

Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau

Über einige Azo-Farbstoffe von Chinolonmethiden

Von Ernst Koenigs und Hans Bueren

(Eingegangen 11. Juli 1936)

Vor einiger Zeit beobachtete der eine von uns zufällig bei dem Zusammenbringen von Diazobenzol und Pyridin-brom-äthylat in alkalischer Lösung die Bildung eines Farbstoffes. Die sehr geringe Ausbeute ließ vermuten, daß beigemenzte Homologe des Pyridins diese Reaktion verursacht haben dürften. Ein Versuch mit α -Pikolin bestätigte diese Annahme. Diese Farbstoffbildung war bei den Pyridinhomologen noch nicht beobachtet worden. Die Eigenschaften des gewonnenen Farbstoffs waren unerfreulich, wenn sich auch ein Zinkchlorid-doppelsalz als rotes Pulver gewinnen ließ. Daher wurde die Reaktion auf das Chinaldin übertragen und erst nach Gewinnung des schön krystallisierten Farbstoffs festgestellt, daß derselbe bereits von W. König¹⁾ und Rosenhauer²⁾ beschrieben worden war. Trotzdem hatte der Stoff für uns ein gewisses Interesse im Hinblick auf die Arbeiten von E. Hesse und Gertrud Meißner³⁾, die eine große Reihe im hiesigen Institut dargestellter Derivate des Benzol-azo-pyridins bzw. -Chinolins untersuchte und bei einer ziemlichen Anzahl von ihnen im Wrightschen Versuch eine stark baktericide Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen beobachtet hatten. Tatsächlich zeigte auch das 1-Methyl-2[benzol-azo-methylen]-1,2-dihydrochinolin (I) eine schwache, aber deutliche Wirkung gegenüber

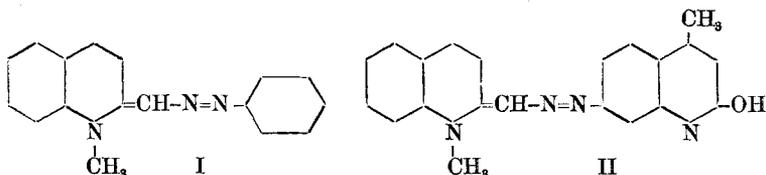
¹⁾ W. König, Ber. 56, 1543 (1923); 57, 891 (1924).

²⁾ E. Rosenhauer, Ber. 57, 1292 (1924).

³⁾ E. Hesse u. G. Meißner, Archiv exper. Patholog. u. Pharmacolog. 159, 676 (1931).

Tuberkelbazillen. Dies hat uns veranlaßt, einige Homologe darzustellen. Es sei gleich bemerkt, daß sich die Hoffnungen nicht erfüllt haben; das einfache, schon bekannte Derivat scheint allein eine gewisse Wirkung zu besitzen. Andererseits verdienen diese Azoverbindungen einige Beachtung wegen der Verwandtschaft mit den von Browning und seinen Schülern¹⁾ dargestellten und gründlich untersuchten Kondensationsprodukten der quaternären Chinaldine mit Nitrosodimethylanilin und Benzaldehyd sowie deren Abkömmlingen, den Azomethinen und Styrylverbindungen. Diese haben u. a. eine stark baktericide Wirkung gegenüber Staphylokokken.

Das Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie hat in dankenswerter Weise die Untersuchung der von uns dargestellten Stoffe übernommen und bei einigen von ihnen eine baktericide Wirkung gegenüber Staphylokokken in vitro festgestellt, besonders bei den Anisol- und Naphthalin-derivaten. Im Tierversuch blieb die Wirkung aber größtenteils oder völlig aus. Auch die Einführung einer Methyl- oder Methoxy-gruppe in 6-Stellung hat die Resultate nicht wesentlich verbessert. Weiter haben wir Azoverbindungen des Lepidins dargestellt. Um endlich Lepidin und Chinaldin in einem Molekül zu vereinigen, haben wir als aktive Komponente das 2-Oxy-7-amino-lepidin²⁾ verwandt und mit Chinaldin-methosulfat kombiniert (II).



