

GÜNTHER DOMSCHKE

Über die Einwirkung von Enaminen auf Chinone, II¹⁾

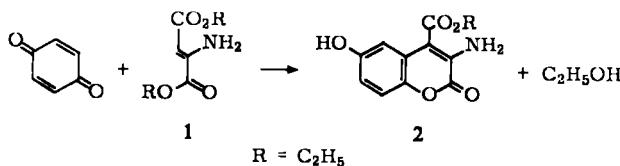
3-Amino-6-hydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin und Folgeprodukte²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden
(Eingegangen am 9. März 1965)

Aus Aminofumarsäure-diäthylester und *p*-Benzochinon entsteht durch Michael-Addition das 3-Amino-6-hydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (**2**), dessen Reaktionen mitgeteilt werden. Ein Folgeprodukt, das 3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin (**8**), wurde zusätzlich durch unabhängige Synthese dargestellt.

Nach C. D. Nenitzescu³⁾ bilden sich bei der Michael-Addition aus geeigneten Enaminen von β -Dicarbonylverbindungen und *p*-Benzochinon substituierte Indole. Die Reaktion verläuft meist glatt und häufig mit befriedigenden Ausbeuten. Als Lösungsmittel dienen Aceton, Chloroform, Dichloräthan, aber auch aromatische Kohlenwasserstoffe. Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird mit den zuletzt genannten Lösungsmitteln ausgekreist.

Unter den gleichen Bedingungen reagiert Aminofumarsäure-diäthylester (**1**) mit *p*-Benzochinon nur äußerst langsam und ohne Wasserbildung. Nach 200 Stdn. in siedendem Chloroform erhält man in ca. 50-proz. Ausbeute das in grünstichig gelben Nadeln kristallisierende 3-Amino-6-hydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (**2**).



Das bei dieser Reaktion ebenfalls mögliche 5-Hydroxy-2,3-diäthoxycarbonyl-indol entsteht in keinem Falle. Auch in höher siedenden Lösungsmitteln und bei UV-Bestrahlung erhält man das gleiche Ergebnis. Das ist offensichtlich nicht nur auf die durch Wasserstoffbrückenbindung erfolgende *trans*-Fixierung von **1** zurückzuführen. Es läßt sich zeigen, daß die Substituenten im Enaminmolekül einen wesentlichen Einfluß auf die Art des Reaktionsproduktes haben⁴⁾. **1** ist gegenüber den üblicherweise eingesetzten Aminen vom Aminocrotonsäureester-Typ durch seine zusätzliche Carbonestergruppierung stärker mesomeriestabilisiert und daher reaktionsträger.

¹⁾ Als I. Mitteil. soll gelten: G. Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. **92**, 3244 (1959).

²⁾ Vgl. kurze Originalmitteilung *G. Domschke*, Z. Chem. **2**, 114 (1962).

³⁾ C. D. Nenitzescu, Bul. Soc. chim. România 11, 37 (1929); vgl. auch l. c. 1).

⁴⁾ G. Domschke, Habilitationsschrift Techn. Univ. Dresden 1965.

Die Synthese des Aminofumarsäure-diäthylesters (**1**)^{5,6)} konnte wesentlich verbessert werden. Wird im offenen Gefäß bei etwa 80° ein kräftiger Ammoniakstrom in den mit etwas Ammoniumnitrat versetzten, frisch dargestellten Oxalessigsäure-diäthylester eingeleitet, so wird das Reaktionswasser mit dem Gas abgeführt und man erhält **1** in etwa 25-proz. Ausbeute. Diese kann man jedoch auf das Doppelte erhöhen, wenn man in Toluollösung und mit einem Wasserabscheider arbeitet.

Die Reaktion von **1** mit *p*-Benzochinon läßt sich in Eisessig als Lösungsmittel stark beschleunigen (8–12 Stdn.) bei gleichzeitig auf ca. 80% erhöhter Ausbeute. Während die Säure eine stärkere Positivierung des Chinonkerns bewirkt und somit die Reaktion beschleunigt, ist ihr Einfluß auf **1** offensichtlich äußerst gering.

