

### Zusammenfassung

4-Chlor- und 4-Bromchinolin-1-oxid ergaben bei der Nitrierung mit Benzoylchlorid und Silbernitrat in einer Chloroform-Lösung das entsprechende 3-Halogenderivat des 4-Hydroxy-1-benzoyloxychinolinbetains (IV bzw. V). 2-Äthoxychinolin-1-oxid ergab bei der Einwirkung von Benzoylnitrat 1-Benzoyloxycarbostyryl (VI). Die Entstehung von (IV), (V) und (VI) bestätigt den von den Verfassern kürzlich vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus für die Nitrierung von Chinolin-1-oxid mittels Acylnitrates.<sup>1)</sup>

(Eingegangen am 28. August, 1959)

UDC 547.831.8-31.07

**52. Chikara Kaneko :** Über eine modifizierte Reissert'sche Reaktion in der Chinolin-1-oxid-Reihe.<sup>1,2)</sup>

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio<sup>\*1</sup>)

Der Erfolg bei der Nitrierung von Chinolin-1-oxid auf der 3- bzw. 6-Stellung mit Acylchlorid und Silbernitrat in einer Chloroform-Lösung<sup>3)</sup> gab Veranlassung, einen analogen Versuch mit Acylchlorid und Silbercyanid auszuführen. Es wurde daher zuerst Chinolin-1-oxid in einer Chloroform-Lösung mit Benzoylchlorid und Silbercyanid analogerweise behandelt. Hierbei konnte man 2-Cyanochinolin in einer Ausbeute von 56.8% und nebenbei Carbostyryl und das unveränderte Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 8.2% bzw. 23.8% der Theorie erhalten. Mit diesem Erfolg wurden nun eine Reihe analoger Reaktionen mit einigen substituierten Chinolin-1-oxiden ausgeführt und die nachfolgend in der Tabelle I zusammengestellten Ergebnisse erhalten.

TABELLE I.  
Reaktionsprodukte (%)

Nr.	Substituent	entspr. 2-CN-chinolin	Carbostyryl	Regener. des Ausgangsmat.	gesamt
1	nichts <sup>a)</sup>	56.9	8.2	23.9	89
2	4-Cl <sup>a)</sup>	29.9	23.3	35.4	89
3	4-Br <sup>a)</sup>	66.0 <sup>b)</sup>	33.0 <sup>b)</sup>	—	99
4	3-NO <sub>2</sub>	81.0 <sup>c)</sup>	—	—	81
5	6-NO <sub>2</sub>	89.0	—	—	89
6	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	71.5 <sup>d)</sup>	—	71.5

- a) Ein HCN-Geruch ist merklich.
- b) Kein 4-Bromderivat sondern das entsprechende 4-Chlorderivat wurde erhalten, trotz 3-malig wiederholten Versuchen.
- c) Nach der bisherigen Reissert'schen Reaktion bekam man dasselbe Produkt in einer Ausbeute von 20% der Theorie.
- d) 1-Benzoyloxycarbostyryl.

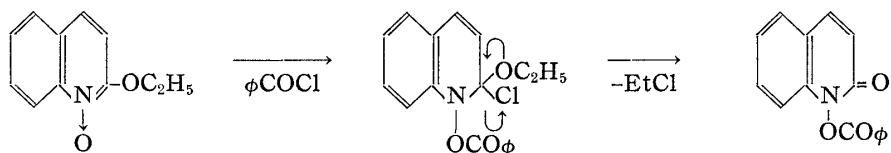
\*1 Hongo, Tokio (金子主税).

1) Gleichzeitig CXL. Mitt. über die "Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter".

