

Dante Nardi, Alberto Tajana und Elena Massarani

Notiz über die Reaktion von Diazoniumsalzen mit 5-substituierten 8-Hydroxy-chinolin

Aus den Forschungslaboratorien der Recordati S. a. s., Mailand, Italien

(Eingegangen am 8. Januar 1968)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über 8-Hydroxy-chinoline beobachteten wir, daß beim Kuppeln von 8-Hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin oder der entsprechenden 5-Piperidinomethyl- und 5-Diäthylaminomethyl-Verbindungen mit Benzoldiazoniumchlorid (1) 5-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin (2) entsteht.

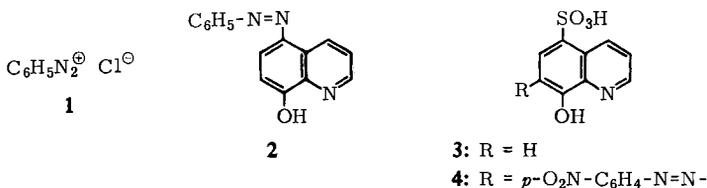
Ähnlich beobachteten andere Autoren¹⁻⁶, daß *p*-substituierte Phenole und Naphthole mit Diazoniumverbindungen unter Eliminierung der *p*-Substituenten zu *p*-Hydroxyazoverbindungen reagieren. Für Hydroxychinoline ist diese Reaktion unseres Wissens noch nicht beschrieben.

So war es von Interesse, Verlauf und Bedingungen dieser Reaktion zu untersuchen. Wir fanden, daß die Ausbeute von 2 mit Erhöhung des pH-Wertes des Reaktionsgemisches ansteigt. Die Tab. zeigt dies für die Umsetzung von 8-Hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin.

Da kein 7-Benzolazo-8-hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin gefunden wurde, können wir schließen, daß keine *o*-Kupplung zur OH-Gruppe stattfand.

Es ist jedoch bekannt⁷, daß beim Kuppeln von 8-Hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5) (3) mit 1 7-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5) entsteht. Wir haben deshalb auch die Reaktion von 3 mit *p*-Nitro-benzoldiazoniumchlorid, das elektrophiler als 1 ist, untersucht.

Im neutralen Bereich entstand 7-[*p*-Nitro-benzolazo]-8-hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5)* (4) mit 83% Ausbeute.



*) Diese Substanz wurde von Smolin⁸) durch Diazotierung von 7-Amino-8-hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5) und Kupplung mit Nitrobenzol bereitet.

1) J. H. Freemar und C. E. Scott, J. Amer. chem. Soc. 77, 3384 (1955).

2) E. Grondmougin und H. Freimann, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3453 (1907).

3) H. Wittmann, Mh. Chem. 93, 1 (1962).

4) E. Grondmougin, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 3609 (1906).

5) R. Nietzki und A. L. Guiterman, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 1274 (1887).

6) G. Heller, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 674 (1912).

7) K. Matsumura, J. Amer. chem. Soc. 49, 810 (1927).

8) D. D. Smolin, L. I. Tikhonova und A. A. Rytova, J. allg. Chem. (russ.) 32, 2418 (1962); C. A. 58, 10169 b (1963).

Umsetzung von 8-Hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin mit Benzoldiazoniumchlorid zu 5-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin (2). pH-Abhängigkeit der Ausbeuten

pH	1.5	2.5	4	6	11
% Ausb.	0*)	74	80	88	90

*) Rückgewinnung von 100% Ausgangsverbindung.

Im alkalischen Bereich wurden jedoch zugleich farbige Verbindungen erhalten, die in Na_2CO_3 -Lösung unlöslich sind und kein S enthalten. Wir konnten mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie *p*-Nitrilanilin nachweisen, nicht jedoch 5-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin (2).

Diese Resultate sprechen für einen elektrophilen Angriff der Diazoniumverbindungen am C-5 von 5-Dialkylaminomethyl-8-hydroxy-chinolinen unter Eliminierung des Dialkylaminomethyl-Restes.

