

Synthesen mit Nitrilen, 27. Mitt.*:

Die Enamin—Lacton-Umlagerung von Benzopyron-aminoacrylsäureestern

Von

H. Junek und W. Wilfinger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. Februar 1970)

„Dimerer Cyanessigester“ (4) reagiert mit Salicylaldehyd zum β -Amino- α -cyan-3-(2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäureäthylester (3a). Diese Verbindung erleidet durch wäßrige Alkalien eine Aufspaltung des Lactonringes, Hydrolyse und Isomerisierung. Nach Zusatz von Säuren wird schließlich die 2-Cyan-methylen-2H-chromen-3-carbonsäure (6a) erhalten. Die Reaktion wird als Enamin—Lacton-Umlagerung bezeichnet.

Syntheses Starting from Nitriles, XXVII: The Enamine—Lactone Rearrangement of Benzopyrone-aminoacrylates

The dimerization product of ethyl cyanoacetate (4) reacts with salicylic aldehyde to ethyl β -amino- α -cyano-3-(2-oxo-1-benzopyrano)acrylate (3a). Cleavage of the lactone, hydrolysis and isomerization occurs with 3a in aqueous alkaline solution. Acidification yields 2-cyano-methylene-2H-chromene-carboxylic acid (6a). The reaction is called "enamine—lactone-rearrangement".

Zur Untersuchung der Reaktivität der Lacton-Doppelbindung in Cumarinen, welche in 3-Stellung durch einen Elektronenakzeptor substituiert sind, ist von Sastry und Seshadri¹ das 3-Cyancumarin (1a) mit Cyanacetamid und Cyanessigester (2a) umgesetzt worden. Für beide Fälle geben die Autoren den gleichen Reaktionsverlauf, nämlich eine Michaeladdition der CH-aciden Verbindung an die aktivierte Doppelbindung des 3-Cyancumarins in Stellung 4 an.

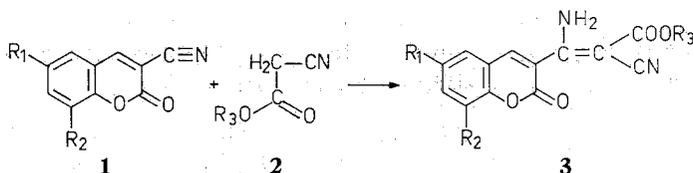
Für die Cyanacetamid-addition ist von Junek und Sterk² die Richtigkeit der vorgeschlagenen Struktur bestätigt worden, wenn auch auf Grund

* Herrn Prof. Dr. R. Tschesche, Universität Bonn, zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ V. D. N. Sastry und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. A 16, 29 (1942).

² H. Junek und H. Sterk, Mh. Chem. 98, 144 (1967).

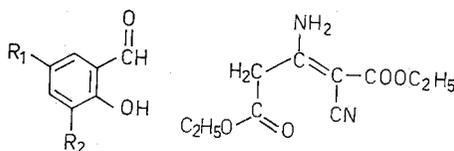
eingehender Untersuchungen ein komplexer Reaktionsverlauf im Sinne einer Automerisierung gefunden wurde. Daß Cyanessigester (**2 a**) entgegen den Angaben von *Sastry* und *Seshadri*¹ sich gegenüber 3-Cyancumarin anders verhält, wurde von *Matsumura*³ aufgezeigt. Er konnte nachweisen, daß Cyanessigester mit der Nitrilgruppe des 3-Cyancumarins eine Additionsreaktion eingeht und so der β -Amino- α -cyan-3-(2-oxo-1-benzopyran)acrylsäureäthylester (**3 a**) gebildet wird.