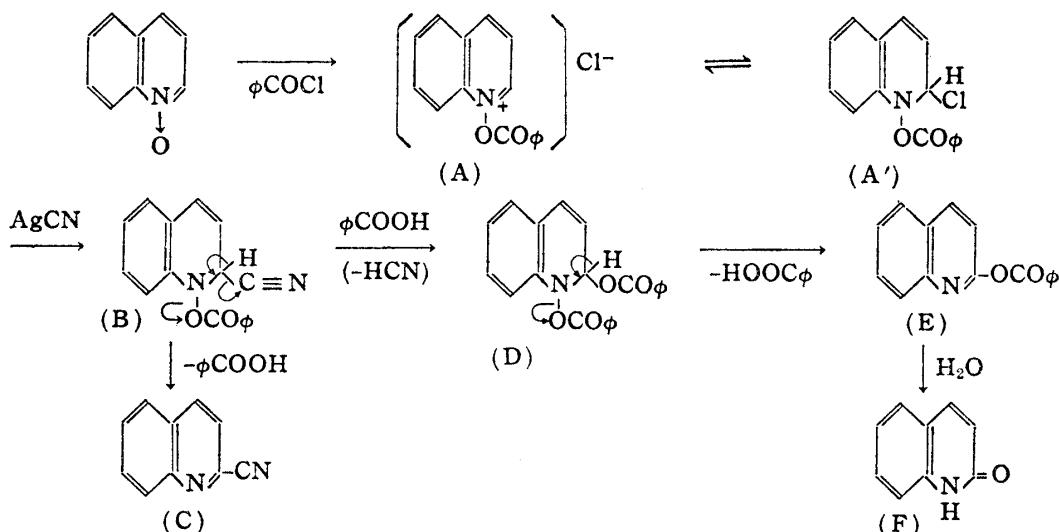
2) CXXXIX. Mitt. E. Ochiai, C. Kaneko : Dieses Bulletin, 8, 284(1960).

3) E. Ochiai, C. Kaneko : *Ibid.*, 7, 267(1959).

Hieraus folgt, dass die Reaktion keine Substitution auf der 3- oder 6-Stellung begleitet, sondern prinzipiell analog wie bei der bisherigen Reissert'schen Reaktion<sup>4)</sup> verläuft. Zu bemerken ist noch die Tatsache, dass bei Nr. 1, 2 und 3 die Nebenentstehung der Carbostyrene immer von einem deutlichen Blausäure-Geruch begleitet sind und bei Nr. 6 die Reaktion ganz analog wie bei der Einwirkung von Benzoylchlorid und Silbernitrat<sup>5)</sup> verläuft. Ferner wurde bestätigt, dass Nr. 6 bei der Reaktion mit Benzoylchlorid allein dasselbe N-Benzoyloxycarbostyryl in einer Ausbeute von 83% ergibt, sodass der Reaktionsverlauf mit dem nachfolgenden Reaktionsschema erklärt wurde.



Die Entstehung von Carbostyryl bei Nr. 1, 2 und 3 begleitet von einem deutlichen Blausäure-Geruch ist bemerkbar, während sie bei der üblichen Reissert'schen Reaktion nicht beobachtet wurde. Diese Tatsache in Betracht ziehend, wurde für den Verlauf dieser modifizierten Reissert'schen Reaktion das nachfolgend gezeigte Reaktionsschema beigebracht.



Die CN-Gruppe in (B) würde den Wasserstoff am 2-Stellung im Vergleich zur Nitroxylgruppe<sup>3)</sup> stärker aktivieren, sodass (C) gebildet werden würde. Bei Nr. 4 und 5, bei welchen der polare Effekt der Nitrogruppe auf den C-2-Wasserstoff umso mehr aktivierend wirken würde, wurde die Bildung der Carbostyrene nicht beobachtet. Über die Frage, warum bei dieser Reaktion keine auf der 4-Stellung entsprechend substituierten Derivate entstehen, weiß man noch kaum etwas sicheres.

Zuletzt, um die Anwendbarkeit dieser Reaktion auf die Pyridin-1-oxid-Reihe kurz zu schätzen, wurde nun 3-Nitropyridin-1-oxid mit Benzoylchlorid und Silbercyanid ganz analogerweise behandelt. Als Reaktionsprodukte konnte man ausser dem Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 28.8% zwei kristallinische Substanzen vom Schmp. 78~80° und 100~103° in einer gesamten Ausbeute von 60% erhalten, von denen der in Nadeln kristallisierende Hauptteil vom Schmp. 78~80° als Monocyanoderivat des 3-Nitropyridins festgestellt wurde, das höchstwahrscheinlich 2- oder 6-Cyano-3-nitropyridin darstellt. Der andere prismatische Teil vom Schmp. 100~103°, der vermutlich mit dem ersteren isomer ist, wurde noch nicht untersucht.

4) E. Ochiai, I. Nakayama : Yakugaku Zasshi, **65B**, 582(1945).

5) W. Pfitzinger : J. prakt. Chem., [2], **66**, 264(1902).