Während Alkoxy-gruppen im Benzolkern, z. B. in 6-Stellung, die Fähigkeit der quaternären Methyl-chinoline mit Diazobenzol zu kuppeln nicht wesentlich beeinflussen, ist dies anders, wenn diese Gruppe in 2- oder 4-Stellung steht. Das Methosulfat des 4-Methoxy-chinaldins oder des 2-Methoxy-lepidins kuppelt in alkalischer Lösung nicht oder nur spurenweise mit Diazobenzol.

¹⁾ C. H. Browning u. Mitarb., Proc. Roy. Soc. London, Ser. B, 100, 293; 103, 404; 105, 99; 113, 293.

²⁾ E. Besthorn u. H. Byvanck, Ber. 31, 798 (1898).

Die Azomethylenfarbstoffe geben ungereinigt mit konz. Schwefelsäure eine blaue, nach dem Umkrystallisieren eine rote Färbung. W. König vermutet, daß möglicherweise die Anwesenheit von Disazofarbstoffen die Ursache der Blaufärbung sein könne. Wir haben festgestellt, daß das Chinaldin-methosulfat in alkalischer Lösung recht glatt mit 2 Molekülen Diazobenzol kuppelt; der so gewonnene Farbstoff gab aber mit Schwefelsäure eine schmutzig violette Färbung.

Das Verfahren zur Gewinnung der Farbstoffe nach Rosenhauer liefert zwar häufig recht gute Resultate, doch ergaben sich Schwierigkeiten, wenn die Methide in Äther schwer löslich waren, oder wenn etwas größere Mengen verarbeitet werden sollten. Die nach der Methode von W. König dargestellten Produkte bedürfen einer sorgfältigen Reinigung wegen der Anwesenheit zahlreicher Nebenprodukte. Nach verschiedenen Versuchen haben wir mit dem folgenden Verfahren gute Ergebnisse erzielt.

In eiskaltes Wasser wurde abwechselnd in kleinen Portionen einmal Natronlauge und dann die vereinigten Lösungen von je 1 Molekül Diazoniumchlorid und Chinaldin-methosulfat eingetragen, in der Weise, daß das Kupplungsgemisch immer schwach alkalisch blieb. Die Kupplung erfolgt nicht momentan; ihr Fortgang kann durch Tüpfelproben leicht verfolgt werden. Falls sie zu langsam erfolgte, konnte die Reaktion mitunter durch etwas größeren Alkaliüberschuß beschleunigt werden.

Ebenso wie der Benzol-azo-körper färben die neu dargestellten Derivate als basische Farbstoffe Wolle und tannierte Baumwolle gut an; die Färbungen sind aber sehr wenig lichtecht.

Der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft möchten wir auch an dieser Stelle für die Überlassung von Ausgangsmaterial und die pharmakologische Prüfung der von uns dargestellten Stoffe unseren verbindlichen Dank sagen.

Beschreibung der Versuche

1-Methyl-2-[benzol-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

4,7 g Anilin wurden in 12,5 ccm konz. Salzsäure und 75 ccm Wasser durch Zugabe von 3,6 g in Wasser gelöstem

Natriumnitrit in üblicher Weise diazotiert und in der Kälte mit einer wäßrigen Lösung von Chinaldin-methosulfat versetzt, welches aus 7,2 g Chinaldin und 6,3 g Dimethylsulfat gewonnen war. Eine Probe dieses Gemisches ließen wir unter Kühlen und Rühren in 300 ccm Wasser einfließen, nachdem diesem wenige Kubikzentimeter 2 n-Natronlauge zugefügt worden waren. Abwechselnd wurden nun in kleinen Portionen Natronlauge und die Lösung von Diazobenzol und Chinaldin-methosulfat in der Weise in das Kupplungsbad gegeben, daß dies immer schwach alkalisch blieb; es wurden 100 ccm 2 n-Natronlauge gebraucht. Die Temperatur des Bades wurde auf 3° gehalten. Die Kupplung geht nicht momentan vor sich, sondern erfordert jedesmal 1—2 Minuten. Sie soll vor neuer Zugabe des Kupplungsgemisches ziemlich zu Ende sein, wovon man sich leicht durch Tüpfelprobe überzeugen kann. Die Operation nahm etwa 1 Stunde in Anspruch. Allmählich schieden sich reichlich schwarzviolette Flocken ab, so daß das Reaktionsgemisch schließlich eine breiige Konsistenz annahm. Ausbeute an Rohprodukt 12 g.

Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Methylalkohol wurde die Base in rotvioletten, grünlich schimmernden Nadeln vom Schmp. 141° erhalten.

Zur Darstellung des Chlorids haben wir die Base in 10%iger Essigsäure gelöst und mit 2 n-Salzsäure gefällt. Der voluminöse, rote Niederschlag bildete nach dem Umkrystallisieren aus 80%iger Essigsäure feine gelbrote Nadeln, die bei 241° u. Zers. schmolzen.

Die Eigenschaften des Farbstoffes stimmen vollkommen mit den Angaben von Rosenhauer¹⁾ überein.

1-Methyl-2-[p-anisol-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

In der oben beschriebenen Weise wurden 6,2 g diazotiertes Anisidin mit Chinaldin-methosulfat (7,2 g Chinaldin und 6,3 g Dimethylsulfat) gekuppelt. Die in dunkelvioletten Flocken ab-geschiedene Farbbase wurde durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt und in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 185° gewonnen. Ausbeute 10—11 g. Leicht löslich

¹⁾ E. Rosenhauer, Ber. 57, 1292 (1924).

in Alkohol, Äther, Eisessig und Chloroform, sehr schwer löslich in Wasser.

Zur Darstellung des Chlorids wurde die Base heiß in 100 ccm 2 n-Essigsäure gelöst und mit 30 ccm 2 n-Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten schied sich ein voluminöser Niederschlag ab, der nochmals in Essigsäure gelöst und durch Salzsäure gefällt wurde. Aus 80% iger Essigsäure krystallisierten violette Nadeln vom Schmp. 245°. In Wasser ist das Chlorid schwer löslich und wird durch Zugabe von wenig Salzsäure aus dieser Lösung gefällt.

0,0347 g Subst.: 0,0836 g CO₂, 0,0167 g H₂O. — 0,0998 g Subst.:
11,5 ccm N (22°, 742 mm).

| | | | |
|--|--------------|--------|---------|
| C ₁₈ H ₁₈ ON ₃ Cl | Ber. C 65,93 | H 5,54 | N 12,83 |
| | Gef. „ 65,71 | „ 5,39 | „ 12,66 |

1-Methyl-2-[p-phenetol-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

Unter Anwendung von 8,6 g Phenetidin wurde die Kupplung in der bei dem Anisolderivat beschriebenen Weise durchgeführt. Der grünlich schwarze, amorphe Niederschlag des Rohprodukts (Ausbeute 13 g) wurde aus Alkohol umkrystallisiert; grünschimmernde, schwarze Nadeln vom Schmp. 178°. Das Chlorid wurde durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Essigsäure, Fällern mit verdünnter Salzsäure und nachfolgendes Umkrystallisieren aus Eisessig gewonnen; violette Nadeln vom Schmp. 239°. Ausbeute mäßig. Leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Chloroform, schwer löslich in Wasser.

0,0985 g Subst.: 11 ccm N (22°, 743 mm).

| | | |
|--|--------------|--------------|
| C ₁₉ H ₂₀ ON ₃ Cl | Ber. N 12,30 | Gef. N 12,31 |
|--|--------------|--------------|

1-Methyl-2-[α-naphthalin-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

7,1 g α-Naphthylamin wurden für die in üblicher Weise durchgeführte Kupplung verwandt, doch mußte in diesem Falle mit etwas größerem Überschuß von Alkali gearbeitet werden (120 ccm 2 n-Natronlauge). Die Ausbeute an Rohbase entsprach annähernd der Theorie.