- 1 a:** R₁=R₂=H
b: R₁=Cl, R₂=H
c: R₁=H, R₂=OCH₃

- 2 a:** R₃=C₂H₅
b: R₃=CH₃

- 3 a:** R₁=R₂=H, R₃=C₂H₅
b: R₁=Cl, R₂=H, R₃=C₂H₅
c: R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=C₂H₅
d: R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=CH₃



- 5 a:** R₁=R₂=H
b: R₁=Cl, R₂=H
c: R₁=H, R₂=OCH₃

Für eine eingehende Untersuchung des chemischen Verhaltens dieser Körperklasse sind von uns vorerst mehrere Vertreter der Benzopyron-acrylsäureester (**3 a—d**) hergestellt worden. Das zur Darstellung von **3 b** benötigte 6-Chlor-3-cyancumarin (**1 b**) kann aus 5-Chlorsalicylaldehyd (**5 b**) und Malonitril über das 6-Chlor-3-cyancumarinimid in 75% Ausbeute erhalten werden⁴. Durch Addition von Cyanessigsäureäthylester an **1 b** gelangt man dann zum Chlorderivat **3 b**. Ähnlich wird aus

³ *S. Matsumura*, Bull. Chem. Soc. Japan **34**, 995 (1961); siehe auch *E. Profft* und *K. Stühmer*, Arch. Pharm. **300**, 1 (1967).

⁴ Angaben über 3-Cyancumarine finden sich bei: *H. Junek*, Mh. Chem. **94**, 192 (1963); *R. H. Curtis*, *J. N. E. Day* und *L. G. Kimmings*, J. Chem. Soc. [London] **123**, 3131 (1923); *W. Baker* und *C. S. Howes*, ibid. **1953**, 119; *F. W. Hinrichsen* und *O. Lohse*, Ann. Chem. **336**, 337 (1904); *G. P. Schiemenz*, Chem. Ber. **95**, 483 (1962).

Cyanessigsäuremethylester (**2b**) und 3-Cyan-8-methoxy-cumarin (**1c**) das Benzopyronderivat **3d** erhalten.

Der Nachteil des geschilderten Verfahrens besteht in der relativ geringen Ausbeute an den entsprechenden Benzopyronacrylsäureestern, die meist nicht über 25% hinausgeht. In diesem Zusammenhang ist deshalb die Verwendung von „dimerem Cyanessigester“ (**4**) zur Synthese solcher Derivate erwähnenswert⁵. **4** ist nicht, wie *Baron et al.*⁶ meinen, α -Cyan- β -imino-glutarsäurediäthylester, sondern muß als 2-Amino-1-cyan-glutaconsäurediäthylester (**4**) angesehen werden.

Dies kommt klar im NMR-Spektrum (in CDCl_3) zum Ausdruck. Die beiden A_3B_2 -Systeme der beiden Äthylestergruppen sind kongruent. So erhält man für die beiden Ester-methylgruppen ein einziges Triplett bei 1,3 ppm, lediglich das gemeinsame Quadruplett der beiden Ester-methylengruppen bei 4,25 ppm zeigt eine leichte Verbreiterung. Das Signal der aciden Methylengruppe erscheint bei 3,65 ppm. Die Integration der beiden breiten Signale bei 7,2 und 9,2 ppm zeigt die Anwesenheit zweier Protonen an, die einer Aminogruppe zugeordnet werden. Die Aufspaltung der normalerweise gleichwertigen Aminoprotonen ist auf eine Behinderung der freien Rotation infolge H-Brückenbildung zurückzuführen. Es läßt sich daraus aber nicht schließen, daß die Estergruppe am ungesättigten C-Atom 1 in *cis*-Stellung zur NH_2 -Gruppe steht, da auch die zweite Carbäthoxygruppe die Möglichkeit einer solchen Annäherung besitzt.

„Dimerer Cyanessigester“ (**4**) reagiert in einer Ausbeute von 91% d. Th. mit Salicylaldehyd (**5a**) zu **3a**. Aus 5-Chlorsalicylaldehyd (**5b**) wird analog **3b** in 76% Ausb. erhalten, und 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (**5c**) liefert **3c** mit 78%. Infolge des eindeutigen Verlaufes dieser Kondensationen und der Identität mit den Produkten, welche aus Cyancumarinen und Cyanessigester entstehen, ist nachgewiesen, daß die Annahme von *Profft* und *Stühmer*³ bezüglich der Additionsreaktion richtig ist.

