

Notiz über die Verwendung von Polyphosphorsäure bei der Reaktion nach DÖBNER-v. MILLER

Von HEINZ FIEDLER

Inhaltsübersicht

Polyphosphorsäure eignet sich zur Darstellung verschiedener 2-Methyl-8-hydroxy-chinoline nach DÖBNER-v. MILLER.

Die Polyphosphorsäure (PPA) hat sich seit einigen Jahren einen festen Platz in der synthetischen organischen Chemie erobert¹⁾. In der Chinolinreihe wurde Polyphosphorsäure zur Synthese von substituierten 2- und 4-Hydroxy-chinolinen mit gutem Erfolg verwendet²⁾. Dagegen konnte bei einer SKRAUPschen Reaktion von p-Nitranilin, Glycerin und Diarsenpentoxyd in Polyphosphorsäure kein 6-Nitro-chinolin isoliert werden³⁾.

Da wir größere Mengen 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin (2-Methyl-oxin) benötigen, schien es uns angezeigt, die Verwendung der Polyphosphorsäure bei der DÖBNER-v. MILLERSchen Reaktion zu erproben. Dabei wurde in eine Lösung von o-Aminophenol in Polyphosphorsäure (79% Diphosphorpentoxyd) bei 90–95° Crotonaldehyd eingerührt. Die Temperatur stieg auf 115–125°. Aus der mit Wasser verdünnten Lösung wurde mit Wasserdampf der überschüssige Crotonaldehyd und nach Neutralisation der Lösung das 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin abgetrieben. Die Ausbeuten an Reinsubstanz lagen über 20% d. Th., durch Zugabe von Diarsenpentoxyd⁴⁾ konnte keine Verbesserung erreicht werden. Bei der Darstellung von 2,5-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin⁵⁾ waren Polyphosphorsäure und Salzsäure als Kondensationsmittel einander ebenbürtig.

Aus 6-Amino-2-methyl-phenol wurde das bisher unbekannte 2,7-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin gewonnen. Hierbei erwies sich Polyphosphorsäure der Salzsäure als überlegen. Die Verbindung wurde als Pikrat

¹⁾ F. D. POPP u. W. E. McEWEN, Chem. Rev. **58**, 321–401 (1958).

²⁾ C. R. HAUSER u. J. G. MURRAY, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2851 (1955); E. F. M. STEPHENSON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2557.

³⁾ H. R. SNYDER u. F. X. WEBBER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2965 (1950).

⁴⁾ J. P. PHILLIPS, J. F. EMERY u. H. P. PRICE, Analytic Chem. **24**, 1033 (1952).

⁵⁾ H. FIEDLER, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **293/65**, 609 (1960).

charakterisiert und mit Brom in Eisessig zum 5-Brom-2,7-dimethyl-8-hydroxy-chinolin bromiert.

Ebenso bewährte sich Polyphosphorsäure bei der Darstellung von 7-Chlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin. Mit Brom in Eisessig wurde daraus 7-Chlor-5-brom-2-methyl-8-hydroxy-chinolin und mit tert.-Butylhypochlorit das 5,7-Dichlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin erhalten.

D. GINSBURG⁶⁾ hatte tert.-Butylhypochlorit als Mittel zur Monochlorierung von Phenolen in o-Stellung empfohlen. 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin wurde jedoch ausschließlich zum 5,7-Dichlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin chloriert, während mit 8-Hydroxy-chinolin ein äquimolares Gemisch von 7-Chlor- und 5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinolin gebildet wurde.

Aus o-Aminophenol, Aceton und Paraldehyd (Reaktion nach BEYER⁷⁾) konnte mit Polyphosphorsäure nur sehr wenig 2,4-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin isoliert werden.

