

Synthesen mit Nitrilen, 22. Mitt.:

Cyclisierende Additionsreaktionen von Malonitril an 1,4-Chinone

Von

H. Junek, H. Sterk und Brigitte Hornischer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 17. Juli 1968)

Die Reaktion von Chinizarin mit Malonitril führt zum 2-Amino-5,6,11-trihydroxy-anthraceno[1,2-*b*]furan-3-carbonitril (2). Eine Nachprüfung der bisher als *Michael*-Addition beschriebenen Umsetzung von 1,4-Benzochinonen mit Malonsäurenitril ergibt, daß allgemein ein Ringschluß zu 2-Amino-benzofuranen erfolgt.

The reaction of quinizarine with malonitrile leads to 2-amino-5.6.11-trihydroxy-anthraceno[1.2-*b*]furan-3-carbonitrile (2). A reinvestigation of the so-called *Michael* adducts of 1.4-benzoquinones with malonitrile has shown that 2-amino-benzofurans are formed.

In Weiterführung der Arbeiten über die Kondensationsreaktionen von monomerem und dimerem Malonitril mit 1,2- und 1,3-Diketonen^{1,2,3} schien es aussichtsreich, das Verhalten des Chinizarins gegenüber diesen Reagentien zu prüfen, da im 1,4-Dihydroxy-anthrachinon die Stellung der Hydroxylgruppen zu den Carbonylen formell einem enolisierten 1,3-Diketon entspricht. Bei der Umsetzung mit Malonitril in Äthanol unter Piperidinzusatz wird ein rotbraun gefärbtes Produkt isoliert, dessen

¹ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 1201 (1964).

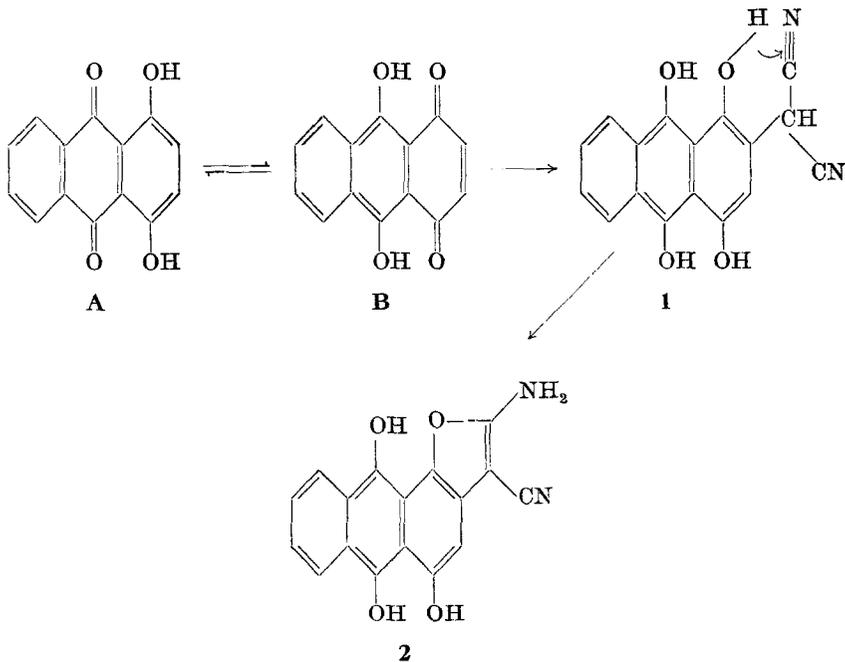
² H. Junek, H. Hamböck und Brigitte Hornischer, Mh. Chem. **98**, 315 (1967).

³ H. Junek, H. Hamböck und H. Sterk, Mh. Chem. **99**, 1028 (1968).

Zusammensetzung jedoch auf eine Addition von einem Mol Nitril an ein Mol Chinon zutrifft, wie die Elementaranalyse und Molgewichtsbestimmung zeigen.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß Chinizarin in einer tautomeren Form vorliegen kann, welche im Gegensatz zu A die Chinongruppierung in Stellung 1—4 aufweist (Form B)⁴, so ist die Möglichkeit einer Adduktbildung mit Malonitril gegeben.