### Experimentelles

**Die Reaktion mit Chinolin-1-oxid**—Zu einer Lösung von 1.45 g Chinolin-1-oxid (kristallwasserfrei) in 50 ccm  $\text{CHCl}_3$  wurden 1.45 g  $\text{BzCl}$  zugesetzt und erkalten gelassen. Hierauf wurden 2 g  $\text{AgCN}$  unter Eiskühlung mit Feuchtigkeitsausschluss zugesetzt und mehrere Stunden lang, erst unter Eiskühlung und dann bei Zimmertemperatur umgerührt. Nach 2 tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung vom  $\text{AgCl}$  abfiltriert, das Filtrat mit 5-proz  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung umgeschüttelt und die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eingedampft. Der Rückstand (1.8 g) wurde als  $\text{CHCl}_3$ -Lösung durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und mit  $\text{CHCl}_3$  und dann mit Aceton entwickelt.

Als  $\text{CHCl}_3$ -Fraktion bekam man zuerst 0.845 g kristallinische Fraktion vom Schmp.  $80\sim88^\circ$  (A), dann eine flüssige Fraktion und zuletzt 139 mg Chinolin-1-oxid in der Hydrat-Form. Die mittlere flüssige Fraktion wurde nochmals durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und durch Entwickeln mit Äther und dann mit  $\text{CHCl}_3$  in 31 mg (A) und 293 mg Chinolin-1-oxid getrennt.

Die Aceton-Fraktion ergab 119 mg kristallinische Substanz vom Schmp.  $190\sim192^\circ$ , die bei nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton Nadeln vom Schmp.  $192\sim195^\circ$  bildete und durch eine Mischprobe sowie durch direkten Vergleich der IR-Spektren mit Carbostyrol identifiziert wurde.

Die Fraktion (A) vom Schmp.  $80\sim88^\circ$  bildete beim Umkristallisieren aus Ligroin lange Nadeln vom Schmp.  $91\sim93^\circ$ , in Übereinstimmung mit der literarischen Angabe von 2-Cyanochinolin.<sup>5)</sup>  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$ —Ber. : C, 77.90; H, 3.92; N, 18.17. Gef. : C, 77.70; H, 4.33; N, 18.30. IR  $\nu_{\text{Nujol}}$  :  $2240\text{ cm}^{-1}$  (CN).

**Die Reaktion mit 4-Chlorchinolin-1-oxid**—0.9 g 4-Chlorchinolin-1-oxid wurden in einer Lösung von 30 ccm  $\text{CHCl}_3$  mit 0.8 ccm  $\text{BzCl}$  und 0.71 g  $\text{AgCN}$  ganz analog wie beim Chinolin-1-oxid behandelt und aufgearbeitet. Das so erhaltene kristallinische Rohprodukt (1.05 g) wurde durch Behandeln mit Äther in 580 mg löslichen Teil und 410 mg unlöslichen Teil getrennt.

Der lösliche Teil wurde durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und mit Äther,  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  (8:1) der Reihe nach entwickelt.

Äther-Frakt.—Schmp.  $100\sim110^\circ$ , 242 mg (A<sub>1</sub>).

$\text{CHCl}_3$ -Frakt.—Schmp.  $133\sim135^\circ$ , 197 mg (A<sub>2</sub>).

$\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  (8:1)-Frakt.—Schmp.  $248\sim250^\circ$ , 21 mg (A<sub>3</sub>).

Der in Äther unlösliche Teil wurde mit  $\text{CHCl}_3$  behandelt, der gelöste Teil durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und mit  $\text{CHCl}_3$  und dann mit  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  (8:1) entwickelt.

$\text{CHCl}_3$ -Frakt. { in Äther löslich—40 mg (B<sub>1</sub>).  
                  { in Äther unlöslich—122 mg (B<sub>2</sub>).

$\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  (8:1)-Frakt.—103 mg (B<sub>3</sub>).

Der in  $\text{CHCl}_3$  unlösliche Teil—86 mg (B<sub>3'</sub>).

A<sub>1</sub> und B<sub>1</sub> wurden zusammen aus Ligroin umkristallisiert und Nadeln vom Schmp.  $108\sim110^\circ$  erhalten.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}$ —Ber. : C, 63.66; H, 2.75; N, 14.80. Gef. : C, 64.00; H, 3.03; N, 15.00. IR  $\nu_{\text{Nujol}}$  :  $2237\text{ cm}^{-1}$  (CN). UV-Spectrum ist demjenigen des 2-Cyanochinolins sehr ähnlich.

