

Zum Problem der Michael-Addition an Cumarin

Von

H. Junek und H. Sterk

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 9. November 1966)

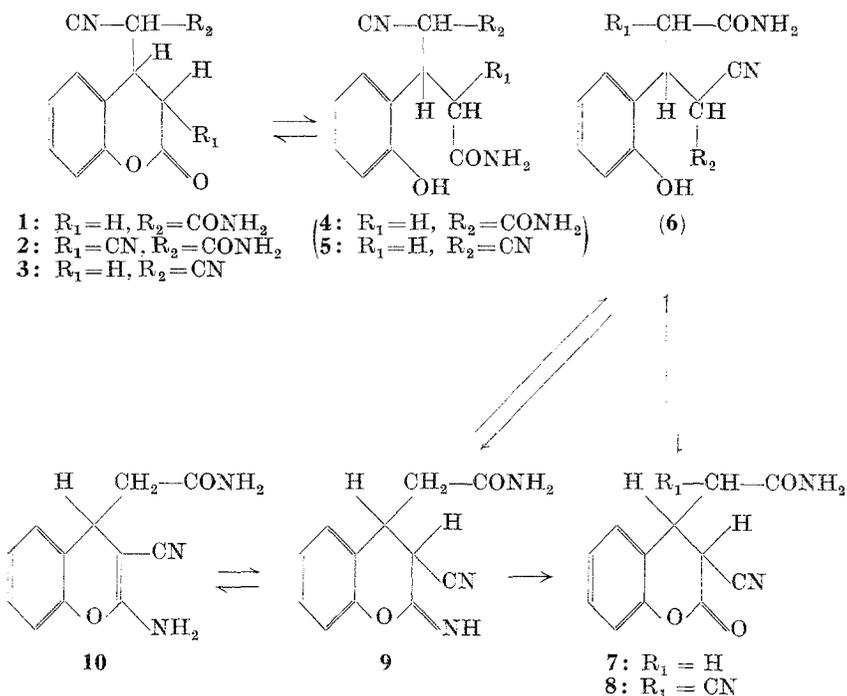
Die *Michael*addition von Cyanacetamid bzw. Malonsäuredinitril an Cumarin wird einer kritischen Betrachtung unterzogen. Die bisher angenommenen Strukturen eines 3,4-Dihydro-4-cyanacetamid-cumarins¹ (**1**) und 3,4-Dihydro-4-cyanoessigsäureamid-cumarins sind mit den UV- und IR-Spektren dieser Verbindungen nicht verträglich. Es wird ein für beide Fälle gültiger Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der zum 3-Cyan-3,4-dihydro-4-acetamid-cumarin (**7**) und 2-Amino-3-cyan-4-acetamid-4*H*-1-benzopyran (**10**) bzw. dessen tautomerer Iminoform (**9**) führt. Beide Strukturen zeigen völlige Übereinstimmung mit den spektralen Daten sowie mit den bekannten Abbaureaktionen.

The structures of 3,4-dihydro-4-cyanoacetamide-coumarin (**1**) and 3,4-dihydro-4-cyanoacetamide-coumarin, obtained by Michael-addition of cyanoacetamide and malononitrile resp. to coumarin are reinvestigated, because there is no agreement with their u.v. and infra-red spectra. A new mechanism is proposed which leads to 3-cyano-3,4-dihydro-4-acetamide-coumarin (**7**) and 2-amino-3-cyano-4-acetamido-4*H*-1-benzopyran (**10**) or its tautomeric imino-form **9** resp.

Das Benzopyranringsystem des Cumarins ist für die Umsetzung mit methylenaktiven Verbindungen im Sinne einer *Michael*addition seit langem als geeignet befunden worden. So beschreibt *Seshadri*¹ schon im Jahre 1928 die Addition von Cyanacetamid in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Piperidin an Cumarin bzw. dessen kernsubstituierte Homologen. Auf Grund bestimmter Hydrolysenprodukte bezeichnet der Autor die erhaltene Verbindung als 3,4-Dihydrocumarin-4-cyanoessigsäureamid (**1**).

¹ T. R. Seshadri, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 166.