Eine solche Reaktionsweise würde der Bildung der Hydrochinonderivate entsprechen, wie sie bei der Umsetzung von 1,4-Benzochinonen mit den Nitrilen der Malonsäure bereits beschrieben wurde. Erwähnt seien die Arbeiten von *Wood, Colburn, Cox* und *Garland*⁵ sowie von *Jeffrey*⁶. *Junek*⁷ hat diese Addition dem Verhalten der Cyanessigsäure gegenübergestellt. *Derkosch* und *Specht*⁸ konnten aber bereits nachweisen, daß im Falle des Cyanessigsäureäthylesters der Addition an das Chinon eine Cyclisierung zu einem Amino-benzofuran-carbonsäureäthylester folgt (s. auch *Katritzky* und *Derkosch*⁹).



⁴ K. Zahn, Ann. Chem. **462**, 77 (1928).

⁵ J. H. Wood, C. S. Colburn, L. Cox und H. C. Garland, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1540 (1944).

⁶ J. A. D. Jeffrey, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 2153.

⁷ H. Junek, Mh. Chem. **91**, 479 (1960).

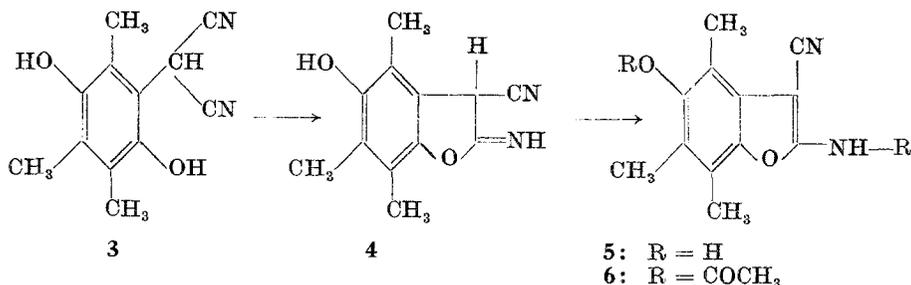
⁸ J. Derkosch und I. Specht, Mh. Chem. **92**, 542 (1961).

⁹ A. R. Katritzky und J. Derkosch, Mh. Chem. **93**, 541 (1962).

Das IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung ist jedoch mit der angegebenen Struktur **1** nicht vereinbar. Es kann daher angenommen werden, daß eine Nitrilgruppe nach der erfolgten *Michael*-Addition mit dem benachbarten Hydroxyl einen Ring zum 2-Amino-5,6,11-trihydroxy-anthraceno[1,2-*b*]furan-3-carbonitril (**2**) schließt.

Für den genannten Mechanismus sprechen auch eine Reihe negativ verlaufener Versuche mit stellungsisomeren Dihydroxy-anthrachinonen. So konnte mit 1,2- und 1,8-Dihydroxy-anthrachinon keine Umsetzung erreicht werden. Auch 1-Hydroxy-, 1-Amino-4-hydroxy-, 1-Amino-4-methoxy-, 1,4-Dimethoxy- und 1,8-Dihydroxy-4,5-dinitro-anthrachinon reagierten nicht in diesem Sinne. Ebenso ist das 2,3-Dimethyl-1,4-dihydroxy-anthrachinon nicht imstande, ein solches Umsetzungsprodukt zu geben. Während Reduktionsversuche keine brauchbaren Ergebnisse zeitigten, wird **2** unter alkalischen Bedingungen relativ leicht angegriffen, wobei unter Abbau des Furanringes wieder Chinizarin erhalten wird und bei gleichzeitiger Zugabe von PbO_2 daneben auch Benzoesäure entsteht.

In Zusammenhang mit der cyclisierenden Addition an Chinizarin ist auch die Frage aktuell, ob die bisher von den genannten Autoren^{5, 6} als *Michael*-Addukte angesehenen Reaktionsprodukte von Malonitril mit einfachen 1,4-Benzochinonen nicht ebenfalls bereits in cyclisierter Form vorliegen. Für Trimethyl-benzochinon, welches infolge der einen freien Kernstelle nur mehr mit *einem* Mol Malonitril reagieren kann, müßte dann zwischen den beiden Strukturen **3** und **5** entschieden werden. Das IR- und NMR-Spektrum erbringen nun eindeutig den Nachweis, daß die Verbindung tatsächlich als 2-Amino-4,6,7-trimethyl-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-carbonitril (**5**) vorliegt, wobei auch das dazu tautomere Imin **4** in Betracht gezogen werden muß (s. dazu *Junek* und *Sterk*¹⁰). Durch Acetylierung von **5** wird ein Diacetat erhalten, welches im IR-Spektrum als O- und N-Acetat erkannt wird.

