

Synthesen mit Nitrilen, 10. Mitt.:

Addition von Tetracyanäthylen an 4-Hydroxycumarine

Von

H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 29. Juni 1965)

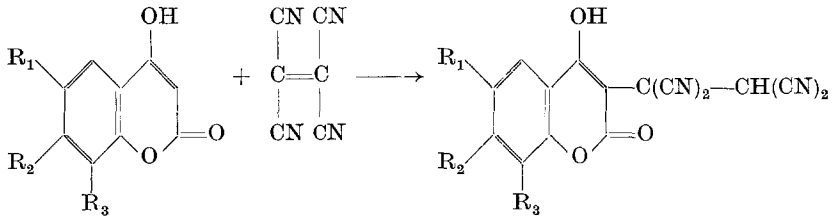
4-Hydroxycumarine addieren in 3-Stellung leicht Tetracyan-
äthylen unter Bildung der 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-4-
hydroxycumarine VII—XII. Ebenso reagieren 4-Hydroxy-
carbostyryl und 4-Hydroxy-2,5-diketo-(2*H*,5*H*-pyrano-[3,2-*c*] [1]-
benzopyran) zu XIII und XIV. Die entstehenden Produkte sind
sehr hydrolyseempfindlich, und aus VII wird unter partieller
Verseifung das Furobenzopyran XV gebildet.

4-Hydroxycumarins add tetracyanoethylene in position 3
forming the 3-(1',1',2',2'-tetracyano)ethane-4-hydroxycumarins
VII—XII. 4-Hydroxycarbostyryl and 4-hydroxy-2,5-diketo-
(2*H*,5*H*-pyrano-[3,2-*c*] [1]benzopyran) react in the same way to
XIII and XIV. These products are very easily hydrolyzed, the
furobenzopyran XV is obtained from VII.

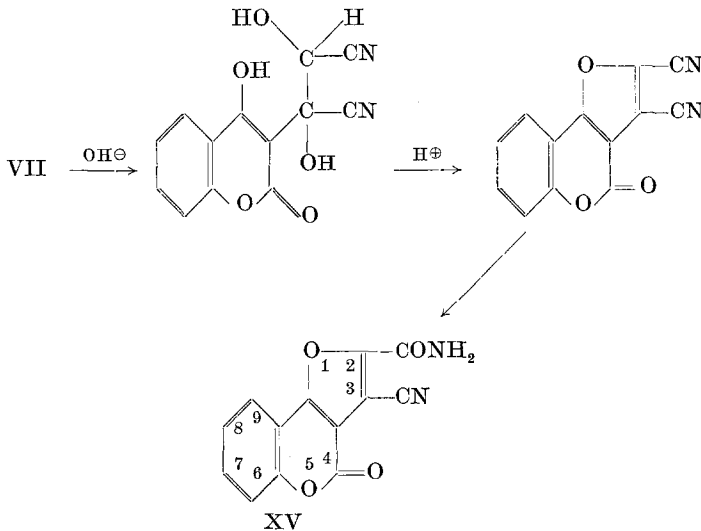
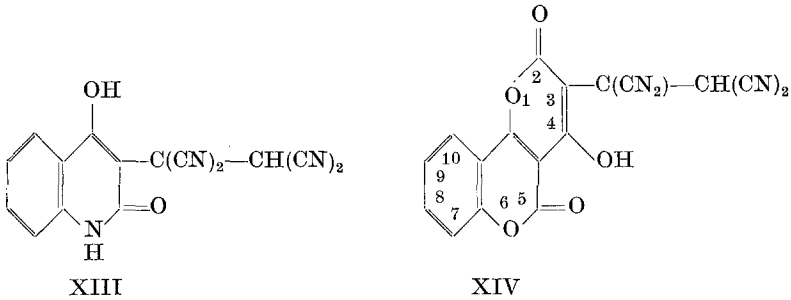
Zur Herstellung von 3-substituierten 4-Hydroxycumarinen ist die
Addition von vinylogenen Carbonylverbindungen ein sehr gebräuchliches
Verfahren. Auch α , β -ungesättigte Nitrile sind im Sinne von heteroanalogen
Carbonylen dazu geeignet, wie *Wiener*, *Schroeder* und *Link*¹ durch die
Addition von Benzalinalodinitril zeigen konnten. Wie im folgenden
beschrieben wird, reagiert Tetracyanäthylen (*TCÄ*) besonders leicht mit
in 3-Stellung nicht substituierten 4-Hydroxycumarinen. Die Reaktion
tritt in alkoholischer Lösung praktisch bereits bei Zimmertemperatur
ohne Katalysatorzusatz ein. So entstehen aus den in verschiedener Weise
kernsubstituierten Cumarinen I bis VI die entsprechenden 3-(1',1',2',2'-
Tetracyan)äthan-4-hydroxycumarine VII bis XII. Die Ausbeuten be-

