

Einfache Synthese von 2,4-Diamino-chinolin-3-carbonitrilen**K. Gewalt*, U. Hain, G. Schwarzer und M. Gruner**

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Juni 1991.

Simple Synthesis of 2,3-Diamino-quinoline-3-carbonitriles

Es ist bekannt, daß bei der Reduktion von o-Nitrobenzylidenmalonitrilen, z. B. mit Eisen [1 – 3] oder an der Kathode [4] 2-Aminochinolin-3-carbonitrile entstehen. Der einfache Zugang zu β -Chlor- α -cyan-(o-nitro)cinnamonitril **2** durch Chlorierung von α -Cyan-(o-nitro)cinnamonitril **1** [5] veranlaßte uns, ersteres für die Herstellung der Titelverbindungen heranzuziehen [6]. Dabei wird **2** zunächst mit Ammoniak oder primären und sekundären Aminen zu den β -Amino- α -cyan-(o-nitro)cinnamonitrilen **3 a – f** umgesetzt. Diese werden nach der oben angegebenen Methode mit Eisen oder Zink in Essigsäure reduziert. Die entstehende o-Aminogruppe in **3** cyclisiert sich wie erwartet zu den Di-

amino-chinolin-3-carbonitrilen **4**, die unseres Wissens noch nicht beschrieben worden sind. Wahlweise können die Amine **4** als Hydrochloride oder freie Basen isoliert werden. Aus **4 c** kann sich bereits bei der Herstellung das Acetylderivat bilden, das sich mit wenig Hydrazinhydrat in siedendem Ethanol wieder zerlegen läßt. Für das Cyclohexylaminoderivat **3 f** verläuft die Reduktion nicht einheitlich. Wir nehmen auf Grund der NMR-Spektren an, daß es sich bei der Beimengung trotz Reduktionsmittel um das entsprechende N-Oxid handelt.

An Stelle der Aminogruppe läßt sich in **2** auch die Alkoxygruppe einführen. Das als Beispiel hergestellte β -Ethoxy- α -

Tabelle 1 ^{13}C -chemische Verschiebungen von **3 c**, **4 a – d**, **5** und **6** (in ppm, bezogen auf TMS, Lösungsmittel DMSO- d_6)^{a) b)}

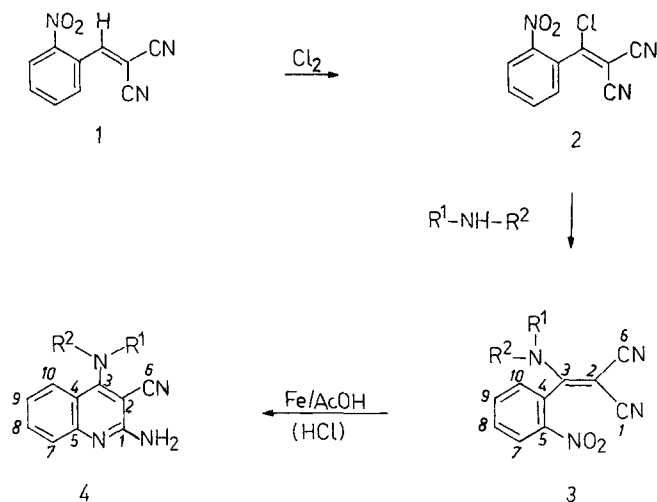
Nr.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7 bis C-10 ^{c)}
3 c^{d)}	116,69s ^{c)}	49,03s	166,95m	128,38t	145,85t	116,27s ^{c)}	135,37d, 132,52d, 130,06d, 125,37d
4 a	157,30s	72,16m	156,81d	113,07m	148,95t	116,89s	131,91d, 125,82d 122,88d, 120,94d
4 b^{e)}	157,56s	70,23m	153,91m	114,17m	148,50t	118,77s	131,26d, 125,88d 121,58d, 120,80d
4 c^{f)}	157,46s	83,03t	162,41m	117,61m	150,27t	117,74s	131,57d, 126,23d 125,57d, 121,08d
4 d^{g)}	157,43s	84,85t	161,62m	117,74m	150,29t	117,44s	132,03d, 126,36d 124,78d, 121,78d
5^{h)}	112,81s ^{c)}	64,84s	183,52q	123,75t	145,69t	111,41s ^{c)}	135,90d, 134,05d 130,82d, 125,87d
6ⁱ⁾	157,08s	82,52t	167,46t	116,53t	149,89t	115,30s	132,68d, 125,53d 122,42d, 122,13d

