

Reduction of the Enamine (I) with Sodium Borohydride—To a stirred solution of 200 mg. of the enamine (I) in 30 ml. of MeOH was added 700 mg. of NaBH₄. The mixture was stirred at room temperature for 7 hr. before decomposing the excess hydride by addition of AcOH. The mixture was concentrated under reduced pressure on a water bath and the residue was basified with a saturated aq. Na₂CO₃. The basic solution was extracted with Et₂O. The Et₂O extract was washed with H₂O, dried over anhyd. Na₂SO₄ and evaporated. Chromatography of the residual oil on Al₂O₃ using benzene as eluent gave 40 mg. (20%) of II and 60 mg. (30%) of III. These products, II and III, were identified with the corresponding samples described above, by comparison of the IR spectra of the free bases and melting points of the methiodides.

Summary

trans-4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]quinoline (III) was prepared by Birch reduction of 4-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]quinoline (I) and by Clemmensen reduction of *trans*-4-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]quinolin-1(2H)-one (V). The *cis* isomer (II) of III was prepared by lithium aluminum hydride reduction of *cis*-4-methyl-1,2,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]quinolin-3(4H)-one (IV).

(Received August 3, 1964)

[Chem. Pharm. Bull.]
12(12)1495~1497(1964)]

UDC 547.831.6.07

Eiji Ochiai und Hiroshi Mitarashi : Über 2-Äthylen-iminomethyl-4-nitrochinolin-N-oxyd.

(ITSUU Laboratorium*)

4-Nitrochinolin-N-oxyd ist wegen seiner mutagenischen,¹⁾ carzinogenischen²⁾ und carzinostatischen³⁾ Wirkungen immer bemerkenswerter geworden. Es handelt sich bei der vorliegenden Mitteilung um einen Versuch, in 4-Nitrochinolin-N-oxyd ein Radikal mit einer vermutlich carzinostatischen Wirkung einzuführen.

Zu diesem Zweck wurde zuerst 2-Chlormethyl-4-nitrochinolin-N-oxyd (I) durch Nitrierung von 2-Chlormethylchinolin-N-oxyd (II)⁴⁾ hergestellt. I bildete Nadeln vom Schmp. 163°. Sein Ultraviolettspektrum war mit demjenigen von 4-Nitrochinaldin-N-oxyd sehr ähnlich (Fig. 1) und beim Erhitzen in konz. Salzsäure entwickelten sich Nitrosengase, so daß seine Konstitution sichergestellt wurde. Nebenbei wurde ein isomeres Mononitroderivat als gelbe Nadeln vom Schmp. 139° in geringer Menge erhalten, dessen Konstitution noch nicht festgestellt wurde.

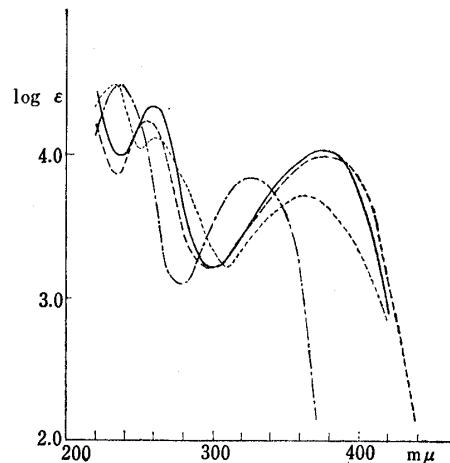


Fig. 1.

— 4-Nitro-2-chlormethylchinolin-N-oxyd
- - - 4-Nitrochinaldin-N-oxyd
- · - - 2-Chlormethylchinolin-N-oxyd
····· ?-Nitro-2-chlormethylchinolin-N-oxyd

*1 27, Konno-cho, Shibuya, Tokyo (落合英二, 御手洗 寛).

1) T. Okabayashi : Hakko-kogaku, 31, 373 (1953); 33, 513 (1955).

