

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-Benzoyloxy carbostyryl (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.¹⁾

(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.^{1,2)}

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio*¹)

Der Erfolg bei der Nitrierung von Chinolin-1-oxid auf der 3- bzw. 6-Stellung mit Acylchlorid und Silbernitrat in einer Chloroform-Lösung³⁾ 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.

Nr.	Substituent	Reaktionsprodukte (%)			
		entspr. 2-CN-chinolin	Carbostyryl	Regener. des Ausgangsmat.	gesamt
1	nichts ^{a)}	56.9	8.2	23.9	89
2	4-Cl ^{a)}	29.9	23.3	35.4	89
3	4-Br ^{a)}	66.0 ^{b)}	33.0 ^{b)}	—	99
4	3-NO ₂	81.0 ^{c)}	—	—	81
5	6-NO ₂	89.0	—	—	89
6	2-OC ₂ H ₅	—	71.5 ^{d)}	—	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-Benzoyloxy carbostyryl.

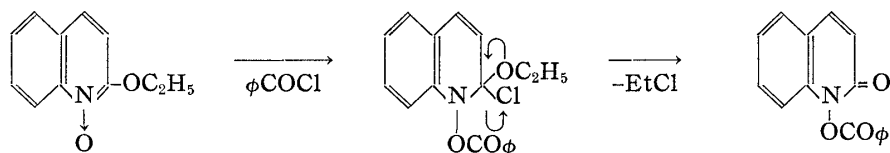
*¹ Hongo, Tokio (金子主税).

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

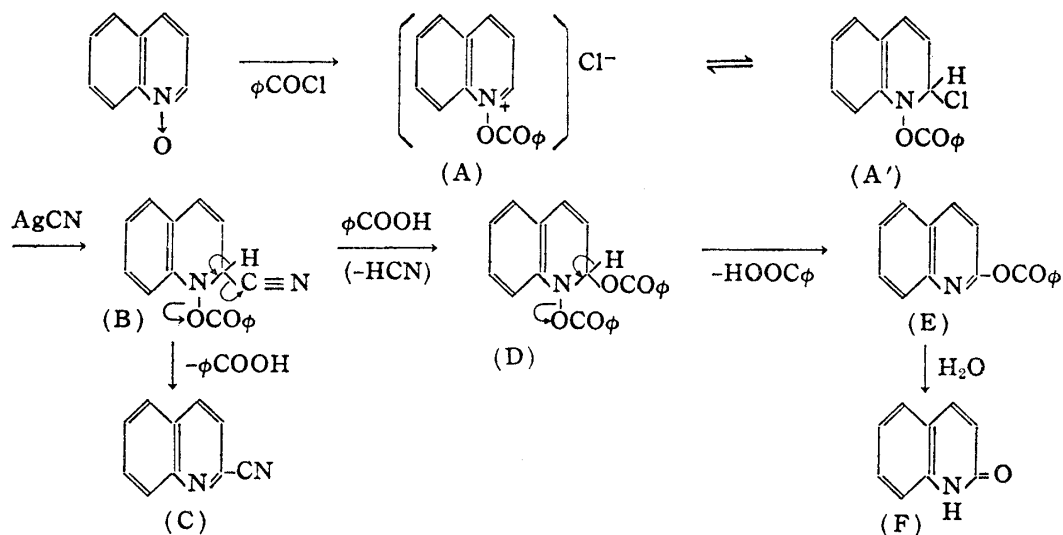
2) CXXXIX. Mitt. E. Ochiai, C. Kaneko : Dieses Bulletin, 8, 284(1960).

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 Reaktion⁴⁾ verläuft. Zu bemerken ist noch die Tatsache, dass bei Nr. 1, 2 und 3 die Nebenentstehung der Carbestyrile immer von einem deutlichen Blausäure-Geruch begleitet sind und bei Nr. 6 die Reaktion ganz analog wie bei der Einwirkung von Benzoylchlorid und Silbernitrat⁵⁾ verläuft. Ferner wurde bestätigt, dass Nr. 6 bei der Reaktion mit Benzoylchlorid allein dasselbe N-Benzoyloxycarbestyryl in einer Ausbeute von 83% ergibt, sodass der Reaktionsverlauf mit dem nachfolgenden Reaktionsschema erklärt wurde.