Beschreibung der Versuche

1. 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin: a) In einem Dreihalskolben bereitet man bei 90° eine Lösung von 80 g Diphosphorpentoxyd in 100 g Phosphorsäure (85proz.), gibt 50,5 g (0,5 Mol) o-Aminophenol hinzu, rührt etwa 5 Minuten und läßt 42 g (0,6 Mol) Crotonaldehyd innerhalb von 8–10 Minuten zutropfen. Die Temperatur der Lösung steigt auf 115–125°. Unter dauerndem Rühren hält man die Temperatur noch 20 Minuten auf etwa 110°. In die auf 60° abgekühlte Lösung gibt man 400 cm³ Wasser und treibt den überschüssigen Crotonaldehyd mit Wasserdampf ab. Der Rückstand wird mit 20proz. Natronlauge schwach alkalisiert, anschließend mit 10proz. Essigsäure wieder angesäuert und erneut mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat wird mit Ammoniak das 2-Methyl-oxin ausgefällt und aus 70proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 15,9–18,9 g (20–24% d. Th.), Prismen, Schmp.⁸⁾ 73–74°. Lit⁴⁾: Schmp. 73,5–74°.

b) Dem obigen Ansatz wurden 4 g Diarsenpentoxyd zugefügt. Ausbeute 16,8 g (21% d. Th.).

2. 2,5-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin: 12,3 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-methylphenol werden wie vorstehend mit 10,5 g (0,15 Mol) Crotonaldehyd in 20 g Phosphorsäure und 16 g Diphosphorpentoxyd umgesetzt. Ausbeute 4,6 g (26% d. Th.), Nadeln, Schmp. 84°. Lit⁵⁾: Schmp. 84°.

3. 2,7-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin: a) Das aus 12,3 g (0,1 Mol) 6-Amino-2-methylphenol (entsprechend 2.) erhaltene Rohprodukt (4,3 g) wird ausgeäthert und nach Abdestillieren des Äthers im Vakuum destilliert. Sdp.₁₀ 146–149°. Aus 60proz. Methanol gewinnt man 3,15 g (18% d. Th.), Prismen vom Schmp. 62,5–63°.

b) 12,3 g 6-Amino-2-methylphenol werden in 50 cm³ 36proz. Salzsäure auf 100° erhitzt, mit 1,8 g Diarsenpentoxyd versetzt und unter kräftigem Rühren schnell 10,5 g (0,15 Mol) Crotonaldehyd zusetzt. Die Temperatur wird 15 Minuten auf 105 bis 110° gehalten und das Reaktionsgemisch wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute 1,75 g (10% d. Th.).

⁶⁾ D. GINSBURG, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2723 (1951).

⁷⁾ C. ENGLER u. A. BAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 209 (1890).

⁸⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTRIUS bestimmt.

$C_{11}H_{11}ON$ (173,2) ber.: C 76,28; H 6,40; N 8,09;
gef.: C 75,99; H 6,77; N 8,35.

Pikrat: 0,35 g (0,002 Mol) 2,7-Dimethyl-oxin und 0,46 g (0,002 Mol) Pikrinsäure werden heiß in Methanol gelöst. Das im Kühlschranks ausgeschiedene Pikrat wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,74 g (92% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 170 bis 171°.

$C_{11}H_{11}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (402,3) ber.: C 50,75; H 3,51; N 13,93;
gef.: C 50,86; H 3,69; N 14,21.

4. 5-Brom-2,7-dimethyl-8-hydroxy-chinolin: Zu 0,86 g (0,005 Mol) 2,7-Dimethyl-oxin in 5 cm³ Eisessig gibt man langsam 0,8 g Brom (0,005 Mol) in 10 cm³ 50proz. Essigsäure. Nach 1 Stunde wird mit 50 cm³ Wasser verdünnt, ein Teil der Essigsäure neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,18 g (94% d. Th.), Nadeln, Schmp. 112°.

$C_{11}H_{10}ONBr$ (252,1) ber.: C 52,40; H 4,00; N 5,56;
gef.: C 52,17; H 4,01; N 5,64.

5. 7-Chlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin: 14,35 g (0,1 Mol) 6-Chlor-2-aminophenol und 10,5 g (0,15 Mol) Crotonaldehyd werden mit 36 g Polyphosphorsäure wie unter 1. umgesetzt, wobei die Reaktionstemperatur auf 110–114° steigt. Da die Verbindung kaum wasserdampflich ist, wird die saure Lösung neutralisiert, die ausgeschiedene Substanz abgesaugt, mit Aktivkohle versetzt und mit reichlich Äthanol ausgekocht. Die filtrierte Äthanollösung wird auf 1/10 eingengt und die im Kühlschranks ausgeschiedene Substanz mehrmals aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 4,7 g (25% d. Th.), Prismen und Nadeln, Schmp. 117,5–118°.

