

Synthesen mit Nitrilen, 5. Mitt.:

Kondensationen von o-Hydroxy-benzaldehyden mit dimerem Malonsäuredinitril

Von

H. Junek

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pregl-Laboratorium der Universität Graz

(Eingegangen am 27. September 1962)

2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd und 2-Hydroxy-5-brom-benzaldehyd reagieren in Gegenwart von Piperidin mit dimerem Malonsäuredinitril nach anschließender Verseifung zu den entsprechend substituierten 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthencumarinen. Der nicht substituierte 2-Hydroxybenzaldehyd addiert nach der Kondensation zum Cumarin ein zweites Mol dimeres Malonsäuredinitril, wobei die Bildung einer weiteren, leicht hydrolysierbaren, cyclischen Imingruppierung angenommen wird.

Dimeres Malonsäuredinitril I von der Struktur eines 2-Amino-1,1,3-tricyan-propens-(1) ist imstande, mit Aldehyden nach Art einer *Knoevenagel*-Kondensation zu reagieren, da in Gegenwart von Basen durch die elektronenanziehende Wirkung der Nitrilgruppe eine Protonenablösung an der Methylengruppe erfolgt und eine nucleophile Addition an ungesättigten Kohlenstoffatomen eintreten kann. *R. A. Carboni*, *D. D. Coffman* und *E. G. Howard*¹ kondensierten auf diese Weise p-Dimethylaminobenzaldehyd mit I zu einem orange gefärbten Benzalderivat der allgemeinen Struktur V (ohne o-ständige Hydroxylgruppe). Genauer untersucht sind bereits die Kondensationsreaktionen des monomeren Malonsäuredinitrils, der Cyanessigsäure und des Cyanacetamids mit aromatischen Aldehyden. Bei Anwendung von o-Hydroxybenzaldehyd folgt der Kondensation zum 2-Hydroxy- α -cyan-zimtsäurederivat dann ein Ringschluß zu einem 3-substituierten Cumarinimid, welches mit verd. Salzsäure leicht zum 3-Cyancumarin, der Cumarin-3-carbonsäure

¹ *R. A. Carboni*, *D. D. Coffman* und *E. G. Howard*, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2838 (1958).

bzw. dem -3-carbonamid verseift werden kann^{2,3,4}. *G. P. Schiemenz*⁵ konnte auf Grund der IR-Spektren dieser Verbindungen den Nachweis erbringen, daß der Ringschluß der Nitrilgruppe mit dem o-ständigen Hydroxyl in Anwesenheit des basischen Katalysators in einem Reaktionsablauf mit der Kondensation erfolgt und es also nicht möglich ist, bei o-Hydroxybenzaldehyden die Zimtsäurederivate zu isolieren.

In Weiterführung der Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von Malonsäuredinitril und dessen Dimerem I⁶, insbesondere in Zusammenhang mit dem Benzopyronringsystem, schien es deshalb von Interesse, das Verhalten von I bei der *Knoevenagel*-Kondensation mit o-Hydroxybenzaldehyden zu prüfen. Im allgemeinen reagieren die letzteren mit I in alkoholischer Lösung mittels Piperidin sehr schnell über die Stufe V in guter Ausbeute zu den gelblich gefärbten Iminoverbindungen VII und VIII. Im Gegensatz zum 3-Cyan-iminocumarin sind sie nicht besonders schleimhautreizend und gehen beim Erwärmen mit verd. Salzsäure schnell in 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-6-bromcumarin (IX) bzw. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-8-methoxy-cumarin (X) über. Die Kondensation mit Salicylaldehyd II nimmt nicht ganz den analogen Verlauf wie mit III und IV. Die anstelle der erwarteten Verbindung VI entstehende Iminoverbindung weist einen hohen Stickstoffgehalt auf, und die Analyse ergibt, daß ein zweites Mol des Dimeren I additiv eingetreten sein muß (XI). Es kann deshalb eine *Michael*-Addition von I an den Benzopyronring in Stellung 4 angenommen werden, wie dies bereits am Cumarin gezeigt wurde⁷, wobei durch Reaktion mit Malonsäuredinitril oder dessen Dimerem 3,4-Dihydrocumarin-4(1',3',3'-tricyan-2'-amino)-propen-(2) entsteht.

Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß der Salicylaldehyd II primär mit 2 Mol des Dimeren I zu einem 2-Hydroxybenzal-bis-(2'-amino-1',3',3'-tricyan-propen-[2]) zusammentritt und hierauf erst der Ringschluß zum Imin XI erfolgt. So ist z. B. bekannt, daß bei der Kondensation von Salicylaldehyd mit Cyanessigester je nach der Reaktionstemperatur entweder 2-Hydroxy-benzal-bis-cyanessigester oder 3-Cyancumarin entsteht^{8,9}.

