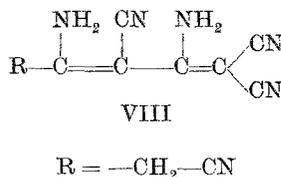
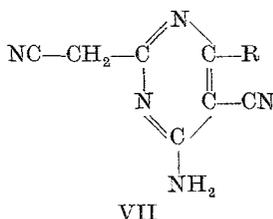


terer Chromenylverbindungen aus Iminocoumarinen wurde auch das 3-Cyaniminocoumarin mit wechselnden Mengen Malonitril umgesetzt. Es zeigt sich jedoch, daß die Umsetzungsprodukte nur sehr schwer zu reinigen und umzukristallisieren sind. Als Konkurrenzreaktion zur Abspaltung der Iminogruppe kann hier ja noch in Stellung 4 eine *Michael*-Addition des Malonitrils in Betracht gezogen werden⁸. Dies ist beim Einsatz der Iminoverbindung III durch die Methylgruppe am C-4 ausgeschlossen, doch kann durch Einwirkung von Malonitril nicht die erwartete Verbindung V isoliert werden, sondern es entsteht VI, das identisch mit einer in geringer Menge als Nebenprodukt erhaltenen Substanz bei der Darstellung von V ist. Der Analyse nach besteht VI aus dem Benzopyranderivat V und einem durch Addition eines weiteren Mols Malonitril ge-

⁸ H. Junek, Mh. Chem. **93**, 684 (1962).

bildeten Produkt von der Summenformel $C_{20}H_{11}N_7O$. Die Bildung von VI entspricht nun formal einer Trimerisierung von Malonsäurenitril, wobei zwei Mol als Dimeres wie in III und V gebunden sind, das dritte aber in verschiedener Weise addiert werden kann.

Über Trimere des Malonitrils haben zuerst *R. Schenk* und *H. Finken*⁹ berichtet; sie diskutieren, ohne experimentelle Beweise, für die zwei bzw. drei Trimeren, eine symmetrische Triazinformel, einen Pyrimidinring und auch eine offenkettige Form. *D. M. W. Anderson*, *F. Bell* und *J. L. Duncan*¹⁰ haben sich wieder damit befaßt und kommen auf Grund spektroskopischer Daten zur Auffassung, daß nur zwei Trimere existieren, und zwar *Schenks* Trimeres 2 mit der Pyrimidinformel VII (instabil, Schmp. 220°) und *Schenks* Trimeres 3 (Schmp. 290° u. Zers.) mit einer linearen Struktur VIII.



In letzter Zeit hat noch *M. Grassberger*¹¹ das Problem eingehend bearbeitet und beschreibt drei verschiedene Trimere, welche hauptsächlich spektroskopisch untersucht werden, da Verseifungs- und Kondensationsversuche nicht sehr aufschlußreich ausfallen. Für die beiden stabilen, hochschmelzenden Trimeren 1 und 3 wird nahezu dasselbe IR-Spektrum, jedoch ein verschiedenes UV-Spektrum gefunden, das Trimere 3 ist diazotierbar und kupplungsfähig. Mit Vorbehalt wird von *Grassberger* für das Trimere 1 ein bicyclisches System bzw. ein Pyridinring angenommen und für das Trimere 3 eine ähnliche Struktur erwartet. Im Gegensatz zu der Ansicht *Andersons* soll das instabile Trimere 2 jedoch linearen Aufbau haben, durch Wasserstoffbrücken aber wieder 6-Ring-Anordnung annehmen können.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß drei Trimere existent sind, ihre Struktur aber noch nicht so weit gesichert ist, daß auch der Aufbau der Seitenkette in Stellung 3 von VI mit Sicherheit angegeben werden kann. Allerdings sind die Möglichkeiten der Addition des dritten Mols Malonitril deshalb eingeschränkt, da die CN—CH₂-Gruppe des Dimeren ja wie in III und auch in V durch die Bildung des Pyranringes blockiert ist (R in VII und VIII). Dadurch scheidet eine Triazinstruktur und auch der von *M. Grassberger* in Erwägung gezogene Bicyclus aus, so daß eine Addition zwischen Amino- und Cyangruppe der Seitenkette in Stellung 3 (III) zu einem Pyrimidin- oder Pyridinring, eine Addition nur an

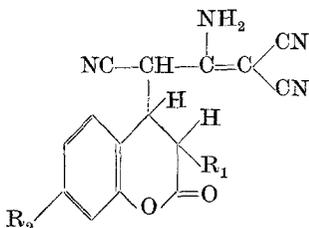
⁹ *R. Schenk* und *H. Finken*, Ann. Chem. **462**, 267 (1928).

¹⁰ *D. M. W. Anderson*, *F. Bell* und *J. L. Duncan*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4705.

