

2,4-DICYAN- UND 2,4,6-TRICYAN-FLUORBENZOL

K. WALLENFELS, F. WITZLER und K. FRIEDRICH
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg

(Received in Germany 25 July 1966; accepted for publication 12 August 1966)

Zusammenfassung—Es werden 1-Chlor-2,4-dicyan-benzol und 1-Brom-2,4,6-tricyan-benzol synthetisiert und daraus durch Halogenaustausch in der Dampfphase die entsprechenden Fluorverbindungen dargestellt. Die Umsetzungsprodukte dieser Halogen-cyan-benzole mit Aminen werden beschrieben.

Abstract—1-Chloro-2,4-dicyanobenzene and 1-bromo-2,4,6-tricyanobenzene have been prepared. By vapour phase halogen exchange these compounds are converted to the corresponding fluoro compounds. The reactions products with amines are described.

Die Einführung von Fluor-dinitro-benzol als Reagens für nukleophile funktionelle Gruppen hat in der Proteinchemie einen ausserordentlichen Fortschritt ermöglicht.¹ Als weitere in ähnlicher Weise verwendbare Verbindungen sind u.a. *p,p'*-Difluor-*m,m'*-dinitro-diphenylsulfon² und 2-Chlor-3,5-dinitro-pyridin³ in die Eiweisschemie eingeführt worden. Der Wert dieser Reagentien hängt nicht nur von ihrer grossen Reaktivität in nukleophilen Substitutionsreaktionen sondern auch von anderen Faktoren wie Löslichkeitseigenschaften, Nachweisbarkeit und Stabilität der Substitutionsprodukte ab. Für die quantitative Bestimmung der substituierten Aminosäuren ist vor allem das Ausmass der Zerstörung wichtig, welche sie während der Hydrolyse des Proteins erleiden. Bei FDNB liegen die Zerstörungsfaktoren für einige Aminosäuren z.B. höher als 30%. Unter diesem Gesichtspunkt sowie unter dem der gegebenenfalls erwünschten Selektivität der Reagentien ist es wichtig, die Zahl derartiger für die nukleophile Substitution leicht zugänglicher Verbindungen zu erhöhen.

Da Cyangruppen bekanntlich einen ähnlichen Effekt auf die Reaktivität in aromatischen Systemen ausüben wie Nitrogruppen,⁴ lag es nahe, die Cyananalogen von FDNB und Pikrylfluorid herzustellen. Über die Synthese und charakteristische Reaktionsweisen dieser beiden Verbindungen wird im Folgenden berichtet.

2,4-Dicyan-chlorbenzol (I). Diese Verbindung wurde zuerst durch Behandeln von 1,2,4-Trichlor-benzol mit Blausäure bei Temperaturen zwischen 400 und 1000° hergestellt.⁵ Wir erhielten sie auf folgendem Wege:

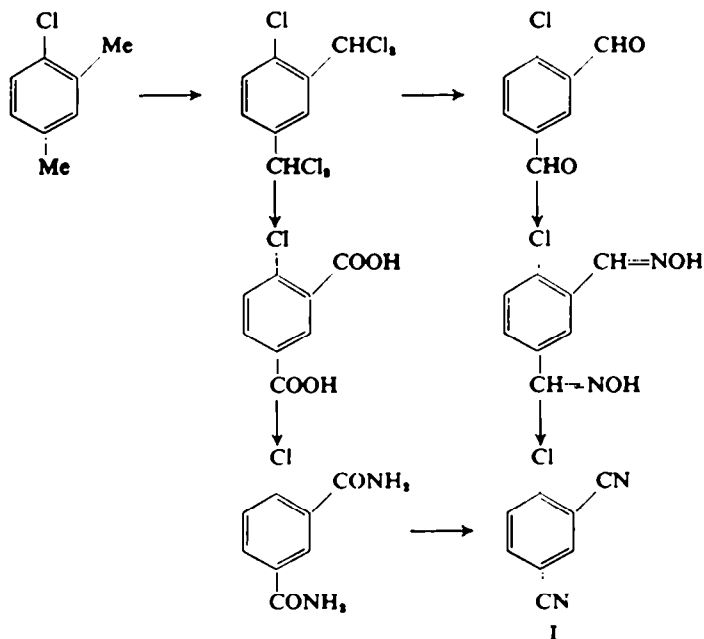
¹ F. Sanger, *Biochem. J.* **39**, 507 (1945).

