

Über die Darstellung von Azidophenolen

(2. Mitt. über die Reaktionen der o-Chinolacetate des Vanillins und des Isovanillins)¹

Von

M. Grossa und F. Wessely

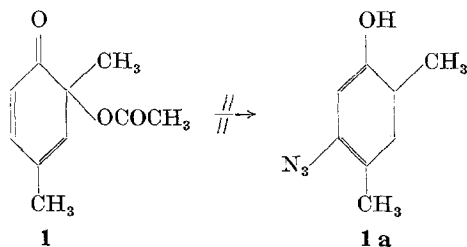
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. Juli 1966)

Es wird gezeigt, daß die o-Chinolacetate, die als Substituenten nur Alkylreste tragen, z. B. **1**, nicht mit dem Azidion im methanol. oder essigsaurer Lösung reagieren. Mit den o-Chinolacetaten **2—5** erfolgt der Eintritt des genannten Ions unter gleichzeitiger Aromatisierung und Bildung der Azidophenole **2 a**, **3 a**, **4 a** und **5 a**.

It is shown that o-quinol acetates which bear only alkyl groups as substituents, e. g. **1**, do not react with the azide ion in methanol or dilute acetic acid solution. In contrast, N_3^- adds to the o-quinol acetates **2—5** with simultaneous aromatization forming the azidophenols **2 a**, **3 a**, **4 a** and **5 a**.

Schon vor längerer Zeit stellten wir in nicht veröffentlichten Versuchen fest, daß das N_3^- -Ion (zum Unterschied von CN^-)² sich in Methanol nicht mit o-Chinolacetaten, z. B. dem 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (**1**), zu einer Verbindung **1 a** umsetzt.



* Herrn Prof. DDr. h. c. V. Prelog zum 60. Geburtstag.

¹ 1. Mitt.: F. Wessely und M. Grossa, Mh. Chem. **97**, 570 (1966).

² A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 228 (1957).

Das hatten wir nicht erwartet, da in der Literatur³ Beispiele für eine Addition von HN_3 an chinoide Verbindungen vorliegen.

Bei Gelingen der Reaktion wären *m*-Hydroxyarylazide leicht zugänglich geworden, deren katalytische Hydrierung zu *m*-Hydroxy-arylaminen geführt hätte, die sonst aus *o*-Chinolacetaten⁴ nur schwer zugänglich sind.

Wir haben nun unsere Untersuchungen auf Chinolacetate ausgedehnt, die außer Alkylresten noch andere, elektronenanziehende Substituenten enthalten. Dabei stellten wir fest, daß das Azidion mit den *o*-Chinolacetaten **2**, **3**, **4** und **5** zu den Azidophenolen **2a**, **3a**, **4a**, **5a** reagiert (Ausbeuten im Formelschema).

2, **3** und **4** reagieren mit NaN_3 in verd. Essigsäure bei Zimmertemperatur; im Falle von **2** entstehen aber daneben noch andere nicht näher untersuchte Produkte, die Isolierung der geringen Menge **2a** ist dadurch sehr erschwert. Man gewinnt **2a** in der angegebenen Ausbeute (60 %), wenn man **2** in Tetrahydrofuran (*THF*) mit Trimethylsilylazid 2 Tage kocht. Die Reaktion von **3** mit Natriumazid unter den angegebenen Bedingungen ist in einer Minute beendet; **3a** fällt aus der Lösung sofort aus. **5** reagiert mit NaN_3 in siedendem Methanol innerhalb 3 Stunden aus.

Die Konstitution von **2a** und **3a** ergibt sich:

