

plex): C, 65.07; H, 5.02; N, 9.11. Found: C, 64.89; H, 6.00; N, 8.89.

**Clemmensen Reduction of (XV)**—The acetyl compound (XV) was reduced by the Clemmensen method in the usual way and recrystallized from MeOH, m.p. 107~109°. *Anal.* Calcd. for  $C_{21}H_{30}O_2$ : C, 80.21; H, 9.62. Found: C, 79.03; H, 9.79.

**6-Ethyl-1,7-dimethylphenanthrene (XXI)**—(XX) (72 mg.) was dehydrogenated with Se (120 mg.) at 300~310° for 2 hrs. and further at 330° for 1 hr. The crude product was extracted with ether and 44 mg. of brown syrup was obtained, which gave 22 mg. of the crystalline fraction by alumina chromatography using petr. benzene as a solvent. 22 mg. of (XXI) was changed to its trinitrobenzene complex and then to a picrate, recrystallized, and the free phenanthrene was recovered through  $Al_2O_3$  chromatography with petr. benzene. Recrystallization from MeOH gave 9 mg. of colorless scales, m.p. 70~71°. Trinitrobenzene complex: Yellow needles (from MeOH), m.p. 170.5~171.5°. *Anal.* Calcd. for  $C_{18}H_{18} \cdot C_6H_3N_3O_6$ : C, 64.42; H, 4.73. Found: C, 64.64; H, 5.05.

Picrate: Orange needles (from MeOH), m.p. 160~161°.

### Summary

Three alkylphenanthrenes were derived by the selenium dehydrogenation of resinic acid derivatives. 7-Isopropyl-1,6-dimethylphenanthrene, m.p. 102~103° (trinitrobenzene complex: m.p. 184~185°, picrate: m.p. 169.5~170.5°). 6-Isopropyl-1,7-dimethyl-, oil, (trinitrobenzene complex: m.p. 188°, picrate: m.p. 178~179°). 6-Ethyl-1,7-dimethyl-, m.p. 70~71° (trinitrobenzene complex: m.p. 170.5~171.5; picrate: m.p. 160~161°).

(Received November 16, 1956)

U. D. C. 547.831.6

12-4

#### 14. Eiji Ochiai und Chikara Kaneko: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXV. Über eine neue Nitrierung des Chinolin-N-oxydes.

(Pharmazeutisches Institut d. Mediz. Fakultät, Universität Tokyo\*)

Bei der Nitrierung des Chinolin-N-oxydes mit Salpeter-Schwefelsäure haben Ochiai und Okamoto<sup>2)</sup> eine sehr auffällige Tatsache bemerkt, dass die Reaktionsrichtung von der Reaktionstemperatur abhängig ist. Nitrierte man Chinolin-N-oxyd bei 0° zu 10° so wurde die  $\alpha$ -Stellung der Benzol-Hälfte zuerst substituiert und nur 5- und 8-Nitroderivate erhalten, wie beim Chinolin selbst der Fall ist. Steigerte man die Reaktionstemperatur über 40°, so trat die Reaktivität der 4-Stellung ein und bei 65~70° ergab es hauptsächlich das 4-Nitroderivat. Dieser Temperatureffekt weist darauf hin, dass der polare Effekt der N-Oxydgruppe erst über 40° eingreift und bei 65~70° die Hauptrolle spielt. Hierbei muss man jedoch die Beteiligung der konz. Schwefelsäure an der Reaktion berücksichtigen, die den Elektronenzustand der N-Oxydgruppe ändern würde, wie schon Hirayama und Kubota<sup>3)</sup> UV-spektrographisch erwähnten.

Wir dachten daher die Nitrierung von Chinolin-N-oxyd in möglichst neutralem Medium zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir zuerst die Nitrierung mit Acetylnitrat in Essigsäureanhydrid-Lösung probiert. Chinolin-N-oxyd wurde nämlich in Essigsäureanhydrid gelöst, unter Eiskühlung und Umrühren einen Überschuss von Acetylnitrat zugesetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung haben wir gelbe Prismen vom Zers. Pkt. 295~297° als ein einziges

\* Hongo Tokyo (落合英二, 金子主税).

1) CXIV. Mitteilung: Dieses Bulletin, **3**, 454(1955).

2) E. Ochiai, T. Okamoto: J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 384(1950).

kristallinisches Produkt isoliert, deren Zusammensetzung der Formel  $C_9H_4N_4O_7$ , d. h. einem Trinitroderivat des Chinolin-N-oxydes bzw. Oxychinolins, entspricht. Die Ausbeute der letzteren war schlecht und betrug nur 20~25% der Theorie, trotz der Anwendung von ca. 4.5 fachen äquivalenter Menge Acetylnitrat und 2-tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur.

