

C, 60.45; H, 4.78; N, 10.57. Gef.: C, 60.39; H, 4.15; N, 10.14.

### Zusammenfassung

Bei der Nitrierung von Chinolin-N-oxyd mit überschüssigem Benzoylnitrat in Chloroform-Lösung entsteht ausser 3-Nitrochinolin-N-oxyd eine nadelförmige schwachgelbe Substanz vom Schmp. 258°(u. Zers.) als das Hauptprodukt, dessen Konstitution als N-Benzoyloxy-3,6-dinitrocarbostyryl festgestellt wurde. Das letztere entsteht auch bei analoger Nitrierung von 3- bzw. 6-Nitrochinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat. 5- bzw. 7-Nitrochinolin-N-oxyd ergab bei ganz analoger Nitrierung mit Benzoylnitrat je ein isomeres Produkt von der Zusammensetzung  $C_{16}H_9O_7N_3$ , dessen Konstitution höchstwahrscheinlich 3,5- bzw. 3,7-Dinitro-N-benzoyloxycarbostyryl ist.

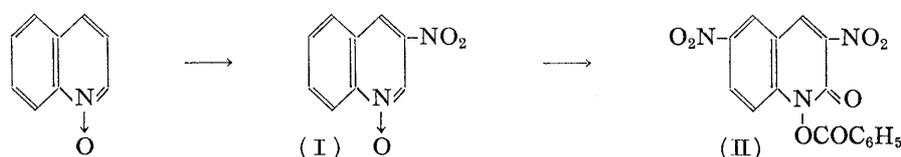
(Eingegangen am 2. September, 1958)

UDC 547.831.7

### 39. Eiji Ochiai und Chikara Kaneko: Nitrierung des 6-Methyl- und 3-Bromchinolin-N-oxyses mit Benzoylnitrat.<sup>1)</sup>

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio)

Es wurde gezeigt, dass sich die Nitrierung des Chinolin-N-oxyses mit Benzoylnitrat in Chloroform-Lösung nach dem folgenden Schema vollzieht.<sup>2,3)</sup>



Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung haben wir eine analoge Nitrierung des 6-Methyl- (III) bzw. 3-Bromchinolin-N-oxyses (IV) mit Benzoylnitrat durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Konstitutionsermittlung von (II) sowie für die Aufklärung des Reaktionsmechanismus zu bekommen. Die Eigenschaften der Reaktionsprodukte wurden in der Tabelle I gezeigt.

TABELLE I.

| Chinolin-N-oxyd | Reaktionsprodukte   |  |
|-----------------|---|--|
| 6-Methyl- (III) | $C_{10}H_8O_3N_2$ (V)<br>gelbe Nadeln, Schmp. 232~233°                      | $C_{17}H_{12}O_5N_2$ (VI)<br>gelbe Prismen, Schmp. 189~191°            |
| 3-Brom- (IV)    | $C_9H_5O_3N_2Br$ (VII)<br>schwachgelbe Nadeln,<br>Schmp. 260~262°(u. Zers.) | $C_{16}H_9O_5N_2Br$ (VIII)<br>schwachbraune Nadeln,<br>Schmp. 188~190° |

Die Verbindung (V) entspricht einem Mononitroderivat von (III). Ihr UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{EtOH}$  m $\mu$ : 232, 277, 334, 380) ist demjenigen von 3-Nitrochinolin-N-oxyd ( $\lambda_{\max}^{EtOH}$  m $\mu$ : 228, 275, 336, 380) sehr ähnlich und zwar einem  $\beta$ -Nitroderivat des Chinolin-N-oxyses

\* Hongo, Tokyo (落合英二, 金子主税)

1) Gleichzeitig CXXX. Mitteilung über die Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter.

2) CXXIX. Mitt.: Dieses Bulletin, 7, 191(1959).

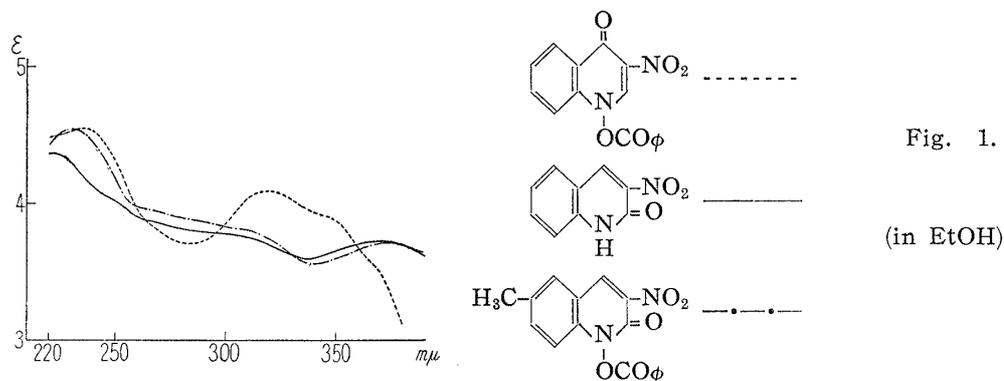
3) E. Ochiai, C. Kaneko: *Ibid.*, 5, 56(1957).