Durch die verschiedenen funktionellen Gruppen ist **2** relativ reaktionsfreudig. Eine Zusammenstellung von Umsetzungsprodukten findet man in der Tabelle.



	R	R'	R''	Schmp.
2	—NH ₂	—CO ₂ C ₂ H ₅	—OH	172°
3	—NH ₂	—CO ₂ H	—OH	228° (Zers.)
4	—OH	—CO ₂ C ₂ H ₅	—OH	215°
5	—OH	—CO ₂ H	—OH	— *)
6	—OH	—H	—OH	235°
7	—OH	—CO ₂ H	—OCH ₃	136° (Zers.)
8	—OH	—H	—OCH ₃	208°
9	—NH ₂	—CO ₂ C ₂ H ₅	—OCH ₃	123°
10	—NH ₂	—CO ₂ H	—OCH ₃	216° (Zers.)

*) **5** wurde nicht rein dargestellt.

2 läßt sich mit alkohol. Alkali bereits in der Kälte quantitativ verseifen. Man muß unter Stickstoff arbeiten, da andernfalls durch den Luftsauerstoff im alkalischen Medium tief rotbraune Oxydationsprodukte das entstehende Alkalialsalz verunreinigen. Das unter Aufspaltung des Cumarinringes entstandene Tetrakaliumsalz liefert beim Ansäuern 91% 3-Amino-6-hydroxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**3**), deren Wasserlöslichkeit die Aufarbeitung kompliziert. Setzt man die Carbonsäure mit überschüssiger Salzsäure in Freiheit, so entstehen zusätzlich wechselnde Mengen an 3,6-Dihydroxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**5**). Erhitzt man **2**, **3**, **4** oder **5** mit wäßriger Salzsäure, so entsteht unter Decarboxylierung als Endprodukt sofort das 3,6-Dihydroxy-cumarin (**6**).

In alkoholischer Lösung mit 10–15-proz. währ. Salzsäure wird bei längerem Erwärmen von **2** unter Rückfluß nur die Aminogruppe (vinyloges Säureamid) zur Hydroxygruppe verseift. Diese Reaktion ist allerdings nicht gut reproduzierbar. Das entstehende 3,6-Dihydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (**4**) gibt als Enol einer β-Dicarbonylverbindung eine charakteristische (grüne) Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Wird **2** zunächst mit Diazomethan methyliert, so ist hingegen das entstehende 3-Amino-6-methoxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (**9**) nur äußerst schwer auf die gleiche

⁵⁾ R. Thomas-Mamert, Bull. Soc. chim. Paris (3) 11, 480 (1894); Ber. dtsch. chem. Ges. 27 IV (Ref.), 754 (1894).

⁶⁾ W. Wislicenus und W. Beckh, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 788 (1895); Liebigs Ann. Chem. 295, 339 (1897).

Weise wie **2** zur Dihydroxyverbindung hydrolysierbar. Das ist verwunderlich, da bei der Methylierung in 6-Stellung die Enaminstruktur nicht verändert wird. Offensichtlich ist die verschiedene Hydrolysebarkeit durch die unterschiedliche Löslichkeit zu erklären. Stärker konz. Salzsäure hydrolysiert die Aminogruppe, gleichzeitig wird jedoch der Ester verseift und die entstehende Carbonsäure zum 3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin (**8**) decarboxyliert.

Die durch Verseifung aus **9** entstehende 3-Amino-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**10**) ist jedoch wieder äußerst leicht in die Dihydroxyverbindung mit währ. Salzsäure überführbar, was bequem an der Eisen(III)-chlorid-Färbung der 3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**7**) zu erkennen ist.

7 entsteht auch bei der direkten Methylierung von **2** mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natronlauge. Dabei werden die Enamingruppierung sowie der Ester hydrolysiert und gleichzeitig die Hydroxygruppe in 6-Stellung veräthert.

Aus dem 3,6-Dihydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (**4**) ist, wie auch in den anderen Fällen, durch Verseifen mit alkoholischer Kalilauge die 3,6-Dihydroxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**5**) darstellbar. Auch sie zeigt, wie alle anderen 3-Hydroxy-cumarine, die charakteristische grüne Färbung mit währ. Eisen(III)-chlorid-Lösung.

