

# Über die Darstellung von *m*-Hydroxybenzonnitrilen durch Reaktion von Alkalicyaniden mit Chinolacetaten

Von

A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Februar 1957)

Die Einwirkung von Kaliumcyanid in alkoholischer Lösung auf *o*- und *p*-Chinolacetate mit freier 5-Stellung führt unter 1,4-Addition des Cyanids zur Bildung entsprechend substituierter *m*-Hydroxybenzonnitrile. In manchen Fällen scheint dieser Bildungsweg anderen Darstellungsmethoden dieser Verbindungen überlegen zu sein.

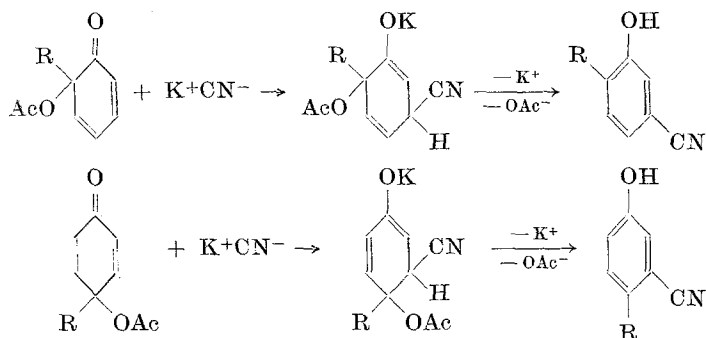
Im Rahmen von Arbeiten mit der Absicht, aus den durch Einwirkung von Bleitetraacetat auf Phenole und aromatische Amine relativ leicht zugänglichen *o*- und *p*-Chinolacetaten<sup>1</sup> durch Verseifung die sonst nur sehr schwer oder überhaupt nicht zugänglichen freien Chinole zu erhalten, versuchten wir auch, das gesteckte Ziel durch das von *Q. R. Petersen*<sup>2</sup> angegebene Verfahren der Umesterung in alkoholischer Lösung unter Anwendung von Kaliumcyanid als Katalysator zu erreichen. Unter den entsprechenden Versuchsbedingungen trat aber im Fall der Chinolacetate keine nennenswerte Reaktion ein. Bei der Verwendung von äquivalenten Mengen Kaliumcyanid kam es jedoch zu einer Additionsreaktion des Reagens an die Chinolacetate, über deren Verlauf und Ergebnisse im folgenden berichtet wird.

Bei allen von uns untersuchten *o*- und auch *p*-Chinolacetaten mit freier 5-Stellung wurden unter den im experimentellen Teil näher beschriebenen Bedingungen als Hauptreaktionsprodukte der Einwirkung von äquivalenten Mengen Kaliumcyanid in der Siedehitze die entsprechen-

<sup>1</sup> *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. 81, 1055 (1950) und weitere Arbeiten.

<sup>2</sup> *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 1743 (1955).

den m-Hydroxybenzonitrile erhalten, deren Bildung auf folgendem Weg gedeutet werden kann:



Es kommt also in allen untersuchten Fällen zu einer 1,4-Addition des KCN an das Doppelbindungssystem der Chinolacetate unter Bildung von nicht in Substanz faßbaren Zwischenprodukten, die sofort unter Abspaltung von Acetat und prototroper Umlagerung in das stabile aromatische System der m-Hydroxybenzonitrile übergehen. Deren Konstitution konnte zum Teil durch Synthese, zum Teil auf anderen Wegen sichergestellt werden.