¹¹ *M. Grassberger*, Dissertation, Universität Wien, Mai 1963.

der Cyangruppe zu der linearen Anordnung führt. Die gleichzeitige Bildung des Dimeren neben dem Trimeren vom Schmp. 220° in Gegenwart von wäßrigem Ammoniak ist in der 3. Mitt. bereits beschrieben¹², in Gegenwart von Piperidin in Alkohol entsteht gleichzeitig mit dem Dimeren das Trimere vom Schmp. 290°. Eine Addition des Malonitrils an die Cyangruppen in Stellung 2 wird ausgeschlossen, da es auch leicht gelingt, die Anlagerung an das 3-(Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-cumarin (IV) durchzuführen. Über die Struktur der Seitenkette von IX gilt dasselbe wie bei VI.

Nach *V. D. N. Sastry* und *T. R. Seshadri*¹³ sind auch 3-Cyancumarine imstande, in Stellung 4 *Michael*-Additionen mit Cyanacetamid zu geben. Gegenüber Malonitril verhält sich das Cyancumarin analog, aber erst das Dimere liefert in wäßrigem Ammoniak in reiner Form das erwartete 3-Cyan-3,4-dihydro-4-[1',3',3'-tricyan-2'-aminopropen-(2)]-cumarin (X). Die erhöhte Reaktionsfähigkeit, welche mit dem Monomeren Nebenprodukte entstehen läßt, kann wohl auf den —I-Effekt der Nitrilgruppe in 3 zurückzuführen sein, so daß zum —M-Effekt der Carbonylgruppe eine zusätzliche Wirkung den nukleophilen Eintritt in Stellung 4 noch fördert.



X: R₁ = CN, R₂ = H
 XI: R₁ = COCH₃, R₂ = H
 XII: R₁ = H, R₂ = siehe Tab. 1

Die Verbindung ist gelb und praktisch unlöslich in organischen und anorganischen Lösungsmitteln. Für eine Verwendung als Pigmentfarbstoff erwies sie sich jedoch als zu farbschwach. 3-Acetylcumarin addiert das Dimere zu XI; auch hier kann mit dem Monomeren keine einheitliche Verbindung gefaßt werden. Es wird angenommen, daß Kondensationsreaktionen zu Bis-cumarinen eintreten, wie sie *C. F. Koelsch* und *S. A. Sundet*¹⁴ beim Einsatz von Cyanacetamid beschreiben.

Vergleicht man die IR-Spektren der Additionsprodukte von Malonitril an Cumarin vom Typus XII, so ist ersichtlich, daß die Nitrilbanden alle an der Grenze bzw. über dem für α,β -ungesättigte Alkylnitrile als maximal angegebenen Wert von 4,53 μ liegen. Nach *S. Baldwin*¹⁵ ist

¹² *H. Junek*, Mh. Chem. **93**, 49 (1962).

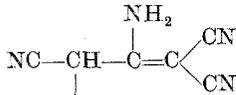
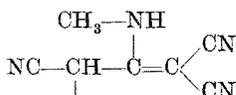
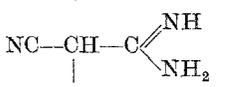
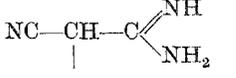
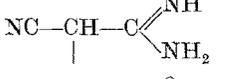
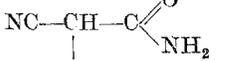
¹³ *V. D. N. Sastry* und *T. R. Seshadri*, Proc. Indian Acad. Sci. A **16**, 29 (1942).

¹⁴ *C. F. Koelsch* und *S. A. Sundet*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1681 (1950).

¹⁵ *S. Baldwin*, J. org. Chem. **26**, 3288 (1961).

dafür die Enaminonitril-Struktur mit ihrer möglichen Resonanzstabilisierung verantwortlich. In Tab. 1 sind einige Werte für die Additionsprodukte a—f (4. Mitt.⁸) angeführt.

Tabelle 1. IR-Spektren (in KBr)¹⁶

	R (in Stellung 4)	R ₂ (in Stellung 7)	μ
a		H	4,53
b		H	4,54
c		H	4,62
d		Cl	4,60
e		CH ₃	4,57
f		H	4,50

Während das Säureamidnitril f eine normale Lage der Nitrilbande zeigt, ist die Differenz auch bei den Nitrilamidinen c, d und e sehr deutlich, obwohl hier formal keine Enaminonitrile vorliegen.

Experimenteller Teil

1. 3-Cyan-4-methyl-iminocumarin (I)

5 ml o-Hydroxyacetophenon werden mit 2,6 g Malonsäuredinitril und 5 ml 10proz. NaOH (bzw. 0,4 g metall. Na in 10 ml Alkohol) gelöst und 1 Min. zum Sieden erhitzt. Der erstarrte Kolbeninhalt wird mit 50proz. Alkohol angerieben und abgesaugt. Ausb. 4,2 g Nadeln aus Alkohol, Schmp. 150°.