Nach *Sastry* und *Seshadri*² reagieren auch 3-Cyancumarine in gleicher Weise zu 2. Von *Junek*³ wurde die Reaktion des monomeren und dimeren Malonitrils mit Cumarin untersucht und dabei festgestellt, daß monomeres Malonitril nur in Gegenwart von wäßrigem Ammoniak ein Addukt bildet, welches der Summenformel nach aus je einem Mol Cumarin, Nitril und Ammoniak besteht. In Analogie zu den erwähnten Arbeiten läßt sich diese Umsetzung als *Michaeladdition* des Malonitrils auffassen, wobei aber Ammoniak an eine der vorhandenen Nitrilgruppen angelagert und die Bildung eines 3,4-Dihydro-4-cyanessigsäureamidins angenommen wird.



Im Verlaufe einer Untersuchung, die sich mit der Lage der Nitril- und CO-Bande im IR-Spektrum von Malonsäurederivaten befaßt, sind nun berechnete Zweifel am einfachen Verlauf der Addition von Cyanacetamid an Cumarin, wie *Seshadri*¹ angenommen hat, aufgetaucht. Im IR-Spektrum von 1 ist besonders die Absorption des Lacton-Carbonyls bei 1715 K auffallend, da *Korte*, *Büchel* und *Göhring*⁴ bei 3,4-Dihydrocumarinen hierfür 1770—1780 K angeben. Außerdem weist das Spektrum, entgegen den

² V. D. N. *Sastry* und T. R. *Seshadri*, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **16**, 29 (1942).

³ H. *Junek*, Mh. Chem. **93**, 684 (1962).

⁴ F. *Korte*, K. H. *Büchel* und Kl. *Göhring*, Angew. Chem. **71**, 523 (1959).

früheren Angaben⁵, keine Nitrilbande auf. Das Fehlen einer Cyanbande kann jedoch nicht als absoluter Gegenbeweis für die Struktur **1** herangezogen werden, da bekannt ist, daß die Nachbarschaft von Sauerstoff im Molekül eine Schwächung der Nitrilextinktion bis auf Null ergeben kann (s. später). Dies ist im vorliegenden Fall wenig wahrscheinlich, da das Spektrum des Cyanacetamids selbst sehr wohl eine sehr intensive Nitrilbande bei 2230 K aufweist und der Einfluß der unmittelbar benachbarten Säureamid-Sauerstofffunktion sicher viel größer ist als der des in Struktur **1** räumlich weiter entfernten Lactonsauerstoffs. Das Malonitril-Ammoniak-Reaktionsprodukt **3** zeigt im IR wohl eine Nitrilbande, es fehlt aber hier vollkommen die CO-Lacton-Schwingung.

Die Darstellung des Cyanacetamid-Adduktes erfolgt nach *Seshadri*¹ durch 6stdg. Erhitzen von Cumarin mit Cyanacetamid in äthanol. Lösung unter Zusatz von Piperidin, nach *Junek*³ durch kurzes Erwärmen in 10proz. NaOH oder in verd. NH₃. Durch diese Basenkatalyse spaltet aber in allen genannten Fällen Cyanacetamid in kürzerer oder längerer Zeit, zumindest teilweise hydrolytisch, NH₃ ab. Es ist bekannt, daß die Initialreaktion bei der Einwirkung von geeigneten Basen auf das Cumarin in einer Öffnung des Pyronrings besteht, umgekehrt aber die Cyclisierung der gebildeten Cumarinsäure auch noch in carbonatalkalischer Lösung möglich ist⁶.

Durch das basische Reaktionsmedium kann gleichzeitig mit der Addition des Cyanacetamids ein Angriff des NH₃ im Sinne einer Ammonolyse an das Lactoncarbonyl angenommen werden, wobei es zur Bildung des Säureamids **4** kommt. Damit ist freie Drehbarkeit um die C—C-Achse zwischen Kern und aliphatischem Rest gegeben, so daß ein Umklappen des letzteren möglich ist (**6**).

Die Carbonsäureamidgruppe des addierten Cyanacetamids kann unter Abgabe von NH₃ Anlaß zu einem Ringschluß geben. Das Endprodukt dieser Reaktionsfolge ist das 3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-essigsäureamid (**7**). Dieser Strukturvorschlag steht in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den spektroskopischen Daten (IR, UV und NMR), über die nachstehend berichtet wird. Diese Struktur steht auch nicht in Widerspruch mit den Abbauversuchen, welche *Seshadri*¹ als Konstitutionsbeweis heranzieht. Es handelt sich dabei durchwegs nur um Hydrolysenprodukte, welche durch partielle Verseifung einer Carbonsäureamidgruppe bzw. eines Nitrils entstanden sind. Da diese Möglichkeiten jedoch genauso auf den Abbau von **7** anzuwenden sind, führen sie zu Produkten, die dieselbe Bruttozusammensetzung aufweisen. Ein weiterer Abbau unter Öffnung des Lactonrings ergibt naturgemäß identische Verbindungen.