² H. Zahn und H. Zuber, *Chem. Ber.* **86**, 172 (1953); H. Zahn und H. Zuber, *ibid.* **89**, 407 (1956).

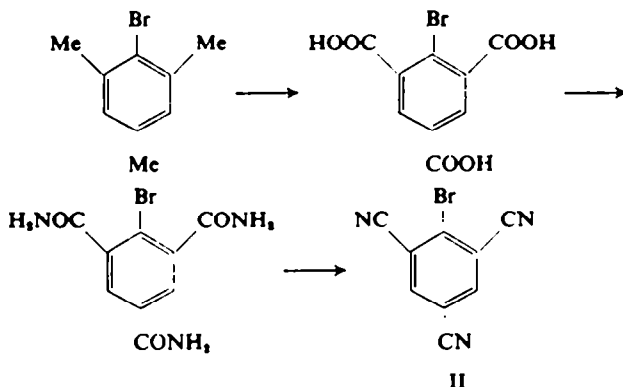
³ A. Signor, A. Previero und M. Terbojevich, *Nature, Lond.* **205**, 596 (1965).

⁴ J. F. Bunnett, *Quart. Revs* **12**, 1 (1958); J. F. Bunnett und R. E. Zahler, *Chem. Revs* **49**, 273 (1951); J. Sauer und R. Huisgen, *Angew. Chem.* **72**, 294 (1960); H. Suhr, *Ibid.* **76**, 611 (1964).

⁵ R. Engelhardt und H. Arledter, US-Patent 2591415, Farbenf. Bayer, *Chem. Abstr.* **47**, 613 (1953).

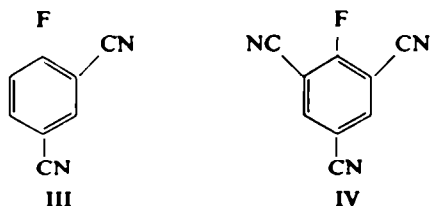


2,4,6-Tricyan-brombenzol (II). 2-Brom-mesitylen wurde mit Kaliumpermanganat zur Bromtrimesinsäure oxydiert und diese über das Chlorid in das Amid überführt. Durch Wasserabspaltung, die sich am besten mit Phosphoroxidchlorid durchführen liess, wurde (II) vom Schmelzpunkt 205–207° gewonnen:



Verbindungen I und II liessen sich nach dem früher ausgearbeiteten Verfahren⁶ durch Sublimation durch eine heisse Schicht von aktiviertem Kaliumfluorid in die Fluorverbindungen III und IV umwandeln. Der Halogenaustausch erfolgt bei verhältnismässig hoher Temperatur, was die Ausbeute durch Zersetzung herabsetzt (41%). Bei Verwendung von Cäsiumfluorid werden bessere Ausbeuten (61%) erzielt. 2,4-Dicyan-fluorbenzol (III) kristallisiert in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 82–84°.

⁶ K. Wallenfels und W. Draber, *Chem. Ber.* **90**, 2819 (1957).



2,4,6-Tricyan-fluorbenzol unterscheidet sich im Schmelzpunkt und in der Flüchtigkeit erheblich vom Ausgangsmaterial. Die Austauschbarkeit des Halogens ist zudem durch die dritte Cyangruppe weiter erhöht. Die Austauschreaktion lieferte hier die Fluorverbindung in einer Ausbeute von 71%.