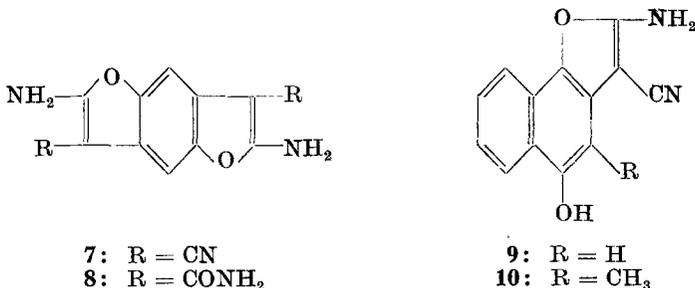


In Analogie zu diesen Befunden müssen nun auch die Strukturen der Umsetzungsprodukte des 1,4-Benzochinons sowie des 1,4-Naphthochinons

¹⁰ *H. Junek* und *H. Sterk*, *Mh. Chem.* **98**, 144 (1967).

korrigiert und diese Verbindungen auf Grund ihrer Spektren als 2,6-Diamino-benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,7-dicarbonitril (7), bzw. 2-Amino-5-hydroxy-naphtho[1,2-*b*]furan-3-carbonitril (9) bezeichnet werden. Dasselbe gilt auch für das 4-Methylderivat 10.

Cyanacetamid ist ebenfalls zu einer solchen cyclisierenden Addition befähigt. Mit *p*-Benzochinon entsteht 3,7-Diamino-benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-2,6-biscarbonsäureamid (8).



Damit ist einerseits für die Reihe der Nitrile der Malonsäure, wie Cyanessigeste, Cyanacetamid und Malonsäuredinitril dasselbe Verhalten gegenüber Chinonen vom Typ des 1,4-Benzochinons festgestellt. Andererseits wird eine Parallele geschaffen zu dem Verlauf der *Michael*-Addition des Malonitrils an Cumarine, bei der es sich ebenfalls um keine einfache Additionsreaktion handelt, wie *Junek* und *Sterk*⁰ festgestellt haben, da über eine intermediäre Öffnung des Lactonringes auch hier eine Cyclisierung zwischen Hydroxyl- und Nitrilgruppe stattfindet.

Diskussion der Spektren

Die IR-Aufnahme des 2-Amino-5,6,11-trihydroxy-anthraceno[1,2-*b*]furan-3-carbonitrils (2) zeigt bei 3430, 3320 und 3200 K die NH₂- bzw. OH-Streckschwingungen, die Bande der Nitrilgruppe tritt bei 2200 K auf. Im Carbonylbereich liegen in KBr Absorptionen bei 1700 und 1670 K; wird die Substanz in gelöstem Zustand vermessen, so verschwindet die erstere, deren Ursprung in der Kristallstruktur zu liegen scheint. Die NH₂-bendingschwingung wird bei 1630 K gefunden.

Die IR-Spektren der Verbindungen 5, 9 und 10 weisen folgende charakteristische Bandenlagen auf: 3400, 3300, 2210, 1670 und 1630 K. Die Banden bei 3400 und 3300 K werden den NH₂- bzw. OH-Schwingungen zugeordnet, die Absorption bei 2210 K entspringt der Nitrilgruppe. Nicht völlig geklärt ist der Ursprung der Bande bei 1670 K. Sie ändert ihre Lage durch Deuterieren der Verbindung nicht und fehlt in Verbindung 7 (3400, 3300, 2210, 1630 K) gänzlich. Es kann angenommen werden, daß sie der aktivierten Doppelbindung zwischen Amino- und Cyangruppe im Furanring entspricht. Die Absorption der NH₂-bend.-Schwingung erscheint bei 1630 K und wird durch Deuterieren nach 1180 K verschoben.

Das Diacetat 6 weist, wie die Bande bei 1750 und 1680 K zeigt, eine Substitution sowohl am N als auch am O auf. Das Umsetzungsprodukt des

1,4-Benzochinons mit Cyanacetamid, **8**, zeigt zusätzlich noch eine Absorption bei 1670 K, welche der Säureamidgruppe entspricht.

