

GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ¹⁾Synthesen mit Cyanessigsäure, III²⁾

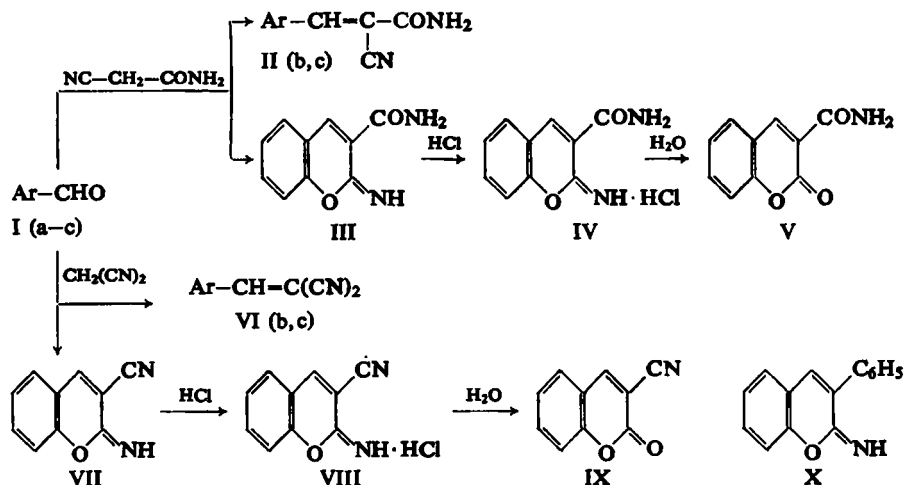
Zur Reaktion von 2-Hydroxy-benzaldehyd mit Cyanacetamid und Malodinitril

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen
und dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Universität von Wisconsin

(Eingegangen am 28. Juli 1961)

Bei den bisher als 2-Hydroxy- α -cyan-zimtsäure-amid und -nitril formulierten Verbindungen handelt es sich um das Amid und Nitril der Cumarinimid-carbonsäure-(3).

R. H. CURTIS, J. N. E. DAY und L. G. KIMMINS³⁾ kondensierten aromatische Aldehyde (I) mit Cyanacetamid unter Basenkatalyse zu α -Cyan-zimtsäureamiden (II). Aus 2-Hydroxy-benzaldehyd (Ia) und Cyanacetamid erhielten sie eine Verbindung $C_{10}H_8N_2O_2$ (III), die sie als 2-Hydroxy- α -cyan-zimtsäureamid (IIa) formulierten. III verhält sich chemisch jedoch anders als z. B. 4-Methoxy- (IIb) und 3-Methoxy-4-hydroxy- α -cyan-zimtsäureamid (IIc). Während es sich bei IIb, c um Neutralkörper handelt, die selbst gegen konz. Salzsäure bei 80° stabil sind, löst sich III bereits in

a: Ar = 2-HO-C₆H₄- ; b: Ar = 4-CH₃O-C₆H₄- ; c: Ar = 3-CH₃O(4-HO)-C₆H₃-

verdünnter, kalter Salzsäure; aus der Lösung scheidet sich allmählich Cumarin-carbonsäure-(3)-amid (V) ab. Beim Arbeiten im wasserfreien Medium läßt sich ein Hydrochlorid (IV) isolieren, das mit Wasser ebenfalls bald V gibt. Das IR-Spektrum von III zeigt weder die Nitrilbande, die IIb, c deutlich aufweisen (4.55 μ), noch die im Falle von IIc bei 2.85 μ liegende, von der NH-Schwingung einwandfrei getrennte

1) Anschrift: Department of Chemistry, The University of Wisconsin, Madison/Wis./USA.

2) II. Mittell.: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 95, 195 [1962].

3) J. chem. Soc. [London] 123, 3131 [1923].

OH-Bande. Die der Amidgruppe zuzuordnenden Banden sind bei IIb (N—H 2,9 μ , C=O 5,9 μ) und IIc (N—H 2,95 μ , C=O 5,95 μ) scharf, zeigen bei III (2,95 μ und 5,9 μ) jedoch Schultern im langwelligen Ast (3,0 μ und 6,0 μ). R. KUHN und D. WEISER⁴⁾ fanden im 3-Phenyl-cumarinimid (X) die NH-Schwingung bei 3,05 μ , die C=N-Schwingung bei 6,05 μ ; in Übereinstimmung damit ergibt sich für III die allen Befunden gerecht werdende Formel des Cumarinimid-carbonsäure-(3)-amids.