Die Azokupplung am Phenylkern wird durch die +I- und +M-Effekte des Phenol-OH erleichtert. Mit Erhöhung des pH-Wertes steigen diese +I- und +M-Effekte, und gleichzeitig wird der -I-Effekt des Stickstoffes des Dialkylaminomethyl-Restes in der 5-Stellung abgeschwächt.

Der elektrophile Angriff wird dagegen gehemmt, wenn sich in 5-Stellung eine SO_3H -Gruppe befindet, die -I- und -M-Effekte bewirkt.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Wittmann³⁾ über die Reaktion von Diazoniumsalzen mit Mono- und Bis-hydroxyphenyl-alkylaminen überein.

Beschreibung der Versuche

5-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin (2): 2.28 g (10 mMol) *8-Hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin* wurden in alkalischem Äthanol (120 ccm Äthanol, 50 ccm Wasser und 2.8 g *NaOH*) gelöst und mit *Benzoldiazoniumchlorid*-Lösung (aus 0.93 g Anilin in 10 ccm 5*n* *HCl* + 0.69 g *NaNO*₂ in 2.5 ccm Wasser) versetzt, wobei sofort Farbstoffbildung erfolgte. Die Mischung wurde 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Einstellen auf pH 6 mit verd. Salzsäure fiel ein brauner kristalliner Niederschlag aus. Aus Benzol oder Essigester Schmp. 185°, Ausb. 2.2 g (88%). Misch-Schmp. mit einer Probe aus 1 und 8-Hydroxy-chinolin⁹⁾ ohne Depression, übereinstimmende IR-Spektren.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (249.3) Ber. C 72.27 H 4.45 N 16.86 Gef. C 72.48 H 4.23 N 17.20

Aus der Base konnte man das *Hydrochlorid* in der üblichen Weise herstellen. Aus Methanol Schmp. 227° (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}[\text{Cl}] \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (294.7) Ber. C 61.10 H 4.43 N 14.25
Gef. C 60.83 H 4.11 N 14.22

IR-Spektrum und Schmp. stimmten mit den Daten einer nach Matsumura⁹⁾ bereiteten Probe überein.

Die Reaktion wurde auch bei verschiedenen pH-Werten in Na-Acetat- und Na-Citrat-pufferten Lösungen ausgeführt. Die Ausbeuten sind in der Tab. zusammengestellt.

Bei pH 2.5 entstand eine Mischung von Base und Hydrochlorid. Wir verdampften deshalb das Äthanol unter vermindertem Druck und brachten die wäßrige Lösung mit *NaOH* auf pH 6. Nach Abtrennen von 2 durch Filtration wurde das Filtrat mit *NaOH* bis pH 9 alkaliert, der entstandene Niederschlag nach Umkristallisieren aus Ligroin als 8-Hydroxy-5-pyrrolidinomethyl-chinolin identifiziert.

⁹⁾ K. Matsumura, J. Amer. chem. Soc. 51, 4164 (1930).

Durch Kupplung von 8-Hydroxy-5-piperidinomethyl- und 8-Hydroxy-5-diäthylaminomethyl-chinolin mit **1** erhält man ebenfalls 5-Benzolazo-8-hydroxy-chinolin (**2**). Die Ausbeuten steigen bei Erhöhung des pH-Wertes.

7-[*p*-Nitro-benzolazo]-8-hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5) (**4**): 2,25 g (10 mMol) 8-Hydroxy-chinolin-sulfonsäure-(5) (**3**) wurden in 150 ccm Wasser und 11 g $\text{NaO}_2\text{CCH}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ gelöst und mit *p*-Nitro-benzoldiazoniumchlorid-Lösung (aus 1,38 g *p*-Nitranilin in 12 ccm 5*n* HCl + 0,69 g NaNO_2 in 2,5 ccm Wasser) versetzt. Nach Einstellen auf pH 6 mit *NaOH* wurde die Reaktionsmischung 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und mehrmals in 4proz. Na_2CO_3 -Lösung gelöst und mit HCl gefällt. Ausb. 3,1 g (83%) rote Substanz mit Schmp. >340°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ (374,3) Ber. C 48,13 H 2,69 N 14,97 Gef. C 47,97 H 2,65 N 15,01

{5/68}