eigentümlich.<sup>3)</sup> (V) löst sich in 5-proz. Kalilauge mit roter Farbe und mit einer Absorptionsbande bei 448  $m\mu$  ( $\log \varepsilon$  4,28, in 5% EtOH·KOH) wie es beim 3-Nitrochinolin-N-oxyd der Fall ist. Ferner konnte man (V) durch Behandlung mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das entsprechende 6-Methylmononitrochinolin (Schmp. 180~181°) überführen, dessen UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$ : 259, 303~305)<sup>4)</sup> demjenigen von 3-Nitrochinolin ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$ : 253, 298) ähnlicher als demjenigen von 7-Nitrochinolin ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$ : 248, 283) ist. Die Konstitution von (V) ist also 3-Nitro-6-methylchinolin-N-oxyd.

Die Verbindung (VI), welche aus ihrer Zusammensetzung als ein dem (III) entsprechendes N-Benzoyloxycarbostyryl-Derivat vermutet wurde, konnte man durch die analoge Nitrierung von (V) mit Benzoylnitrat herstellen. Sie enthält also eine Nitrogruppe auf der 3-Stellung. In ihrem IR-Spektrum sind zwei Carbonyl-Banden bei 5,65 und 5,90  $\mu$  vorhanden, von denen die Bande bei 5,65  $\mu$  einem Benzoyloxyderivat von 2- oder 4-Hydroxychinolin-N-oxyd eigentümlich ist.<sup>5)</sup> Für ihre Konstitution ist also die Formel (a) oder (b) möglich. Ihr UV-Spektrum ist jedoch von demjenigen des Benzoylderivates von 3-Nitro-4-hydroxychinolin-N-oxyd verschieden und vielmehr demjenigen von 3-Nitrocarbostyryl sehr ähnlich (Fig. 1). Hieraus folgt, dass die Verbindung (VI) N-Benzoyloxy-3-nitro-6-methylcarbostyryl ist.

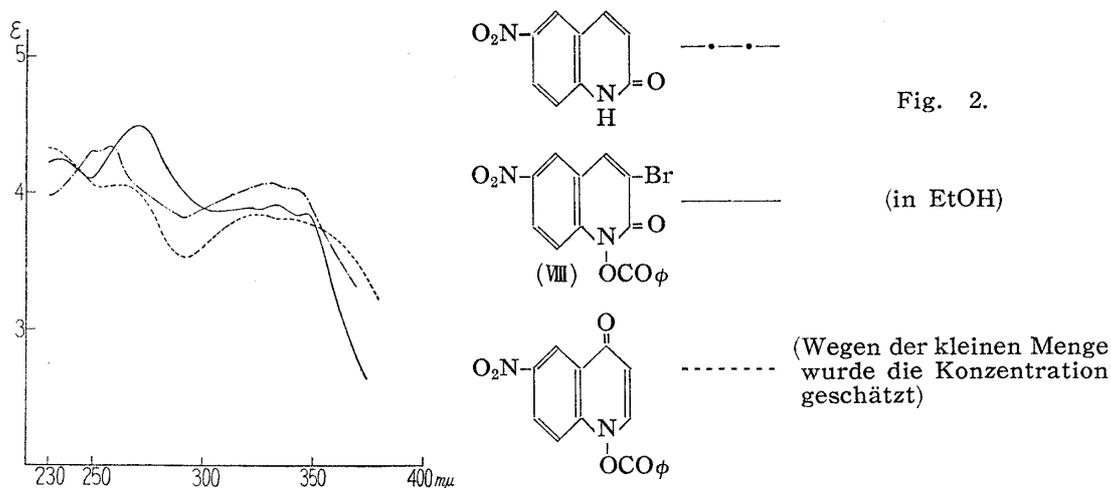


Die Verbindung (VIII), welche ein Mononitroderivat von (IV) ist und ein einem  $\beta$ -Nitroderivat eigentümliches UV-Spektrum zeigt, wurde mit 6-Nitro-3-bromchinolin-N-oxyd<sup>6)</sup> durch eine Mischprobe und durch Vergleich der IR-Spektren identifiziert.