Die Base wurde durch Lösen in 20% iger Essigsäure, Ausfällen mit 2 n-Salzsäure, Wiederholen dieser Operation und

nachfolgendes Umkrystallisieren aus 80%iger Essigsäure in das Chlorid übergeführt. Dunkelrote Nadeln vom Schmp. 242°. Der Farbstoff ist schwer löslich in Wasser und wird aus dieser Lösung durch Zugabe von wenig Salzsäure gefällt.

0,1839 g Subst.: 0,4879 g CO₂, 0,0832 g H₂O. — 0,1092 g Subst.: 11,8 ccm N (22°, 743 mm).

| | | | | |
|---|------|---------|--------|---------|
| C ₂₁ H ₁₈ N ₃ Cl | Ber. | C 72,50 | H 5,22 | N 12,09 |
| | Gef. | „ 72,36 | „ 5,06 | „ 11,91 |

1-Methyl-2-[p-amino-benzol-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

In der üblichen Weise wurden mit 3,6 g Natriumnitrit diazotierte 5,4 g p-Phenylen-diamin mit Chinaldin-methosulfat kombiniert, und dabei mit etwas größerem Alkaliüberschuß gearbeitet. Die Ausbeute war mäßig. Die Farbbase wurde durch Lösen in 50%iger Essigsäure und Einleiten von gasförmiger Salzsäure in das Chlorid übergeführt, welches einen braunen, flockigen Niederschlag bildete. Aus 80%iger Essigsäure krystallisierte das Dichlorid in braunen bei 242° schmelzenden Prismen.

0,0916 g Subst.: 13,3 ccm N (22°, 739 mm).

| | | | | |
|--|------|---------|------|---------|
| C ₁₇ H ₁₈ N ₄ Cl ₂ | Ber. | N 16,05 | Gef. | N 15,92 |
|--|------|---------|------|---------|

1-Methyl-6-methoxy-2-[benzol-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin-derivate

Zu ihrer Darstellung wurden jedesmal zunächst 8,6 g 6-Methoxy-chinaldin mit 6,3 g Dimethylsulfat kombiniert und dann in schwach alkalischem Bade (100 ccm 2 n-Natronlauge) mit den Diazoverbindungen in üblicher Weise gekuppelt. Die Ausbeuten waren mäßig. Wir haben die Basen nicht gereinigt, sondern sofort in die gut krystallisierenden Chloride übergeführt.

1-Methyl-6-methoxy-2-[benzol-azo-methylen]-1,2-dihydro-chinolin: Kuppeln mit 4,7 g diazotiertem Anilin, Ausbeute an Rohbase 65% d. Th. Chlorid durch Lösen in Essigsäure, Fällen mit verdünnter Salzsäure und Umkrystallisieren aus Eisessig. Derbe, rote Krystalle vom Schmp. 263°; leicht löslich in Alkohol und Eisessig, schwer löslich in Wasser, noch schwerer in verdünnter Salzsäure.

0,1873 g Subst.: 0,4516 g CO₂, 0,0895 H₂O. — 0,0896 g Subst.: 10,2 ccm N (22°, 750 mm).

| | | | |
|----------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{18}H_{18}ON_3Cl$ | Ber. C 65,93 | H 5,54 | N 12,33 |
| | Gef. „ 65,76 | „ 5,35 | „ 12,67 |

1-Methyl-6-methoxy-2-[p-anisol-azo-methylen]-1,2-dihydro-chinolin: Kuppeln mit 6,3 g diazotiertem p-Anisidin. Ausbeute an Rohbase 60% d. Th. Chlorid aus Eisessig rotbraune Nadeln vom Schmp. 258°; leicht löslich in Alkohol und Essigester, schwer in Wasser, noch schwerer in verdünnter Salzsäure.