Die Kondensation aromatischer Aldehyde (I) mit Malodinitril führt gewöhnlich glatt zu den Dinitrilen VI⁵⁻¹⁰⁾. Ia zeigt auch hier ein komplizierteres Verhalten. Seine Reaktion mit Malodinitril führte in Eisessig nicht zu definierten Produkten⁵⁾. F. W. HINRICHSSEN und O. LOHSE⁶⁾ erhielten bei der basenkatalysierten Kondensation von Ia mit Malodinitril in Äthanol Kristalle vom Schmp. 183—184°, für die sie (ohne Analyse) die Formel VIa angaben. W. BAKER und C. S. HOWES¹¹⁾ isolierten unter ähnlichen Bedingungen eine schleimhautreizende Verbindung C₁₀H₆N₂O (VII), die erst mit wäßriger Salzsäure in ein Produkt vom Schmp. 184—185° übergang, nämlich 3-Cyan-cumarin (IX). Die Autoren gaben für VII die Formel VIa an¹²⁾. VIa soll unter dem Einfluß der Salzsäure zu VIII cyclisieren, das durch Hydrolyse IX ergibt¹¹⁾. Das IR-Spektrum zeigt jedoch (besonders im Vergleich zu VIb, c), daß der Ring bereits in VII geschlossen ist: VIb, c: 4,5 μ stark (2 CN), VII: 4,5 μ schwach (1 CN); VIc: 2,85 μ stark (OH, fehlt in VII); VII: 3,0 μ und (stark) 6,05 μ (NH und C=N, fehlen in VIb, c). Bei VII handelt es sich daher nicht um VIa, sondern um 3-Cyan-cumarinimid.

Eine Überprüfung der Konstitution weiterer Kondensationsprodukte von 2-Hydroxy-benzaldehyden mit Cyanessigsäure und ihren Derivaten^{9, 11, 13-17)} erscheint danach am Platze.

4) Liebigs Ann. Chem. 600, 144 [1956].

5) L. HÖRNER und K. KLÜPFEL, Liebigs Ann. Chem. 591, 69 [1955].

6) Liebigs Ann. Chem. 336, 337 [1904].

7) B. B. CORSON und R. W. STOUGHTON, J. Amer. chem. Soc. 50, 2825 [1928].

8) H. G. STURZ und C. R. NOLLER, J. Amer. chem. Soc. 71, 2949 [1949].

9) E. M. GAL, FUNG-HAAN FUNG und D. M. GREENBERG, Cancer Res. 12, 565 [1952].

10) D. LAUERER, M. COENEN, M. PESTEMER und G. SCHEIBE, Z. physik. Chem. [N. F.] 10, 236 [1957].

11) J. chem. Soc. [London] 1953, 119.

12) Ebenso — ohne nähere Angaben — E. M. GAL und Mitarbb.⁹⁾

13) CHEM. FABRIK HAARMANN und REIMER, Dtsch. Reichs-Pat. 189252, C. 1908 I, 74; W. BAKER und A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] 127, 560 [1925]; P. PAPINI, S. CHECCHI und M. RIDI, Gazz. chim. ital. 84, 769 [1954].

14) W. BAKER und C. B. COLLIS, J. chem. Soc. [London] 1949, S 12; A. ROBERTSON und T. S. SUBRAMANIAM, ebenda 1937, 286; P. H. PLAISTED, Contr. Boyce Thompson Inst. 18, 231 [1954—57].

15) M. J. ASTLE und W. C. GERGEL, J. org. Chemistry 21, 493 [1956]; A. SCHLESINGER, N. WEINER und S. M. GORDON, Amer. Pat. 2 683 720, C. A. 49, 10 378 [1955]; N. J. KARTINOS, J. B. NORMINGTON und W. W. WILLIAMS, Amer. Pat. 2 789 125, C. A. 51, 13 409 [1957].

16) C. H. CLARKE und F. FRANCIS, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 273 [1911]; W. BAKER und A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] 125, 2333 [1924]; C. Y. HOPKINS, M. CHISHOLM und R. MICHAEL, Canad. J. Res. 23B, 84 [1945]; E. CINGOLANI, Gazz. chim. ital. 84, 843 [1954].