Die Entstehung von Carbestyryl 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 Nitroxylgruppe³⁾ 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 Carbestyrile 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 analoger Weise 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 CHCl_3 wurden 1.45 g BzCl zugesetzt und erkalten gelassen. Hierauf wurden 2 g AgCN unter Eiskühlung mit Feuchtigkeitsschluss zugesetzt und mehrere Stunden lang, erst unter Eiskühlung und dann bei Zimmertemperatur umgerührt. Nach 2 tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung vom AgCl abfiltriert, das Filtrat mit 5-proz K_2CO_3 -Lösung umgeschüttelt und die CHCl_3 -Schicht nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der Rückstand (1.8 g) wurde als CHCl_3 -Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und mit CHCl_3 und dann mit Aceton entwickelt.

Als CHCl_3 -Fraktion bekam man zuerst 0.845 g kristallinische Fraktion vom Schmp. $80\sim 88^\circ$ (A), dann eine flüssige Fraktion und zuletzt 139 mg Chinolin-1-oxid in der Hydrat-Form. Die mittlere flüssige Fraktion wurde nochmals durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und durch Entwickeln mit Äther und dann mit CHCl_3 in 31 mg (A) und 293 mg Chinolin-1-oxid getrennt.

Die Aceton-Fraktion ergab 119 mg kristallinische Substanz vom Schmp. $190\sim 192^\circ$, die bei nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton Nadeln vom Schmp. $192\sim 195^\circ$ bildete und durch eine Mischprobe sowie durch direkten Vergleich der IR-Spektren mit Carbostryl identifiziert wurde.

Die Fraktion (A) vom Schmp. $80\sim 88^\circ$ bildete beim Umkristallisieren aus Ligroin lange Nadeln vom Schmp. $91\sim 93^\circ$, in Übereinstimmung mit der literarischen Angabe von 2-Cyanochinolin.⁵⁾ $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$ —Ber.: C, 77.90; H, 3.92; N, 18.17. Gef.: C, 77.70; H, 4.33; N, 18.30. IR ν_{Nujol} : 2240 cm^{-1} (CN).

Die Reaktion mit 4-Chlorchinolin-1-oxid—0.9 g 4-Chlorchinolin-1-oxid wurden in einer Lösung von 30 ccm CHCl_3 mit 0.8 ccm BzCl und 0.71 g 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 Al_2O_3 -Säule chromatographiert und mit Äther, CHCl_3 und CHCl_3 -MeOH (8:1) der Reihe nach entwickelt.

Äther-Frakt.—Schmp. $100\sim 110^\circ$, 242 mg (A_1).

CHCl_3 -Frakt.—Schmp. $133\sim 135^\circ$, 197 mg (A_2).

CHCl_3 -MeOH (8:1)-Frakt.—Schmp. $248\sim 250^\circ$, 21 mg (A_3).

Der in Äther unlösliche Teil wurde mit CHCl_3 behandelt, der gelöste Teil durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und mit CHCl_3 und dann mit CHCl_3 -MeOH (8:1) entwickelt.

CHCl_3 -Frakt. $\left\{ \begin{array}{l} \text{in Äther löslich—40 mg (B}_1\text{).} \\ \text{in Äther unlöslich—122 mg (B}_2\text{).} \end{array} \right.$

CHCl_3 -MeOH (8:1)-Frakt.—103 mg (B_3).

Der in CHCl_3 unlösliche Teil—86 mg (B_3').

A_1 und B_1 wurden zusammen aus Ligroin umkristallisiert und Nadeln vom Schmp. $108\sim 110^\circ$ erhalten. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}$ —Ber.: C, 63.66; H, 2.75; N, 14.80. Gef.: C, 64.00; H, 3.03; N, 15.00. IR ν_{Nujol} : 2237 cm^{-1} (CN). UV-Spektrum ist demjenigen des 2-Cyanochinolins sehr ähnlich.

A_2 und B_2 wurden zusammen aus Aceton umkristallisiert und Nadeln vom Schmp. $135\sim 137^\circ$ erhalten, die mit dem 4-Chlorchinolin-1-oxid identifiziert wurden.