C₁₁H₈N₂O. Ber. C 71,72, H 4,37, N 15,21.

Gef. C 71,92, H 4,29, N 15,13.

2. 3-Cyan-4-methylcumarin (II)

2 g I werden mit 70 ml verd. HCl 30 Min. am Wasserbad verseift. Aus der Lösung kristallisieren 1,8 g II in farblosen Nadeln aus. Aus Dioxan Nadeln vom Schmp. 194°.

C₁₁H₇NO₂. Ber. C 71,35, H 3,81, N 7,56.

Gef. C 71,48, H 3,98, N 7,62.

¹⁶ Ausgeführt von der Sadtler Research Laboratories Inc., Philadelphia (Pa.).

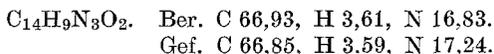
3. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-iminocumarin (III)

5 ml o-Hydroxyacetophenon werden mit 1,3 g Malonsäuredinitril in 10 ml Äthanol und 4 Tropfen Piperidin 5 Min. zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird nach einer Stunde abgesaugt und getrocknet. Ausb. 1,3 g. Aus Dioxan farblose Nadeln, Schmp. ab 230° u. Zers.



4. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methylcumarin (IV)

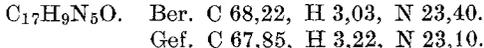
1 g Imin III wird mit 30 ml verd. HCl 30 Min. am Wasserbad erhitzt; die ausgefallenen Kristalle saugt man ab und nimmt mit NaHCO_3 -Lösung auf. Nach dem Absaugen und Trocknen werden 0,7 g erhalten. Plättchen aus α -Bromnaphthalin vom Schmp. 293°.



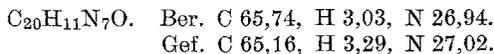
5. 2H-Malonitril-3-(1'-amino-2',2'-dicyan)-äthen-4-methyl-1-benzopyran (V)

5 ml o-Hydroxyacetophenon werden mit 2,6 g Malonsäuredinitril in 10 ml Äthanol mit 4 Tropfen Piperidin 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf ca. 40° werden die ausgefallenen Rhomben abgesaugt und aus Dimethylformamid (DMF) umkristallisiert.

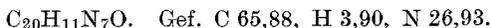
Das stark gekühlte alkohol. Filtrat liefert noch 0,5 g an Iminoverbindung III.

6. Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$ (VI)

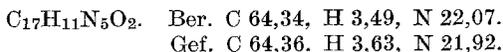
a) Aus der DMF-Mutterlauge von der Darstellung von V wird durch Wasserzusatz 0,2 g VI ausgefällt. Kurze Nadeln aus Nitrobenzol oder aus DMF—Wasser vom Schmp. über 330°.



b) 0,5 g der Iminoverbindung III werden mit 1 g Malonsäurenitril in 5 ml Äthanol mit 3 Tropfen Piperidin 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Unter NH_3 -Entwicklung löst sich das Reaktionsgemisch zuerst auf, dann beginnt erneut ein Niederschlag auszufallen, der heiß abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Ausb.: 0,25 g. Aus Nitrobenzol feine Nadeln, Schmp. über 330°.

7. Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (IX)

0,9 g des Cumarins IV werden mit 0,7 g Malonsäuredinitril und 5 ml 10proz. NaOH 5 Min. zum schwachen Sieden erhitzt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Anreiben mit Essigsäure verbleiben 0,2 g farblose Nadeln vom Schmp. über 350° nach Umkristallisation aus Nitrobenzol.



8. *3-Cyan-3,4-dihydro-4-[1',3',3'-tricyan-2'-aminopropen-(2)]-cumarin (X)*

0,6 g Dimeres werden mit 0,4 g 3-Cyancumarin und 10 ml NH_3 ($d = 0,9$) 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Ausb.: 0,3 g. Gelbe Nadeln aus *DMF*.

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Ber. N 23,09. Gef. N 23,16.

9. *3-Acetyl-3,4-dihydro-4-[1',3',3'-tricyan-2'-aminopropen-(2)]-cumarin (XI)*

0,7 g 3-Acetylcumarin werden mit 0,7 g Dimerem in 5 ml Äthanol und 0,5 ml Piperidin im offenen Gefäß 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Der Rückstand wird mit Alkohol aufgeköcht und heiß abgesaugt. Ausb.: 0,3 g. Aus viel Nitrobenzol farblose viereckige Plättchen vom Schmp. über 300° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Ber. C 63,74, H 3,77, N 17,50.

Gef. C 64,18, H 3,62, N 18,01.