Die Konstitution dieses Nitroderivates wurde auf Grund der unten angegebenen Daten als ein Trinitroderivat des 4-Oxychinolins festgestellt und zwar höchst wahrscheinlich als 3,6,8-Trinitro-4-oxychinolin vermutet.

a) Es bildet ein gelbes federartiges Natriumsalz vom Zers. Pkt. über  $300^\circ$  und gab beim Behandeln mit  $POCl_3-PCl_5$  ein Monochlortrinitrochinolin,  $C_9H_3N_4O_6Cl$ , vom Schmp.  $189\sim 191^\circ$ .

b) Die Lage des Absorptionsmaximums seines UV-Spektrums in Äthanol-Lösung zeigte keine merkliche Verschiebung in 10%iger Natron-Lösung, die mit einem 2- bzw. 4-Oxychinolin-Derivat übereinstimmt<sup>4)</sup> (Fig. 1).

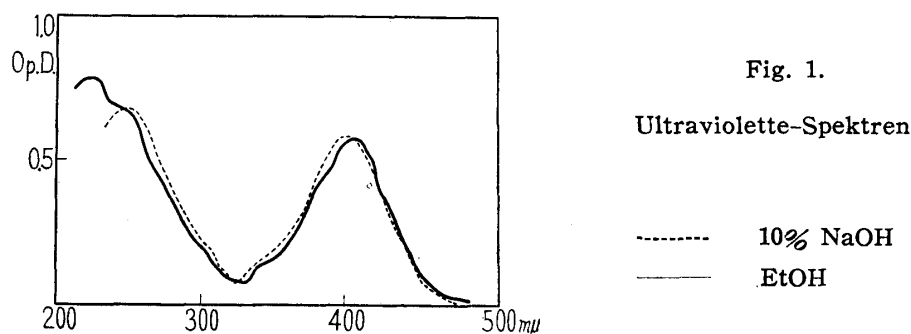


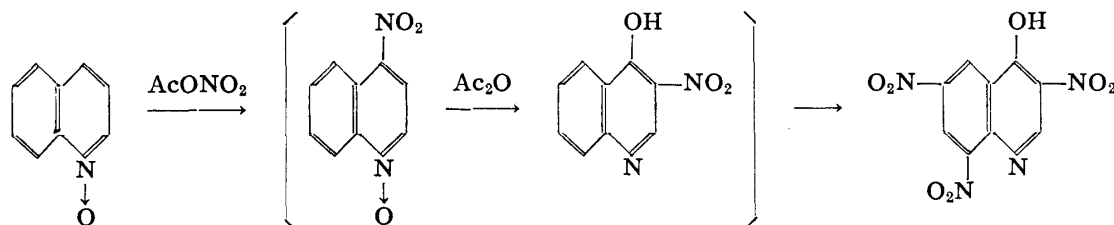
Fig. 1.

Ultraviolette-Spektren

----- 10% NaOH  
 ————— EtOH

c) Dasselbe Nitroderivat wurde auch erhalten, wenn man 4-Oxychinolin mit Salpeter-Schwefelsäure nitriert oder 4-Oxy-3-nitrochinolin mit Acetylnitrat analogerweise in Essigsäureanhydrid-Lösung behandelt.<sup>5)</sup>

Die Entstehung eines 4-Oxytrinitrochinolins kann man mit der Annahme verstehen, dass 4-Nitrochinolin-N-oxyd als das erste Zwischenprodukt entstanden sei. Wie schon Ochiai und Ogura bemerkten,<sup>6)</sup> gibt 4-Nitrochinolin-N-oxyd beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad 4-Oxychinolin-N-oxyd, N-Acetoxy-3-nitro-4-chinolonbetain und 3-Nitro-4-oxychinolin im Verhältnis von etwa 6:3:1. Das letztere würde nach (c) in dasselbe 4-Oxytrinitrochinolin übergehen. Die Reaktion von Essigsäureanhydrid auf 4-Nitrochinolin-N-oxyd wurde nun aufs Neue bei Zimmertemperatur wiederholt. Beim 3 tägigen Stehenlassen konnte man N-Acetoxy-3-nitro-4-chinolonbetain und 3-Nitro-4-oxychinolin in einer Ausbeute von je 60% und 10% der Theorie isolieren. Die Stellung der zweiten und der dritten Nitrogruppe in ihm wurde als C<sub>6</sub> und C<sub>8</sub> an-



3) H. Hirayama, T. Kubota : *Ibid.*, **72**, 1025(1952).

