

des Auftau- und Zersetzungspunktes.

Die freie Base : Gelbes amorphes Pulver. $C_9H_8O_2N_2$ —Ber. : C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90. Gef. : C, 59.90; H, 4.19; N, 15.07.

Pikrat : Nadeln, Zers. Pkt. 162°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat des Präparates aus 4-Nitrochinolin-N-oxyd zeigte keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes.

Zusammenfassung

4-Hydroxyaminochinolin-N-oxyd wurde durch Einwirkung von Hydroxylamin auf 4-Chlorchinolin-N-oxyd neu hergestellt. Es war mit der bisher als 4,4'-Hydrazoquinolin-N,N'-dioxyd angesehene Verbindung identisch. Die früher als 4,4'-Hydrazoquinolin-N,N'-dioxyd angesehene Verbindung muss man also als das 4-Hydroxyaminochinolin-N-oxyd berichten. 2-Chlor-4-aminochinolin wurde durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 4-Aminochinolin-N-oxyd oder auf 4-Hydroxyaminochinolin-N-oxyd hergestellt.

(Eingegangen am 19. März, 1957)

UDC 547.831.2

56. Eiji Ochiai und Hiroshi Tanida : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXIX.¹⁾ Über die Nitrierung des Chinaldin-N-oxyses mittels Benzoylnitrates.

(Pharmazeut. Institut, Mediz. Fakultät, Universität Tokyo*)

Vor kurzem haben Ochiai und Kaneko²⁾ berichtet, dass Chinolin-N-oxyd bei der Einwirkung von Benzoylnitrat in Chloroform- oder Dioxan-Lösung in das 3-Nitrochinolin-N-oxyd mit befriedigender Ausbeute übergeht.²⁾ In der Fortsetzung dieser Versuche haben wir nun das Chinaldin-N-oxyd mit Benzoylnitrat ganz analog behandelt.

Eine Lösung von Chinaldin-N-oxyd in Chloroform wurde nämlich unter Kühlung mit etwas mehr als einem Äquivalent Benzoylnitrat versetzt und unter öfterem Umschütteln mehrere Tagelang bei Zimmertemperatur stengelassen. Aus der Reaktionsmischung wurden ein Mononitroderivat (A) als gelbe Nadeln vom Schmp. 196~197.5° und ein farbloses blättriges Kristall (B) vom Schmp. 51° isoliert.

Das Kristall (B), dessen Zusammensetzung aus den Analysenzahlen seines Pikrates (Prismen, Schmp. 170~171°) als $C_{17}H_{13}O_2N$ vermutet wurde, gibt beim Erhitzen mit konz. Salzsäure Benzoesäure und 2-Oxymethylchinolin, sodass seine Konstitution als 2-Benzoyloxymethylchinolin festgestellt wurde.

Das Mononitroderivat (A) wurde durch Behandlung mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das entsprechende Mononitrochinaldin (schwach gelbe Nadeln, Schmp. 112~113°) (C) reduziert und das (C) durch katalytische Reduktion in das Aminochinaldin (D) übergeführt. Das letztere bildet schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 159~160° und gibt ein nadelförmiges Acetylderivat vom Schmp. 164~165°, in Übereinstimmung mit den Beschreibungen über 3-Aminochinaldin.³⁾

Zur weiteren Bestätigung wurde (D) mit Kaliumpermanganat in alkalischem Medium oxydiert und man konnte die Acetylanthranylsäure erhalten. Das Aminoderivat ist also das 3-Aminochinaldin. Hiermit wurde sicher gestellt, dass das Mononitroderivat (A) das

* Hogo, Tokyo (落合英二, 谷田 博).