¹ *C. Wiener*, *C. H. Schroeder* und *K. P. Link*, U.S. Pat. 3 097 213 (1962),
Chem. Abstr. 59, 13952 (1963).

tragen bis zu 80% d. Th. In ähnlicher Weise gelingt es auch, das analog gebaute 4-Hydroxycarbostyril² und das 4-Hydroxy-2,5-diketo-(2*H*,5*H*-



I	R ₁ = R ₂ =	R ₃ = H,	VII
II	R ₁ = CH ₃ ,	R ₂ = R ₃ = H,	VIII
III	R ₂ = CH ₃ ,	R ₁ = R ₃ = H,	IX
IV	R ₃ = CH ₃ ,	R ₁ = R ₂ = H,	X
V	R ₁ = Br,	R ₂ = R ₃ = H,	XI
VI	R ₁ = C ₆ H ₅ ,	R ₂ = R ₃ = H,	XII

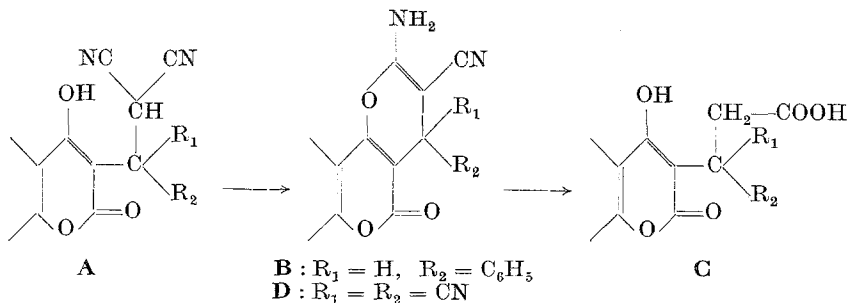


² E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 87, 503 (1956).

pyrano-[3,2-c][1]benzopyran)³ zur Umsetzung zu bringen (XIII und XIV). In den beiden letzteren Fällen arbeitet man jedoch vorteilhaft in Eisessig. Die erhaltenen Produkte schmelzen unter Zersetzung und färben sich meist schon beim Umkristallisieren dunkel.

3-substituierte 4-Hydroxycumarine, wie 3-Äthyl-4-hydroxycumarin oder 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycumarin, reagieren nicht mit *TCÄ*, auch das Schwefelanalogen, das 1-Thia-4-hydroxycumarin⁴, konnte nicht zur Umsetzung gebracht werden. Die freie Hydroxylgruppe in 4-Stellung ist für den positiven Verlauf der Reaktion erforderlich. Während 4-Acetoxy-cumarin in geringer Ausbeute unter Abspaltung des Säurerestes ebenfalls VII ergibt, kann eine Addition von *TCÄ* an Cumarin unter diesen Versuchsbedingungen nicht erzwungen werden. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Additionsreaktionen des *TCÄ* an einfache Ketone, wie sie von *Middleton*, *Heckert*, *Little* und *Krespan*⁵ durchgeführt worden sind, wobei jedoch eine gegenüber dem 4-Hydroxycumarin stark herabgesetzte Reaktionsfähigkeit zu beobachten ist und ohne spezielle Katalysatoren (BF_3 oder molekulares Silber) praktisch nicht gearbeitet werden kann. Die 3-Stelle im 4-Hydroxycumarin kann also als besonders aktivierte α -Position eines enolisierten Ketons aufgefaßt werden.

Im Prinzip könnte der Addition des *TCÄ* auch eine Ringschlußreaktion folgen, wie von *Wiener*¹ für die Reaktion des Benzalalodinitrils mit Hydroxycumarin in Pyridin angenommen wird, wobei über das Additionsprodukt **A** das α -Aminopyranderivat **B** entstehen müßte.



In der zitierten Literaturstelle sind keine Strukturbeweise für **B** angegeben, außerdem kann zwanglos auch die isomere Formel **A** angenommen werden, da durch saure Verseifung zu einer Dicarbonsäure und anschließende Decarboxylierung die Bildung des Endproduktes **C** einfacher als durch nachträgliche Öffnung des α -Aminopyranringes erklärbar wäre.