A<sub>2</sub> und B<sub>2</sub> wurden zusammen aus Aceton umkristallisiert und Nadeln vom Schmp.  $135\sim137^\circ$  erhalten, die mit dem 4-Chlorchinolin-1-oxid identifiziert wurden.

A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub> und B<sub>3'</sub> wurden zusammen aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp.  $253\sim255^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONCl}$ —Ber. C, 60.17; H, 3.34; N, 7.79. Gef. : C, 60.81; H, 3.66; N, 7.23. UV stimmt mit demjenigen des Carbostyrs fast überein. IR  $\nu_{\text{Nujol}}$  :  $1670\text{ cm}^{-1}$  (NHCO).

**Die Reaktion mit 4-Bromchinolin-1-oxid**—112 mg 4-Bromchinolin-1-oxid wurden in einer Lösung von 15 ccm  $\text{CHCl}_3$  mit 0.12 ccm  $\text{BzCl}$  und 150 mg  $\text{AgCN}$  ganz analog wie oben behandelt und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (150 mg) wurde durch Behandlung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen löslichen und einen unlöslichen Teil getrennt.

Der unlösliche Teil—25 mg (B').

Der lösliche Teil wurde durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  (8:1) entwickelt.

Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Frakt.—62 mg (A).

Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$  (8:1)-Frakt.—5 mg (B).

Die Fraktion (A) ergab beim Umkristallisieren aus Ligroin Nadeln vom Schmp.  $107\sim110^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}$ —Ber. : C, 63.66; H, 2.75. Gef. : C, 63.22; H, 3.43. Eine Mischprobe mit dem 2-Cyano-4-chlorchinolin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

(B) und (B') wurden zusammen aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp.  $248\sim250^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONCl}$ —Ber. : C, 60.17; H, 3.34; N, 7.79. Gef. : C, 59.78; H, 3.90; N, 8.62. Eine Mischprobe mit dem 4-Chlorcarbostyrl zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

**Die Reaktion mit 3-Nitrochinolin-1-oxid**—i) 285 mg 3-Nitrochinolin-1-oxid wurden in einer Lösung von 20 ccm  $\text{CHCl}_3$  mit 0.3 ccm  $\text{BzCl}$  und 0.4 g  $\text{AgCN}$  analogerweise wie oben behandelt und aufgearbeitet. 0.32 g Rohprodukt ergaben beim Umkristallisieren aus MeOH 222 mg schwachgelbe Prismen vom Schmp.  $162\sim164^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$ —Ber. : C, 60.31; H, 2.53; N, 21.10. Gef. : C, 59.84; H,

2.52; N, 22.06. IR  $\nu_{\text{Nujol}}$ : 2240 cm<sup>-1</sup> (CN) (sehr schwach).\*

ii) 0.33 g 3-Nitrochinolin-1-oxid wurden auf 15 ccm Wasser suspendiert, die sich beim Zusatz von 0.45 g KCN mit rotbrauner Farbe auflösten. Hierauf wurde 1 g BzCl zugesetzt und 2 Std. lang bei Zimmertemperatur umgerührt, wobei eine braune feste Substanz auftauchte. Nach dem über Nacht Stehenlassen wurde die Reaktionsmischung mit NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gemacht, mit CHCl<sub>3</sub> ausgezogen und der CHCl<sub>3</sub>-Extrakt durch eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-CHCl<sub>3</sub> (3:1) entwickelte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus MeOH 70 mg prismatische Substanz vom Schmp. 162~163°. Eine Mischprobe mit dem in (i) erhaltenen Präparat vom Schmp. 162~164° schmolz bei 162~164°. C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>—Ber. : C, 60.31; H, 2.53. Gef. : C, 60.44; H, 2.78.

Die fortlaufend mit CHCl<sub>3</sub> und dann mit CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:1) entwickelten Fraktionen ergaben keine kristallinische Substanz.