² *R. H. Curtis, J. N. E. Day und L. G. Kimmins*, J. Chem. Soc. [London] **123**, 3131 (1923).

³ *W. Baker und C. S. Howes*, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 119.

⁴ *F. W. Hinrichsen und O. Lohse*, Ann. Chem. **336**, 337 (1904).

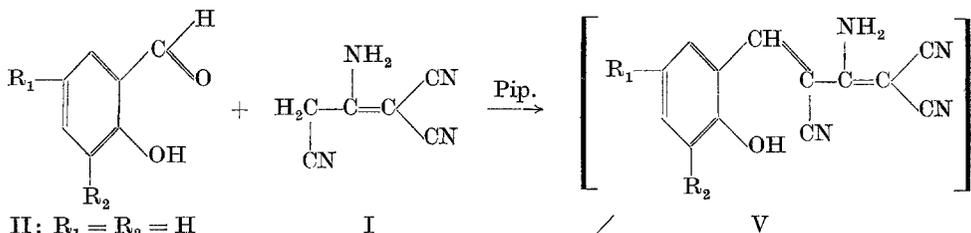
⁵ *G. P. Schiemenz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **95**, 483 (1962).

⁶ *H. Junek*, Mh. Chem. **93**, 44, 684 (1962).

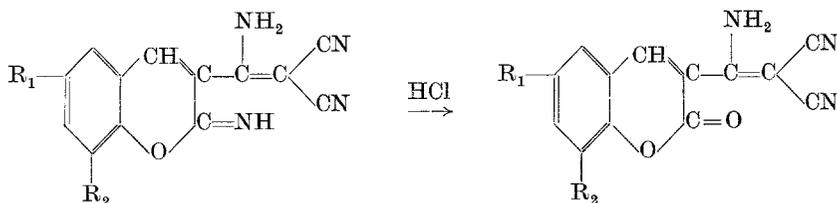
⁷ *H. Junek*, Mh. Chem. **93**, 684 (1962).

⁸ *V. D. N. Sastry und T. R. Seshadri*, Proc. Indian Acad. Sci., A **16**, 29 (1942).

⁹ *E. Knoevenagel und R. Arnot*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 4496 (1904).



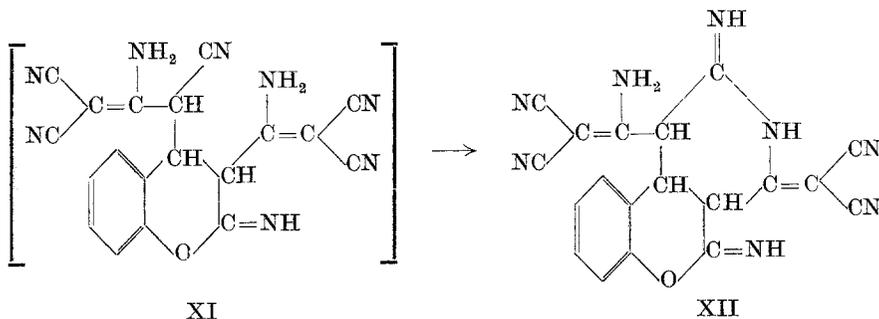
II: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
 III: $\text{R}_1 = \text{Br}, \text{R}_2 = \text{H}$
 IV: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$



VI: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
 VII: $\text{R}_1 = \text{Br}, \text{R}_2 = \text{H}$
 VIII: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$

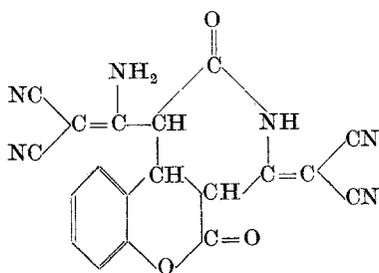
IX: $\text{R}_1 = \text{Br}, \text{R}_2 = \text{H}$
 X: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$

(VI) + I



XI

XII



XIII

Die angenommene Struktur von XI weist nur *eine* Iminogruppe auf, während der Stickstoffgehalt der Verbindung bei der Hydrolyse mit verd. Salzsäure am Wasserbad so weit absinkt, wie es für zwei verseifbare Iminogruppen zu erwarten wäre. Die Bildung von zwei Iminogruppen kann jedoch nur durch einen Ringschluß zu XII geschehen, da z. B. das erwähnte 3,4-Dihydrocumarin-4(1',3',3'-tricyan-2'-amino)-propen-(2) selbst durch Kochen mit Salzsäure nicht angegriffen wird. Für das Endprodukt dieser Reaktionsfolge, ein sehr schwer lösliches, gelblich gefärbtes Produkt, wird deshalb die Formel XIII angenommen. Solche Ringschlüsse zwischen sterisch günstig gelegenen Nitril- und Aminogruppen sind von *St. R. Best* und *J. F. Thorpe*¹⁰ bereits beschrieben worden. Bei der Anlagerung einer $-\text{CH}_2-\text{CN}$ -Gruppe in β -Stellung zur Aminogruppe des dimerisierten Cyanessigesters konnte so von den genannten Autoren die Bildung einer 5-gliedrigen Iminoverbindung beobachtet werden, die ebenfalls leicht hydrolytisch in eine Carbonylgruppe umgewandelt werden kann.