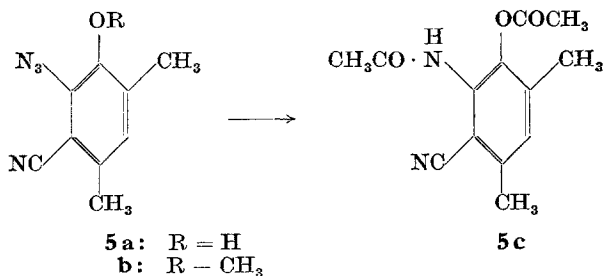
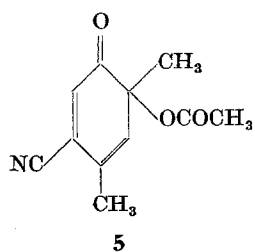
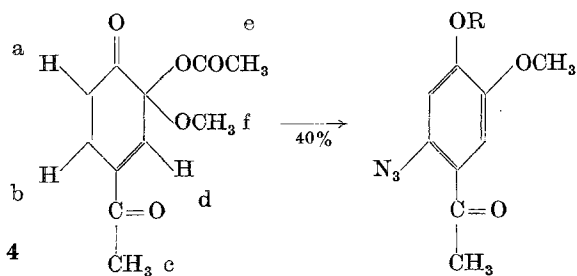
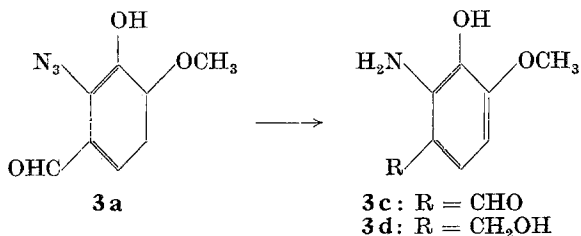
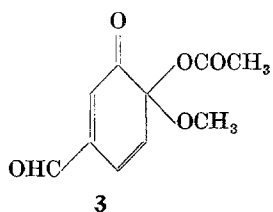
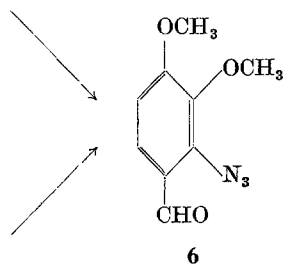
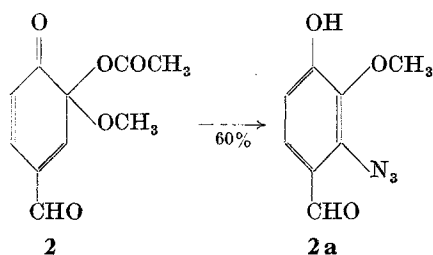
1. Aus dem IR-Spektrum, in dem sich die Banden für die Azidgruppe finden.
2. aus dem NMR-Spektrum, das auf das Vorliegen von zwei zueinander *o*-ständigen aromatische Protonen schließen läßt.
3. aus dem Ergebnis der Methylierung, bei welcher **2a** und **3a** dieselbe Verbindung geben, der also nur die Konstitution **6** zukommen kann.

Auch für die Konstitution von **4a** und **5a** sprechen die IR- und NMR-Spektren, im Falle von **5a** ergänzten wir den Strukturbeweis durch Reduktion, Acetylierung und Vergleich mit synthetisch erhaltenem **5c**.

Alle 4 Azide geben weitgehend zersetzungsfreie Massenspektren, wenn sie direkt in die kalte Ionenquelle gebracht werden. Herr Dr. *H. Egger*, dem wir die in unserem Institut aufgenommenen Spektren verdanken, beobachtete Molgewichtsspitzen hoher Intensität, die z. T. als Basisspitze auftreten.

³ *Ch. Grundmann*, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von organ. Azidoverbindungen, in *Houben—Weyl*, Meth. organ. Chemie, 4. Aufl. (Hrsg. *E. Müller*, Stuttgart 1965), Band 10/3, p. 787.

⁴ *F. Wessely* und *F. Takacs*, Mh. Chem. **95**, 392 (1964); *G. Kunesch* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **96**, 1314 (1965).



Bisher haben wir nur mit der Verbindung **3a** weitere Umsetzungen durchgeführt. Bei ihrer katalytischen Hydrierung kann man, da die Geschwindigkeit der Hydrierung der Azidogruppe bzw. der Formylgruppe verschieden ist, sowohl **3c** als auch **3d** erhalten, deren Konstitution durch das IR-Spektrum belegt ist. Die Hydrierung von **5a** führt zu einem Gemisch verschiedener Substanzen, aus dem wir nur **5c** isolierten. Wie die Konstitution der gewonnenen Reaktionsprodukte zeigt, ist die Angriffsstelle für den unter Abspaltung von Essigsäure und Aromatisierung verlaufenden Eintritt der N_3 -Gruppe nicht ohne weiteres vorherzusagen.

Wir werden in einer späteren Arbeit darzulegen versuchen, wie man durch Betrachtung der verschiedenen Nucleophilität der angreifenden Ionen und der π -Elektronenstruktur der o-Chinolacetate, welche Derivate des Cyclohexadienons-(2,4) sind, die Reaktionsträgheit vieler o-Chinolacetate gegen das Azidion erklären kann, und wie die Tatsache zu begründen ist, daß in einigen Fällen die Angriffsstelle von der Art des Nucleophils abhängt.

Experimenteller Teil

I. Darstellung der Chinolacetate

Die Darstellung von **2** und **3** erfolgte nach den Angaben in der Literatur¹. Analog wurde jetzt **4** aus 3-Methoxy-4-hydroxy-acetophenon in 60% Ausb. gewonnen. Schmp. 55—57°.