4) E. Shaw : *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 67(1949); E. Ochiai, E. Hayashi : *J. Pharm. Soc. Japan*, **67**, 153, 155(1947).

5) Analoge Behandlung des 3-Nitro-4-oxychinolin-N-oxyd mit Acetylnitrat gab kein kristallinisches Produkt.

6) E. Ochiai, H. Ogura : *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 767(1952).

genommen, weil das Carbostyryl bei der Nitrierung 3,6,8-Trinitroderivat gibt.<sup>7)</sup>

Kurz gefasst scheint die Reaktion wegen des Eingreifens von Essigsäureanhydrid kompliziert geworden zu sein. Ausserdem wurde noch gezeigt, dass das UV-Absorptionsspektrum des Chinolin-N-oxydes in Essigsäureanhydrid-Lösung ganz ähnlich wie in konz.  $H_2SO_4$ -Lösung ist (Fig. 2). Dementsprechend dürfte der Elektronenzustand der N-Oxydgruppe auch ähnlich sein.

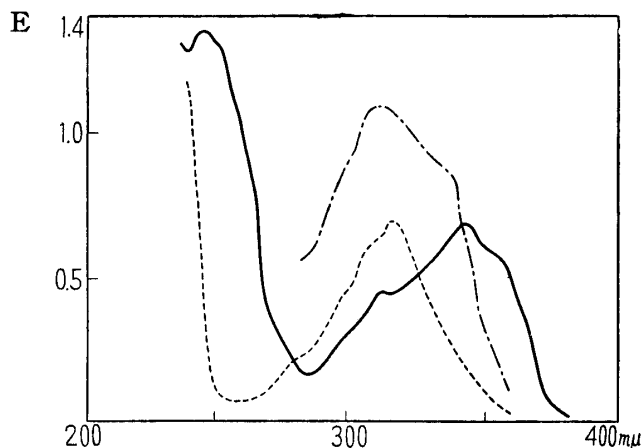


Fig. 2.  
Ultravioletabsorptionsspektren  
des Chinolin-N-oxydes

-----  $Ac_2O$   
.....  $H_2SO_4$   
————— Dioxan

Die Anwendung von Essigsäureanhydrid als Lösungsmittel ist also für unseren Zweck nicht geeignet. Wir unternahmen daher die Nitrierung in ganz indifferenten neutralen Lösungsmitteln, wie Dioxan oder Chloroform, durchzuführen und zwar mit Benzoylnitrat. Chinolin-N-oxyd wurde nämlich in Dioxan bzw. Chloroform gelöst, unter Eiskühlung und Umrühren eine äquivalente Menge Benzoylnitrat zugesetzt und dann bei Zimmertemperatur längere Zeit stehengelassen. Hierbei wurde gelbes prismatisches Kristalle vom Schmp.  $191\sim 192^\circ$  und der Zusammensetzung  $C_9H_6N_2O_3$  als Hauptprodukt isoliert. Auf Grund des Vergleiches der UV-Spektren, worauf man unten näher eingehen wird, wurde seine Konstitution als ein in einer  $\beta$ -Stellung nitriertes Chinolin-N-oxyd geschlossen. Wir hielten dasselbe zuerst als das 7-Nitrochinolin-N-oxyd, welches jedoch Nadeln vom Schmp.  $176^\circ$  bildete.<sup>8)</sup> Schliesslich wurde dasselbe als das 3-Nitrochinolin-N-oxyd festgestellt, weil es nach der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle in

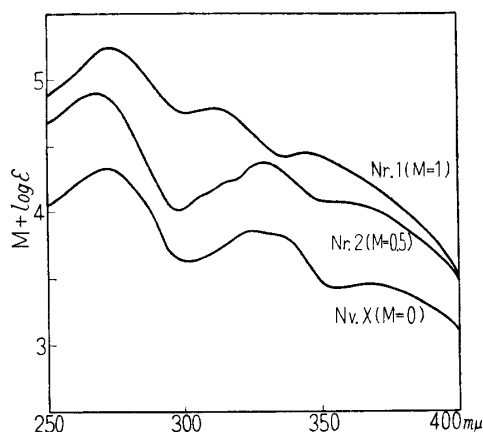


Fig. 3. Ultravioletabsorptionsspektren ( $H_2O$ )