Das Protonenresonanzspektrum zeigt bei Verbindung **7** der Struktur entsprechend je einen Peak für zwei olefinische Protonen und für zwei NH₂-Protonen. Das Benzofuran **5** liefert drei Signale, die je drei Protonen enthalten und von den Methylgruppen stammen. Die Aufnahme dieser Verbindung

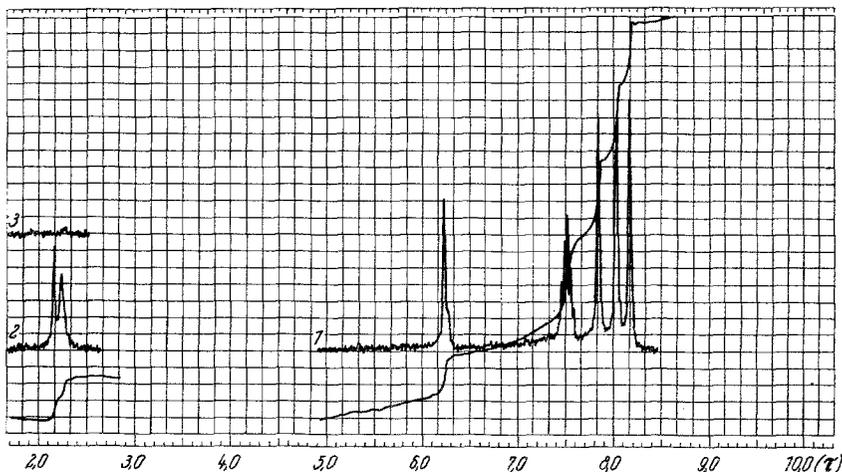


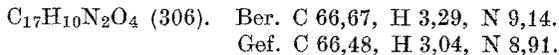
Abb. 1. Protonenresonanzspektrum von **5** in DMSO

bei 100 MHz läßt eine Aufspaltung der NH- bzw. OH-Wasserstoffe erkennen (Abb. 1). Dem scharfen Signal bei 2,8 τ , das von einem einzelnen Wasserstoff herrührt, folgt ein breiter Peak bei 2,9—3,0 τ , der zwei Protonen beinhaltet. Alle drei Protonen sind gegen D₂O austauschbar (S. O. 100 bzw. 300 cps).

Experimenteller Teil

1. 2-Amino-5,6,11-trihydroxy-anthraceno[1,2-b]furan-3-carbonitril (**2**)

2 g Chinizarin löst man in 40 ml Äthanol unter Zugabe von 1,5 g Malonitril und erhitzt mit 1,2 ml Piperidin 90 Min. zum Sieden. Aus der dunkelbraunen Lösung werden nach dem Erkalten 1,7 g bräunlicher Nadeln erhalten, die, aus DMF umkristallisiert, einen Schmp. über 320° (u. Zers.) zeigen.



Dampfdruckosmometrische MG-Bestimmung in DMF: gef. 294.

2. 2-Amino-4,6,7-trimethyl-5-hydroxy-benzo[b]furan-3-carbonitril (**5**)

10 g Trimethyl-p-benzochinon und 9 g Malonitril werden mit 150 ml wäbr. NH₃ ($d = 0,9$) 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag läßt sich nach dem Trocknen aus Nitrobenzol umkristallisieren. Ausb.: 4,5 g. Die Verbindung ist in allen Eigenschaften iden-

tisch mit dem Produkt, welches ohne Zusatz von NH_3 hergestellt worden ist⁷.

3. 2-Acetamino-4,6,7-trimethyl-5-acetoxy-benzo[b]furan-3-carbonitril (6)

2 g 5 erhitzt man in 25 ml Essigsäureanhydrid unter Zugabe von 3 Tropfen Pyridin 30 Min. zum Sieden. Die erkaltete Lösung wird hierauf im Vak. eingeeengt und der Rückstand (0,9 g) aus Nitrobenzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 250° (u. Zers.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 64,00, H 5,34, N 9,34.
Gef. C 63,80, H 5,39, N 9,41.

4. 3,7-Diamino-benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-2,6-biscarbonsäureamid (8)

2 g p-Benzochinon und 4,2 g Cyanacetamid löst man in 30 ml wäßr. NH_3 ($d = 0,9$) in der Siedehitze. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird abgesaugt, Ausb.: 2,4 g. Zur Reinigung wird aus DMF umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 280° (u. Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Ber. C 52,55, H 3,67, N 20,43.
Gef. C 52,47, H 3,60, N 20,05.