$C_{11}H_{12}O_5$. Ber. C 58,92, H 5,40, OCH_3 13,9.
Gef. C 58,80, H 5,24, OCH_3 14,9.

NMR-Spektrum von **4**: ($CDCl_3$, δ -Werte)

a 6,20 (AB-System, J 10 Hz)
b 7,50 (AB-System, J 10 Hz)
c 2,43
d 7,01
e 2,13
f 3,98.

UV-Spektrum von **4** (Äthanol): $\lambda_{max} = 301 \mu$, $\log \epsilon = 3,49$.

IR-Spektrum von **4** (CCl_4): 1748, 1695 cm^{-1} .

Die Darstellung von **5** ist schon früher beschrieben worden.⁵

II. Darstellung der Azide

1 a) In einer Lösung von 3 g **1** und 2 g NaN_3 in 45 ml 50proz. wäßr. Eisessig lag das Chinolacetat nach 10 Tagen noch unverändert vor. Ebensowenig reagierte **1** mit NaN_3 in siedendem absol. Methanol innerhalb von 6 Stdn.

2 a) 2,1 g **2** wurden in 70 ml absol. THF mit 1,9 g Trimethylsilylazid, vor direkter Lichteinwirkung geschützt, 24 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 10 ml Methanol, zur Spaltung der Si—N-Bindung, und Entfernen

⁵ F. Takacs, Mh. Chem. **95**, 961 (1964).

des Lösungsmittelgemisches im Vak. wurde der Rückstand in Methanol gelöst und nach Wasserzusatz durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1,15 g **2 a** (60% d. Th.), Schmp. (Zers.) 161—165°.

$C_8H_7O_3N_3$. Ber. C 49,74, H 3,65, N 21,76.
Gef. C 49,20, H 3,53, N 21,40.

3 a) Aus einer eisgekühlten Lösung von 1,0 g **3** in 20 ml Eisessig fielen bei Zugabe einer Lösung von 1 g NaN_3 in 15 ml H_2O 0,9 g **3 a** innerhalb einer Min. als farblose Kristalle an (95% d. Th.). Das Produkt ist dünnschichtchromatographisch rein; bei Lichteinwirkung färbt es sich bald rot. Schmp. (Zers.) 152°.

$C_8H_7O_3N_3$. Ber. C 49,74, H 3,65, N 21,76.
Gef. C 49,86, H 3,78, N 21,58.

4 a) Eine Lösung von 1,9 g **4** in 20 ml Eisessig wurde mit 1,9 g NaN_3 in 15 ml H_2O versetzt und 3 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach Verdünnen mit Wasser, Ätherextraktion des Reaktionsgemisches, Entsäuern, Waschen und Abdampfen der Ätherphase blieb ein brauner Rückstand zurück, der in Methanol gelöst wurde. Nach Reinigung mit Aktiv-Kohle schiedien sich bei Wasserzusatz und Abkühlen 0,7 g **4 a** ab (40% d. Th.). Schmp. (Zers.) 133 bis 134°.

$C_9H_9O_3N_3$. Ber. C 52,17, H 4,38, N 20,28.
Gef. C 51,76, H 4,40, N 19,35.

5 a) 1,0 g **5** wurde mit 0,75 g NaN_3 in 60 ml absol. CH_3OH 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., Aufnahme des Rückstandes mit Äther, Filtrieren und Eindampfen der Ätherphase blieb ein kristallines Produkt zurück, das sich aus $MeOH/H_2O$ umlösen ließ: 0,3 g **5 a** (31% d. Th.), Schmp. 125° (Zers.).

Methylierung von 2 a und 3 a zu 6

Je 0,2 g des Azids wurden mit Dimethylsulfat methyliert. Die Ätherextraktion der alkal. Lösung ergab nach Entfernen des Äthers einen kristallinen weißen Rückstand (**6**), der ohne Zers. bei 90° schmilzt. Ausb. etwa 80% d. Th.

Die Identität der beiden Produkte wurde durch die IR-Spektren und durch Mischschmp. bewiesen.

Die *Methylierung von 4 a* erfolgte mit CH_2N_2 und ergab **4 b**. Schmp. 111°; die von **5 a** ergab **5 b**, Schmp. 81°.

Reduktion von 3 a

Die Hydrierung von **3 a** wurde bei 748 Torr und 24° in Äthanol mit PtO_2 (Adams) durchgeführt. Bei der Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe wird für ein aufgenommenes Mol H_2 ein Mol N_2 abgespalten, daher soll für diesen Reaktionsschritt das Gasvolumen konstant bleiben.

a) Die Hydrierung wurde nach etwa 45 Min., bei beginnender Abnahme des Gasvolumens, unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die äthanol. Lösung eingedampft. Der Rückstand ließ sich bei 110° im Hochvakuum sublimieren und schmolz nach Umkristallisation aus $CHCl_3$ unter Zersetzung bei 165—167° (**3 c**).