1. 6-Nitrochinolin-N-oxyd
2. 7-Nitrochinolin-N-oxyd
- x. 3-Nitrochinolin-N-oxyd

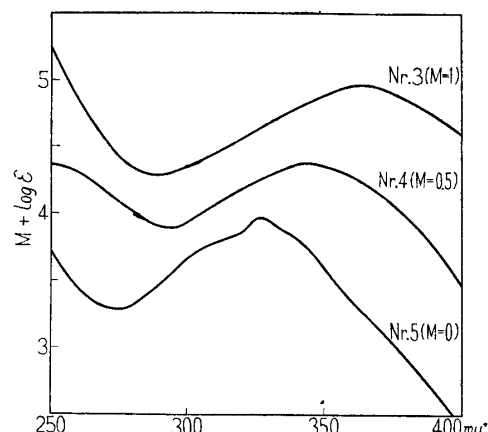


Fig. 4. Ultravioletabsorptionsspektren ( $H_2O$ )

3. 4-Nitrochinolin-N-oxyd
4. 5-Nitrochinolin-N-oxyd
5. 8-Nitrochinolin-N-oxyd

7) A. Kaufmann: Ber. 50, 340(1917).

8) Durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf 7-Nitrochinolin in Eisessig-Lösung hergestellt.

verd. HCl-Lösung das 3-Aminochinolin gibt.<sup>9)</sup>

In der Fig. 3 und 4 wurden die UV-Absorptionsspektren der isomeren Mononitroderivate des Chinolin-N-oxides verglichen. Die Derivate, die ihre Nitrogruppe in  $\alpha$ -Stellung besitzen, zeigen nur ein deutliches Absorptionsmaximum, während die  $\beta$ -Nitroderivate mehrere Absorptionsmaxima zeigen.

Die Ausbeute von 3-Nitrochinolin-N-oxyd bei dieser Reaktion war zuerst nicht befriedigend und sogar schwankend. Bald darauf wurde jedoch bemerkt, dass 3-Nitrochinolin-N-oxyd wie das *m*-Dinitrobenzol in Alkalien mit roter Farbe löslich ist und sich in der Lösung allmählich verändert. Diese auffällige Eigenschaft, die bei anderen Nitrochinolin-N-oxiden noch nicht bekannt ist, verursachte einigen Verlust, als man die Reaktionsflüssigkeit mit Soda-Lösung schüttelte, um die Benzoesäure davon zu entfernen. Gleichermassen wurde es vom Aluminiumoxyd ziemlich fest (unter roter Färbung) gebunden, das die chromatographische Trennung des Nitroderivates von dem Ausgangsmaterial erschwerte. Diese Schwierigkeiten konnte man jedoch überwinden, indem man einerseits die Reaktionsmischung zuerst mit Wasser und dann mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, in welcher das Nitroderivat kaum löslich ist, ausschüttelte und andererseits zur Bindung vom unveränderten Ausgangsmaterial den Kationaustauscher Amberlite IR-120 anwendete. Hiermit konnten wir ziemlich konstante Daten erhalten, die in der Tabelle I gezeigt werden.

TABELLE I.<sup>a)</sup>

Expt. Nr.	Reaktionsbedingung			Reaktionsprodukte			
	$\phi\text{CO}_2\text{NO}_2$ (ccm)	Dauer Rkt. (Tag)	$(\phi\text{CO})_2\text{O}$ (mol äquiv.)	3-NO <sub>2</sub> -Chin. N→O		Chin. N→O	gesamt
				roh, mg (%)	rein, mg (%)	regen., mg (%)	(roh) %
1	1.5 <sup>b)</sup>	14	—	1070 (82)	580 (44.6)	175 (17)	99
2	1.5	15	—	1027 (79)	535 (41.2)	180 (18)	97
3	1.5	3	—	900 (69)	480 (37)	223 (22)	91
4	1.7	3	—	1002 (77)	540 (42)	163 (16)	93
5	1.5	15	0.2	790 (60.7)	452 (35)	230 (23)	84
6	1.5	15	0.0	630 (48.4)	355 (27)	175 (17)	65

a) Eine Lösung von 1 g Chinolin-N-oxyd in 20 ccm Chloroform wurde mit Benzoylnitrat bei Zimmertemperatur behandelt.