17) Diejenigen Reaktionen, in denen sich die Produkte wie 2-Hydroxy- α -cyan-zimtsäure-Derivate verhielten^{11, 16)}, wurden im basischen Medium durchgeführt und sind daher nicht beweiskräftig; vgl. R. ROGER und D. G. NEILSON, Chem. Reviews 61, 179 [1961] und die dort angegebene Originalliteratur.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Kofler-Block mit einem korrigierten Thermometer bestimmt¹⁸⁾ und sind daher in den meisten Fällen höher als die Literaturwerte.

1. *4-Methoxy- α -cyan-zimtsäureamid (IIb)*³⁾: Aus der zunächst klaren Mischung von 2.70 g (19.9 mMol) *4-Methoxy-benzaldehyd (Ib)* in 10 ccm Methanol, 3.00 g (35.7 mMol) *Cyanacetamid*¹⁹⁾ in 15 ccm Wasser und 0.2 ccm Piperidin schieden sich nach einigen Min. Kristalle ab: 3.00 g (75% d. Th.) farblose Nadeln: *IIb*, Schmp. 212–213.5° (Subl.) (aus Äthanol) (Lit.³⁾: Schmp. 207°). Die Lösung in Tetrahydrofuran blieb bei Zugabe von konz. wäbr. Salzsäure klar; Eindampfen auf dem Wasserbad ergab schmelzpunktreines Ausgangsmaterial. IR-Spektrum in Nujol-Paste.

2. *3-Methoxy-4-hydroxy- α -cyan-zimtsäureamid (IIc)*³⁾: Aus der Mischung von 3.00 g (19.8 mMol) *3-Methoxy-4-hydroxy-benzaldehyd (Ic)* in 10 ccm Methanol, 3.00 g (35.7 mMol) *Cyanacetamid*¹⁹⁾ in 15 ccm Wasser und 0.2 ccm Piperidin schieden sich innerhalb von 2 Tagen Kristalle ab: 3.45 g (80% d. Th.) rotorange Nadeln: *IIc*, Schmp. 216–217° (Subl.) (aus Äthanol) (Lit.³⁾: Schmp. 209°). Eine analog *IIb* mit Salzsäure behandelte Probe blieb unverändert. IR-Spektrum in Nujol-Paste.

3. *Cumarinimid-carbonsäure-(3)-amid (III)*: Aus der klaren Mischung von 1.65 g (13.5 mMol) *2-Hydroxy-benzaldehyd* in 100 ccm Methanol, 1.65 g (19.6 mMol) *Cyanacetamid*¹⁹⁾ in 15 ccm Wasser und 0.2 ccm Piperidin schieden sich in 3 Tagen fast farblose Kristalle ab; eine weitere Portion kristallisierte nach Einengen i. Vak. aus. Die Gesamtmenge wurde in siedendem Chloroform gelöst, die Lösung von 77 mg Ungelöstem (bis 300° nicht schmelzbar) abfiltriert und eingedampft: Rückstand 1.48 g (58% d. Th.) *III*; aus Benzol farblose Kristalle, die sich auf dem auf 180° vorgeheizten Block langsam zersetzten. Bei 190° erfolgte die Zersetzung (wie bei 180° unter Aufschmelzen) schneller (Lit.³⁾: Schmp. 191° (Zers.)). IR-Spektrum in Nujol-Paste. *III* war in verd. Salzsäure glatt löslich, aus der Lösung kristallisierten in 2 Tagen lange farblose Nadeln aus: *Cumarin-carbonsäure-(3)-amid (V)*, Schmp. (vorgeheizter Block) 280–282°, Misch-Schmp. mit einem nach E. MERCK²⁰⁾ hergestellten Vergleichspräparat vom Schmp. 279–282°: 279–282°. Dieselbe Probe schmolz beim langsamen Anheizen bei 273–274° (Lit.²⁰⁾: 268–269°). Die IR-Spektren beider Präparate (in Nujol-Paste) waren identisch. — Trockener Chlorwasserstoff fällte aus der Lösung von 101 mg *III* in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran 106 mg farbloses *IV* (88% d. Th.). Dieses begann bei 150° zu sublimieren und zersetzte sich beim weiteren Anheizen allmählich. Aus seiner wäbr. Lösung schieden sich beim Stehenlassen farblose Nadeln von *V* aus.