Wie bereits erwähnt, ist nach *Sastry* und *Seshadri*² auch 3-Cyancumarin zur Addition von Cyanacetamid befähigt. Überträgt man die besprochene Reaktionsfolge auf diese Umsetzung, so ergibt sich daraus kein Widerspruch. (R₁ = CN im vorstehenden Formelschema). Das Endprodukt **8** ist das von den genannten Autoren² beschriebene 3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-cyanacetamid, wodurch der neue Reaktionsmechanis-

⁵ Sadtler-Kartei Nr. 22 470.

⁶ K. Fries und W. Klostermann, Ann. Chem. **362**, 1 (1908).

mus eine Bestätigung findet. Auch hier kann die Umsetzung besonders schnell in wäßrigem NH_3 durchgeführt werden.

Die Malondinitriladdition erfolgt nach *Junek*³ nur in Gegenwart von wäßrigem Ammoniak, während in Piperidin—Äthanol keine Umsetzung eintritt. Auch hier ergibt die Ringöffnung von **3** eine frei drehbare C—C-Bindung (**5**). Die Cyclisierung muß nun zwischen einer Nitrilgruppe und dem phenolischen Hydroxyl eintreten ($\text{R}_2 = \text{CN}$ in **6**). Dem Endprodukt kommt demnach die Struktur eines 2-Imino-3-cyan-3,4-dihydrocumarin-4-essigsäureamid (**9**), bzw. — in seiner isomeren Form —, die eines 2-Amino-3-cyan-4*H*-1-benzopyrans-4-essigsäure-amids (**10**) zu. Neben der völligen Übereinstimmung der spektroskopischen Daten sprechen auch die Abbaureaktionen für diese Struktur. *Derkosch* und *Specht*⁷ haben ebenfalls gezeigt, daß ein Ringschluß zwischen Hydroxyl- und Nitrilgruppe beim Additionsprodukt von p-Benzochinon und Cyanessigeste erfolgt, wobei ein α -Aminobenzofuran gebildet wird. *Junek*³ gelang es, das als Amidin angesprochene *Michael*addukt durch Behandeln mit Säuren in das Cyanacetamid-derivat **1** überzuführen. Viel einfacher läßt sich jedoch diese Reaktion als Hydrolyse eines Iminocumarins, die bekanntlich leicht vor sich geht, zum Cumarin deuten (**9** \rightarrow **7**).

Tabelle 1

Verbindung	Art der Schwingung			
	OH, NH	CN	CO, C=C,	NH ₂
3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-acetamid (7)	3430		1715, 1670, 1600	
	3310		1590	
	3180			
3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-(cyanacetamid) (8)	3360	2210	1700sh, 1680	
	3150		1620, 1600	
2-Amino-3-cyan-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-essigsäure-amid (10)	3400	2185	1660, 1630, 1610	
	3300		1590, 1560	
	3220			
3-Cyan-4-hydroxycumarin	3500	2240	1720, 1610—1590	
		2210		
3-Cyancumarin	—	2225	1720, 1640, 1600, 1560	
o-Cyanphenol	3260	2235	1600, 1590	

In Tab. 1 sind die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen **7**, **8** und **10** sowie zum Vergleich auch diejenigen des 3-Cyan-4-hydroxycumarins, des 3-Cyancumarins und des o-Cyanphenols angeführt. Wie bereits erwähnt, entspricht die Lage der Carbonylbande in **1** bei 1715 K nicht den von *Korte* und Mitarb.⁴ für das 3,4-Dihydrocumarin gefundenen Werten. Wird aber für die Verbindung **1** die Struktur **7** eines

⁷ *J. Derkosch* und *I. Specht*, *Mh. Chem.* **92**, 542 (1961).