³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

⁴ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955). S. auch *E. Ziegler*, *R. Wolf* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **96**, 418 (1965).

⁵ *W. J. Middleton*, *R. E. Heckert*, *E. L. Little* und *C. G. Krespan*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2783 (1958).

Für das Umsetzungsprodukt mit *TCÄ* käme dann die Struktur **D** in Betracht. Daß man die Verbindungen VII bis XIV aber als reine Additionsprodukte des *TCÄ* betrachten muß, zeigt einerseits das analoge Verhalten von Ketonen⁵, andererseits Abbauprobieren, über die nachstehend berichtet werden wird, sowie das IR-Spektrum von VII. Dieses weist unter anderem stark aufgespaltene Hydroxylbanden bei 3440 bis 3205 cm^{-1} — wie sie für 4-Hydroxycumarine meist gefunden werden⁶ — auf, nur ist bei letzteren eine Verschiebung durch H-Brückenbildung gegeben. Bei 1380 cm^{-1} findet sich die starke Bande der OH-Deformationsschwingung⁷, die C—H-Streckschwingung bei 2930 und 2855 cm^{-1} , ferner CN bei 2225 cm^{-1} und CO (Lacton) bei 1730 cm^{-1} .

Während VII durch saure Hydrolyse nur wenig angegriffen wird, erweist es sich gegenüber wäßrigen Alkalien als sehr empfindlich und wird bereits bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten verändert. Hier ist ein Reaktionsverlauf anzunehmen, wie er von *Middleton*⁸ für die Hydrolyse des *TCÄ* angegeben wird: nach Abspaltung von CN^- und Ersatz durch OH^- entsteht eine unbeständige Hydroxy-Verbindung, deren Stabilisierung durch Bildung eines 2-Carbonsäureamid-3-cyan-4-keto-(4*H*-furo[3,2-*c*] [1]benzopyrans) XV erfolgt, welches nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure erhalten wird.

Beispiele für ähnliche Ringschlüsse finden sich in der Literatur; hauptsächlich handelt es sich dabei um Kondensationen von geeignet substituierten Bis-4-hydroxycumarinylderivaten, wie z. B. um das 1,1-Bis-4-hydroxycumarinyl-3-propanon, welches in der Enolform mit H_2SO_4 zu einem 2-Methyl-3-(hydroxycumarin)-furobenzopyran kondensiert⁹.

Konz. Alkalien jedoch bauen VII bei höheren Temperaturen bis zur Salicylsäure ab. Längere Einwirkung von siedendem Äthanol verändert das Additionsprodukt nicht, wie *Dickinson*¹⁰ für die Ketonaddukte des *TCÄ* angibt, wobei unter vorübergehender Anlagerung von Äthanol ein Ringschluß zu einem Pyridon erfolgt.

Die Verbindung VII wurde auch auf ihre eventuelle blutgerinnungshemmende Wirkung *in vivo* am Kaninchen getestet, ist jedoch im Sinne der Antikoagulantien vom Wirkungstyp der Cumarine völlig inaktiv¹¹. Dies könnte einerseits auf ihre leichte Zersetzlichkeit im wäßrigen Medium,

⁶ Siehe Sadtler Standard Spectra.

⁷ *D. M. W. Anderson, L. S. Bellamy und R. L. Williams, Spectrochim. Acta* [London] **12**, 233 (1958).

⁸ *W. J. Middleton, E. L. Little, D. D. Coffman und V. A. Engelhardt, J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2795 (1958).

⁹ *K. Fučík und L. Lábler, Chem. Listy* **45**, 496 (1951).

¹⁰ *C. L. Dickinson, J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 4367 (1960).

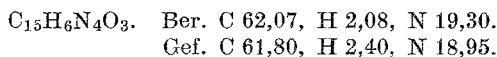
¹¹ Die Wirkungsprüfung erfolgte in den Laboratorien der J. R. Geigy AG, Basel, wofür an dieser Stelle herzlichst gedankt sei.

andererseits aber auf die starke Polarität der Nitrilgruppen zurückzuführen sein, während die raumerfüllende Größe des Substituenten in Stelle 3, wie sie *van Zanten* und *Nauta*¹² in bezug auf die Wirkung postulieren, gegeben wäre.

Experimenteller Teil

1. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-4-hydroxycumarin (VII)

0,5 g 4-Hydroxycumarin und 0,5 g Tetracyanäthylen (*TCÄ*) werden in 10 ml Äthanol am Wasserbad 1 Min. erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt (Ausb. 0,8 g) und aus Nitrobenzol oder Dimethylformamid (*DMF*)—Wasser umkristallisiert. Blättchen, die sich ab 240° zersetzen.