a) zur Bezifferung der C-Atome vgl. die betreffenden Formeln

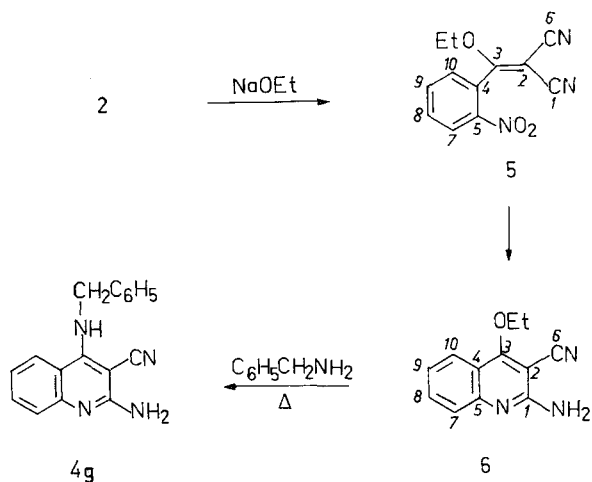
b) Angabe der Multiplizitäten im protonengekoppelten Spektrum über 3CH-Bindungen ohne Klammern, über 2 Bindungen in Klammern

c) Zuordnung auf eine bestimmte Position nicht möglich

d) NCH_3 : 44,12 m, 42,08 me) NCH_2CH_3 : 38,45(q), 15,28(t),f) NCH_3 : 44,38q,g) $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$: 66,69(t), 52,44(t),h) OCH_2CH_3 : 71,50(q), 14,54(t),i) OCH_2CH_3 : 70,20(q), 15,22(t)



3,4	R ¹	R ²
a	H	H
b	C ₂ H ₅	H
c	CH ₃	CH ₃
d	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	
e	C ₆ H ₄ OCH ₃ (p)	H
f	C ₆ H ₁₁	H



cyan-(o-nitro)-cinnamonitril **5** cyclisiert sich bei der Reduktion und zwar zum 2-Amino-chinolinderivat **6**. Beim Erhitzen in Benzylamin tauscht letzteres wie erwartet die Ethoxygruppe aus unter Bildung des Diaminochinolins **4g**. Der Beweis für die Strukturen **4** und **6** ergibt sich leicht durch den Vergleich der protonengekoppelten ¹³C-NMR-Spektren in Tab. 1. Während die offenkettigen Ausgangsverbindungen **3** und **5** zwei scharfe Singulets für die beiden CN-Atome sowie ein C-2-Singulett aufweisen, finden wir bei **4** und **6** nur jeweils ein CN-Signal sowie ein Multipllett, das aus der Fernkopplung des C-2-Ringatomes mit den NH₂- und NHR-Protonen resultiert.

Beschreibung der Versuche

β-Amino-α-cyan-o-nitro-cinnamonitril (**3a**)

Zu einer Lösung von 7 g (0,03 mol) **2** in 70 ml Ethanol tropft man unter Rühren langsam 30 ml konz. wäßrigen Ammoniak zu, rührt nach 1 h in 400 ml Wasser ein und saugt ab. F. 215 – 217 °C (EtOH), Ausb. 5,46 g (85 %).
C₁₀H₆N₄O₂ Ber. C 56,07 H 2,82 N 26,16 (214,2) Gef. C 56,08 H 2,84 N 26,18

β-Ethylamino-α-cyan-o-nitro-cinnamonitril (**3b**)

Zu einem Gemisch von 4,66 g (0,02 mol) **2**, 4,2 g (0,03 mol) Kaliumcarbonat und 50 ml abs. Ethanol tropft man unter Rühren bei 70 °C Badtemperatur 6 ml ethanolische Ethylaminlösung langsam zu. Nach 1 h wird mit 200 ml Wasser verdünnt und nach 3 h abgesaugt. F. 141 – 142 °C (PrOH), Ausb. 3,6 g (75 %).
C₁₂H₁₁N₄O₂ Ber. C 59,50 H 4,16 N 23,13 (242,2) Gef. C 59,38 H 3,86 N 22,46

α-Cyan-β-dimethylamino-o-nitro-cinnamonitril (**3c**)