Die beschriebenen Verbindungen I, II, III und IV reagieren mit nukleophilen Reagentien erwartungsgemäss leicht. Die erhaltenen Reaktionsprodukte und die erzielten Ausbeuten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

Halogenverbdg.	X	Nukleoph. Reagens	Produkt	Ausbeute
	Cl	Piperidin		80%
	F	Piperidin		92%
	Cl	Morpholin		82%
	F	Morpholin		90%
	Br	Morpholin		73%
	F	Morpholin		85%

Verbindung II lässt sich mit 2N-NaOH augenblicklich hydrolysieren. Man erhält die stark grün fluoreszierende Lösung des 2,4,6-Tricyan-phenolataniens. Über eine Synthese dieser Verbindung auf anderem Wege und ihre Eigenschaften wurde

vor kurzem berichtet.⁷ Es ist bemerkenswert, dass dieses Phenol mit einem pK -Wert von 1.0 praktisch die gleiche Säurestärke aufweist wie Pikrinsäure.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Chlor-2,4-bis(dichlormethyl)-benzol^a

1-Chlor-2,4-dimethyl-benzol wurde durch Destillation bei 13 Torr gereinigt. Die bei 66–80° übergehende Hauptmenge wurde sodann an einer 50 cm Füllkörperkolonne bei 12 Torr feinfractioniert. Die Mittelfraktion (Sdp_{10} 67.5–70°) war nach gaschromatischer Reinheitsprüfung einheitlich und wurde zur Chlorierung eingesetzt. 150 g wurden unter Belichtung mit einer 500 Watt Lampe bei 140° 2 h lang chloriert, wobei kräftig gerührt wurde. Die Chlorzufuhr wurde so geregelt, dass immer ein Überschuss an Chlor vorhanden war. Anschliessend setzte man die Reaktion bis zur theoretischen Chloraufnahme bei 180° fort, was nach etwa 3 h erreicht war. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch fraktioniert. Ausbeute 286.4 g (96%), $Sdp_{0.01}$ 112–114°.

4-Chlor-isophthalaldehyd^b

1-Chlor-2,4-bis(dichlormethyl)benzol (50g) wurden in einem Dreihalskolben mit Thermometer unter starkem Rühren mit 500 ccm konz. H_2SO_4 und 1 g $FeSO_4$ auf 70° erwärmt. Unter starker HCl-Entwicklung ging die Hauptmenge der Verbindung in Lösung. Jetzt wurde die Temperatur auf 90° gesteigert und nach 40 min die Reaktion abgebrochen. Die gelbbraun gewordene Lösung wurde abgekühlt und auf 1 kg Eis gegossen und der als weisser Niederschlag ausgefallene Aldehyd abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 118–119°, Ausbeuten zwischen 25 und 45%.

Dioxim des 4-Chlor-isophthalaldehyds

Der Chloraldehyd (25 g) wurde in 100 ccm Äthanol auf dem Wasserbad gelöst und in die siedende Lösung eine 60–70° warme Lösung von 40 g Hydroxylaminhydrochlorid und 60 g Natriumacetat in 100 ccm Wasser unter Rühren getropft. Nachdem die Mischung dann noch 1 h bei 80° gehalten worden war, wurde abgekühlt in 300 ccm kaltes Wasser gegossen und das auskristallisierte Oxim abfiltriert. Aus verdünntem Äthanol umkristallisiert erhielt man 22 g weisse Nadeln (75%), Schmp. 157°. ($C_7H_7ClN_2O_2$ (198.63) Ber: Cl, 17.85; N, 14.11; Gef: Cl, 17.70; N, 13.85%.)

2,4-Dicyan-chlorbenzol

4-Chlor-isophthalaldehyddioxim (20 g) wurde in 200 ccm Acetanhydrid 4 h am Rückfluss gerührt. Der nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids und der Essigsäure verbliebene Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Äthanol kleine weisse Stäbchen; Schmp. 158°; 12 g; 73%. $C_7H_4ClN_2$ (162.59) Ber: C, 59.10; H, 1.86; Cl, 21.80; N, 17.24; Gef: C 58.93; H, 2.08; Cl, 22.21; N, 17.17.%)

4-Chlor-isophthalsäure

1-Chlor-2,4-bis(dichlormethyl)benzol (80 g) wurde mit 800 g konz. H_2SO_4 versetzt, 2 g $FeSO_4$ zugefügt und die Mischung unter kräftigem Rühren auf 90° erwärmt. Nach 1 h erhöhte man die Temperatur auf 110° und rührte noch 1 h. Nach 2.5 h liess die HCl-Entwicklung nach. Der inzwischen dunkel gefärbte Kolbeninhalt wurde auf 0° abgekühlt und auf 2 kg Eis gegossen. Die dabei rein weiss ausfallende 4-Chlor-isophthalsäure wurde abfiltriert, in kaltem Wasser suspendiert und nochmals filtriert. Aus sehr viel Wasser erhielt man weisse Nadeln vom Schmp. 279–281° (Lit.⁹ 294.5°); 49 g; 86%.

