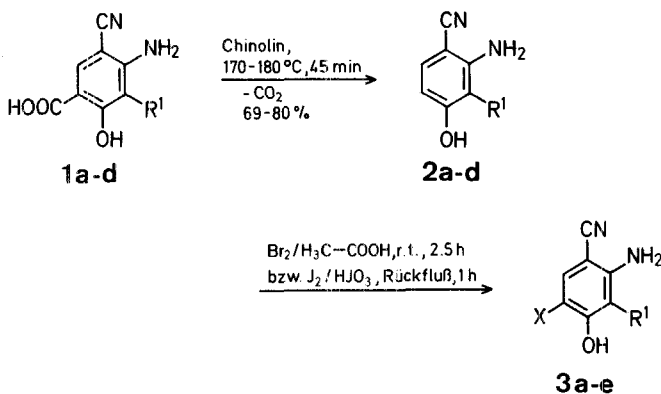


Erhitzt man **1a–d** in Chinolin auf $\sim 170\text{--}180^\circ\text{C}$, so tritt unter Kohlendioxid-Entwicklung Decarboxylierung ein. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung kann diese entweder direkt im Folgeschritt eingesetzt werden oder man isoliert daraus **2a–d** in Form ihrer Chinolinium-Salze. Zur Freisetzung wird mit Natronlauge versetzt, mit Chloroform extrahiert und die wäßrige Phase mit Salzsäure bis pH 5–6 angesäuert; die Endprodukte können dann in 70–80%iger Ausbeute isoliert werden. Wird stärker angesäuert, gehen diese als Hydrochloride zum Teil wieder in Lösung.

Lediglich **2a** ist bereits bekannt¹. Es wurde in $\sim 15\%$ iger Ausbeute aus der entsprechenden 2- bzw. 3-Chloro-Verbindung durch Aminierung mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak und anschließender dünnschichtchromatographischer Trennung des Reaktionsproduktes synthetisiert.

Aus **2a** bzw. **2d** entsteht durch Bromierung in Eisessig bei Raumtemperatur das 3,5-Dibromo-Derivat **3a**. In analoger Weise lassen sich **3d** und **e** aus **2b** bzw. **c** herstellen. Erhitzt man **2a, d** in 30%igem Ethanol eine Stunde mit elementarem Iod unter Zusatz von Iodsäure zum Sieden, so gelangt man zu den entsprechenden iodierten 2-Amino-4-hydroxybenzonitrilen **3b, c**.



Einfache Synthese neuer 2-Amino-4-hydroxybenzonitrile

Hans-Werner SCHMIDT

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens Universität Graz,
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Austria

A Simple Synthesis of some new 2-Amino-4-hydroxybenzonitriles

4-Aminosalicylic acid derivatives are decarboxylated to the 2-amino-4-hydroxybenzonitriles **2** by heating in quinoline at $170\text{--}180^\circ\text{C}$. The bromo and iodo derivatives of **2** are prepared by nuclear bromination and reaction with iodine in the presence of iodic acid.

Über 2-Amino-4-hydroxy-benzonitril **2a** bzw. seine alkyl- und halogen-substituierten Vertreter ist bislang, mit einer Ausnahme in jüngerer Zeit¹, nichts aus der Literatur bekannt. Einige dieser Verbindungen wie z. B. **3a, b** besitzen aufgrund ihrer Struktur-Analogie zu den wirtschaftlich bedeutsamen Herbiziden Ioxynil und Bromoxynil (3,5-Diiodo- bzw. 3,5-Dibromo-4-hydroxybenzonitril)^{2,3,4} beträchtliches Interesse; darüberhinaus stellen die Verbindungen als *o*-Aminonitrile wertvolle Zwischenprodukte zum Aufbau von Stickstoff-Heterocyclen dar⁵.

In der vorliegenden Arbeit wird über einen präparativ einfachen Syntheseweg zu solchen 2-Amino-4-hydroxybenzonitrilen berichtet. Wie in einer früheren Arbeit⁶ gezeigt werden konnte, sind die 4-Aminosalicylsäure-Derivate **1a–c** gut aus den entsprechenden Acetessig-estern und Ethoxymethylen-malononitril zugänglich. Kernbromierung von **1a** führt zu dem neuen Salicylsäure-Derivat **1d**.

4-Amino-3-bromo-5-cyano-salicylsäure (**1d**):

4-Amino-5-cyano-salicylsäure⁶ (**1a**; 3.56 g, 0.02 mol) wird mit elementarem Brom (3.2 g, 0.02 mol) analog **3a** (s. unten) umgesetzt; Ausbeute: 4.1 g (80%); $F: > 260^\circ\text{C}$ (Zers.) (Dimethylformamid/Wasser).

$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_3$ ber. C 37.38 H 1.96 N 10.90
(257.0) gef. 37.24 2.01 10.85

I. R. (KBr): $\nu = 2240$ (CN), 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

$^1\text{H-N.M.R.}$ ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$): $\delta = 6.85$ (br.s, 2H); 8.0 (s, 1H); 12.09 ppm (br. s, 2H).