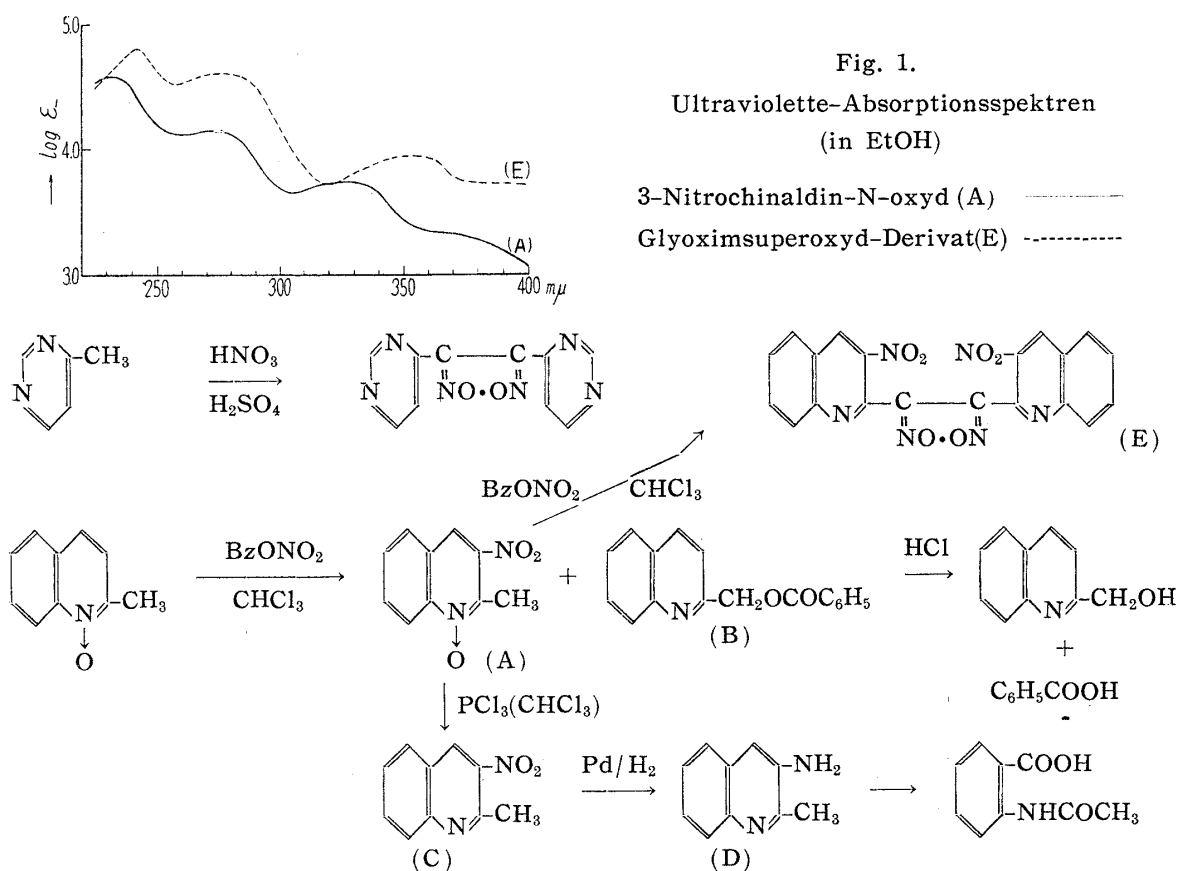
1) CXVIII. Mitt. : Dieses Bulletin, 5, 310(1957).

2) E. Ochai, C. Kaneko : Dieses Bulletin, 5, 56(1957).

3) O. Stark : Ber. 40, 3425(1907); W. Lawson : J. Chem. Soc., 125, 635(1924).

3-Nitrochinaldin-N-oxyd ist. Dementsprechend ist (C) das 3-Nitrochinaldin.