4-Chlor-isophthalsäuredichlorid

4-Chlor-isophthalsäure (35 g) wurde mit 250 ccm Thionylchlorid 3 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei ging die Carbonsäure in Lösung. Nach dem Nachlassen der HCl-Entwicklung destillierte man das überschüssige Thionylchlorid so weit wie möglich i.V. ab.

⁷ K. Dimroth und K. J. Kraft, *Angew. Chem.* 76, 433 (1964).

^a DRP 360414, CASSELLA & Co., Z. II, 406 (1923); *Friedl.* 14, 378

^b F. Ullmann und J. B. Uzbachian, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 36, 1799 (1903).

4-Chlor-isophthalsäurediamid

Das Säurechlorid wurde in 400 ccm trockenem Benzol aufgenommen und unter Rühren über die Oberfläche der Lösung 10 h lang ein trockener Ammoniakstrom geleitet. Das ausgefallene Säureamid wurde abgesaugt und bei 120° getrocknet. Das trockene Produkt wurde sodann im Mörser verrieben, in Wasser suspendiert, filtriert und mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat farblos abließ. In dieser Form konnte das Säureamid zur Dehydratisierung verwendet werden. Durch Umkristallisieren aus viel Wasser erhielt man das Amid in analysenreiner Form. Schmp. 208–210°; 32 g; 94%. ($C_8H_5ClN_2O_2$, (198-62) Ber: C, 48-38; H, 3-55; Cl, 17-85; N, 14-11; Gef: C, 48-12; H, 3-72; Cl 17-55; N, 13-82%.)

2,4-Dicyan-chlorbenzol

(a) *Dehydratisierung mit Phosphoroxidchlorid.* 30 g 4-Chlor-isophthalsäurediamid wurden mit 80 ccm $POCl_3$ unter Rühren erwärmt, bis alles in Lösung gegangen war. Dann fügte man weitere 50 ccm $POCl_3$ zu und kochte 2–3 h am Rückfluss. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wurde das überschüssige $POCl_3$ abdestilliert, der zurückbleibende Kuchen mit dem Spatel zerkleinert und mit Benzol extrahiert. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus. Schmp. 150–151°; 15 g; 62.5%.

(b) *Dehydratisierung mit Thionylchlorid in Dimethylformamid.* 1 g Chlor-isophthalsäurediamid wurde in 25 ccm DMF gelöst und zu der auf 0° abgekühlten Lösung 2.38 g $SOCl_2$ zugegeben. Anschließend liess man die Lösung sich bis auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte noch 12 h. Nach dem Verdünnen des Reaktionsansatzes mit Wasser schied sich das 4-Chlor-isophthalsäure dinitril aus, wurde abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 150–151°; 0.70 g; 85%.

Bromtrimesinsäure (Vorschrift verbessert von J. Bretschneider)