A_3 , B_3 und B_3' wurden zusammen aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. $253\sim 255^\circ$. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONCl}$ —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 Carbostryls fast überein. IR ν_{Nujol} : 1670 cm^{-1} (NHCO).

Die Reaktion mit 4-Bromchinolin-1-oxid—112 mg 4-Bromchinolin-1-oxid wurden in einer Lösung von 15 ccm CHCl_3 mit 0.12 ccm BzCl und 150 mg AgCN ganz analog wie oben behandelt und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (150 mg) wurde durch Behandlung mit CH_2Cl_2 in einen löslichen und einen unlöslichen Teil getrennt.

Der unlösliche Teil—25 mg (B').

Der lösliche Teil wurde durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und mit CH_2Cl_2 und dann mit CH_2Cl_2 -MeOH (8:1) entwickelt.

Die CH_2Cl_2 -Frakt.—62 mg (A).

Die CH_2Cl_2 -MeOH (8:1)-Frakt.—5 mg (B).

Die Fraktion (A) ergab beim Umkristallisieren aus Ligroin Nadeln vom Schmp. $107\sim 110^\circ$. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}$ —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. $248\sim 250^\circ$. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONCl}$ —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-Chlorcarbostryl 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 CHCl_3 mit 0.3 ccm BzCl und 0.4 g AgCN analoger Weise wie oben behandelt und aufgearbeitet. 0.32 g Rohprodukt ergaben beim Umkristallisieren aus MeOH 222 mg schwachgelbe Prismen vom Schmp. $162\sim 164^\circ$. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$ —Ber.: C, 60.31; H, 2.53; N, 21.10. Gef.: C, 59.84; H,

2.52; N, 22.06. IR ν_{Nujol} : 2240 cm^{-1} (CN) (sehr schwach).^{*2}

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_3 alkalisch gemacht, mit CHCl_3 ausgezogen und der CHCl_3 -Extrakt durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol- CHCl_3 (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°. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$ —Ber.: C, 60.31; H, 2.53. Gef.: C, 60.44; H, 2.78.

Die fortlaufend mit CHCl_3 und dann mit CHCl_3 -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_3 mit 1.05 ccm BzCl und 1.53 g AgCN ganz analoger Weise behandelt und aufgearbeitet. 1.1 g Rohprodukt. Das letztere wurde in 10 ccm MeOH unter Erwärmen 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°. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$ —Ber.: C, 60.31; H, 2.53; N, 21.10. Gef.: C, 60.65; H, 2.65; N, 20.83. IR ν_{Nujol} : 2235 cm^{-1} (CN) (sehr schwach).^{*2}

Die Reaktion mit 3-Nitropyridin-1-oxid—180 mg 3-Nitropyridin-1-oxid wurden in einer Lösung von 10 ccm CHCl_3 mit 0.25 ccm BzCl und 350 mg AgCN analoger Weise behandelt und aufgearbeitet. 0.23 g Rohprodukt. Das letztere wurde in einer CHCl_3 -Lösung durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und mit CH_2Cl_2 , CHCl_3 und CHCl_3 -MeOH (50:1) der Reihe nach entwickelt.

Die CH_2Cl_2 -Fraktion. Die zuerst ausfließende Fraktion vom Schmp. 96~99° (10 mg) ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin-Benzol Prismen vom Schmp. 100~103°. IR ν_{KBr} : 2245 cm^{-1} (CN) (sehr sehr schwach).^{*2} 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°. $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 48.33; H, 2.03; N, 28.18. Gef.: C, 48.57; H, 1.97; N, 28.06. IR ν_{KBr} : 2239 cm^{-1} (CN) (sehr sehr schwach).^{*2}

Die CHCl_3 -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_3 -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_3 -Lösung mit 0.5 g BzCl und 0.7 g AgCN analoger Weise 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_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert. 0.4 g Prismen vom Schmp. 128~131°. Eine Mischprobe mit N-Benzoyloxycarbostyryl⁶⁾ 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_3 3 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung umgeschüttelt und die CHCl_3 -Schicht nach dem Trocknen über Na_2SO_4 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).