

Über eine verbesserte Methode zur Darstellung o- bzw. p-substituierter Methyl-1.10-Phenanthroline

VON K. MADEJA

Inhaltsübersicht

Es wird über eine Modifikation der DOEBNER-MILLER-Synthese berichtet, nach der sich die Methylphenanthroline in Ausbeuten von 60—90% gewinnen lassen. 1.10-Phenanthroline mit Methylgruppen in ortho- bzw. p-Stellung stellen wertvolle Reagenzien für die Bestimmung von Kupfer bzw. Eisen sowie als Ausgangssubstanzen für die Darstellung anderer substituierter Phenanthroline dar. Ihre Zugänglichkeit ist aber beschränkt, da die in der Literatur beschriebenen Verfahren — abgesehen vom 2.9-Dimethylphenanthrolin, das nach einem Patent der Geigy-AG.¹⁾ zu 60—70% erhältlich ist — bestenfalls Ausbeuten von 20% liefern²⁻⁴⁾.

Obwohl man diese Methylderivate grundsätzlich auch auf andere Weise gewinnen kann, kommen als einfache Labormethoden vor allem die SKRAUP- bzw. DOEBNER-MILLER-Synthese in Frage, wobei ein primäres aromatisches Amin mit einem substituierten Acrolein, Oxyketon oder ähnlichen Verbindungen in Gegenwart von Mineralsäure kondensiert wird. Bei der SKRAUP-Reaktion arbeitet man in Schwefelsäure — besonders in einer Konzentration von 60—70%⁵⁾ — bzw. in Phosphorsäure, wenn man Acrolein umsetzt⁶⁾, und in Gegenwart eines Oxydationsmittels, während nach DOEBNER-MILLER konzentrierte Salzsäure ohne Oxydationsmittel als Reaktionsmedium dient.

Um die günstigsten Reaktionsbedingungen aufzufinden, wurde zunächst die Umsetzung von o-Nitranilin und später von 8-Amino-chinaldin mit Crotonaldehyd näher untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß die Verwendung von 30proz. Salzsäure an Stelle der konzentrierten mehr Nitrochinaldin lieferte als das Arbeiten in 65proz. H₂SO₄ oder 85proz. H₃PO₄, und daß man zu besseren Ergebnissen kommt, wenn man den

1) Geigy-AG., Schweiz. Pat. 282274.

2) F. H. CASE, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3994 (1948).

3) R. L. EIFERT u. C. S. HAMILTON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1818 (1955).

4) H. IRVING, M. J. CABELL u. D. H. MELLOR, J. chem. Soc. London **1953**, 3417.

5) IG Farbenindustrie AG., Brit. Pat. 394416.

6) H. L. YALE u. J. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 254 (1948).

Aldehyd nicht in der Kälte mit den Reaktionspartnern mischt und dann erhitzt, sondern erst die Lösung erwärmt und anschließend den Aldehyd sehr langsam zutropft. Crotonaldehyd gab höhere Ausbeuten als Par-aldehyd, und das Zutropfen zu der 90–95° warmen Lösung (siedendes Wasserbad) wirkte sich günstiger aus als das Arbeiten bei der Siedetemperatur der Salzsäure. Eine Aldehydmenge von 1,2 Mol/Mol Amin war ausreichend, da ein weiterer Aldehydüberschuß lediglich die Harzmenge vergrößerte und ein unreineres Produkt lieferte. Das Arbeiten in 30proz. Salzsäure brachte aber noch weitere Vorteile: Mit steigenden Ausbeuten sank natürlich die Harzmenge und das Harz klumpte größtenteils schon während der Reaktion zusammen, der Rest schied sich beim Neutralisieren fast völlig als ölige Verunreinigung aus, die leicht mit Kieselgur entfernt werden konnte. Beim Alkalisieren fielen dann das 8-Nitrochinaldin und das 2.9-Dimethylphenanthrolin schon in ziemlich reiner Form aus, und die noch vorhandenen Verunreinigungen ließen sich im Gegensatz zum Arbeiten in H_2SO_4 fast vollständig mit geeigneten Lösungsmitteln auswaschen. Die Reaktion lief zudem stets ruhig ab, so daß man auch größere Ansätze völlig gefahrlos handhaben konnte.

Im Verlauf der DOEBNER-MILLER-Synthese entsteht als Folge des Ringschlusses zunächst ein Dihydroprodukt, das durch SCHIFFSche Basen dehydriert wird, die sich während der Reaktion bilden und dabei in sekundäre Amine übergehen⁷⁾. Anscheinend ist das nur eine Ausweichreaktion, hervorgerufen durch das Fehlen eines Dehydrierungsmittels⁸⁾, denn auf Zugabe von Arsensäure stieg die Ausbeute beim 8-Nitrochinaldin von 50% auf 62% und augenfälliger bei der Darstellung des 2.9-Dimethylphenanthrolins von 29% auf 64% an⁹⁾, also wie zu erwarten auf etwa das Doppelte. Die geringere Ausbeuteerhöhung beim Umsatz des o-Nitranilins erklärt sich zwanglos daraus, daß die anwesende Nitroverbindung ebenfalls dehydrierend wirken kann.

Gelegentlich ist bei der DOEBNER-MILLER-Synthese auch wasserfreies $ZnCl_2$ zugesetzt worden⁷⁾ und nach E. PFANNER¹⁰⁾ sollen auch $SnCl_4$

⁷⁾ W. H. MILLS, J. E. G. HARRIS u. H. LAMBOURNE, J. chem. Soc. London **119**, 1294 (1921).

⁸⁾ Den Zusatz eines Oxydationsmittels bei der DOEBNER-MILLER-Reaktion hatten schon J. P. PHILLIPPS, R. L. ELBINGER u. L. L. MERRITT¹¹⁾ versucht, konnten aber keine Ausbeuteerhöhung beobachten.

⁹⁾ Statt Arsensäure lassen sich auch andere Oxydationsmittel wie m-Nitrobenzolsulfonsäure und o-Nitrophenol oder die entsprechende Nitroverbindung — hier das 8-Nitrochinaldin — verwenden.

¹⁰⁾ E. PFANNER, Schweiz. Pat. 266556.

¹¹⁾ J. P. PHILLIPPS, R. L. ELBINGER u. L. L. MERRITT jr., J. Amer. chem. Soc. **71**, 3986 (1949).

Nr.	Reaktionsprodukt	Ausgangssubstanz	Aldehyd	in Mol	Salzsäure		Kondensationsmittel	Oxydationsmittel	Ausbeute
					Liter	Konz.			
1	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1 ¹²⁾	65%	—	H ₃ AsO ₄	35%
2	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1 ¹³⁾	85%	—	H ₃ AsO ₄	33%
3	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1,5	37%	—	—	33%
4	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1,5	30%	—	—	49%
5	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1,5	20%	—	—	41%
6	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,5	1,0	30%	—	—	48%
7	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,0	1,5	30%	—	—	47%
8	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,1	1,5	30%	—	—	49%
9	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	—	—	52%
10	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,3	1,5	30%	—	—	52%
11	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,4	1,5	30%	—	—	51%
12	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	ZnCl ₂	—	52%
13	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	—	49%
14	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	FeCl ₃	—	7%
15	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	SnCl ₄	—	12%
16	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	—	H ₃ AsO ₄	62%
17	2-Methylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	o-Nitrophenol	64%
18	8-Nitrochinaldin	o-Nitranilin	Paraldehyd	1,2	1,5	30%	—	H ₃ AsO ₄	41%
19	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	—	—	29%
20	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	—	H ₃ AsO ₄	64%
21	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	H ₃ AsO ₄	85%
22	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	Nitrobenzolsulfonsäure	83%
23	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	Nitrophenol	89%
24	2,9-Dimethylphen.	8-Aminochinaldin	Crotonaldehyd	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	8-Nitrochinaldin	84%
25	2,9-Dimethylphen.	o-Phenylendiamin	Crotonaldehyd	2,4	1,5	30%	AlCl ₃	H ₃ AsO ₄	20%
26	8-Nitrolepidin	o-Nitranilin	Methylvinylketon	1,2	1,5	30%	—	H ₃ AsO ₄	63%

¹²⁾ in 65proz. H₂SO₄; ¹³⁾ in 85proz. H₃PO₄

Nr.	Reaktionsprodukt	Ausgangssubstanz	Aldehyd	in Mol	Salzsäure Konz.		Kondensationsmittel	Oxydationsmittel	Ausbeute
					Liter	Konz.			
27	4-Methylphen.	8-Aminochinolin	Methylvinylketon	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	o-Nitrophenol	65%
28	4.7-Dimethylphen.	8-Aminolepidin	Methylvinylketon	1,2	1,5	30%	AlCl ₃	o-Nitrophenol	86%

und AlCl₃ die Kondensation fördern. Bei der Umsetzung des o-Nitranilins mit Crotonaldehyd hatten ZnCl₂ und AlCl₃ keinen Einfluß auf die Ausbeute; bei Anwesenheit von SnCl₄, FeCl₃ oder Jod sank sie dagegen zum Teil beträchtlich ab. Anders verhielten sich jedoch 8-Aminochinaldin und Crotonaldehyd. Hier ließ sich durch Zusatz von AlCl₃ die Ausbeute von 65% auf 89% verbessern, während ZnCl₂ mit Aminochinaldin eine unlösliche Komplexverbindung bildet, die überhaupt nicht reagiert.