4. *[4-Methoxy-benzyliden]-malodinitril (VIb)*⁶⁾: Wenige Min. nach Zugabe von 0.1 ccm Piperidin zur eisgekühlten Lösung von 3.00 g (22.1 mMol) *4-Methoxy-benzaldehyd (Ib)* und 1.50 g (22.7 mMol) *Malodinitril*²¹⁾ in 3 ccm Äthanol begann unter Selbsterwärmung eine Kristallabscheidung: 3.48 g (86% d. Th.) *VIb*, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 117.5–118.5° (aus Äthanol) (Lit.⁷⁾: Schmp. 114.5–115°). Nach Behandlung mit wäbr. Salzsäure in Tetrahydrofuran, wie unter 1. beschrieben, unverändert. IR-Spektrum in CHCl₃-Lösung.

5. *[3-Methoxy-4-hydroxy-benzyliden]-malodinitril (VIc)*: Aus der Lösung von 3.00 g (19.8 mMol) *3-Methoxy-4-hydroxy-benzaldehyd (Ic)*, 1.50 g (22.7 mMol) *Malodinitril*²¹⁾ und

¹⁸⁾ G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 92, 857 [1959].

¹⁹⁾ B. B. CORSON, R. W. SCOTT und C. E. VOSE, Org. Syntheses I, 179, 2. Aufl., John Wiley & Sons, New York 1958.

²⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 172724; C. 1906 II, 724.

²¹⁾ A. R. SURREY, Org. Syntheses III, 535, John Wiley & Sons, New York 1960.

0.1 ccm Piperidin in 10 ccm Äthanol kristallisierten in einigen Stdn. 3.55 g (90% d. Th.) *Vic* aus; aus Benzol undurchsichtige, gelbliche grobe Nadeln vom Schmp. 136.5—139° (Lit. 7): 133.5—134.5°. Behandlung der Lösung in Tetrahydrofuran mit wäbr. Salzsäure und Eindampfen (vgl. 1.) veränderte die Verbindung ebenfalls nicht. IR-Spektrum in CHCl₃-Lösung.

6. *3-Cyan-cumarinimid* (VII)¹¹⁾: Aus der Lösung von 2.43 g (20.0 mMol) *2-Hydroxybenzaldehyd* (Ia), 1.33 g (20.2 mMol) *Malodinitril*²¹⁾ und 2 Tropfen Piperidin in 10 ccm Äthanol schieden sich in einigen Stdn. blaßgelbe Kristalle ab, 2.26 g (66% d. Th.). Die im Rohprodukt enthaltene schleimhautreizende Substanz (VII) war in Ligroin schwer löslich, jedoch ließ sich ein Teil durch Auskochen des Rohprodukts, das sich bei 160° in einigen Min. zersetzte, mit Ligroin und Erkaltenlassen der filtrierten Lösung umkristallisiert erhalten: blaßgelbe Kriställchen, Schmp. 163—165° (Zers.) (Lit.¹¹⁾: Schmp. 167° (Zers.). Aus der Lösung von 111 mg gereinigtem VII in 7 ccm absol. Tetrahydrofuran fällte trockener Chlorwasserstoff 93 mg (69% d. Th.) eines fast farblosen Hydrochlorids (VIII), das sich in Wasser löste unter sofortiger Abscheidung von *3-Cyan-cumarin* (IX), Schmp. 187—190° (Subl.) (aus Äthanol). — Beim Auflösen von 2.36 g rohem VII in 35 ccm Tetrahydrofuran blieben 0.31 g ungelöst. Auf Zusatz von 2.0 ccm konz. wäbr. Salzsäure zum Filtrat fiel ein Hydrochlorid aus, das durch 2.0 ccm Wasser gelöst wurde. Nach 1 stdg. Erhitzen der Mischung unter Rückfluß und Eindampfen i. Vak. wurde der krist. Rückstand (2.67 g) mit Wasser ausgelaugt (Filtrat + KOH: NH₃-Entwicklung), Rückstand 1.71 g (72% d. Th.) *3-Cyan-cumarin* (IX), Schmp. 187—190° (Subl.) (aus Äthanol), Misch-Schmp. mit einem nach V. D. N. SASTRY und T. R. SESHADRI²²⁾ hergestellten Vergleichspräparat vom Schmp. 190° ohne Depression, IR-Spektren identisch (in CHCl₃-Lösung) (Lit.: Schmp. 184—185°¹¹⁾, 185—186°²²⁾).

22) Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 16, 29 [1942].