3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-acetamids angenommen, so kann auf Grund der starken Beeinflussung durch die Nitrilgruppe in Stellung 3 ein „downshift“ von 55 K akzeptiert werden. Dieselbe Struktur verlangt auch das UV-Spektrum von **7**. Das 3,4-Dihydrocumarin absorbiert bei 276 nm, während **7** die K-Bande bei 306 nm aufweist. Dieser bathochrome „shift“ kann nur durch einen α -ständigen Substituenten hervorgerufen werden. Als solcher kommt die Nitrilgruppe in **7** in Frage.

Durch eine Substitution in Stellung 4, wie sie in Struktur **1** vorliegt, kann die Verschiebung um 30 nm keinesfalls hervorgerufen werden. (Derselbe Effekt ist auch beim Vergleich von Cumarin [312 nm] mit dem 3-Cyancumarin zu beobachten. Durch das CN in Stellung 3 tritt ein bathochromer „shift“ von 35 nm auf.)

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß im IR-Spektrum von **1** bzw. **7** keine Nitrilbande auftritt. Dies ist auf den Einfluß einer benachbarten Sauerstofffunktion zurückzuführen. Der Effekt des Sauerstoffs auf die Nitrilgruppe scheint sehr komplexer Natur zu sein. *Bellamy*⁸ hat bereits berichtet, daß die Nitrilbande durch die Nähe einer Carbonylgruppe sehr stark geschwächt wird. *Gallo* und *Sensi*⁹ haben festgestellt, daß die Intensität dieser Bande von der Elektronegativität des Kohlenstoffes, der die Nitrilgruppe trägt, abhängig ist. Bei Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung zwischen einer Hydroxyl- und Nitrilgruppe ist jedoch — wie aus den Spektren des o-Cyanphenols, 3-Cyancumarins und des 3-Cyan-4-hydroxy-cumarins hervorgeht — keine Löschung zu beobachten (Tab. 1). In den drei genannten Verbindungen ist die Intensität der Cyanbande sehr stark. Andererseits haben *Allerhand* und *v. Ragué Schleyer*¹⁰ gefunden, daß intramolekulare Brücken zwischen Hydroxyl- und Nitrilgruppen einen Einfluß auf die Nitrilabsorption haben. *Matsui* und *Ishimodo*¹¹ berichten, daß in gesättigten ω -Cyanalkoholen eine Löschung auftritt, wobei hier ebenfalls eine intramolekulare Reaktion als Ursache angegeben wird.

*Kuehne*¹² sowie *Eugster*, *Leichner* und *Jenny*¹³ haben an 1,2-Cyan-cycloalkanonen eine starke gegenseitige Beeinflussung der Carbonyl- und Nitrilfrequenz nachgewiesen, die durch die äquatoriale Lage der Nitrilgruppe gegeben ist.

Faßt man diese Beobachtungen zusammen, so kann angenommen werden, das in der vorliegenden Verbindung **7** das Nichtauftreten der Nitrilbande durch zwei Effekte zustande kommt:

1. Die sterische Anordnung im 3,4-Dihydrocumarinsystem macht eine Wechselwirkung zwischen Carbonyl- und Nitrilgruppe möglich.

⁸ *L. J. Bellamy*, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, S. 266, Methuen, 1958.

⁹ *G. G. Gallo* und *P. Sensi*, *Ann. chim.* **46**, 816 (1956).

¹⁰ *A. Allerhand* und *P. v. Ragué Schleyer*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 866 (1963).

¹¹ *H. Matsui* und *S. Ishimodo*, *Tetrahedr. Lett.* **17**, 1827 (1966).

¹² *M. E. Kuehne*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5400 (1959).

¹³ *C. H. Eugster*, *L. Leichner* und *E. Jenny*, *Helv. Chim. Acta* **46**, 543 (1963).

2. Die Säureamidgruppe in Stellung 4 kann mit dem stark polaren CN ebenfalls in Beziehung treten und so eine zusätzliche Schwächung der Extinktion hervorrufen.

Der Nachweis der Nitrilgruppe in **7** durch das Ramanspektrum ist auf Grund der geringen Löslichkeit der Verbindung nur bedingt verwendbar. Es sind jedoch Anzeichen einer Nitrilbande vorhanden.