0,0302 g Subst.: 0,0710 g CO₂, 0,0147 g H₂O.

| | | | | |
|------------------------|--------------|--------|--------------|--------|
| $C_{16}H_{20}O_2N_3Cl$ | Ber. C 63,76 | H 5,59 | Gef. C 64,12 | H 5,45 |
|------------------------|--------------|--------|--------------|--------|

1-Methyl-6-methoxy-2-[α -naphthalin-azo-methylen]-1,2-dihydro-chinolin: Kuppeln mit 7,1 g diazotiertem α -Naphthylamin. Ausbeute an Rohbase 75% d. Th. Chlorid aus Eisessig dunkelrote Nadeln vom Schmp. 256°; leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Essigester, schwer löslich in Wasser noch schwerer in verdünnter Salzsäure.

0,0286 g Subst.: 0,0737 g CO₂, 0,0137 g H₂O.

| | | | | |
|----------------------|--------------|--------|--------------|--------|
| $C_{22}H_{20}ON_3Cl$ | Ber. C 69,90 | H 5,34 | Gef. C 70,28 | H 5,36 |
|----------------------|--------------|--------|--------------|--------|

1,6-Dimethyl-[α -naphthalin-azo-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

7,1 g diazotiertes α -Naphthylamin wurden mit 6-Methylchinaldin-methosulfat (7,85 g 6-Methylchinaldin und 6,3 g Dimethylsulfat) in schwach alkalischem Bade gekuppelt.

Die Base wurde in viel $\frac{1}{2}$ n-Salzsäure heiß gelöst; nach dem Erkalten schied sich das Chlorid in dunkelroten Flocken ab. Aus Eisessig krystallisierte es in schönen rotvioletten Nadeln vom Schmp. 245°.

0,0326 g Subst.: 0,0871 g CO₂, 0,0151 g H₂O.

| | | | | |
|---------------------|--------------|--------|--------------|--------|
| $C_{22}H_{20}N_3Cl$ | Ber. C 72,99 | H 5,57 | Gef. C 72,87 | H 5,19 |
|---------------------|--------------|--------|--------------|--------|

Wurde dieselbe Reaktion mit Anisidin als aktiver Komponente durchgeführt, so wurde ein in blauvioletten Nadeln krystallisierendes Chlorid vom Schmp. 275° erhalten.

1-Methyl-2-[dis-(p-anisol-azo)-methylen]- 1,2-dihydro-chinolin

Das Methosulfat aus 3,6 g Chinaldin und 3,15 g Dimethylsulfat wurde mit 6,2 g diazotiertem Anisidin wie üblich unter

Zugabe von 100 ccm 2 n-Natronlauge gekuppelt. Die Reaktion verlief ganz normal. Die Rohbase bildete nach dem Trocknen auf Ton eine schwarze, zähe Masse, die sich in heißer 20% iger Essigsäure nicht vollkommen auflöste. Aus der filtrierten Lösung schied sich das Chlorid auf Zusatz von 2 n-Salzsäure in schwarzbraunen Flocken ab. Dies Lösen in Essigsäure und Fällen mit Salzsäure wurde einige Male wiederholt und schließlich wurden durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol braunschwarze, feine Nadeln vom Schmp. 183° gewonnen. Ausbeute 3 g. Mit konz. Schwefelsäure gibt der Disazokörper eine schmutzviolette Färbung.

0,0947 g Subst.: 13,4 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{25}H_{24}O_2N_5Cl$ Ber. N 15,17 Gef. N 15,65

1-Methyl-4-[benzol-azo-methylen]-
1,4-dihydro-chinolin

Das Methosulfat aus 7,2 g Lepidin und 6,3 g Dimethylsulfat wurde in üblicher Weise mit 4,7 g diazotiertem Anilin unter Anwendung von 100 ccm 2 n-Natronlauge gekuppelt.

Die grünschwarte, zähe Farbbase wurde in $\frac{3}{4}$ Liter heißem Wasser durch vorsichtige Zugabe von Salzsäure größtenteils in Lösung gebracht, filtriert, und das Chlorid nach dem Erkalten durch Zugabe von 30 ccm verdünnter Salzsäure als voluminöser, rotbrauner Niederschlag gefällt. Nach 3-maligem Wiederholen dieser Operation wurde der Farbstoff aus 80% iger Essigsäure umkrystallisiert und in Form rotvioletter Prismen vom Schmp. 246° u. Zers. erhalten. Ausbeute 3 g. Leicht löslich in Alkohol und Eisessig, schwer löslich in Wasser.