3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin (**8**) lässt sich außer bei der sauren Hydrolyse von **9** auch durch thermische Decarboxylierung der 3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4) (**7**) erhalten. Bei der Decarboxylierung in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Glycerin, Chinolin oder Chinaldin in Gegenwart von Katalysatoren (Kupferpulver, Kupfersalze) zeigt sich keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute. Durch die umständlichere Aufarbeitung erscheint diese Methode daher hier nicht vorteilhaft.

Zum Konstitutionsbeweis wurde **8** nach *Erlenmeyer* in der Variante von *Trivedi*⁷⁾ dargestellt. Acetylglycin wird mit 2-Hydroxy-5-methoxy-benzaldehyd kondensiert, der nach *Reimer-Tiemann* in mäßigen Ausbeuten aus Hydrochinonmonomethyläther dargestellt werden kann^{8,9)}.

Acetylglycin bildet sich in guten Ausbeuten bei der Acetylierung von Glycin mit Acetanhydrid in Wasser¹⁰⁾. Man lässt den Aldehyd und das Acetylglycin in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Acetanhydrid als Lösungsmittel einige Std. auf dem siedenden Wasserbad reagieren. Das gebildete Zwischenprodukt wird ohne weitere Reinigung und nähere Charakterisierung mit 10–15-proz. währ. Salzsäure zu 3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin hydrolysiert.

Die Verseifung kann mit gleichem Erfolg auch alkalisch in Stickstoffatmosphäre durchgeführt werden. Die entstehende Verbindung ist in Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und Infrarotspektrum identisch mit der nach dem Prinzip der *Nenitzescu*-Reaktion dargestellten Verbindung **8**.

Einige der so dargestellten substituierten Amino- und Hydroxycumarine wurden in der Medizinischen Universitätsklinik Rostock auf ihre antimycotischen Eigenschaften untersucht. Alle getesteten Verbindungen zeigen keinen wesentlichen antimycotischen Effekt.

⁷⁾ *E. Erlenmeyer jr. und W. Stadlin*, Liebigs Ann. Chem. **337**, 283 (1904); *K. N. Trivedi* und *S. Sethna*, J. org. Chemistry **25**, 1817 (1960).

⁸⁾ *F. Tiemann* und *W. H. M. Müller*, Ber. dtsh. chem. Ges. **14**, 1985 (1881).

⁹⁾ *L. Rubenstein*, J. chem. Soc. [London] **127**, 1998 (1925).

¹⁰⁾ *S. N. Acerbo*, *W. J. Schubert* und *F. F. Nord*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1990 (1958).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. Die Analysen wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden und zum Teil im Mikrochemischen Laboratorium der Technischen Universität Dresden ausgeführt.

Aminofumarsäure-diäthylester (1): In die Mischung von 188 g (1.00 Mol) frisch dargestelltem *Oxalessigsäure-diäthylester* in 250 ccm Toluol (es kann das aus dem Natriumsalz in Freiheit gesetzte Produkt ohne weitere Reinigung verwendet werden) und 3 g Ammoniumnitrat wird in der Siedehitze (aufgesetzter Wasserabscheider und Rückflußkühler) ein gleichmäßiger Ammoniak-Strom geleitet. Nach beendeter Wasserbildung läßt man erkalten, saugt von ausgefallenem Festprodukt ab und befreit im schwachen Wasserstrahlvak. vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird i. Vak. rektifiziert. Ausb. 90 g (48%), Sdp.₁₆ 135–137°, n_D^{20} 1.4928 (Lit.⁵⁾: Sdp.₂₀ 143°). 1 kann man im verschlossenen Gefäß längere Zeit aufbewahren, ohne daß sich der Brechungsindex wesentlich ändert.