Im Gegensatz zu **7** kann im 3-Cyan-3,4-dihydrocumarin-4-(cyanacetamid) (**8**) eine sehr deutliche Nitrilabsorption bei 2210 K gefunden werden. Dies stimmt mit der vorgeschlagenen Struktur überein. Durch den Eintritt der Nitrilgruppe in den aliphatischen Rest in Stellung 4 wird ein substituiertes Cyanacetamid geschaffen, das eine überaus starke Nitrilbande aufweist.

Das zur Unterscheidung zwischen der Amidstruktur und der des 2-Amino-3-cyan-4*H*-1-benzopyran-4-essigsäureamids (**10**) herangezogene IR-Spektrum erhärtet den neuen Strukturvorschlag. *Junek*¹⁴ hat bereits darauf hingewiesen, daß die Nitrilbande im IR-Spektrum mit 2185 K außergewöhnlich tief liegt. Diese Absorption ist nur erklärbar durch eine Enaminonitrilanordnung, welche eine Resonanzstabilisierung ergibt (siehe auch *Baldwin*¹⁵). Aus der isomeren Form von **9** resultiert ein 2-Amino-3-cyanobenzopyranringsystem (**10**), das die angeführte Tautomerie eindeutig aufweist. Des weiteren fehlt jedes Anzeichen einer Carbonylbande. An ihrer Stelle tritt eine Bande bei 1560 K auf (Tab. 1), die der C=N-Doppelbindungsstrettschwingung der tautomeren C=NH-Konfiguration **9** zugeordnet werden kann.

Schließlich bestätigen auch noch die Protonenresonanzspektren von **7** und **10** in zusammenhängender Betrachtung mit den IR-Spektren die vorgeschlagenen Strukturen. In beiden Fällen absorbiert die zur Säureamidgruppe in α -Stellung befindliche CH₂-Gruppe bei $\tau = 6,4$, das Proton in Position 4 bei 5,8 (**7**) bzw. 5,3 (**10**). Das Proton in Stellung 3 weist im Cyanacetamid **7** sein Signal bei $\tau = 5,8$ auf, während es im Malodinitrilprodukt **10** bei 5,9 aufscheint. Das Spektrum spricht also in diesem Fall für das Vorliegen der Iminofom **9**. Da sich die beiden Strukturen **7** und **9** nur durch die Carbonyl- bzw. Iminogruppe unterscheiden, wobei die Carbonylgruppe den stärkeren „downshift“ auf α -ständige Protonen hervorruft, hat diese Zuordnung große Wahrscheinlichkeit. Das Aufspaltungsbild des Kerns in Stellung 4 (**7**) weist auf die große Kopplung mit den Methylenprotonen am Essigsäureamidrest und die kleine axial-äquatoriale Kopplung mit dem Proton in Position 3 hin.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 221 in KBr aufgenommen. Die NMR-Spektren kamen in Trifluoressigsäure auf einem Varian A 60 A zur Vermessung. Das Ramanspektrum verdanken wir Herrn Dipl.-Ing. *F. Höfler* von der Techn. Hochschule Braunschweig.

¹⁴ *H. Junek*, Mh. Chem. **95**, 234 (1964).

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

1. *3-Cyan-3,4-dihydrocoumarin-4-acetamid (1)*

Das mit NH_3 als Katalysator (wie bereits beschrieben³⁾) dargestellte Rohprodukt wird aus Alkohol umkristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgt mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie. Man löst die Substanz in CHCl_3 und eluiert mit demselben Lösungsmittel. Es bilden sich zwei Zonen aus, wobei die mit dem R_f -Wert 0,7 die Hauptmenge des Produktes enthält. Die mit CHCl_3 herausgelöste Substanz weist einen Schmp. von 220° auf.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. N 12,17. Gef. N 12,01.

Die zweite Zone (R_f -Wert 0,3) ergibt nur geringe Substanzmengen und liefert dasselbe IR-Spektrum; sie wurde deshalb nicht näher untersucht.

2. *3-Cyan-3,4-dihydrocoumarin-4-cyanacetamid (12)*

0,8 g 3-Cyancoumarin und 0,8 g Cyanacetamid erhitzt man mit 10 ml wäbr. NH_3 ($d = 0,9$) einige Min. zum Sieden. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dem Absaugen gut mit Wasser ausgewaschen; Ausb. 0,3 g. Leicht gelbliche Rhomben aus *DMF*, Schmp. 270° .

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 61,25, H 3,51, N 16,41.
Gef. C 61,54, H 3,05, N 16,21.