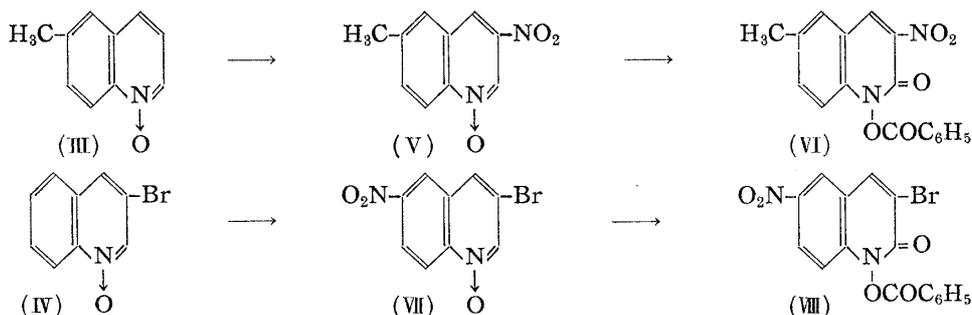


Die Verbindung (VIII) konnte man durch eine weitere analoge Behandlung von (VII) mit Benzoylnitrat erhalten, sodass vermutet wird, dass ihre Konstitution in Berücksichtigung ihrer Zusammensetzung N-Benzoyloxy-3-brom-6-nitrocarbostyryl ist. Als Bestätigung dieser Vermutung sind in ihrem IR-Spektrum zwei Carbonyl-Banden bei 5,65 und 5,96  $\mu$  bemerkbar, welche mit demjenigen von (VI) fast übereinstimmen. Ferner ist ihr UV-Spektrum nicht demjenigen des Benzoates des 6-Nitro-4-hydroxychinolin-N-oxides sondern vielmehr demjenigen des 6-Nitrocarbostyryls ähnlich (Fig. 2). (VIII) ist also N-Benzoyloxy-6-nitro-3-bromcarbostyryl.

- 4) Bei der Chinolin-Reihe beträgt die Verschiebung nach Rote wegen einer Methylgruppe ca. 5  $m\mu$ .
- 5) E. Ochiai, C. Kanek: *Yakugaku Zasshi*, **79** (1959), im Druck.
- 6) Das Präparat wurde früher von Herrn Prof. Okamoto durch N-Oxydieren von 3-Brom-6-Nitrochinolin mit der  $H_2O_2$ -AcOH Methode hergestellt. Gelbe Nadeln vom Schmp. 260~262°(u. Zers.). 3-Brom-6-nitrochinolin wurde dabei durch Bromieren von 6-Nitrochinolin hergestellt (eine noch unveröffentlichte Arbeit).



Die Nitrierung des 6-Methyl- bzw. 3-Bromchinolin-N-oxides mit Benzoylnitrat verläuft also prinzipiell ganz ähnlich wie beim Chinolin-N-oxyd. Zu bemerken ist dabei, dass wegen der Blockierung der 3- bzw. 6-Stellung nur die Mononitrierung auf 6- bzw. 3-Stellung und keine weitere Nitrierung stattfindet.



### Experimentell.

**Nitrierung von 6-Methylchinolin-N-oxyd (III)**—1 g (III) wurde in 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  gelöst, unter Eiskühlung 1.5 ccm Benzoylnitrat zugesetzt und bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach 3 Tagen wurde die Reaktionsmischung mit 30 ccm  $\text{CHCl}_3$  verdünnt und eine gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung unter Umschütteln, bis keine Entwicklung von Kohlendioxyd noch zugesetzt. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde zweimal mit je 10 ccm 5-proz. HCl gewaschen und nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eingedampft. Der kristallinische Rückstand (858 mg, Schmp.  $227\sim 233^\circ$ ) ergab beim Umkristallisieren aus Aceton gelbe lange Nadeln (V) vom Schmp.  $232\sim 233^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72. Gef.: C, 59.33; H, 3.94; N, 13.56. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$ : 232, 277, 334, 380.

Die acetonische Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. 120 mg gelbe Prismen (VI) vom Schmp.  $189\sim 191^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2$ —Ber.: C, 62.96; H, 3.73; N, 8.64. Gef.: C, 63.00; H, 3.96; N, 9.03.

Die HCl-säurige Waschlösung wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  alkalisch gemacht und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung ergab nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dem Abdestillieren des Lösungsmittels 170 mg kristallinischer Rückstand, welcher als das Pikrat vom Schmp.  $174\sim 176^\circ$  mit (III) identifiziert wurde.

**6-Methyl-3-nitrochinolin**—200 mg (V) wurden in 30 ccm  $\text{CHCl}_3$  gelöst, 0.6 ccm  $\text{PCl}_3$  zugegeben und 20 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit ca. 10 ccm Eiswasser zersetzt, mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkalisch gemacht und die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eingedampft. Der kristallinische Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus MeOH 150 mg schwachgelbe lange Nadeln vom Schmp.  $180\sim 181^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 63.82; H, 4.29; N, 14.89. Gef.: C, 63.48; H, 4.35; N, 14.73. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  (log  $\epsilon$ ): 259(4.40), 303~305(3.95).