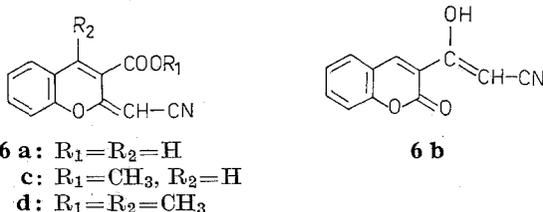
Gegenüber Natronlauge zeigen die dargestellten Benzopyronacrylsäureester **3a—c** ein bemerkenswertes Verhalten. Erhitzt man z. B. **3a** ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$) in 2*n*-NaOH, so geht es nach wenigen Min. unter Orange-färbung in Lösung, aus der mit Mineralsäuren eine gelbrote Verbindung (**6**) erhalten wird; die Elementaranalyse ergibt für **6** als kleinste Einheit die Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3$.

Im IR-Spektrum von **6** ist bei 3000 K eine assoz. OH-Bande festzustellen, die sowohl von einer Carboxylgruppe als auch von einem Enol herrühren könnte. Ferner findet sich bei 2200 K eine Nitrilbande und bei 1700 K die Absorption durch eine C=O Gruppe. Im NMR-Spektrum (in DMSO) kann bei 5,9 ppm das scharfe Signal eines olefinischen Protons

⁵ Eine verbesserte Darstellung wird im experimentellen Teil beschrieben.

⁶ *H. Baron, F. G. P. Remfry und J. F. Thorpe*, *J. Chem. Soc.* [London] **85**, 1736 (1904).

festgestellt werden, ferner ein *ABCD*-System von 4 aromatischen Protonen mit dem Schwerpunkt bei 7,5 ppm sowie ein Proton bei 8,2 ppm.



Aus diesen Angaben läßt sich für das veränderte Produkt die Struktur der 2-Cyan-methylen-2*H*-chromen-3-carbonsäure (**6a**) oder des β -Hydroxy-3-(2-oxo-1-benzopyran)-acrylnitrils (**6b**) ableiten.

Eine Entscheidung zwischen **6a** und **6b** kann auf Grund der spektralen Daten nicht getroffen werden, wohl aber durch entsprechende O- bzw. C-Methylierung. Setzt man das Silbersalz von **6** mit Methyljodid um, so erhält man ein Monomethylierungsprodukt **6c**. Das NMR-Spektrum dieser Verbindung unterscheidet sich von dem des Ausgangsproduktes durch das Auftreten einer Methoxygruppe bei 3,5 ppm, während alle übrigen Protonensignale unverändert liegen. Erhitzt man **6** bis über den Schmelzpunkt, so kann die Bildung von CO_2 nachgewiesen werden, während es nicht möglich ist, das Methylierungsprodukt zu decarboxylieren. Damit kann die Entscheidung zwischen Struktur **6a** und **6b** zugunsten der Chromencarbonsäure **6a** getroffen werden. Durch die Umsetzung mit CH_3J erhält man aus **6a** den 2-Cyan-methin-2*H*-chromen-3-carbonsäuremethylester (**6c**).