Die Ausbeute von 3-Nitrochinaldin-N-oxyd bzw. 2-Benzoyloxymethylchinolin betrug 20.6% bzw. 30.3% der Theorie. Vermehrte man die Menge des Benzoylnitrates bei dieser Reaktion, so konnte man keine Aufbesserung der Ausbeute von 3-Nitrochinaldin-N-oxyd erzielen. Vielmehr war die Ausbeute beider Verbindungen vermindert und es wurde gleichzeitig ein gelbbraunes Kristall (E) vom Schmp. 249~250°(Zers.) isoliert.⁴⁾ Das letztere entsteht auch mit guter Ausbeute, wenn man 3-Nitrochinaldin-N-oxyd nochmals mit Benzoylnitrat analoger Weise behandelt. Seine Analysenzahlen stimmen mit der Formel $C_{20}H_{10}O_6N_6$ überein. Sein UV-Spektrum wurde mit demselben des 3-Nitrochinolin-N-oxyses in der Fig. 1 verglichen. Diese Daten sowie die Tatsachen berücksichtigend, dass die reaktive Methylgruppe von Acetophenon⁴⁾ oder Pyrimidinderivaten⁵⁾ bei der Nitrierung in ein Glyoximsuperoxyd übergeht, haben wir dem (E) eine Glyoximsuperoxyd-Formel vorgeschlagen.



Die Reaktion ist beim Chinaldin-N-oxyd spezifisch. Beim analogen Behandeln des Chinaldins mit Benzoylnitrat wurde kein Nitroderivat erhalten und nur das Ausgangsmaterial regeneriert.

Hiermit wurde bestätigt, dass Chinaldin-N-oxyd beim Behandeln mit Benzoylnitrat in das 3-Nitroderivat und das 2-Benzoyloxymethylchinolin übergeht. Die Bildung des ersteren ist ganz analog wie es beim Chinolin-N-oxyd der Fall ist. Die Bildung des 2-Benzoyloxymethylchinolins ist auch analog wie bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf dem Chinaldin-N-oxyd.⁷⁾ Wegen der Bildung des letzteren ist die Ausbeute

4) Das Kristall ist unter 200° sublimierbar.

5) A. F. Holleman: Ber. **20**, 3360(1887); **21**, 2838(1888).

6) S. Gabriel, J. Colman: Ber. **35**, 1570(1902); E. Ochiai, U. Tsunoda, I. Nakayama, G. Masuda: J. Pharm. Soc. Japan, **59**, 462(1939).

7) G. Kobayashi, S. Furukawa: Dieses Bulletin, **1**, 347(1953).

von 3-Nitroderivat schlechter als beim Chinolin-N-oxyd.

Dieser Versuch wurde mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Chemie durchgeführt.

Experimental

Behandeln des Chinaldin-N-oxydes mit Benzoylnitrat—i) 0.92 g frisch destilliertes Chinaldin-N-oxyd (wasserfrei) wurden in 25 ccm CHCl_3 gelöst, unter Kühlung bei -6° zu -7° , 1.1 ccm Benzoylnitrat zugesetzt, einige Stunden unter öfterem Umschütteln fortgekühlt und dann einige Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zuerst mit Wasser, dann mit NaHCO_3 -Lösung und schliesslich mit 5%iger HCl gewaschen. Aus der HCl -Lösung wurden 220 mg Ausgangsmaterial regeneriert (23.9%). Die CHCl_3 -Schicht wurde noch einmal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und nach dem Trocknen mit MgSO_4 das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in einer Mischung von gleichen Teilen CHCl_3 und Benzol gelöst und durch eine Florisil-Säule chromatographisch gereinigt. Von den weniger adsorbierbaren Teilen wurden 460 mg ölige Substanz erhalten, welche sich kristallinisch erstarrte und beim Umkristallisieren aus wasserhaltigem MeOH farblose Blättchen (B) vom Schmp. 51° bildeten.

Pikrat: Prismen aus EtOH , Schmp. $170 \sim 171^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 56.10; H, 3.28; N, 11.38. Gef.: C, 55.96; H, 3.07; N, 11.02.

Chlorhydrat: Nadeln vom Schmp. $112 \sim 113^\circ$.