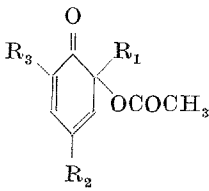
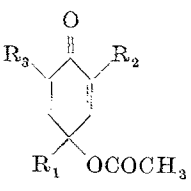
Bei den p-Chinolacetaten führt die angegebene Reaktion auch zur Bildung größerer Mengen harziger, undestillierbarer Produkte, so daß die Ausbeute an Hydroxybenzonitrilen relativ gering ist (10 bis 30%). Im Fall der o-Chinolacetate jedoch verläuft die Reaktion wesentlich einheitlicher und die Ausbeuten an Hydroxybenzonitrilen bewegen sich zwischen 50 und 70%. Da nun gerade die o-Chinolacetate im allgemeinen aus entsprechend substituierten Phenolen durch Bleitetraacetat-Oxydation in recht guter Ausbeute hergestellt werden können, stellt die beschriebene Umsetzung mit Kaliumcyanid eine relativ einfache Darstellungsmöglichkeit für manche m-Hydroxybenzonitrile dar, die sonst unter Umständen nur in recht umständlicher Reaktionsfolge erhalten werden könnten.

R. Adams und K. R. Brower<sup>3</sup> beschreiben die Bildung von Aminobenzonitrilen durch Einwirkung von Blausäure unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin auf die den Chinolacetaten weitgehend analogen Chinolimidacetate. Wir haben im Fall des 2-Methyl-o-chinolacetats ebenfalls versucht, an Stelle von Kaliumcyanid Blausäure und Triäthylamin zu verwenden. Da hier jedoch trotz wesentlich längerer Reaktionsdauer nur eine weit geringere Ausbeute an dem entsprechenden Hydroxybenzonitril erhalten werden konnte, stellt zur Darstellung dieser Stoffe diese Methode keinen Fortschritt gegenüber der Einwirkung von Kaliumcyanid dar.

<sup>3</sup> J. Amer. Chem. Soc. 78, 4770 (1956).

Im Fall des durch Umlagerung von 4-Methyl-phenylhydroxylamin zugänglichen 4-Methyl-p-chinols wurde auch die Einwirkung von KCN auf ein nicht acetyliertes Chinol untersucht. Die Ergebnisse waren aber hierbei völlig identisch wie bei der Reaktion von KCN mit der entsprechenden Acetylverbindung.

Tabelle I

	Chinolacetat	Hydroxybenzonnitril	Ausbeute
 <p>(I)</p>	Ia 2-Methyl-o-chinolacetat $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}$	3-Hydroxy-4-methylbenzonnitril <sup>a</sup>	60%
	Ib 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$	3-Hydroxy-2,4,6-trimethylbenzonnitril	70%
	Ic 2-Phenyl-o-chinolacetat $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = R_3 = \text{H}$	3-Hydroxy-4-phenylbenzonnitril	50%
 <p>(II)</p>	IIa 4-Methyl-p-chinolacetat $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}$	5-Hydroxy-2-methylbenzonnitril <sup>b</sup>	10%
	IIb 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$	3-Hydroxy-2,4,6-trimethylbenzonnitril	30%
	IIc 4-Phenyl-p-chinolacetat $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = R_3 = \text{H}$	5-Hydroxy-2-phenylbenzonnitril	30%

<sup>a</sup> Bisherige Darstellungsweise: Diazotierung und Verkochung des durch Reduktion von 3-Nitro-4-methylbenzonnitril erhältlichen 3-Amino-4-methylbenzonnitrils [W. Borsche und E. Böcker, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4357 (1903), J. J. Brown und G. T. Newbold, J. Chem. Soc. London **1953**, 1285].

<sup>b</sup> Bisherige Darstellungsweise: Diazotierung und Verkochung des 5-Amino-2-methylbenzonnitrils (R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana und A. Robertson, J. Chem. Soc. London **1949**, 885).

Die von uns aus den verschiedenen Chinolacetaten erhaltenen Nitrile sind in der Tabelle I zusammengestellt. Bei den in der Literatur bisher bereits beschriebenen Nitrilen sind hierbei auch die angegebenen Darstellungsmöglichkeiten vermerkt.

### Experimenteller Teil

#### *Einwirkung von KCN auf 2-Methyl-o-chinolacetat (Ia)*

2 g Ia wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst und mit 0,7 g trockenem KCN  $2\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des

Methanols im Wasserstrahlvak. wurde der orangerote, feste Rückstand mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextrakts lieferte bei der Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 95 bis 110° Badtemp. weiße Kristalle, die aus Äther-Petroläther umkristallisiert 1 g 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril in Form weißer, asbestartiger, bei 99,5 bis 100,5° schmelzender Kristalle ergaben.