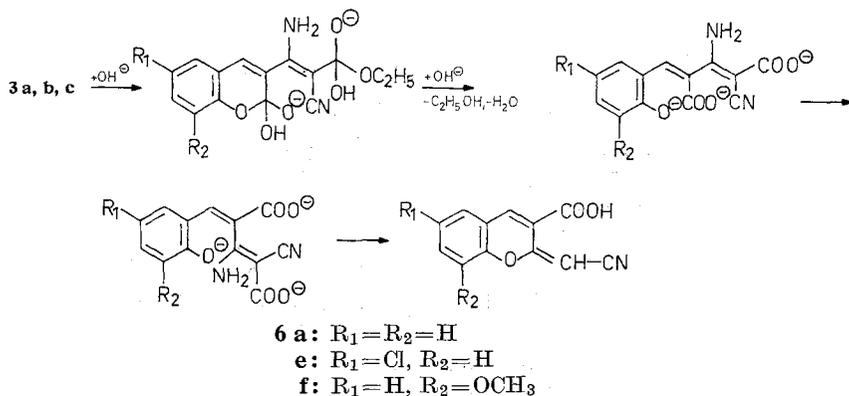
Sehr aufschlußreich verläuft die Reaktion von **6a** mit Diazomethan. Man gelangt zu einem Produkt der Zusammensetzung $C_{14}H_{11}NO_3$ (**6d**), d. h. es sind 2 Methylgruppen in das Molekül eingetreten.

Dies ist auch im NMR-Spektrum von **6d** ersichtlich. Das Signal bei 4,0 ppm wird durch die Protonen eines Methylesters verursacht, daneben ist die Absorption einer zweiten Methylgruppe bei 2,3 ppm zu erkennen. Im Vergleich zum NMR-Spektrum von **6a** ist bei **6d** das Fehlen des Signals bei 8,2 ppm, welches durch das Proton in Stellung 4 verursacht wird, zu beobachten.

Somit ist bei der Bildung von **6d** neben der O-Methylierung auch eine C-Methylierung eingetreten. Beispiele von C-Methylierungen mit CH_2N_2 sind einerseits an ähnlichen Systemen bereits bekannt, andererseits haben wir uns mit dieser speziellen Reaktionsweise an Cumarinsystemen gesondert befaßt⁷, so daß der Verlauf der Umsetzung von **6a** mit

⁷ H. Junek und W. Wülfinger, *Mh. Chem.* **101**, 1123 (1970).

Diazomethan noch als zusätzlicher Strukturbeweis herangezogen werden kann.



Der beschriebenen Umlagerung sind auch die Chlor- bzw. Methoxyderivate **3b** und **3c** zugänglich; mit guten Ausbeuten werden die Chlor- bzw. Methoxy-chromencarbonsäuren **6e** und **6f** erhalten. Der Reaktionsverlauf ist primär durch die im alkalischen Milieu erfolgende Öffnung des Lactonringes in **3** gekennzeichnet. Die Verbindung geht dabei in Lösung und der Ester kann in homogener Phase leicht verseift werden; gleichzeitig ist die thermische Isomerisierung der Doppelbindung anzunehmen. Inwieweit eine Aufhebung des Doppelbindungscharakters im Sinne einer weitreichenden Mesomerie der Phenolat- und Carboxylatgruppen dafür verantwortlich ist, kann nicht gesagt werden. Beim Ansäuern erfolgt dann ein nukleophiler Angriff des Phenolations auf den Enaminkohlenstoff, wobei intramolekular NH_3 eliminiert wird. Gleichzeitig kommt es zur Decarboxylierung einer Carboxylgruppe.

Umlagerungsreaktionen an Lacton-ringsystemen sind häufig, da sich der Ring des cyclischen Lactons sowohl sauer als auch basisch öffnen läßt. Ein Beispiel ist die bereits erwähnte Umlagerung² bei der Addition von Cyanessigsäurederivaten an Cumarin. Eine Reaktion, die sich auf sehr verschieden gebaute Lactone erfolgreich anwenden läßt, ist die von *Korte* und *Büchel*⁸ ausführlich beschriebene Acyl-Lacton-Umlagerung. Wegen der Ähnlichkeit dieser Umsetzung mit der Bildung der Chromencarbonsäuren aus Benzopyron-aminoacrylsäureestern schlagen wir für letztere den Ausdruck „Enamin-Lacton-Umlagerung“ vor.

Die Anfertigung und Auswertung der Spektren erfolgte durch Herrn Dr. *H. Sterk* am hiesigen Institut, wofür unser Dank ausgesprochen sei. Die Angaben der chemical shifts der NMR-Aufnahmen sind in ppm (δ -Werte) gegeben, bezogen auf *TMS* als inneren Standard.