Wird statt mit Piperidin die Kondensation von Malonsäuredinitril oder dem Dimeren I mit Salicylaldehyd in wäßriger, ammoniakalischer oder natronalkalischer Lösung vorgenommen, verläuft die Reaktion in anderer Weise, und es entstehen hochschmelzende Kondensationsprodukte, die noch nicht näher untersucht worden sind.

Experimenteller Teil

1. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-6-brom-iminocumarin (VII)

2 g 5-Brom-salicylaldehyd werden mit 1,25 g dimerem Malonsäuredinitril I in 10 ml Äthanol mit 2 Tropfen Piperidin kurz erhitzt, wobei der Kolbeninhalt sofort kristallin erstarrt. Nach Aufnehmen in Alkohol saugt man ab, kocht die gelblichen Nadeln mit Dioxan aus und nutschts heiß ab. Ausb.: 2,5 g. Zers. über 250°.

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}$. Ber. C 49,55, H 2,33, N 17,78.

Gef. C 49,55, H 2,27, N 17,71.

2. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-6-brom-cumarin (IX)

1,5 g VII werden mit einem Überschuß an verd. HCl 30 Min. auf 100° erhitzt. Aus der anfangs entstandenen Lösung kristallisiert in kurzer Zeit ein gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und mit NaHCO_3 -Lösung angerieben wird. Ausb.: 1 g. Aus Nitrobenzol gelbliche Spieße vom Schmp. über 300°.

$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$. Ber. C 49,39, H 1,91, N 13,29.

Gef. C 49,85, H 2,18, N 13,30.

3. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-8-methoxy-iminocumarin (VIII)

0,7 g 3-Methoxy-salicylaldehyd erhitzt man mit 0,6 g Dimerem I in 4 ml Äthanol mit 2 Tropfen Piperidin zwei Min. am Wasserbad. Der erstarrte

¹⁰ *St. R. Best* und *J. F. Thorpe*, *J. Chem. Soc. [London]* **95**, 1506 (1909).

Kolbeninhalt wird mit Alkohol angerieben und abgesaugt. Ausb.: 1 g. Zur Reinigung kocht man die Nadeln in Dioxan auf und saugt heiß ab. Zers. über 260°.

$C_{14}H_{10}N_4O_2$. Ber. C 63,15, H 3,78, N 21,04.
Gef. C 63,36, H 3,85, N 21,19.

4. 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)-äthen-8-methoxy-cumarin (X)

0,8 g VIII löst man in 50 ml verd. HCl und erhitzt 30 Min. am Wasserbad. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit $NaHCO_3$ -Lösung angerieben. Ausb.: 0,5. Aus Nitrobenzol gelbliche Spieße vom Schmp. 285°.

$C_{14}H_9N_3O_3$. Ber. C 62,92, H 3,39, N 15,72.
Gef. C 63,23, H 3,29, N 15,89.

5. Iminoverbindung XII

1,25 ml Salicylaldehyd werden mit 1,25 g Dimerem I in 5 ml Äthanol durch Erhitzen gelöst und auf Zusatz von 2 Tropfen Piperidin 5 Min. zum Sieden erhitzt. Den Kolbeninhalt nimmt man mit Äthanol auf und saugt ab. Ausb.: 1,2 g. Reinigung durch Aufkochen mit Alkohol. Zers. über 260°.

$C_{19}H_{12}N_8O$. Ber. C 61,95, H 3,28, N 30,42.
Gef. C 61,42, H 3,52, N 29,43.

6. Hydrolyse von XII

0,5 g Iminoverbindung XII löst man in 25 ml verd. HCl und erhitzt 30 Min. am Wasserbad. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und mit $NaHCO_3$ -Lösung angerieben. Ausb.: 0,35 g (XIII). Aus Dimethylformamid—Wasser gelbliche Spieße vom Schmp. über 290° u. Zers.

$C_{19}H_{10}N_6O_3$. Ber. C 61,62, H 2,72, N 22,69.
Gef. C 61,53, H 2,65, N 22,54.