Die nächst folgenden Fraktionen gaben 245 mg gelbe Kristalle, welche aus Aceton umkristallisiert Nadeln (A) vom Schmp. $196 \sim 197.5^\circ$ bildeten. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72. Gef.: C, 59.07; H, 3.73; N, 13.59.

ii) 0.95 g frisch destilliertes wasserfreies Chinaldin-N-oxyd und 1.6 ccm Benzoylnitrat wurden in 25 ccm CHCl_3 -Lösung ganz analoger Weise wie bei (i) in Einwirkung gebracht. Beim Stehenlassen schieden sich Kristalle aus, die durch Dekantieren getrennt wurden. Die Kristalle (220 mg) entwickelten CO_2 beim Behandeln mit NaHCO_3 -Lösung und gaben 140 mg gelbe Kristalle, Schmp. 233° (Zers.). Die letzteren sind in üblichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich und wurden durch Lösen in Dimethylformamid und Zusetzen von heissem EtOH umkristallisiert. Beim Stehenlassen schieden sich gelbbraune Nadeln vom Schmp. $249 \sim 250^\circ$ (Zers.) aus. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_6$ —Ber.: C, 55.82; H, 2.34; N, 19.53. Gef.: C, 56.04; H, 2.48; N, 19.32.

Konstitutionsermittlung von Kristall (B)—Eine kleine Menge der Base (B) wurde mit konz. HCl 40 Min. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich ein kristallinisches Produkt aus, welches mit Benzoesäure identifiziert wurde. Die HCl -Schicht wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der kristallinische Äther-Auszug wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. $66 \sim 67.5^\circ$. Eine Mischprobe mit dem 2-Oxymethylchinolin zeigte keine Depression.

Konstitutionsermittlung von Kristall (A)—i) Reduktion der N-Oxyd-Gruppe: 160 mg (A) wurden in 20 ccm CHCl_3 gelöst, unter Eiskühlung 550 mg PCl_3 zugesetzt und unter öfterem Umschütteln 30 Min. bei Zimmertemperatur und dann 5 Min. lang auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit wenigem Wasser zersetzt, mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug gab beim Umkristallisieren aus Benzol 120 mg Nadeln vom Schmp. $112 \sim 113^\circ$.

ii) Reduktion der Nitrogruppe: Die gesamte Menge obiger Base wurde in EtOH -Lösung mit Pd-C (aus 1.2 ccm 1%iger PdCl_2 -Lösung und 20 mg Kohle bereitet) katalytisch reduziert. H_2 -Aufnahme: 46 ccm. 70 mg schwachgelbe Nadeln aus Äther-Petroläther. Schmp. $159 \sim 160^\circ$. Acetylderivat: Nadeln, Schmp. $164 \sim 165^\circ$.

iii) Oxydation des Aminoderivates: 60 mg Aminoderivat von (ii) wurden in 15 ccm Wasser gelöst, unter Umschütteln 170 mg KMnO_4 portionsweise bei Zimmertemperatur zugesetzt und nach dem Stehenlassen über Nacht auf dem Wasserbad schwach erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit H_2O_2 -Lösung entfärbt, von ausgeschiedenem MnO_2 abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit heissem EtOH extrahiert, der Extrakt mit Wasser behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde nach dem Neutralisieren mit verd. HCl bis pH 8 mit Äther umgeschüttelt, die wässrige Schicht mit AcOH angesäuert und mit Äther ausgezogen. Der Äther-Auszug gab beim Umkristallisieren aus Wasser Nadeln vom Schmp. $184 \sim 185^\circ$. Eine Mischprobe mit Acetylanthranylsäure schmolz bei $184 \sim 185^\circ$.