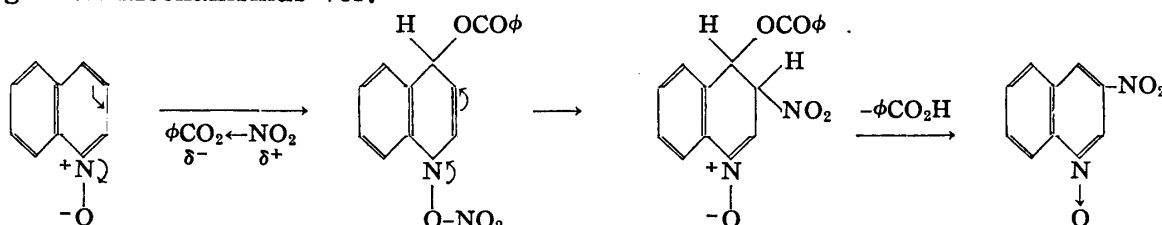
b) Benzoylnitrat wurde nach der Vorschrift von Francis (Ber., 39, 3798(1906); J. Chem. Soc. 89, 1(1906)) hergestellt. Das so hergestellte Benzoylnitrat besitzt eine ca. 59%ige Reinheit und eine Dichte von ca. 1.11, sodass die äquivalente Menge für 1 g Chinolin-N-oxyd ca. 1.5 ccm entspricht.

Aus der Tabelle ersieht man, dass die Ausbeute an 3-Nitroderivat ziemlich befriedigend ist. Ferner zu bemerken ist, dass der Zusatz von Benzoesäureanhydrid die Reaktion vielmehr stört. Zur Kontrolle wurde noch eine Lösung von 1 g Chinolin in 20 ccm Chloroform mit 1.5 ccm Benzoylnitrat zugesetzt und 15 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aus der Reaktionslösung wurde etwa 90% des Ausgangsmaterial regeneriert und noch eine kleine Menge von braunem, nicht kristallisierbarem Produkt erhalten. Diese sehr merkwürdige Nitrierung ist also dem Aminoxyd eigentümlich.

Die Reaktion ist für die Herstellung des 3-Nitrochinolins sowie seiner Derivate sehr geeignet, weil das 3-Nitrochinolin-N-oxyd beim Erwärmen mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das 3-Nitrochinolin mit fast quantitativer Ausbeute übergeht.

9) Inzwischen wurden 3- und 7-Nitrochinolin-N-oxyd von Landquist (J. Chem. Soc., 1956, 1885) durch Einwirkung von Phthalmonopersäure auf dem entsprechenden Nitrochinolin in ätherischer Lösung hergestellt. Nach ihm bildet 7- bzw. 3-Nitrochinolin-N-oxyd je gelbes Kristalle vom Schmp. 174~175° bzw. Schmp. 192~193°, in fast-annähernder Übereinstimmung mit unseren Daten.

Über den Mechanismus der Reaktion können wir noch kaum Sicheres sagen. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die Reaktion keine bloße elektrophile Substitution des Nitronium-Ions sein mag, sondern eine Addition des Benzoylnitrates in den ersten Anfängen der Reaktion darstellt, weil die Reaktion in neutralem Medium unter sehr milder Bedingung fortschreitet. So schlagen wir die folgende Reaktionsreihe als einen möglichen Mechanismus vor.



Schliesslich wollen wir noch erwähnen, dass die Reaktion nicht beim Chinolin-N-oxyd beschränkt ist. Ein vorläufiger Versuch, der mit dem Pyridin-N-oxyd analoger Weise aufgearbeitet wurde, zeigt, dass das 3-Nitropyridin-N-oxyd wirklich entsteht (trotz sehr schlechter Ausbeute).

Diese Untersuchung wurde mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Chemie durchgeführt. Herrn Kubota der Shionogi A.G. und Herrn Shindo der Sankyo A.G. danken wir für ihre freundliche Diskussion bzw. Aufnahme einiger UV- bzw. IR-Absorptionsspektren.

### Experimental

**Nitrierung von Chinolin-N-oxyd mit Acetylnitrat**—14 g  $\text{HNO}_3$ , die nach zweimaliger Destillation von konz.  $\text{HNO}_3$  ( $d=1.4$ ) mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  hergestellt wurde, wurden mit 22.7 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  bei  $0^\circ$  vermischt. Die so hergestellte Lösung von Acetylnitrat wurde auf einer Lösung von 8 g Chinolin-N-oxyd in 14 ccm Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung und Umrühren eingetropft und noch 2 Tage lang bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Reaktionsflüssigkeit wurde mit Eis gekühlt und die ausgeschiedenen Kristalle (2 g) abgesaugt. Zers. Pkt.  $297^\circ$ . Die Mutterlauge wurde mit MeOH zersetzt, unter vermindertem Druck eingeeengt und die dabei ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Nach Wiederholung dieser Operationen wurden insgesamt 1.8 g Kristalle erhalten, welche nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigsäureanhydrid und nach dem Waschen mit EtOH 1.2 g Kristalle vom Zers. Pkt.  $277^\circ$  bildeten. Die beiden Kristalle wurden zusammen aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Zers. Pkt.  $295\sim 297^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_7\text{N}_4$ —Ber.: C, 38.6; H, 1.4; N, 20.0. Gef.: C, 38.75; H, 2.16; N, 20.3.