**Behandlung von 6-Methyl-3-nitrochinolin-N-oxyd (V) mit Benzoylnitrat**—Eine Lösung von 0.2 g (V) in 10 ccm  $\text{CHCl}_3$  wurde mit 0.8 ccm Benzoylnitrat ganz analog wie bei der Nitrierung von (III) behandelt und aufgearbeitet. 0.2 g kristallinischer Rohprodukt ergab beim Umkristallisieren aus

Aceton 110 mg gelbe Prismen vom Schmp. 189~191°. Eine Mischprobe mit (VI) schmolz bei 189~191°.

**Nitrierung von 3-Bromchinolin-N-oxyd (IV)**—Eine Lösung von 1 g (IV) in 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  wurde mit 1.5 ccm Benzoylnitrat ganz analog wie beim (III) nitriert und aufgearbeitet. 0.8 g Rohprodukt wurde in einer Lösung von  $\text{CHCl}_3$  durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und in zwei Fraktionen vom Schmp. 182~185° (190 mg) und eine vom Zers. Pkt. 245~250° (395 mg) der Reihe nach getrennt.

Die Fraktion vom Schmp. 182~185° bildete beim Umkristallisieren aus Benzol schwachbraune Nadeln (VIII) vom Schmp. 188~190°.  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$ —Ber.: C, 49.38; H, 2.33; N, 7.20. Gef.: C, 49.64; H, 2.65; N, 6.81.

Die Fraktion vom Zers. Pkt. 245~250° ergab beim Umkristallisieren aus Aceton oder MeOH schwachgelbe Nadeln (VII) vom Schmp. 260~262° (u. Zers.).  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ —Ber.: C, 40.14; H, 1.85; N, 10.40. Gef.: C, 40.16; H, 2.27; N, 9.92. Eine Mischprobe mit 3-Brom-6-nitrochinolin-N-oxyd zeigte keine Depression des Auftau- und Zers. Pkt. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$ : 278, 330, 360~370.

Von der HCl-säurigen Waschlösung der Reaktionsmischung wurden 330 mg (IV) regeneriert.

**Benzoylieren von 4-Hydroxy-3-nitrochinolin-N-oxyd<sup>7)</sup>**—200 mg Probe wurden in 10 ccm Pyridin zum Teil gelöst, unter Kühlung 0.4 ccm Benzoylchlorid zugesetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde nach 1 Tag auf etwa das 3-fache Volumen  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen. Hierbei erstarrte die zuerst ölig ausgeschiedene substanz kristallinisch, welche abgesaugt (0.27 g) und aus Benzol umkristallisiert wurde. Weisse Prismen vom Schmp. 174~176° (u. Zers.).  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$ —Ber.: C, 61.94; H, 3.25; N, 9.03. Gef.: C, 62.52; H, 3.19; N, 9.10.

**6-Nitro-4-hydroxychinolin-N-oxyd-monobenzoat**—i) 500 mg 4,6-Dinitrochinolin-N-oxyd wurden mit 5 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  auf dem Wasserbad 20 Stdn. erhitzt und die ausgeschiedenen Kristalle nach dem Erkalten abgesaugt (0.42 g schwachgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 181~183°). Die letzteren wurden mit 5 ccm Wasser auf dem Wasserbad 10 Stdn. erhitzt und die ausgeschiedenen gelben körnigen Kristalle nach dem Erkalten abgesaugt (240 mg, Zers. Pkt. 238~240°).

ii) 150 mg nach i) hergestelltes 6-Nitro-4-hydroxychinolin-N-oxyd wurden ganz analog wie beim 3-Nitro-4-hydroxychinolin-N-oxyd mit 0.3 g Benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin behandelt und aufgearbeitet. Schwachgelbe körnige Kristalle aus Aceton, Schmp. 197~199°.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$ —Ber.: N, 9.03. Gef.: N, 9.83.

### Zusammenfassung

Die Nitrierung des 6-Methyl- bzw. 3-Bromchinolin-N-oxyses mit Benzoylnitrat verläuft prinzipiell ganz ähnlich wie beim Chinolin-N-oxyd. Es entsteht ein Mononitroderivat des entsprechenden Chinolin-N-oxyses und N-Benzoyloxycarbostyrils. Zu bemerken ist dabei, dass wegen der Blockierung der 3- bzw. 6-Stellung nur die Mononitrierung auf 6- bzw. 3-Stellung und keine weitere Nitrierung stattfindet.

(Eingegangen am 2. September, 1958)

7) E. Ochiai, H. Ogura: Yakugaku Zasshi, **72**, 767(1952).