Weitere Nitrierung des 3-Nitrochinaldin-N-oxydes mittels Benzoylnitrat—70 mg 3-Nitrochinaldin-N-oxyd und 0.09 ccm Benzoylnitrat wurden in 20 ccm CHCl_3 ganz analoger Weise wie beim Chinaldin-N-oxyd selbst in Einwirkung gebracht. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die CHCl_3 -Schicht nach dem Trocknen mit MgSO_4 abgedampft und der Rückstand (70 mg) aus Dimethylformamid und EtOH umgelöst. Gelbbraune Nadeln vom Schmp. $249 \sim 250^\circ$ (Zers.). Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Präparat vom Schmp. $249 \sim 250^\circ$ zeigte keine

Depression.

Einwirkung von Benzoylnitrat auf Chinaldin—Eine Lösung von 1.02 g Chinaldin in 20 ccm CHCl_3 wurde mit 1.3 ccm Benzoylnitrat ganz analog wie beim Chinaldin-N-oxyd behandelt und 910 mg Chinaldin regeneriert.

Zusammenfassung

Chinaldin-N-oxyd gibt beim Behandeln mit Benzoylnitrat in Chloroform-Lösung das 3-Nitrochinaldin-N-oxyd und das 2-Benzoyloxymethylchinolin mit einer Ausbeute von 20.6% bzw. 30.3%. Vermehrt man die Menge des Benzoylnitrates bei dieser Reaktion ist die Ausbeute beider Verbindungen geringer und ausserdem wird ein gelbbraunes Kristall vom Schmp. $249\sim 250^\circ$ (Zers.) und von der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_6$ erhalten. Das letztere entsteht auch, wenn man das 3-Nitrochinaldin-N-oxyd mit Benzoylnitrat analoger Weise behandelt. Für die Konstitution des letzteren haben die Verfasser eine Glyoximsuperoxyd-Formel (E) vorgeschlagen.

(Eingegangen am 25. März, 1957)

UDC 547.833.9

57. Norio Sugimoto and Susumu Ohshiro : Studies on the Syntheses of Hydrogenated Quinolines and Isoquinolines as Analgesics. XIII.¹⁾ Synthesis of 3-Hydroxy-N-methyl-6-aza-des-N-morphinan (N-Methyl-9-hydroxy-5,10b-trimethylene-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[h]isoquinoline).

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

Synthesis of N-methyl-6-aza-des-N-morphinan and its physicochemical properties were described in earlier paper of this series.²⁾ In accordance with the general rule with synthesized analgesics that compounds with a hydroxyl in 3-position are the most potent drugs, the 3-hydroxy compound of the said morphinan derivative was synthesized by a method similar to that reported earlier²⁾ and its pharmacological effect was tested.

According to the method of Bergstrom, *et al.*,^{3,4)} 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (I) was derived to its potassium salt by reaction with potassium amide in liquid ammonia, the salt was reacted with *p*-methoxybenzyl chloride, and 5-(*p*-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (II) was obtained in a good yield. (II) was derived to its methiodide (III) by the usual method and submitted to catalytic reduction in alkaline medium, with Raney nickel as a catalyst. Absorption of two moles of hydrogen afforded N-methyl-5-(*p*-methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinoline (IV). This base, when purified as its oxalate, is separated into crystalline oxalate (IV-oxalate) and non-crystalline oxalate (VI-oxalate).

The base liberated from the crystalline oxalate (IV) possesses one unsaturated bond (*q. v.*) and is the objective octahydro compound. The base liberated from the non-crystalline oxalate does not contain an unsaturated bond and since its picrolonate was identical with one of the decahydroisoquinoline derivative (VI) synthesized by another route, this base was assumed to be a further hydrogenated product.

* Honjo-Kawasaki-cho, Ohyodo-ku, Osaka (杉本典夫, 大城 進).

1) Part XII. N. Sugimoto, H. Kugita : This Bulletin, 5, 67(1957).

2) Part XI. N. Sugimoto, *et al.* : *Ibid.*, 5, 62(1957).

3) F. W. Bergstrom : J. Org. Chem., 10, 452(1945); *idem.* : J. Am. Chem. Soc., 53, 3027, 4065(1931).

4) B. Witkop : J. Am. Chem. Soc., 70, 2617(1948).