3-Amino-6-hydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (2)

a) 47 g (0.25 Mol) *Aminofumarsäure-diäthylester* (1) und 27 g (0.25 Mol) *p-Benzochinon* in 300 ccm reinem Chloroform erhitzt man 200 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, engt anschließend etwa auf die Hälfte ein und läßt erkalten. Das ausgefallene dunkelgelbe bis braune Produkt wird abgesaugt und mit kaltem Chloroform gewaschen. Rohausb. 32 g (51%). Nach zweimaliger Kristallisation aus verd. Äthanol Ausb. 30 g (48%), Schmp. 172°, grünstichiggelbe Nadeln. 2 ist in Natronlauge unter Rotfärbung löslich und gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249.2) Ber. C 57.83 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.80 H 4.57 N 5.86

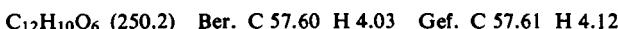
b) **Reaktion in Eisessig:** Man löst 4.7 g (25 mMol) 1 unter guter Kühlung in 5 ccm Eisessig und versetzt mit 2.7 g (25 mMol) *p-Benzochinon* in 15 ccm Eisessig. Die Reaktionsmischung wird sofort dunkel. Nach Stehenlassen über Nacht ist der Kolbeninhalt erstarrt. Man saugt auf einer Glasfritte ab, wäscht mit wenig Chloroform und kristallisiert aus verd. Äthanol um. Aus der Mutterlauge kann mit Wasser noch weiteres Reaktionsprodukt gefällt werden. Ausb. 4.9 g (79%), Konstanten wie unter a).

3-Amino-6-hydroxy-cumarin-carbonsäure-(4) (3): Zu 2.5 g (10 mMol) 2 in 20 ccm absol. Äthanol gibt man in einer Portion 2.2 g (40 mMol) *Kaliumhydroxid* in 50 ccm absol. Äthanol, nachdem man die Luft im Reaktionskolben durch Stickstoff verdrängt hat. Es bildet sich zunächst eine tief dunkelrote Lösung, die sich nach einigen Min. etwas aufheilt. Bald scheidet sich das Tetrakaliumsalz des substi. Hydrochinons als grünstichig gelbe kristalline Substanz aus. Man läßt über Nacht stehen und destilliert anschließend das Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. (Wasserbad) ab. Das zurückbleibende Kaliumsalz wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit 4 ccm (ca. 40 mMol) konz. Salzsäure unter guter Kühlung versetzt. Man schüttelt 20 mal mit kleinen Ätherportionen aus oder perforiert mit Äther. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Konzentrieren kristallisiert das ockerfarbene 3 bereits aus. Man saugt ab und kristallisiert aus wenig absol. Äther um. Hat man perforiert, so muß man zum Trocknen der Ätherlösung diese zuvor reichlich mit Äther verdünnen. Ausb. 2.0 g (91%), Schmp. 228° (Zers.). Die Verbindung ist löslich in Wasser, Äthanol, Äther, sehr wenig löslich in Chloroform, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin und zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

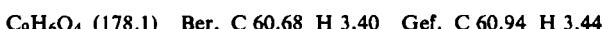
$C_{10}H_7NO_5$ (221.2) Ber. C 54.30 H 3.19 N 6.33 Gef. C 54.02 H 3.33 N 6.65

3,6-Dihydroxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (4): 2.5 g (10 mMol) 2 werden in 70 ccm Äthanol mit 5 ccm 10–15-proz. währ. *Salzsäure* 45 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend engt

man i. Vak. auf etwa die Hälfte ein und versetzt bereits in der Hitze bis zur schwachen Trübung mit Wasser. Die nach dem Erkalten ausgefallenen olivgrünen Nadeln werden aus verd. Äthanol und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (80%), Schmp. 215°. 4 zeigt in alkohol.-währ. Lösung eine charakteristische grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



3,6-Dihydroxy-cumarin (6): 2.5 g (10 mMol) 2 werden in 50 ccm 15-proz. Salzsäure suspendiert und 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei entwickelt sich Kohlendioxid und 2 geht allmählich in Lösung. Anschließend wird heiß filtriert, über Nacht stehengelassen, die ausgefallene Substanz abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und bei 210° i. Wasserstrahlvak. sublimiert. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man einen weiteren Anteil. Ausb. 1.2 g (71%), Schmp. 235°. 6 zeigt eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

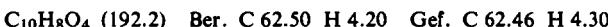


3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4) (7): 1.2 g (5.1 mMol) *3-Amino-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4)* (10) in 50 ccm Dioxan werden mit 2 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. auf ein Viertel des ursprünglichen Vol. eingeengt, mit Wasser bis zur Trübung versetzt, nach dem Abkühlen die ausgefallene Carbonsäure abgesaugt und aus Dioxan/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (85%), Schmp. 136° (Zers.). 7 zeigt in alkoholisch-währ. Lösung eine charakteristische grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