2-Amino-4-hydroxy-benzonitrile (**2a–d**); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Die entsprechenden Salicylsäure-Derivate⁶ (**1a–d**; 0.1 mol) werden unter Rühren dem auf 160°C erhitzten Chinolin (35 ml) zugegeben und anschließend noch 45 min bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung bei $170\text{--}180^\circ\text{C}$ gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit 2 normaler Natronlauge (75 ml) versetzt, kurze Zeit gerührt und im Scheidetrichter mit Chloroform (2×80 ml) ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit Aktivkohle behandelt, mit konzentrierter Salzsäure auf pH 5–6 gebracht, der entstandene Niederschlag isoliert und umkristallisiert (Tabelle).

Tabelle. Hergestellte 2-Amino-4-hydroxy-benzonitrile **2** und **3**

Verbindung	Ausbeute [%]	F. [°C] (Solvens)	Summenformel ^a bzw. Lit. F. [°C]	I. R. (KBr) ν_{CN} [cm ⁻¹]	¹ H-N. M. R. (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS) δ [ppm]
2a	80	155–156° (Wasser)	154° ¹	2220	5.8 (s, 2H); 6.05–6.4 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 10.05 (s, 1H)
2b	76	138–140° (Wasser)	C ₈ H ₈ N ₂ O (148.2)	2230	2.0 (s, 3H); 5.45 (s, 2H); 6.3 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 7.2 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 10.0 (s, 1H)
2c	69	106–108° (Toluol)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.2)	2220	1.02 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); 2.58 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H); 5.38 (s, 2H); 6.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 9.88 (s, 1H)
2d	72	160–162° (Wasser)	C ₇ H ₅ BrN ₂ O (213.0)	2210	5.7 (br. s, 2H); 6.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H); 7.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H); 10.98 (br. s, 1H)
3a	76	172° (Ethanol/Wasser)	C ₇ H ₄ Br ₂ N ₂ O (291.9)	2240	6.1 (s, 2H); 7.8 (s, 1H); 10.5 (br. s, 1H)
3b	75	180–182° (Ethanol)	C ₇ H ₄ I ₂ N ₂ O (386.1)	2210	5.8 (br. s, 3H); 7.8 (s, 1H)
3c	71	169° (Ethanol/Wasser)	C ₇ H ₄ BrIN ₂ O (338.9)	2220	5.75 (br. s, 3H); 7.78 (s, 1H)
3d	78	144–146° (Ethanol/Wasser)	C ₈ H ₅ BrN ₂ O (227.1)	2220	2.02 (s, 3H); 5.6 (br. s, 2H); 7.45 (s, 1H); 9.5 (s, 1H)
3e	75	122° (Ethanol)	C ₉ H ₅ BrN ₂ O (241.1)	2210	1.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); 2.60 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 5.65 (s, 2H); 7.5 (s, 1H); 9.45 (br. s, 1H)

^a Die Mikroanalysen stimmen befriedigend mit den berechneten Werten überein: C $\pm$ 0.38, H $\pm$ 0.18, N $\pm$ 0.35.

2-Amino-3,5-dibromo-4-hydroxybenzonitril (**3a**); typische Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von **2a** (2.7 g, 20 mmol) in Eisessig (60 ml) läßt man unter Rühren Brom (7.2 g, 45 mmol) in Eisessig (50 ml) langsam zutropfen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 2.5 h weitergerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der anfallende kristalline Rückstand wird in Wasser (100 ml) aufgenommen, isoliert und umkristallisiert; farblose Nadeln (Tabelle); Ausbeute: 45 g (76%); F.: 172°C

C₇H₄Br₂N₂O ber. C 28.80 H 1.38 N 9.60
(291.9) gef. 28.62 1.34 9.72

2-Amino-3,5-diiodo-4-hydroxybenzonitril (**3b**); typische Arbeitsvorschrift:

Verbindung **2a** (2.7 g, 20 mmol) wird zusammen mit Iod (5.6 g, 22 mmol) und Iodsäure (0.9 g) in einem Gemisch aus Wasser (75 ml) und Ethanol (45 ml) 1 h unter Rühren zum Sieden erhitzt, wobei etwa zur Hälfte der Reaktionszeit nochmals etwas Iodsäure zugesetzt wird. Das bereits in der Hitze ausgefallene Produkt wird nach dem Abkühlen isoliert und umkristallisiert; farblose Nadeln (Tabelle); Ausbeute: 5.8 g (75%); F.: 180–182°C.

C₇H₄I₂N₂O ber. C 21.77 H 1.04 N 7.26
(386.1) gef. 21.62 1.10 7.02

Eingang: 22. Januar 1985

¹ Rateb, L., Den Hertog, H. J. *Indian J. Chem. Sect. B* **1978**, 16, 297.

² Heywood, B. J. *Chem. Ind. (London)* **1966**, 1946.

³ French Patent 1375311, (1964), May & Baker Ltd.; *C. A.* **1965**, 62, 3982.

⁴ Wegler, R. *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 5, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, S. 70.

⁵ Taylor, E. C., McKillop, A. *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles*, Interscience, New York, 1970.

⁶ Schmidt, H.-W., Junek, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 2005.