Eine Suspension von 9,32 g (0,04 mol) **2** in 70 – 80 ml abs. Ethanol versetzt man unter Rühren langsam mit 12 ml 33proz. ethanolischer Dimethylaminlösung (enthaltend 0,09 mol Amin). Nach 2,5 h wird in 250 ml Wasser eingerührt und abgesaugt. F. 158 – 160 °C (PrOH), Ausb. 3,4 g (70 %).
C₁₂H₁₀N₄O₂ Ber. C 59,50 H 4,16 N 23,13 (242,2) Gef. C 59,45 H 4,13 N 22,68

α-Cyan-β-morpholino-o-nitro-cinnamonitril (**3d**)

Wie für **3c** angegeben, werden 7 ml (0,08 mol) Morpholin (an Stelle der Dimethylaminlösung) umgesetzt und aufgearbeitet. F. 168 – 170 °C (PrOH), Ausb. 8,2 g (72 %).
C₁₄H₁₂N₄O₃ Ber. C 59,15 H 4,26 N 19,17 (284,3) Gef. C 59,25 H 3,86 N 19,61

β-(p-Anisidiny)-α-cyano-o-nitro-cinnamonitril (**3e**)

Nach der für **3b** angegebenen Vorschrift verwendet man 2,8 g (0,02 mol) p-Anisidin in 15 ml abs. Ethanol (an Stelle von Ethylamin) und rührt 5 h bei Raumtemperatur. F. 148 – 150 °C (PrOH), Ausb. 4,1 g (80 %).
C₁₇H₁₂N₄O₃ Ber. C 63,74 H 3,78 N 17,49 (320,3) Gef. C 63,71 H 3,74 N 16,85

β-Cyclohexylamino-α-cyan-o-nitro-cinnamonitril (**3f**)

Zu einer gerührten Suspension von 2,33 g (10 mmol) **2** in 20 ml abs. Ethanol tropft man 1 g (10 mmol) Cyclohexylamin zu und läßt die Temperatur nicht über 40 °C steigen. Es wird noch 2 h gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und nach 2 h abgesaugt. F. 213 – 214 °C (EtOH), Ausb. 1,6 g (54 %).
C₁₆H₁₆N₄O₂ Ber. C 64,86 H 5,41 N 18,92 (296,2) Gef. C 63,73 H 4,77 N 18,52

2,4-Diamino-chinolin-3-carbonitrile (**4**)

a) Reduktion mit Eisen

0,02 mol **3** erhitzt man in 40 – 50 ml Eisessig und nach Zusatz von 4 g Eisenpulver 30 min. unter Rühren und mäßigem Rückfluß. Danach wird mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und 20 min in der Siedehitze gerührt. (Für **4c** 40 min bei 50 °C, sonst fällt es als 2-N-Acetylderivat an). Nach dem Erkalten verdünnt man mit 100 ml Wasser und filtriert. Das

Tabelle 2 Zur Charakterisierung der Chinolin-3-carbonitrile **4a** – **g**

4	Chinolin-3-carbonitril	F. °C (umkrist.)	Ausb. %		Hydrochlorid ^{a)} F. °C	Summenformel (Molmasse)	Analyse Ber./Gef.		
			a	b			C	H	N
a	2,4-Diamino- ^{b)c)}	303 – 305 (n-PrOH)	82	69	350 – 360	C ₁₀ H ₈ N ₄ (184,2)	65,20 64,79	4,38 4,63	30,42 29,26
b	2-Amino-4-ethylamino	241 – 243 (MeCN)	63	52	262 – 267	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ · H ₂ O (230,3)	62,59 63,37	6,13 5,95	24,33 23,43
c	2-Amino-4-dimethylamino	205 – 207 (n-PrOH)	66	—	—	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O · H ₂ O ^{d)} (272,3) ^{e)}	61,88 61,76	5,77 5,88	20,39 20,59
d	2-Amino-4-morpholino ^{f)}	219 – 221 (n-PrOH)	63	58	245 – 249 (MeCN)	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O (254,3)	66,12 65,92	5,55 5,35	22,04 22,10
e	2-Amino-4-(p-methoxy-anilino)	225 – 227 (EtOH)	67	58	159 – 162 (MeNO ₂)	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O (290,3)	70,33 70,28	4,86 4,83	19,30 19,19
f	2-Amino-4-cyclohexyl-amino	274 – 276 (n-PrOH)	—	56	234 – 236 (MeCN)	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ · H ₂ O (284,3)	67,53 67,63	6,37 7,03	19,69 19,74
g	2-Amino-4-benzylamino	190 – 191 (n-PrOH)	—	68	—	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ (274,3)	74,45 74,74	5,10 4,55	20,44 20,43