Natriumsalz: feine Nadeln aus Wasser, Zers. Pkt über  $360^\circ$ .

Chlorderivat: 1 g vom Nitroderivat und 15 ccm  $\text{POCl}_3$  wurden unter Zusatz kleiner Menge  $\text{PCl}_5$  7 Stunden lang im Sieden gehalten, wobei keine Entwicklung von nitrosen Gasen bemerkbar war. Die Reaktionslösung wurde mittels Destillation vom  $\text{POCl}_3$  möglichst befreit und der Rückstand mit ca. 100 ccm Eis zersetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, in Aceton gelöst und durch eine Alumina-Säule ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ : 30 ccm) chromatographisch gereinigt. Der weniger adsorbierbare Teil (700 mg) wurde aus Benzol umkristallisiert und 550 mg farblose Nadeln vom Schmp.  $189\sim 191^\circ$  erhalten.  $\text{C}_9\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_4\text{Cl}$ —Ber.: N, 18.76. Gef.: N, 18.11.

**Nitrierung von 4-Oxychinolin mit Salpeter-Schwefelsäure**—200 mg 4-Oxychinolinchlorhydrat wurden zu einer Mischung von 1 ccm konz.  $\text{HNO}_3$  und 2 ccm konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt und auf dem siedenden Wasserbad unter Umrühren 7 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten auf ca. 100 ccm Eis gegossen. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag (Zers. Pkt.  $277\sim 279^\circ$ ) wurde abgesaugt und aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Nadeln, Zers. Pkt.  $297^\circ$ . Ihr UV-Spektrum bzw. IR-Spektrum (in Nujol-Suspension) stimmten je mit demselben des im vorhergehenden Absatz erhaltenen Nitroderivates ganz überein. Die Identität beider Substanzen wurde noch weiter durch Überführung in das Chlorderivat vom Schmp.  $189\sim 191^\circ$  bestätigt.

**Nitrierung von 3-Nitro-4-oxychinolin mit Acetylnitrat**—0.5 g 3-Nitro-4-oxychinolin wurden in 1.5 g  $\text{Ac}_2\text{O}$  gelöst und 2.5 moläquivalente Menge Acetylnitrat zugesetzt und 3 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise aufgearbeitet wie beim Chinolin-N-oxyd und gelbe Prismen vom Zers. Pkt.  $297^\circ$  erhalten. Das IR-Spektrum (in Nujol-Suspension) der letzteren stimmt mit demselben des oben erhaltenen Nitroderivates vollkommen überein.

**Behandlung von 4-Nitrochinolin-N-oxyd mit Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur**—5 g 4-Nitrochinolin-N-oxyd wurden auf 50 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  zugesetzt und bei Zimmertemperatur ( $3\sim 7^\circ$ ) stehen gelassen, wobei das Ausgangsmaterial unter Ausscheidung neuen Kristalls allmählich verschwand

und die Flüssigkeit sich immer rötlicher färbte. Nach 3 Tagen verschwand fast alles Ausgangsmaterial. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nun abgesaugt (3 g), mit 10-facher Menge  $\text{Ac}_2\text{O}$  bei gelindem Erwärmen behandelt und der schwer löslich bleibende Teil vom Zers. Pkt. über  $300^\circ$  abgesaugt (0.5 g). Der letztere wurde mit  $\text{POCl}_3$  unter Zusatz von kleiner Menge  $\text{PCl}_5$  behandelt und das Produkt (Schmp.  $118\sim 119^\circ$ ) mit 3-Nitro-4-chlorchinolin identifiziert. Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und die ausgeschiedenen Kristalle aus  $\text{Ac}_2\text{O}$  umkristallisiert. Zers. Pkt.  $188^\circ$ . Die Ausbeute: 3 g. Eine Mischprobe der letzteren mit dem N-Acetoxy-3-nitro-4-chinolonbetain zeigte keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes.

**Nitrierung des Chinolin-N-oxydes mit Benzoylnitrat**—1 g Chinolin-N-oxyd wurde in 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  gelöst, 1.5 ccm frisch bereitetes Benzoylnitrat zugesetzt und unter öfterem Umschütteln bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach 15 Tagen wurde die rotbräunlich gefärbte Reaktionslösung je zweimal mit 10 ccm Wasser und 10 ccm 5%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und schliesslich einmal mit 20 ccm Wasser gewaschen. Die gesamten Waschlösungen wurden zusammen mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt und die wässrige Schicht nach Ansäuern mit  $\text{HCl}$  mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung gab ca. 900 mg rohe Benzoesäure.