⁸ *F. Korte* und *K. H. Büchel*, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959).

Experimenteller Teil

1. *2-Amino-1-cyan-glutaconsäure-diäthylester* (= dimerer Cyanessigsäure-äthylester), **4**

Zu einer Lösung von 2,3 g Na in 31 ml Äthanol werden 22,6 g Cyanessigsäureäthylester hinzugefügt und 2 Stdn. auf 110° erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemp. bildet sich eine zähe, braune Masse, die in kleinen Portionen unter Rühren in 200 ml eisgekühlte 0,5*n*-HCl eingetragen wird. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit wenig Äthanol angerieben (Ausb.: 18 g = 80% d. Th.). Aus verd. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 54°.

2. *β-Amino-α-cyan-3-(2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäureäthylester (3 a)*

Eine Lösung von 11,3 g **4**, 6,1 ml Salicylaldehyd und 1 ml Piperidin in 10 ml Äthanol wird 30 Min. auf 60° erhitzt. Das isolierte Produkt wird mit Äthanol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 247—249° (Ausb.: 12,8 g = 91% d. Th.).

Das Produkt ist identisch mit dem von *Sastry* und *Seshadri*¹ bzw. *Matsumura*² beschriebenen.

3. *6-Chlor-3-cyan-cumarin (1 b)*

3,2 g 5-Chlor-salicylaldehyd und 1,3 g Malonitril werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit 2 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemp. saugt man ab und wäscht den Niederschlag mit wenig Äthanol. Das so erhaltene 6-Chlor-3-cyan-cumarinimid wird mit 300 ml 4*n*-HCl 1 Stde. bei 60° gehalten. Hellgelbe Nadeln aus Eisessig, Schmp. 188—189°, Ausb.: 3,1 g **1 b** (75% d. Th.).

$C_{10}H_4ClNO_2$. Ber. Cl 17,24. Gef. 17,01.

4. *β-Amino-α-cyan-3-(6-chlor-2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäureäthylester (3 b)⁹*

a) 6,7 g 6-Chlor-3-cyan-cumarin und 3,6 ml Cyanessigeste erhitzt man in 50 ml Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß. Der abgesaugte Niederschlag wird zur Abtrennung einer schwer löslichen Verunreinigung in wenig *DMF* gelöst, auf eine mit Kieselsäure beschickte Chromatographiesäule aufgebracht und mit Benzol/Aceton (7:3) eluiert. Das Nebenprodukt bleibt hierbei am Start haften. Hellgelbe Nadeln aus Dioxan, Schmp. 262° (Ausb.: 2 g).

b) 2,4 g 5-Chlorsalicylaldehyd werden mit 3,4 g **4** in 9 ml Äthanol gelöst und mit 0,5 ml Piperidin 5 Stdn. im geschlossenen Kolben bei 60° gehalten. Hellgelbe Nadeln aus Dioxan, Ausb.: 3,6 g (76% d. Th.).

$C_{15}H_{11}ClN_2O_4$. Ber. Cl 11,13. Gef. 11,01.

5. *β-Amino-α-cyan-3-(8-methoxy-2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäureäthylester (3 c)⁹*

Aus 3 g 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (**5 c**) und 4,6 g **4** in 15 ml Äthanol und 5 Tropfen Piperidin erhält man nach 5 Stdn. bei Zimmertemp. 4,9 g **3 c** (78% d. Th.). Hellgelbe Nadeln aus Dioxan, Schmp. 262°.

$C_{16}H_{14}N_2O_5$. Ber. C 61,20, H 4,46, N 8,92.
Gef. C 60,96, H 4,38, N 8,98.

⁹ *H. Yasuda* und *H. Midorikawa*, Bull. Chem. Soc. Japan **39**, 1754 (1966).