$C_8H_7ON$ . Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52. Gef. C 72,58, H 5,52, N 10,70.

*Verseifung des 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitrils*

1,3 g des Nitrils wurden in einer Mischung von 20 ml konz. Schwefelsäure und 12 ml Wasser zunächst 2 Stdn. lang auf 150°, dann 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten ausgeäthert. Der Ätherextrakt lieferte, nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle, weiße Kristallnadeln, die bei 204,5 bis 206,5° schmolzen. (Lit.: 206 bis 207° für die 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure<sup>4</sup>.)

$C_8H_8O_3$ . Ber. C 63,15, H 5,30. Gef. C 62,92, H 5,48.

Die so erhaltene Säure wurde auf übliche Weise mit Dimethylsulfat in stark alkalischer Lösung methyliert und die 3-Methoxy-4-methyl-benzoesäure mit einem Schmp. von 156 bis 157° erhalten, die sich mit einer authentischen Probe als identisch erwies.

*Einwirkung von KCN auf 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (Ib)*

3 g Ib wurden in 35 ml absol. Methanol mit 0,9 g trockenem KCN 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der gelbe, nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt konnten durch Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Wasser 1,5 g weißer Kristalle des 3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitrils mit einem Schmp. von 164,5 bis 165° erhalten werden.

$C_{10}H_{11}ON$ . Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69. Gef. C 74,81, H 6,94, N 8,90.

*Einwirkung von KCN auf 2-Phenyl-o-chinolacetat (Ic)*

4,6 g Ic erhitzen wir in 45 ml absol. Methanol mit 1,3 g KCN 4 Stdn. unter Rückfluß. Die Ätherextraktion des Rückstandes nach Abdestillieren des Methanols im Vak. lieferte ein braunes Öl, das bei 0,1 Torr im Kugelrohr destilliert, bei 130 bis 160° Badtemp. ein beim Anreiben rasch erstarrendes farbloses Destillat ergab, aus dem durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 2,1 g Kristalle vom Schmp. 113 bis 116° erhalten wurden.

$C_{13}H_9ON$ . Ber. C 79,98, H 4,65, N 7,17. Gef. C 80,26, H 4,61, N 7,15.

*Verseifung des 3-Hydroxy-4-phenyl-benzonitrils*

0,45 g des Nitrils wurden durch 3 $\frac{1}{2}$ stünd. Kochen mit 10 ml 10%iger NaOH verseift. Durch Ansäuern der Lösung mit verd. Schwefelsäure bildete sich ein weißer Niederschlag, der nach mehrmaligem Umkristallisieren die 3-Hydroxy-4-phenyl-benzoesäure mit einem Schmp. von 182 bis 184° ergab.

$C_{13}H_{10}O_3$ . Ber. C 72,89, H 4,71. Gef. C 73,20, H 4,67.

<sup>4</sup> W. Borsche und E. Böcker, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4361 (1903).

Da auf Grund des Schmp. dieser Säure auch die Möglichkeit offenstand, daß es sich um die in der Literatur<sup>5</sup> beschriebene 2-Hydroxy-3-phenyl-benzoesäure handeln könnte, wurde diese durch Einwirkung von CO<sub>2</sub> auf o-Hydroxy-diphenyl unter Druck hergestellt. Sie zeigte einen Schmp. von 185 bis 188,5°, ergab aber mit der obigen Säure eine eindeutige Mischschmp.-Depression.