Da die folgenden Ansätze analog verlaufen, werden sie nur kurz beschrieben.

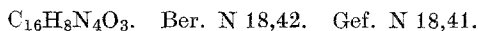
2. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-6-methyl-4-hydroxycumarin (VIII)

0,5 g 6-Methyl-4-hydroxycumarin, 0,5 g *TCÄ*, 20 ml Äthanol. Ausb.: 0,75 g. Aus Nitrobenzol oder *DMF*—H₂O Platten, Zers. ab 260°.



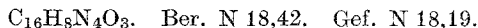
3. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-7-methyl-4-hydroxycumarin (IX)

0,5 g 7-Methyl-4-hydroxycumarin, 0,5 g *TCÄ*, 20 ml Äthanol, Ausb.: 0,7 g. Aus Diäthylketon Nadeln, Zers. ab 250°.



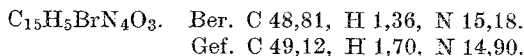
4. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-8-methyl-4-hydroxycumarin (X)

0,5 g 8-Methyl-4-hydroxycumarin, 0,5 g *TCÄ*, 20 ml Äthanol, Ausb.: 0,5 g. Aus *DMF*—H₂O Nadeln; Zers. ab 245°.



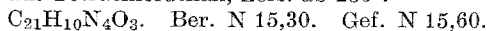
5. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-6-brom-4-hydroxycumarin (XI)

0,3 g 6-Brom-4-hydroxycumarin, 0,4 g *TCÄ*, 10 ml Äthanol, Ausb.: 0,5 g. Platten aus Nitrobenzol, Zers. ab 275°.



6. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-6-phenyl-4-hydroxycumarin (XII)

0,4 g 6-Phenyl-4-hydroxycumarin, 0,5 g *TCÄ*, 15 ml Äthanol, Ausb.: 0,6 g. Plättchen aus Tetrachloräthan, Zers. ab 253°.



¹² *B. van Zanten* und *W. Th. Nauta*, *Arzneim. Forsch.* **14**, 29 (1964).

7. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-4-hydroxycarbostyryl (XIII)

0,4 g 4-Hydroxycarbostyryl werden in 40 ml Eisessig in der Siedehitze gelöst und mit 0,6 g *TCA* versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird von der sich dunkel färbenden Lösung noch heiß abgesaugt. Ausb.: 0,4 g. Zur Reinigung wird mehrmals mit Eisessig ausgekocht. Zers. ab 260°.

$C_{15}H_6N_5O_2$. Ber. N 24,30. Gef. N 24,01.

8. 3-(1',1',2',2'-Tetracyan)äthan-4-hydroxy-2,5-diketo-(2*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*]-[1]-benzopyran) (XIV)

0,4 g 4-Hydroxy-2,5-diketo-(2*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*]-[1]-benzopyran) in 20 ml Eisessig werden mit 0,6 g *TCA* 1 Min. zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird noch heiß abgesaugt. Ausb.: 0,5 g. Aus Nitrobenzol Platten, Zers. ab 248°.

$C_{18}H_6N_4O_5$. Ber. C 60,34, H 1,68, N 15,29.
Gef. C 60,10, H 1,96, N 14,95.

9. Hydrolytischer Abbau von VII zu Salicylsäure bzw. 2-Carbonsäureamid-3-cyan-4-keto-(4*H*-furo[3,2-*c*]-[1]-benzopyran) (XV)

a) 0,5 g VII werden mit 3 g NaOH und 1 ml H₂O 10 Min. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man in H₂O auf, säuert mit HCl an und extrahiert mit Äther. Nach Abdunsten des Äthers wird der Rückstand durch Vakuumsublimation gereinigt. Farblose Nadeln, welche als Salicylsäure identifiziert wurden.

b) Man löst 0,7 g VII in 10 ml 10proz. NaOH und beläßt 15 Min. bei 20°. Hiernach wird mit verd. H₂SO₄ angesäuert; dabei färbt sich die Lösung rot und ein kristalliner Niederschlag beginnt auszufallen (Cyanwasserstoffentwicklung). Ausb.: 0,3 g XV. Aus *DMF* farblose Nadeln vom Schmp. über 350°.

$C_{13}H_4N_2O_4$. Ber. C 61,42, H 2,37, N 11,02.
Gef. C 61,15, H 2,52, N 11,14.