**Die Reaktion mit 6-Nitrochinolin-1-oxid**—1 g 6-Nitrochinolin-1-oxid wurde in einer Lösung von 40 ccm CHCl<sub>3</sub> mit 1.05 ccm BzCl und 1.53 g AgCN ganz analogerweise behandelt und aufgearbeitet. 1.1 g Rohprodukt. Das letztere wurde in 10 ccm MeOH unter Erwärmung gelöst und erkalten gelassen, wobei sich 940 mg lange Nadeln vom Schmp. 187~190° ausschieden. Bei nochmaligem Umkristallisieren aus MeOH zeigten sie den Schmp. 189~191°. C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>—Ber. C, 60.31; H, 2.53; N, 21.10. Gef. : C, 60.65; H, 2.65; N, 20.83. IR  $\nu_{\text{Nujol}}$ : 2235 cm<sup>-1</sup> (CN) (sehr schwach).\*

**Die Reaktion mit 3-Nitropyridin-1-oxid**—180 mg 3-Nitropyridin-1-oxid wurden in einer Lösung von 10 ccm CHCl<sub>3</sub> mit 0.25 ccm BzCl und 350 mg AgCN analogerweise behandelt und aufgearbeitet. 0.23 g Rohprodukt. Das letztere wurde in einer CHCl<sub>3</sub>-Lösung durch eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule chromatographiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> und CHCl<sub>3</sub>-MeOH (50:1) der Reihe nach entwickelt.

**Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Fraktion.** Die zuerst ausfliessende Fraktion vom Schmp. 96~99° (10 mg) ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin-Benzol Prismen vom Schmp. 100~103°. IR  $\nu_{\text{KBr}}$ : 2245 cm<sup>-1</sup> (CN) (sehr sehr schwach).\*\* Die nächst ausfliessende Fraktion (55 mg) bildet ein Gemisch von 2 Substanzen. Die zuletzt ausfliessende Fraktion (50 mg) vom Schmp. 70~74° bildet beim Umkristallisieren aus Benzol-Aceton Nadeln vom Schmp. 78~80°. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>—Ber. : C, 48.33; H, 2.03; N, 28.18. Gef. : C, 48.57; H, 1.97; N, 28.06. IR  $\nu_{\text{KBr}}$ : 2239 cm<sup>-1</sup> (CN) (sehr sehr schwach).\*\*

Die CHCl<sub>3</sub>-Fraktion (52 mg) ergab beim Umkristallisieren aus Aceton schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 167~169°. Bei einer Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz sie bei 167~169°.

Die CHCl<sub>3</sub>-MeOH-Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus Aceton eine sehr geringe Menge Prismen vom Schmp. 244~247°.

**Die Reaktion mit 2-Äthoxychinolin-1-oxid**—0.4 g 2-Äthoxychinolin-1-oxid (Kristallwasserfrei) wurden in einer CHCl<sub>3</sub>-Lösung mit 0.5 g BzCl und 0.7 g AgCN analogerweise einwirken gelassen. Hierbei wurde keine Bildung von AgCl bemerkt, wie bei anderen Beispielen der Fall war, sodass die Reaktionsmischung 3 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt wurde. Die vom Silbersalz abfiltrierte Lösung wurde mit 5-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert. 0.4 g Prismen vom Schmp. 128~131°. Eine Mischprobe mit N-Benzoyloxycarbostyryl<sup>6)</sup> schmolz bei 128~131°. Die IR Spektren beider Präparate stimmten auch mit einander völlig überein.

**Einwirkung von Benzoylchlorid auf 2-Äthoxychinolin-1-oxid**—0.4 g 2-Äthoxychinolin-1-oxid (Kristallwasserfrei) wurden mit 0.3 ccm BzCl in einer Lösung von 10 ccm CHCl<sub>3</sub> 3 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung umgeschüttelt und die CHCl<sub>3</sub>-Schicht nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingedampft. Der Rückstand (525 mg) ergab beim Umkristallisieren aus Isopropyläther 460 mg Prismen vom Schmp. 128~131°. Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Präparat des 1-Benzoyloxycarbostyryl schmolz bei 128~131°.

Diese Arbeit wurde unter der freundlichen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und Herrn Prof. T. Okamoto durchgeführt, wofür ich mich zu Dank verpflichtet fühle.

### Zusammenfassung

Eine modifizierte Reissert'sche Reaktion auf Chinolin-1-oxid bzw. seine Derivate durch Einwirkung von Benzoylchlorid und Silbercyanid in einer Chloroform-Lösung wurde ausgeführt und die in der Tabelle I gezeigten Ergebnisse erhalten. Der Mechanismus für diese Reaktion wurde beigebracht.

(Eingegangen am 28. August, 1959)

\*2 Es ist merkwürdig, dass die CN-Bande bei beiden 2-Cyanonitrochinolinen sehr schwach ist und beim entsprechenden Derivat von 3-Nitropyridin noch schwächer geworden ist.

6) C. Kaneko : Yakugaku Zasshi, 79, 428(1959).