Die beiden  $\text{CHCl}_3$ -Lösungen wurden zusammen nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  auf ca. 20 ccm eingeeengt. Die Lösung wurde dann mit 10 ccm  $\text{MeOH}$  verdünnt, durch eine Säule von 10 ccm Amberlite IR-120 filtriert und mit einer Lösung von  $\text{CHCl}_3$ - $\text{MeOH}$  (2:1) nachgespült, bis das Filtrat beim Schütteln mit verd. Natronlauge keine Färbung zeigte. Das gesamte Filtrat wurde mittels Destillation vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Äther behandelt. Der dabei unlöslich bleibende gelbe kristallinische Teil (Schmp.  $170\sim 177^\circ$ ) betrug 1027 mg. Der letztere gab beim Umkristallisieren aus Aceton Nadeln vom Schmp.  $191\sim 192^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.8; H, 3.2; N, 14.7. Gef.: C, 56.86; H, 2.96; N, 14.41.

Der von Amberlite adsorbierte Teil wurde mit einer Lösung aus 2 Teilen mit Ammoniak gesättigtem  $\text{CHCl}_3$  und 1 Teil  $\text{MeOH}$  eluiert. Aus dem Eluat wurden 180 mg Chinolin-N-oxyd regeneriert.

Katalytische Reduktion: 0.1 g Probe wurde in verd.  $\text{HCl}$  gelöst und unter Zusatz von 100 mg 40%iger Pd-Kohle katalytisch reduziert. Nach Sättigen mit Wasserstoff wurde die vom Katalysator abfiltrierte Lösung mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand nochmals in Benzol-Aceton (1:1) gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Farblose Blättchen aus Benzol, Schmp.  $80\sim 82^\circ$ . Die Ausbeute: 40 mg. Eine Mischprobe mit dem 3-Aminochinolin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Acetylderivat: Blättchen, Schmp.  $165^\circ$ . Eine Mischprobe mit 3-Acetylaminochinolin schmolz bei  $165^\circ$ .

**7-Nitrochinolin-N-oxyd**—1 g 7-Nitrochinolin wurde in 5 ccm  $\text{AcOH}$  gelöst, 0.7 ccm 33%ige wässrige  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung zugesetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 3 Stunden wurde noch die gleiche Menge  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung zugesetzt und noch weitere 3 Stunden erhitzt. Gelbe Nadeln aus Aceton, Schmp.  $174\sim 176^\circ$ . Die Ausbeute: 0.5 g.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.8; H, 3.2; N, 14.7. Gef.: C, 56.60; H, 3.27; N, 14.15.

**3-Nitrochinolin**—150 mg 3-Nitrochinolin-N-oxyd wurden in 30 ccm  $\text{CHCl}_3$  gelöst, 500 mg  $\text{PCl}_5$  zugesetzt und nach 5 minutigem Erwärmen auf dem Wasserbade 2 Tage lang bei Zimmertemperatur stengelassen. Hierauf wurden ca. 10 ccm Eis zugesetzt und durch Umschütteln das übrig bleibende  $\text{PCl}_5$  zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zusatz von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkalisch gemacht und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgezogen. Diese  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wurde dann mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeeengt und die ausgeschiedenen Kristalle (ca. 130 mg, Schmp.  $120\sim 125^\circ$ ) aus  $\text{MeOH}$  umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln vom Schmp.  $127^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 62.1; H, 3.5; N, 16.1. Gef.: C, 62.08; H, 3.69; N, 15.89.

**Nitrierung von Chinolin mit Benzoylnitrat**—1 g Chinolin wurde in 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  gelöst, 1.5 ccm frisch bereitetes Benzoylnitrat zugesetzt und 15 Tage lang bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde ganz analog wie beim Chinolin-N-oxyd aufgearbeitet. Die letzte  $\text{CHCl}_3$ -Lösung gab 1.3 g öligen Rückstand mit chinolinähnlichem Geruch. Der letztere gab bei der chromatographischen Reinigung durch eine Alumina-Säule 900 mg Chinolin (Pikrat: Schmp.  $200\sim 203^\circ$ ). Der stärkere adsorbierte Teil gab beim Eluieren mit  $\text{EtOH}$  100 mg braune amorphe Substanz, die sich noch nicht kristallisieren liess.