Bromesitylen (40 g) wurde in einer Lösung von 10 g NaOH in 1 l Wasser suspendiert, das Gemisch zum Sieden erhitzt und im Verlaufe von 8 h 210 g $KMnO_4$ portionsweise eingetragen. Anschließend hielt man die Lösung noch 3–4 h am Sieden, reduzierte überschüssiges $KMnO_4$ mit Methanol und filtrierte die heisse Lösung. Der Braunstein wurde 3–4 mal mit je 150 ccm kochenden Wassers ausgewaschen und die vereinigten Filtrate i.V. auf 400 ccm eingeengt. Nachdem man nun soviel konz. HNO_3 vorsichtig zugesetzt hatte, dass der zuerst entstehende dicke Niederschlag wieder dünnflüssig geworden war, extrahierte man im Kutscher-Stuedel 5 h mit Diisopropyläther. Zur Diisopropylätherlösung wurden sodann 100 ccm Wasser zugefügt und i.V. zur Trockene eingedampft. Man erhielt so 43–46 g (74–80%) der Bromtrimesinsäure als weisses Pulver vom Schmp. 260–275°. Zur weiteren Verarbeitung war das Produkt genügend rein. Zur Analyse wurde die Substanz über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet, Schmp. 276–279°. ($C_7H_3BrO_3$, (289-05) Ber: C, 37-40; H, 1-74; Br, 27-65; Gef: C, 37-47; H, 1-69; Br, 27-75%.)

Bromtrimesinsäuretriamid

Bromtrimesinsäure (17 g) wurde mit einem 3 molaren Überschuss an Thionylchlorid unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Nachdem alles in Lösung gegangen war, erhitze man noch weitere 3 h, bis nur noch eine schwache Gasentwicklung erfolgte. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, die letzten Reste am Vakuum. Das so weitgehend von Thionylchlorid befreite Bromtrimesinsäurechlorid wurde in 450 ccm trockenem Benzol aufgenommen und während 10 h bei Raumtemperatur über die Oberfläche der gerührten Lösung ein schwacher Strom trockenen Ammoniaks geleitet. Dabei fiel das gebildete Amid zusammen mit dem Ammoniumchlorid aus, wurde abgesaugt und bei 120° getrocknet. Zur Entfernung von anorganischen Salzen löste man das getrocknete Material in kaltem Wasser und filtrierte das ungelöst gebliebene Amid ab. Das so erhaltene Rohprodukt konnte nach dem Trocknen bei 120° direkt zur Dehydratisierung eingesetzt werden. Zur Analyse kristallisierte man aus viel siedendem Wasser um und erhielt so das Triamid in weissen Nadeln vom Schmp. 315–316°. Ausbeute 16.5 g; 98%. ($C_7H_3BrN_3O_3$, (286-09) Ber: C, 37-78; H, 2-81; Br, 27-93; N, 14-68; Gef: C, 37-91; H, 2-41; Br, 27-75; N, 14-58%.)

1-Brom-2,4,6-tricyan-benzol (Vorschrift verbessert von J. Bretschneider)

Bromtrimesinsäuretriamid (28.5 g) wurde zusammen mit 20 g trockenem NaCl in 200 ccm $POCl_3$ 5–6 h am Rückfluss unter Rühren erhitzt. Der nach dem Eindampfen i.V. zurückbleibende

trockene Rückstand wurde in 300 ccm Eiswasser eingetragen, das ungelöste Produkt abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Da das Trinitril aus der benzolischen Lösung mit Kristallbenzol kristallisiert, wurde längere Zeit i.V. getrocknet. 16.2-17.4 g (70-75%), Schmp. 212-215°. ($C_6H_3BrN_3$ (232.05) Ber: C, 46.58; H, 0.87; Br, 34.44; N, 18.11; Gef: C, 46.40; H, 1.00; Br, 34.39; N, 17.98%.)

1-Fluor-2,4-dicyan-benzol

Teil A des Reaktionsofens⁶ wurde mit 150 g Halogenaustauscher beschickt, Teil B mit 5 g 1-Chlor-2,4-dicyan-benzol und 10 g Sand. Zunächst wurde Teil A unter Durchleiten eines trockenen Stickstoffstromes (0.4 l/min) aufgeheizt, anschliessend brachte man Teil A auf 350°, Teil B auf 150°. Im Verlaufe von 10 h sammelten sich im kalten Teil am Ende der Apparatur 2 g weisse Nadelchen mit einem Schmp. von 82-84°; 44.5%.