$C_{10}H_8ONCl$ (193,6) ber.: C 62,03; H 4,17; N 7,23;
gef.: C 61,76; H 4,01; N 7,21.

Pikrat: Ausbeute 76% d. Th., gelbe Nadeln aus Äthanol, Schmp. 189,5–190°.

$C_{10}H_8ONCl \cdot C_6H_3O_7N_3$ (422,8) ber.: C 45,45; H 2,62; N 13,26;
gef.: C 45,72; H 2,39; N 13,37.

6. 7-Chlor-5-brom-2-methyl-8-hydroxy-chinolin: 0,775 g (0,004 Mol) 7-Chlor-2-methyl-oxin werden entsprechend 4. bromiert. Ausbeute 0,845 g (78% d. Th.), Nadeln, Schmp. 123–124°. Lit.⁹⁾ Schmp. 121,5–122,5°. Misch-Schmp. mit 7-Chlor-2-methyl-oxin 87°.

$C_{10}H_7ONClBr$ (272,5) ber.: C 44,07; H 2,59; N 5,14;
gef.: C 44,39; H 2,81; N 5,45.

7. 5,7-Dichlor-2-methyl-8-hydroxy-chinolin: a) Zu 3,2 g (0,02 Mol) 2-Methyl-oxin in 30 cm³ Tetrachlorkohlenstoff tropft man unter Rühren 2,16 g (0,02 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Dabei fällt bald eine gelbe Substanz aus, die nach 2stündigem Rühren abgesaugt wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Die vereinigten Substanzen werden in Natriumcarbonatlösung aufgeschwemmt, später mit Essigsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,63 g (28% d. Th.), Nadeln, Schmp. 112–112,5°. Lit.¹⁰⁾ Schmp. 111,5–112°.

⁹⁾ J. R. Geigy AG., Schweiz. P. 235226 (1945); zit. nach C. A. **43**, 4304 (1949).

¹⁰⁾ J. R. Geigy AG., Schweiz. P. 229982 (1944); zit. nach C. A. **43**, 4431 (1949).

b) 1,93 g (0,01 Mol) 7-Chlor-2-methyl-oxin werden mit 1,10 g (0,01 Mol) tert.-Butylhypochlorit wie vorstehend umgesetzt. Ausbeute 1,18 g (52% d. Th.), Schmp. 111–112,5°.

$C_{10}H_7ONCl_2$ (228,1) ber.: C 52,66; H 3,09; N 6,14;
gef.: C 52,84; H 3,48; N 6,33.

8. Molekülverbindung aus 7-Chlor- und 5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinolin:
a) 14,5 g (0,1 Mol) Oxin werden in 60 cm³ Tetrachlorkohlenstoff aufgeschwemmt und unter Rühren 10,8 g (0,1 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zutropft. Die Temperatur läßt man während der Zugabe nicht über 30° steigen. Danach wird binnen 30 Minuten auf 70° erwärmt und bei dieser Temperatur noch 30 Minuten gerührt. Die in der Kälte ausgeschiedene Substanz wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 9,2 g, Nadeln, Schmp. 165,5–166°, gesintert ab 164°.

b) 0,180 g (0,001 Mol) 7-Chlor-oxin und 0,215 g (0,001 Mol) 5,7-Dichlor-oxin werden in 15 cm³ Äthanol gelöst. Ausbeute 0,33 g (84% d. Th.), Nadeln, Schmp. 164,5 bis 165,5°, gesintert ab 163°.

$C_{18}H_{11}O_2N_2Cl_3$ (393,7) ber.: C 55,34; H 2,86; N 7,17;
gef.: C 55,38; H 3,19; N 7,34.

Die Analysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Rostock durchgeführt. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. ZINNER für sein freundliches Entgegenkommen.

Rostock, Chemisches Laboratorium der Universitäts-Hautklinik.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. September 1960.