0,1794 g Subst.: 0,4493 g CO_2 , 0,0832 g H_2O . — 0,1150 g Subst.: 14,9 ccm N (22°, 743 mm).

$C_{17}H_{16}N_5Cl$ Ber. C 68,85 H 5,42 N 14,12
Gef. „ 68,31 „ 5,19 „ 14,23

1-Methyl-4-[α -naphthalin-azo-methylen]-
1,4-dihydro-chinolin

7,1 g diazotiertes α -Naphthylamin wurde wie oben mit Lepidin-methosulfat gekuppelt, aber bei etwas größerem Alkaliüberschuß. Ausbeute an Farbbase 12 g. Das Chlorid krystalli-

sierte aus Eisessig in schwarzgrünen Tafeln vom Schmp. 256° u. Zers. Leicht löslich in Alkohol und Eisessig, schwer in Wasser, noch schwerer in verdünnter Salzsäure.

0,0913 g Subst.: 9,8 ccm N (22° , 749 mm).

$C_{21}H_{19}N_8Cl$ Ber. N 12,09 Gef. N 11,92

1-Methyl-2-[2-oxy-4-methyl-chinolin-7-azo-methylen]-
1,2-dihydro-chinolin (II)

8,7 g 2-Oxy-7-amino-lepidin wurden in 100 ccm Wasser und 13 ccm konz. Salzsäure mit 3,6 g Natriumnitrit diazotiert und in üblicher Weise mit Chinaldin-methosulfat (7,2 g Chinaldin und 6,3 g Dimethylsulfat) in schwach alkalischem Bade gekuppelt. Die grünschwarze Farbbase (Ausbeute 13 g) wurde mit heißer 30%iger Essigsäure aufgenommen, und nach dem Erkalten durch Zugabe von 2 n-Salzsäure als Chlorid gefällt. Dies bildete ein mikrokristallines, rotes Pulver vom Schmp. 252° u. Zers. Löslich in Alkohol und Eisessig, schwer löslich in Wasser.

0,0948 g Subst.: 12,3 ccm N (20° , 745 mm).

$C_{21}H_{19}ON_4Cl$ Ber. N 14,80 Gef. N 14,48

2-Äthoxy-7-amino-lepidin

3 g 2-Chlor-7-amino-lepidin¹⁾ wurden mit einer Lösung von 0,6 g Natrium in 30 ccm Alkohol 3 Stunden auf 130° erhitzt. Die vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Natronlauge versetzt und ausgeäthert. Die getrocknete ätherische Lösung wurde zur Trockne gebracht und die hinterbleibende gelbe Krystallmasse aus Alkohol umkrystallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 106° .

0,1826 g Subst.: 0,4755 g CO_2 , 0,1098 g H_2O .

$C_{12}H_{14}ON_2$ Ber. C 71,25 H 6,98 Gef. C 71,02 H 6,73

1-Methyl-2-[2-äthoxy-4-methyl-chinolin-7-azo-
methylen]-1,2-dihydro-chinolin

5 g 2-Äthoxy-7-amino-lepidin wurden in 7 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser mit 1,8 g Natriumnitrit diazotiert

¹⁾ E. Besthorn u. H. Byvanek, Ber. 31, 799 (1898).

und in üblicher Weise mit Chinaldin-methosulfat (3,6 g Chinaldin und 3,15 g Dimethylsulfat) unter Verwendung von 40 ccm 2 n-Natronlauge gekuppelt. Die grünschwarze Farbbase wurde in 30⁰/₀iger Essigsäure gelöst und durch 2 n-Salzsäure als Chlorid gefällt. Nachdem diese Operation einige Male wiederholt war, schmolz das Chlorid, ein rotbraunes, mikrokrystallines Pulver konstant bei 247°.

0,0967 g Subst.: 11,7 ccm N (20°, 743 mm).

$C_{23}H_{23}ON_4Cl$ Ber. N 13,78 Gef. N 13,48