6. β -Amino- α -cyan-3-(8-methoxy-2-oxo-1-benzopyran)-acrylsäuremethylester (3 d)

Ansatz: 8 g 3-Cyan-8-methoxy-cumarin (5c), 4 ml Cyanessigsäuremethylester, 25 ml Methanol, 1 ml Piperidin; 3 Stdn. 100°.

Ausb.: 3 g. Blaßgelbe Nadeln aus Dioxan, Schmp. 254—255°.

$C_{15}H_{12}N_2O_5$. Ber. C 60,00, H 4,03, N 9,33.
Gef. C 60,05, H 3,73, N 9,87.

7. 2-Cyanmethylen-2H-chromen-3-carbonsäure (6 a)

1 g 3 a wird mit 40 ml 2n-NaOH so lange unter Rühren bei 100° gehalten, bis (außer einer leichten Trübung) die Substanz in Lösung gegangen ist; dies ist meist nach 2—3 Min. der Fall. Nachdem heiß filtriert wurde, bringt man mit konz. HCl auf pH 3, saugt ab und wäscht mit wenig H₂O nach. Gelborange Nadeln aus verd. CH₃OH, Schmp. 178° (Ausb.: 0,7 g = 93% d. Th.).

$C_{12}H_7NO_3$. Ber. C 67,61, H 3,31, N 6,57.
Gef. C 68,17, H 3,35, N 6,89.

8. 2-Cyanmethylen-2H-chromen-3-carbonsäuremethylester (6 c)

1 g 2-Cyanmethylen-2H-chromen-3-carbonsäure (6 a) löst man in einigen ml Äthanol, versetzt mit äthanol-wäßr. AgNO₃-Lösung und saugt das Silbersalz ab; es wird mit Äthanol und Äther gewaschen und 1 Stde. im Exsiccator über CaCl₂ getrocknet. Dann nimmt man es in 40 ml Äther auf, versetzt mit 0,6 ml CH₃J und erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß. Die orangefarbene Lösung wird vom AgJ abfiltriert und im Vak. eingengt. Gelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 127—128° (Ausb.: 0,5 g).

$C_{13}H_9NO_3$. Ber. C 68,71, H 3,99, N 6,17.
Gef. C 69,07, H 4,23, N 6,39.

9. 2-Cyanmethylen-2H-4-methylchromen-3-carbonsäuremethylester (6 d)

Eine Suspension von 2,8 g 6 a in 10 ml Äther wird bei Zimmertemp. unter Rühren mit 210% der ber. Menge äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 3 Stdn. wird abgesaugt und aus verd. Äthanol umkristallisiert (Ausb.: 1,6 g = 50% d. Th.). Gelbe Nadeln, Schmp. 130—132°.

$C_{14}H_{11}NO_3$. Ber. C 69,70, H 4,70, N 5,70.
Gef. C 69,82, H 4,93, N 5,38.

10. 2-Cyanmethylen-2H-6-chlorchromen-3-carbonsäure (6 e)

2,5 g 3 b werden mit 100 ml 2n-NaOH am sied. Wasserbad so lange digeriert, bis nur mehr eine leichte Trübung verbleibt. Man filtriert und fällt aus dem heißen Filtrat mit konz. HCl 1,9 g 6 e (98% d. Th.). Gelbe Nadeln aus Chlorbenzol, Schmp. 186°.

$C_{12}H_6ClNO_3$. Ber. Cl 14,32. Gef. 14,67.

11. 2-Cyanmethylen-2H-8-methoxychromen-3-carbonsäure (6 f)

Ansatz: 2 g 3 c, 80 ml 2n-NaOH, 30 Min. sied. Wasserbad. Aus der filtrierten, heißen Lösung wird 6 f mit HCl gefällt. Ausb.: 1,47 g = 89% d. Th. Orangegelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 183°.

$C_{13}H_9NO_4$. Ber. C 64,20, H 3,73, N 5,76.
Gef. C 64,55, H 4,02, N 6,15.