3-Hydroxy-6-methoxy-cumarin (8)

a) 0.24 g (1.0 mMol) 7 werden in einem Kölbchen i. Wasserstrahlvak. vorsichtig mit kleiner fächernder Flamme wenig über den Schmp. erhitzt. Unter starkem Schäumen tritt Decarboxylierung ein, wobei ein Teil der Substanz verkohlt. Nach beendet CO₂-Entwicklung lässt man die homogene Schmelze erkalten, nimmt in Äthanol auf, filtriert und saugt nach gutem Kühlen (Kohlensäureschnee) ab. Ausb. 0.10 g (53%), Schmp. 208°. 8 gibt mit alkoholisch-währ. Eisen(III)-chlorid-Lösung eine charakteristische grüne Färbung.



b) 2.6 g (10 mMol) 9 werden unter Rückfluß mit einem Gemisch aus 50 ccm konz. währ. Salzsäure und 50 ccm Äthanol bis zur klaren Lösung erhitzt. Anschließend filtriert man, engt auf ca. 20 ccm ein, lässt abkühlen, saugt ab, wäscht mit Wasser nach, trocknet auf Ton und kristallisiert aus Butanol um. Ausb. 1.1 g (57%). Konstanten wie unter a).

c) 1.5 g (10 mMol) *5-Methoxy-salicylaldehyd* werden mit 1.2 g (10 mMol) Acetursäure, 0.82 g (10 mMol) wasserfreiem Natriumacetat und 2.0 g (20 mMol) *Acetanhydrid* 2 Stdn. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser, saugt die gebildeten Kristalle ab und wäscht mit Wasser und wenig Äthanol nach. Die noch feuchte Substanz wird in wenig Äthanol mit 5 ccm 10–15-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 208°. Ausb. 0.5 g (26%). Die Substanz zeigt die charakteristische grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und ist nach Schmp., Misch-Schmp. und Infrarotspektrum mit der unter a) dargestellten Probe identisch.



3-Amino-6-methoxy-4-äthoxycarbonyl-cumarin (9): Man versetzt 2.5 g (10 mMol) 2 in 50 ccm Methanol mit 10 ccm Wasser, gibt unter häufigem Umschwenken nach und nach einen großen Überschuß an äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 0.1 Mol Nitrosomethylharnstoff) hinzu und lässt über Nacht stehen. Anschließend zieht man das Lösungsmittelgemisch i. Vak. ab; das methyierte Produkt kristallisiert bereits aus der eingeengten Mutterlauge. Man kann

aus Äthanol umkristallisieren. Ausb. 2.6 g (nahezu quantitativ). Schmp. 123°, große gelbe Kristalle.

$C_{13}H_{13}NO_5$ (263.2) Ber. C 59.31 H 4.98 N 5.32

Gef. C 59.28 H 5.15 N 5.59 Mol.-Gew. 245, 273 (kryoskop. in Benzol)

3-Amino-6-methoxy-cumarin-carbonsäure-(4) (10): 5.2 g (20 mMol) 9 in 100 ccm absol. Äthanol versetzt man unter guter Kühlung in einer Portion mit 3.4 g (60 mMol) *Kaliumhydroxid* in 20 ccm absol. Äthanol. Bei der Zusammengabe tritt zunächst eine Dunkelfärbung ein, die nach kurzer Zeit wieder verschwindet, wobei sich ein gelblicher Niederschlag absetzt. Man läßt über Nacht bei -20° stehen und saugt ab. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man 7.1 g (quantitative Ausb.) des Trikaliumsalzes. Man löst in wenig Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Die ausgefallene gelbe *Carbonsäure* hat den Zers.-P. 205 bis 210°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chlorbenzol Schmp. 216° (Zers.). Ausb. 4.4 g (96%).

$C_{11}H_9NO_5$ (235.2) Ber. C 56.17 H 3.86 N 5.96 Gef. C 55.92 H 3.97 N 6.07

[111/65]