Fluorierung mit Cäsiumfluorid. Für den Teil A des Reaktionsofens wurde ein engeres Einsatzrohr mit NS 14.5 verwendet. Dieses füllte man mit 53 g CsF, den Teil B mit 2 g 1-Chlor-2,4-dicyan-benzol und 5 g Sand. Sodann wurde Teil A auf 300° und Teil B auf 200° aufgeheizt und durch die Apparatur ein Stickstoffstrom von 0.2 l/min geschickt. Im Verlaufe von 3-4 h erhielt man so 1.1 g 1-Fluor-2,4-dicyanbenzol vom Schmp. 82-84°; 61%. ($C_6H_3FN_2$ (147.12) Ber: C, 65.80; H, 2.00; F, 13.00; N, 19.20; Gef: C, 65.96; H, 2.02; F, 12.75; N, 19.01%.)

1-Fluor-2,4,6-tricyan-benzol

Das engere Einsatzrohr im Teil A des Reaktionsofens wurde mit Halogenaustauscher beschickt und Teil B mit 3 g 1-Brom-2,4,6-tricyan-benzol und 5 g Sand gefüllt. Darauf heizte man Teil A unter Durchleiten eines Stickstoffstromes von 0.1 l/min aus und stellte dann die Temperatur im Teil A auf 300° und im Teil B auf 200° ein. Am Ende der Apparatur wurde ein Vakuum von 35 Torr angelegt. Im Verlaufe von 4-5 h schieden sich im kalten Teil der Apparatur weisse Kristalle vom Schmp. 98-99° ab. Ausbeute 1.56 g; 71%. ($C_6H_2FN_3$ (171.13) Ber: C, 63.15; H, 1.17; F, 11.12; N, 24.56; Gef: C, 63.32; H, 1.46; F, 10.85; N, 24.25%.)

1-Piperidino-2,4-dicyan-benzol

1-Chlor-2,4-dicyan-benzol (2 g) wurde in 50 ccm Äthanol mit 2.5 g Piperidin 0.5 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Waschen mit Wasser kristallisierte man den Rückstand aus Äthanol um: 2 g weisse Nadeln, Schmp. 130°, (80%). Setzte man analog 2 g 1-Fluor-2,4-dicyan-benzol um, so erhielt man 2.6 g (92%) weisse Nadeln, Schmp. 130° Misch-Schmp. 130°. ($C_{11}H_{11}N_3$ (211.26) Ber: C, 73.91; H, 6.20; N, 19.89; Gef: C, 74.09; H, 6.48; N, 19.91%.)

1-Morpholino-2,4-dicyan-benzol

1-Chlor-2,4-dicyan-benzol (2 g) wurde zusammen mit 2.3 g Morpholin in 50 ccm Äthanol 0.5 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 2.1 g weisse Nadelchen (82%) vom Schmp. 150-151°. Bei der Umsetzung von 2 g 1-Fluor-2,4-dicyan-benzol mit 2.4 g Morpholin in gleicher Weise erhielt man 2.6 g des Produktes (90%) vom Schmp. 150-151°. ($C_{11}H_{11}N_3O$ (213.24) Ber: C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71; Gef: C, 67.38; H, 4.95; N, 19.43%.)

1-Morpholino-2,4,6-tricyan-benzol

Zu einer Lösung von 2 g 1-Brom-2,4,6-tricyan-benzol in 50 ccm Acetonitril liess man bei Zimmertemperatur eine Lösung von 3 g Morpholin in 30 ccm Acetonitril unter Rühren zufließen. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 h gerührt und anschliessend das Lösungsmittel abdestilliert. Nach dem Waschen mit Wasser ergab der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert weisse Nadelchen vom Schmp. 196-197°, Ausbeute 1.5 g (73%). Bei der Umsetzung von 1-Fluor-2,4,6-tricyan-benzol mit Morpholin in Acetonitril erhielt man bei gleicher Arbeitsweise das Substitutionsprodukt in einer Ausbeute von 85%. ($C_{11}H_8N_6O$ (238.24) Ber: C, 65.53; H, 4.23; N, 23.52; Gef: C, 65.28; H, 4.35; N, 23.53%.)

Wir dankem dem Fonds der Chemischen Industrie für die ständige Förderung unserer Arbeiten durch finanzielle Unterstützung, der Farbwerke Höchst AG für die kostenlose Überlassung von Chemikalien.