*Einwirkung von KCN auf 4-Methyl-p-chinolacetat (IIa)*

2,9 g IIa wurden in 25 ml absol. Methanol gelöst und 1/2 Std. mit 0,9 g trockenem KCN unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand lieferte bei der Ätherextraktion keine ätherlöslichen Anteile. Wir nahmen ihn hierauf in Wasser auf und sättigten die wäbr. Lösung mit CO<sub>2</sub>. Aus dieser Lösung konnte durch Ätherextraktion ein Produkt gewonnen werden, das nach Kugelrohrdestillation (0,1 Torr, 90 bis 130°) und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 0,3 g weißer Kristalle des 5-Hydroxy-2-methyl-benzonitrils vom Schmp. 99,5 bis 101° ergab.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ON. Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52. Gef. C 72,27, H 5,46, N 10,73.

Zur Bestätigung der angenommenen Konstitution wurde das 5-Hydroxy-2-methyl-benzonitril nach R. J. S. Beer und Mitarb.<sup>6</sup> durch Diazotierung und Verkochung der entsprechenden Aminoverbindung dargestellt. Es erwies sich als mit dem von uns erhaltenen Nitril identisch.

*Einwirkung von KCN auf 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat (IIb)*

1,95 g IIb erhitzen wir in 40 ml Methanol mit 0,65 g KCN 5 Stdn. unter Rückfluß. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wurde in Wasser gelöst und die wäbr. Lösung ausgeäthert. Aus dieser äther. Lösung konnten wir 0,6 g einer gelben kristallisierten Substanz erhalten, die nach Umkristallisieren aus Wasser weiße Kristalle lieferte, die bei 162 bis 163° schmolzen und mit dem aus Ib durch Cyanideinwirkung erhaltenen 3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-benzonitril identisch waren.

Neben dieser Substanz konnte aus der äther. Lösung der Reaktionsprodukte in geringer Menge eine in Äther schwerer lösliche Substanz erhalten werden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 218,5 bis 220° schmolz und nach den Analysenwerten die Bruttoformel eines Dinitrils C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> besaß. Eine weitere Untersuchung dieser nur in sehr geringer Menge anfallenden Substanz wurde nicht durchgeführt.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 70,95, H 5,41, N 15,05. Gef. C 71,17, H 5,43, N 15,14.

*Einwirkung von KCN auf 4-Phenyl-p-chinolacetat (IIc)*

2,3 g IIc wurden in 50 ml Methanol mit 0,65 g KCN 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols verblieb ein brauner Rückstand, der in Wasser gelöst wurde. Die Lösung neutralisierten wir mit CO<sub>2</sub> und extrahierten sie mit Äther. Der Ätherextrakt lieferte ein braunes Öl, das nach Kugelrohrdestillation (0,1 Torr, 170—180°) 0,6 g weißer Kristalle ergab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 187—188,5° schmolzen.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ON. Ber. C 79,98, H 4,65, N 7,17. Gef. C 79,91, H 4,70, N 7,32.

<sup>5</sup> D. R. P. 61125; Frdl. 3, 828.

<sup>6</sup> R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana und A. Robertson, J. Chem. Soc. London 1949, 885.

*Verseifung des 5-Hydroxy-2-phenyl-benzonitrils*

0,4 g des Nitrils wurden durch 20stünd. Kochen in 30%iger Natronlauge unter Rückfluß im  $N_2$ -Strom verseift. Durch Ansäuern mit Schwefelsäure bildete sich ein weißer Niederschlag, der in Äther aufgenommen wurde. Dieser Ätherlösung entzogen wir die Säure mit  $NaHCO_3$ -Lösung und fällten sie daraus durch Schwefelsäure wieder aus. Sie wurde mehrmals aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und ergab schließlich bei  $201^\circ$  schmelzende Kristalle.

$C_{13}H_{10}O_3$ . Ber. C 72,89, H 4,71. Gef. C 73,33, H 4,70.

Die so erhaltene 5-Hydroxy-2-phenyl-benzoesäure wurde durch  $\frac{1}{2}$ stünd. Erhitzen mit Zinkchlorid auf  $190^\circ$  in 2-Hydroxy-fluorenon übergeführt, das bei  $207$  bis  $208^\circ$  schmolz und mit einer nach *O. Diels*<sup>7</sup> aus 2-Amino-fluorenon dargestellten Probe sich als identisch erwies.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

<sup>7</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1759 (1901).