**3-Nitropyridin-N-oxyd**—Eine Lösung von 90 mg 3-Nitropyridin in 5 ccm  $\text{AcOH}$  wurde mit 0.5 ccm wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 10 Stunden wurde noch die gleiche Menge  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung zugesetzt und noch weitere 10 Stunden erhitzt. Schwachgelbe Nadeln aus Aceton, Schmp.  $167\sim 169^\circ$ . Die Ausbeute: 30 mg.  $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 42.9; H, 2.9; N, 20.0. Gef.: C, 42.88; H, 2.88; N, 20.11.

**Behandlung von Pyridin-N-oxyd mit Benzoylnitrat**—Zu einer Lösung von 500 mg Pyridin-N-oxyd in 10 ccm  $\text{CHCl}_3$  wurden 2.3 ccm frisch bereitetes Benzoylnitrat zugesetzt und bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach 4 Tagen wurde die Reaktionslösung mit 10%iger  $\text{HCl}$ -Lösung ausgezogen, bis die  $\text{HCl}$ -Schicht mit dem Dragendorff'schen Reagenz keine Färbung aufwies. Die gesamten  $\text{HCl}$ -

Lösungen wurden zusammen einmal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der  $\text{CHCl}_3$ - und Äther-Lösung wurden ca. 1.7 g rohe Benzoesäure erhalten. Die wässrige Schicht wurde unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisch gemacht und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung gab nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels 380 mg öligen Rückstand, welcher bei der chromatographischen Reinigung durch eine Aluminasäule in 350 mg Pyridin-N-oxyd (weniger adsorbierbar) und ca. 10 mg Substanz getrennt wurde. Die letztere gab beim Umkristallisieren aus Aceton schwachgelbe Nadeln vom Schmp.  $165\sim 169^\circ$ , welche bei einer Mischprobe mit 3-Nitropyridin-N-oxyd bei  $165\sim 169^\circ$  schmolzen.

### Zusammensetzung

Durch Nitrierung von Chinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat in Chloroform- bzw. Di-oxan-Lösung wurde das 3-Nitrochinolin-N-oxyd mit befriedigender Ausbeute erhalten. Pyridin-N-oxyd gibt bei ganz analoger Reaktion das 3-Nitropyridin-N-oxyd trotz sehr schlechter Ausbeute. UV-Absorptionsspektren der isomeren Mononitroderivate des Chinolin-N-oxyses wurden verglichen.

(Eingegangen am 24. November, 1956)

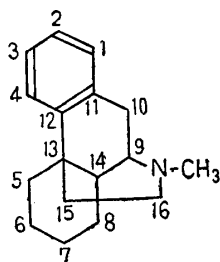
U. D. C. 547. 833. 9. 07

### 15. Norio Sugimoto, Susumu Ohshiro, Hiroshi Kugita, and Seiichi Saito :

Studies on the Syntheses of Hydrogenated Quinolines and Isoquinolines as Analgesics. XI.<sup>1)</sup> Synthesis of N-Methyl-6-aza-des-N-morphinan (2-Methyl-5,10b-trimethylene-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*h*]isoquinoline).

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.\*)

N-Methylmorphinan, synthesized by Grewe in 1946, should come in nine kinds of position isomers (5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16) with the transposition of ring nitrogen. It would be very interesting to compare the physicochemical and pharmacological properties between these isomers and morphinan. Of these isomers, des-N-morphinans with the ring nitrogen transposed to 9- and 16-position were synthesized by Sugimoto and others,<sup>2,3)</sup> and 15-aza-des-N-morphinan (allomorphinan) was prepared by Ochiai and others.<sup>4)</sup> It had been found that the des-N-morphinan with nitrogen in 9-position possesses analgesic action comparable to that of morphine series.



N-Methylmorphinan

Some time ago, Sugimoto and others<sup>1)</sup> reported on the preparation of 5-oxo- (II) and 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (II') by the chromium trioxide oxidation of 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (I). This 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (II) was used as the starting material, reacted with benzylmagnesium chloride to form 5-benzyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (III), which was heated with hydrochloric acid to effect intramolecular dehydration, and 5-benzylidene compound (IV)\*\* was prepared. Hydrogenation of (IV)

\* Honjo-Kawasaki-cho, Ohyodo-ku, Osaka (杉本典夫, 大城 進, 釘田博至, 齋藤清一).

\*\* Assumed from the structural determination of 8-benzylidene-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (cf. the following paper).

1) Part X : J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 1308(1956).

2) N. Sugimoto, H. Kugita : This Bulletin, **3**, 11(1955).

3) N. Sugimoto, S. Oshiro : *Ibid.*, **4**, 352, 356(1956).

4) E. Ochiai, K. Harasawa : *Ibid.*, **3**, 369(1955).