$C_8H_9O_3N$. Molgew. Ber. 167,2. Gef. 167 (massenspektrometrisch).

b) Unter sonst gleichen Bedingungen wie bei a) verbrauchten 85 mg **3 a** in 5 Stdn. 11 ml H₂ (Beob. Aufnahme: 1 Mol H₂).

Die analoge Aufarbeitung lieferte die Verbindung **3 d**, Schmp. 128°.

C₈H₁₁O₃N (169,18). Ber. C 56,79, H 6,55, N 8,28.

Gef. C 56,50, H 6,20, N 8,09.

MG 169 (massensp.).

Die Strukturen von **3 c** und **3 d** sind durch die IR-Spektren gesichert:

3 c	3 d	
—	3611 cm ⁻¹	ν—OH aliph., nicht assoziiert
3562	3562	ν—OH intramolekular
3510	3474	ν—NH ₂ asym.
3370	3389	ν—NH ₂ symm.
3063	3068	} ν—CH arom.
3047	3032	
3012	3004	
2970	2958	} ν—CH aliph.
2950	—	
2937	2932	
2914	2874	
2844	2840	ν—CH (OCH ₃)
2830	—	ν—CH (—CHO)
2740	—	
1666	—	ω—C = O

Aus der Bandenlage ergibt sich, daß in o-Stellung zur Aldehydgruppe die NH₂-Gruppe, nicht aber die OH-Gruppe anzunehmen ist. Weiters ist dem IR-Spektrum zu entnehmen, daß die phenol. OH-Gruppe (3562 cm⁻¹) der Methoxygruppe benachbart ist.

Aufnahmebedingungen: gesätt. Lsg. in CCl₄, 20 mm Schichtdicke (für C=O 1 mm). Gerät: Perkin-Elmer Gitterspektrometer Mod. 225.*

Reduktion von **5 a**

Die Hydrierung von **5 a** erfolgte bei Normaldruck und 25° in 5proz. Natriumacetat/Acetanhydrid-Lösung mit Pd-Mohr. Nach 6 Stdn. war nur in geringer H₂-Verbrauch festzustellen, den wir auf teilweise Reduktion der CN-Gruppe zurückführen. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvak. fraktioniert sublimiert. Die letzte Fraktion schmolz bei 204—208° (**5 c**). Das IR-Spektrum von **5 c** ist identisch mit dem des Produktes, das analog durch Reduktion von 2-Nitro-3-cyan-4,6-dimethylphenol dargestellt wurde, und ist mit der angenommenen Struktur im Einklang.

Die NMR-Spektren der Azide wurden auf einem Varian-A60-A-Gerät in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Zur Erhöhung der Löslichkeit wurden die Verbindungen **4 a** und **5 a** zu **4 b** und **5 b** methyliert.

* Die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren verdanken wir Doz. Dr. J. Derkosch.

Symbole: S Singlett, b breites Signal, AB AB-System, J Kopplungskonstante [Hz], H Zahl der Protonen.

Verb.	δ-Werte			
2 a	—CHO	10,20	S	1 H
	Ar-H	7,60	AB, J 8,5	1 H
	Ar-H	6,83	AB, J 8,5	1 H
	—OH	6,06	b	1 H
	—OCH ₃	3,94	S	3 H
3 a	—CHO	10,21	S	1 H
	Ar-H	7,45	AB, J 8,5	1 H
	Ar-H	6,75	AB, J 8,5	1 H
	—OH	5,88	b	1 H
	—OCH ₃	3,95	S	3 H
4 b	—CO·OCH ₃	2,63	S	3 H
	Ar-H	7,36	S	1 H
	Ar-H	6,63	S	1 H
	—OCH ₃	3,96	S	3 H
	—OCH ₃	3,88	S	3 H
5 b	Ar-CH ₃	2,32	S	3 H
	Ar-CH ₃	2,42	S	3 H
	Ar-H	6,90	b	1 H
	—OCH ₃	3,82	S	3 H

Die IR-Spektren wurden auf einem Gerät Perkin-Elmer 237 aufgenommen:

Verb.	—N=N=N asym. str.	—C=O bzw. —C≡N str. [cm ⁻¹]
2 a , KBr	2150	1665
3 a , KBr	2130	1670
4 a , KBr	2120	1640
6 , CCl ₄	2120	1690
5 b , CCl ₄	2110	2210

Für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren danken wir Herrn Ing. *W. Silhan* im Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien.