

Darstellung von 4-Methylchinolinen

Von GÜNTHER BACH und KARL-HEINZ RAST¹⁾

Inhaltsübersicht

Lepidin wird in einfacher Weise aus Anilinhydrochlorid, Azeton und Formalin in Gegenwart von FeCl_3 mit einer Ausbeute von 40% hergestellt. Ebenso werden 6-Methyl-, 6-Methoxy- und 8-Chlorlepidin erhalten.

4-Methylchinoline (Lepidine) sind bisher mit Hilfe der bekannten Chinolinsynthesen nach DOEBNER-MILLER bzw. SKRAUP aus den entsprechenden Anilinen und Methylvinylketon oder davon abgeleiteten Verbindungen, wie β -Ketobutanol, Methyl- β -chloräthylketon, 4-Methoxybutanon-2 oder 1,3,3-Trimethoxybutan hergestellt worden²⁾. CAMPBELL und SCHAFFNER³⁾ erhielten dabei im günstigsten Falle aus Anilinhydrochlorid und Methylvinylketon in Gegenwart von FeCl_3 und ZnCl_2 72% Lepidin. Daneben spielt die KNORRSche Synthese aus Acetessigsäureanilid über 2-Oxy- und 2-Chlorlepidin eine gewisse Rolle²⁾.

Neuerdings bemühten sich sowjetische Forscher⁴⁾ um eine Verbesserung der BEYERSchen Lepidin-Synthese, indem sie nach einer ähnlichen Arbeitsweise wie CAMPBELL und SCHAFFNER Methylvinylketon durch ein Azeton-Paraformaldehyd-Gemisch ersetzten. Die Lepidinausbeute lag ebenso wie beim Einsatz von Acetanilid anstelle von Anilin sowie beim Ersatz von Paraformaldehyd durch Formaldehydacetale bei 20%⁵⁾. Dagegen wurden mit Diphenylaminen ohne oder mit Nitrobenzol als Oxydationsmittel bis zu 35% N-Aryl-lepidiniumsalze erhalten⁶⁾.

¹⁾ Teil der Ing.-Arbeit K.-H. RAST, Ing.-Schule für Chemie, Köthen, 1961.

²⁾ Zusammenfassungen über Lepidinsynthesen: R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Bd. 4, J. Wiley u. Sons, Inc., New York, 1952. RICHARD H. F. MANSKE u. MARSHALL KULKA, Organic Reactions, Bd. VII, J. Wiley u. Sons, Inc., London, 1953.

³⁾ KENNETH N. CAMPBELL u. IRWIN J. SCHAFFNER, J. Amer. chem. Soc. **67**, 86 (1945).

⁴⁾ B. A. TERTOW u. B. I. ARDASCHEW, J. allg. Chem. **27**, 3026 (1957).

⁵⁾ B. I. ARDASCHEW u. B. A. TERTOW, J. allg. Chem. **24**, 314 (1954); **26**, 218 (1956); J. angew. Chem. **30**, 1715 (1957).

⁶⁾ B. I. ARDASCHEW u. B. A. TERTOW, J. allg. Chem. **29**, 3050 (1959); B. A. TERTOW u. B. I. ARDASCHEW, J. allg. Chem. **29**, 3802 (1959); G. T. PILJUGIN u. B. M. GUZULJAK, J. allg. Chem. **30**, 1299 (1960).

Die Möglichkeit, Lepidin aus einfachen Substanzen nach einem Eintopfverfahren in annehmbarer Ausbeute herzustellen, war der Anlaß für unsere Arbeiten. Wir setzten deshalb unter systematischer Änderung der Reaktionsbedingungen in einer Versuchsreihe mit je 2,5 Mol Anilin die Versuche von TERTOW und ARDASCHEW⁴⁾ fort, untersuchten den Einfluß von Oxydations- und Kondensationsmitteln auf die Ausbeute und vereinfachten die Aufarbeitung. Insbesondere führte die Erhöhung der FeCl_3 -Menge vom Verhältnis Anilin: $\text{FeCl}_3 = 1:0,6$ (wie TERTOW und ARDASCHEW) auf 1:2 (wie CAMPBELL und SCHAFFNER) zu einer Ausbeutesteigerung von 20% auf 40–45%. Mit Nitrobenzol erhielten wir 11%, ohne jegliches Oxydationsmittel nur 6% Lepidin. Ein Zusatz von ZnCl_2 wirkte in keinem Fall ausbeutesteigernd. Weitere Versuche führten zu einfachen Reaktionsbedingungen, indem bei 80–90° während 5–6 Stunden 2,5 Mol Anilin in eine Lösung getropft wurde, welche 5 Mol $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 2,5–3 Mol konz. HCl, 2,5 Mol Formaldehyd als 30–40proz. Formalin, 5 Mol Azeton und 0,6 l Methanol enthielt. Danach wurde noch 30–60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte derart, daß der Ansatz nach Alkalisieren einer Wasserdampfdestillation unterworfen und das Lepidin aus dem mit HCl angesäuerten Destillat in Form des ferrocyanwasserstoffsäuren Salzes abgetrennt wurde. Dieses Salz wurde nach Absaugen mit Wasser gewaschen und mit Natronlauge zerlegt. Daraus wurde das Lepidin mit CCl_4 extrahiert und durch Vakuumdestillation des Rückstandes isoliert. Eine stufenweise Ansatzvergrößerung bis auf das Achtfache führte ebenfalls zu Ausbeuten von etwa 40%.

Die Aufarbeitung von 6-Methyl- und 6-Methoxy- bzw. 8-Chlorlepidin, die in gleicher Weise mit einer Ausbeute von 35–40% bzw. 20% hergestellt wurden, erfolgte durch Extraktion des alkalisierten Reaktionsgemisches mit CCl_4 in einem Perforator. Die Reinigung und Isolierung wurde wie beim obigen Wasserdampfdestillat vorgenommen.

Die Siedepunkte und Konstanten der Lepidine, wie Schmelzpunkte und Schmelzpunkte der Pikrate bzw. Jodäthylate, stimmten mit den Literaturangaben überein.

Teilweise erfolgte noch ein Vergleich mit entsprechenden Präparaten, welche aus den Anilinen und β -Ketobutanol mit Nitrobenzol/ H_2SO_4 gewonnen worden waren.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sich Lepidine unter den angeführten Bedingungen auf einfachste Weise und in beliebig großen Ansätzen herstellen lassen. Dabei liegt die Ausbeute in derselben Größenordnung wie sie im allgemeinen bei der Synthese von Chinolin und dessen Derivaten nach den bekannten Verfahren zu erhalten ist. Aus den Ver-

suchen ergibt sich eindeutig, daß mindestens bei der Darstellung von Lepidinen mittels Methylvinylketon, eines Methylketon-Aldehyd-Gemisches oder ähnlicher Verbindungen, Oxydationsmittel, besonders 2 FeCl₃ pro 1 Anilin, die Ausbeute begünstigen.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Lepidin

In ein Jenaer Reaktionsgefäß (RG 32), welches in einem Dampfbad steht und mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter ausgerüstet ist, werden nacheinander 10,8 kg (40 Mol) FeCl₃ · 6 H₂O, 3 l (40 Mol) Azeton, 3,2 l Methanol, 1,7 l (20 Mol) konz. HCl 36proz. und 600 g (20 Mol) Formaldehyd als 30—40proz. Formalinlösung gefüllt.

Die resultierende braune Lösung wird auf 85—90° vorgeheizt. Nach Abstellen der Dampfbeheizung werden während 5—6 Stunden 1,85 l (20 Mol) Anilin bei derselben Temperatur zugetropft, wobei nach 3 Stunden erneut geheizt werden muß. Zuletzt wird noch eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in einem 50-l-Gefäß mit 8 l 50proz. NaOH unter Zugabe von 10—15 kg Eis alkalisiert und darauf einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Es werden etwa 160 l Destillat aufgefangen, bis eine mit HCl angesäuerte Probe mit K₄[Fe(CN)₆] keine Ausfällung mehr gibt. Das Destillat wird mit 2 l konz. HCl angesäuert, wobei man eine klare Lösung erhält. Anschließend wird mit 16—18 l 20proz. K₄[Fe(CN)₆]-Lösung gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit warmem Wasser wieder verrührt und mit 1,5 l 50proz. NaOH zerlegt. Nach halbstündigem Stehenlassen wird in einem Perforator mit CCl₄ extrahiert, darauf das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp._{6–7} 115—120°, Ausbeute: 1,2 kg = 42% d. Th.

Wolfen, Krs. Bitterfeld, VEB Filmfabrik AGFA Wolfen.

Bei der Redaktion eingegangen am 12. August 1961.