a) Produkt der Variante b

b) N,N-Diacetylderivat durch Erhitzen von **4a** in Ac₂O: F. 226 – 230 °C (EtOH)c) UV: λ_{max} in DMF, nm(lg ε): 291 (3,87), 307s (3,76), 361 (3,58)

d) 2-N-Acetylderivat, F. 205 – 206 (n-PrOH).

e) Molmasse **4c**, gef. (massenspektrom.) 212.f) UV: λ_{max} in DMF, nm(lg ε): 277s (4,30), 328 (3,66), 383 (3,71)

Filtrat wird mit wäßrigem Ammoniak auf einen pH-Wert von 6,2 – 6,8 eingestellt. Nach 1 h saugt man ab.

b) Reduktion unter Isolierung der Hydrochloride
Nach der ausgeführten Reduktion a) bei der an Stelle von Eisen auch 4 – 5 g Zinkstaub verwendet werden können, wird das Reaktionsgemisch nicht mit 5, sondern langsam mit 15 ml konz. Salzsäure versetzt und 20 – 30 min bei 60 – 70 °C gerührt. Entsteht keine klare Lösung, wird filtriert. Nach dem Erkalten, Anreiben und der Beendigung der Kristallisation saugt man das Hydrochlorid (Tab. 2) ab.

Zur Gewinnung der freien Base wird es in 50 – 100 ml siedendem Wasser oder wenig heißem DMF mit Ammoniaklösung versetzt, im ersten Fall wird 20 min gerührt.

α-Cyan-β-ethoxy-o-nitro-cinnamonitril (5)

Zu 2,33 g (10 mmol) **1** in 30 ml abs. Ethanol tropft man unter Rühren langsam eine Lösung von 0,23 g Natrium in 6 ml abs. Ethanol zu, wobei die Temperatur 40 °C nicht übersteigen soll. Nach 2 h rührt man in 70 ml Wasser ein und saugt ab. F. 139 – 141 °C (EtOH), Ausb. 2 g (82 %).

C₁₂H₉N₃O₃ Ber. C 59,26 H 3,93 N 17,28
(243,2) Gef. C 58,61 H 3,67 N 16,92

2-Amino-4-ethoxy-chinolin-3-carbonitril (6)

Unter Rühren versetzt man eine Lösung von 2,4 g (10 mmol) **5** bei ca. 100 °C portionsweise mit 2 g Zinkstaub. Nach 40 min fügt man 3 ml konz. Salzsäure zu und rührt weitere 15 min. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit wäßrigem Ammoniak auf pH 6 – 6,5 eingestellt. Nach 2 h saugt man ab. F. 206 – 208 (n-PrOH), Ausb. 1,3 g (61 %).

C₁₂H₁₁N₃O Ber. C 67,59 H 5,20 N 19,71
(213,2) Gef. C 67,67 H 5,48 N 19,33

2-Amino-4-benzylamino-chinolin-3-carbonitril (4g)

1,06 g (5 mmol) **6** werden in 3 ml Benzylamin 1 h auf 135 °C (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 15 ml Ethanol verdünnt und nach einigem Stehen abgesaugt (Tab. 2).

Literatur

- [1] H. Junek: Monatsh. Chem. **94** (1963) 896.
- [2] H. Junek, W. Wilfinger: Monatsh. Chem. **101** (1970) 1123.
- [3] G. Jones in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds 32, I. (Hrsg.: G. Jones, J. Wiley, New York 1977, S. 213.
- [4] A. Chibani, R. Hazard, M. Jubault, A. Taller: Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, 795.
- [5] K. Gewalt, U. Hain, G. Schwarzer: DD-Pat. 265 143 (1989), Chem. Abstr. **111** (1989) 19 46 11.

Anschr. d. Verf.:

Prof. Dr. K. Gewalt, Chem. Ing. U. Hain,
Dipl. Chem. G. Schwarzer, Dr. M. Gruner
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität Dresden
Mommstr. 13
O-8027 Dresden, Bundesrepublik Deutschland