Auf die gleiche Weise und mit ähnlich guten Ergebnissen konnten dann auch o-Nitranilin und 8-Aminolepidin mit Methylvinylketon zu 8-Nitrolepidin (63%) bzw. 4.7-Dimethylphenanthrolin (86%) kondensiert werden, während aus 8-Aminochinolin das 2- bzw. 4-Methylphenanthrolin nur zu 64% bzw. 65% zu erhalten war. Sogar o-Phenyldiamin reagierte unter diesen Bedingungen mit Crotonaldehyd zu 2,9-Dimethylphenanthrolin, doch die Ausbeute war gering (20%). Beim Versuch, ebenso auch 8-Aminochinolin mit Acrolein zu 1.10-Phenanthrolin umzusetzen, konnten nur Spuren dieser Base nachgewiesen werden, da das polymerisationsfreudigere Acrolein wahrscheinlich schneller verharzt, als es sich mit dem Amin umsetzen konnte. Besser reagierte dagegen Acroleindimethylacetal, und es ist anzunehmen, daß sich auch andere Amine und ungesättigte Aldehyde bzw. Ketone unter diesen Bedingungen mit guten Ausbeuten kondensieren lassen.

Experimenteller Teil

1. 2-Methyl-8-nitrochinolin

In einen 2,5-Liter-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler bringt man 1,5 Liter 30proz. Salzsäure, 138 g (1 Mol) o-Nitranilin und 142 g (1 Mol) Arsensäure, erwärmt auf dem siedenden Wasserbad, bis die Innentemperatur etwa 90° erreicht hat und tropft danach 84 g (1,2 Mol) frisch destillierten Crotonaldehyd in die gut gerührte Lösung im Laufe von 2 Stunden zu. Man rührt dann noch eine Stunde nach, läßt abkühlen und gießt den Ansatz in 1 Liter Wasser.

Anschließend versetzt man so lange mit Natronlauge oder Ammoniaklösung, als sich das an der Eintropfstelle ausgeschiedene Nitroprodukt gerade noch auflöst. Dabei fällt fast alles Harz aus. Man verrührt mit Kieselgur, filtriert und fällt im Filtrat die Nitroverbindung mit Natronlauge aus. Sie wird nach dem Absaugen erst mit Wasser, dann mit eiskaltem Alkohol gewaschen, wobei der Alkohol den größten Teil der noch vorhandenen Verunreinigungen herauslöst, so daß das so erhaltene Präparat ohne weiteres für die nachfolgende Reduktion verwendet werden kann. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Alkohol um.

Ausbeute: 117 g = 62% d. Th. 8-Nitrochinaldin (Smp. 137 °C).

2. 4-Methyl-8-nitrochinolin

Analog 1. aus 138 g o-Nitranilin und 84 g frisch destilliertem Methylvinylketon.

Ausbeute: 120 g = 62% d. Th. 8-Nitrolepidin (Smp. 126°).

3. 2-Methyl-8-aminochinolin

In eine Lösung von 190 cm³ Eisessig in 470 cm³ Wasser trägt man unter Rühren 94 g (0,5 Mol) 8-Nitrochinaldin ein und erwärmt auf 60 °C. Anschließend setzt man langsam und in kleinen Anteilen 100 g Eisenpulver zu und sorgt durch gelegentliches Kühlen dafür, daß die Temperatur nicht höher als etwa 70° ansteigt¹⁴). Nach beendeter Reduktion erhitzt man kurz zum Sieden, macht mit Natronlauge alkalisch und treibt die Amino-Verbindung mit Wasserdampf über. Sie erstarrt im schwach alkalisierten Destillat in weißen Nadeln. Nach dem Abfiltrieren kann man aus der Mutterlauge durch Ausschütteln mit Chloroform noch eine kleine Menge der Verbindung gewinnen.

Ausbeute: 70 g = 89% d. Th. 8-Aminochinaldin (Smp. 56°).

4. 4-Methyl-8-aminochinolin

Analog 3. durch Reduktion von 94 g 8-Nitrolepidin mit 100 g Eisenpulver in Essigsäure.

Ausbeute: 63 g = 80% d. Th. 8-Aminolepidin (Smp. 85°).

5. 2-Methyl-1.10-phenanthrolin

In einem 2,5-Liter-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler erhitzt man 1,5 Liter 30proz. Salzsäure, 144 g (1 Mol) 8-Aminochinolin, 70 g (1 Mol) o-Nitrophenol und 134 g (1 Mol) wasserfreies AlCl₃ auf 90 °C und tropft dann im Laufe von zwei Stunden unter Rühren 84 g (1,2 Mol) Crotonaldehyd zu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei derselben Temperatur nach, läßt dann abkühlen und gießt den Ansatz in 1 Liter Wasser. Man neutralisiert mit Natronlauge so weit, daß das Methylphenanthrolin noch in Lösung bleibt (pH 4–5), bindet die harzigen Verunreinigungen mit Kieselgur und filtriert. Das Filtrat versetzt man mit konzentrierter Natronlauge, wobei das Methylphenanthrolin ölig ausfällt, das Aluminiumhydroxyd als Aluminat wieder in Lösung geht. Man dekantiert die Mutterlauge ab, schüttelt sie mit Chloroform aus und destilliert das

¹⁴) Da die Reaktion bei Verwendung von oberflächlich anoxydiertem Eisenpulver manchmal schlecht einsetzt, empfiehlt es sich, dieses mit Wasser und einem kleinen Teil des Eisessigs anzuteigen und diesen Brei nach einsetzender lebhafter Wasserstoffentwicklung in kleinen Portionen in das Reaktionsgefäß einzutragen.

Lösungsmittel ab. Das gesamte Methylphenanthrolin wird mit verdünnter Essigsäure gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und dann alkalisiert. Die sich abscheidende Base wird mit Chloroform ausgeschüttelt, nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels in Benzol gelöst — wobei wieder ein Teil der Verunreinigungen zurückbleibt — und dann aus Benzin (Kp. 120°) umkristallisiert.

Bei sehr unreinen Präparaten kann man das Methylphenanthrolin aus salzsaurer Lösung auch als Zn-Komplex fällen, der sich mit Ammoniak zerlegen und wie oben beschrieben aufarbeiten läßt.

Ausbeute: 124 g = 64% d. Th. 2-Methyl-1.10-phenanthrolin (Smp. 88°).

6. 4-Methyl-1.10-phenanthrolin

Analog 5. aus 144 g 8-Aminochinolin und 84 g frisch destiliertem Methylvinylketon.
Ausbeute: 126 g = 65% d. Th. 4-Methyl-1.10-phenanthrolin (Smp. 144—45°).

7. 2.9-Dimethyl-1.10-phenanthrolin

In einen 2,5-Liter-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler trägt man 1,5 Liter 30proz. Salzsäure, 158 g (1 Mol) 8-Aminochinaldin, 70 g (1 Mol) o-Nitrophenol sowie 134 g (1 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid ein. Man erhitzt das Gemisch auf dem siedenden Wasserbad bis auf 90 °C und tropft unter Rühren im Laufe von etwa zwei Stunden 84 g (1,2 Mol) Crotonaldehyd zu. Man hält noch eine Stunde bei dieser Temperatur, läßt dann abkühlen und gießt die Reaktionsmischung in 1 Liter Wasser. Anschließend läßt man so lange Natronlauge zufließen, bis sich der an der Eintropfstelle entstehende Niederschlag beim Umrühren gerade noch auflöst. Man bindet die sich abscheidenden öligen Verunreinigungen mit Kieselgur, filtriert und macht das Filtrat mit Natronlauge stark alkalisch. Das Dimethylphenanthrolin fällt dabei zunächst als ölig gelbes Produkt aus, das bald erstarrt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf der Fritte gut abgepreßt. Das Rohprodukt suspendiert man in Xylol, in dem das Dimethylphenanthrolinhydrat kaum, die noch anhaftenden harzigen Verunreinigungen dagegen gut löslich sind. Die nach dem Filtrieren nochmals mit Xylol gewaschene Base wird anschließend in heißem Wasser durch Zugabe von verdünnter Essigsäure aufgelöst, mit Kieselgur und Kohle behandelt, filtriert und im Filtrat mit Ammoniak gefällt. Die weitere Reinigung erfolgt durch nochmaliges Umfällen und Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol.

Ausbeute: 202 g = 89% d. Th. 2.9-Dimethyl-1.10-phenanthrolin · 1/2 H₂O (Smp. 165 °C).

8. 4.7-Dimethyl-1.10-phenanthrolin

Analog 7. aus 158 g 8-Aminochinaldin und 84 g Methylvinylketon.

Ausbeute: 203 g = 86% d. Th. 4.7-Dimethyl-1.10-phenanthrolin · H₂O (Smp. 194 bis 195 °C).

Der wesentliche Teil dieser Arbeit wurde bis Ende 1958 im Institut für Anorganische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena auf Anregung des damaligen Direktors, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. FR. HEIN, durchgeführt, und ich möchte ihm auch an dieser Stelle für sein

förderndes Interesse danken. Herrn Professor Dr. S. HERZOG, dem Direktor des Instituts für Anorganische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, in dessen Institut die Arbeit beendet wurde, gebührt mein Dank für die Überlassung von Institutsmitteln.

Greifswald, Institut für Anorganische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. Oktober 1961.