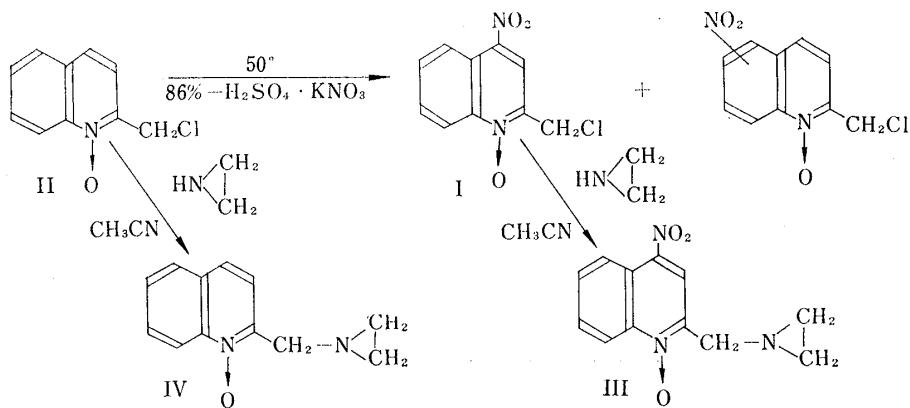
2) W. Nakahara, F. Fukuoka, T. Sugimura : Gann, 48, 129 (1957); K. Mori : Gann, 52, 265 (1961); 54, 415 (1963).

3) S. Sakai, K. Minoda, G. Saito, S. Akagi, A. Ueno, F. Fukuoka : Gann, 46, 605 (1955).

4) E. Ochiai, S. Suzuki, Y. Utsunomiya, T. Ohmoto, K. Nagatomo, M. Itoh : Yakugaku Zasshi, 80, 339 (1960).

Einwirkung von Äthylenimin auf I in einer Acetonitril-Lösung bei gelindem Erwärmen ergab 2-Äthyleniminomethyl-4-nitrochinolin-N-oxyd (III). III bildete Nadeln vom Zers. Pkt. 164~165° und war ziemlich veränderlich beim Aufbewahren.

Die analoge Einwirkung von Äthylenimin auf 2-Chlormethylchinolin-N-oxyd (II) ergab 2-Äthyleniminomethylchinolin-N-oxyd (IV) als Nadeln vom Schmp. 79°. Die Nitrierung von IV war nicht durchführbar, weil es sich in konz. Schwefelsäure sofort stark zerstzte.



Experimentelles

Nitrierung von 2-Chlormethylchinolin-N-oxyd (II)—1 g II wurde in 10 ml 86%iger H₂SO₄ gelöst, unter Erwärmung auf dem Wasserbad von ca. 50° und unter Umrühren 0.5 g fein pulverisiertes KNO₃ portionsweise innerhalb von ca. 60 Minuten hinzugefügt und ferner noch 1 Std. lang bei derselben Temperatur umgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und der ausgeschiedene Niederschlag (0.78 g, Schmp. 158~161°) abgesaugt. Der letztere wurde in CH₂Cl₂ gelöst und durch eine Alumina-Säule (Al₂O₃: 30 ml) und CHCl₃ als Entwicklungsmittel chromatographiert. Der früher ausgeflossene Hauptteil ergab beim Umkristallisieren aus Aceton 0.6 g gelbe Nadeln vom Schmp. 163°(I). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1521 (NO₂), 1322 (NO₂), 1290 (N→O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ε): 260 (4.34), 376 (4.04). C₁₀H₇O₃N₂Cl—Ber.: C, 50.33; H, 2.96; N, 11.74. Gef.: C, 51.08; H, 3.39; N, 12.30.

Die später ausgeflossene Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus Aceton 0.06 g gelbe Nadeln vom Schmp. 139°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1515 (NO₂), 1345 (NO₂), 1265 (N-O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ε): 233 (4.49), 261 (4.11), 362 (3.72). C₁₀H₇O₃N₂Cl—Ber.: C, 50.33; H, 2.96; N, 11.74. Gef.: C, 50.71; H, 3.25; N, 11.88.

4-Nitrochinaldin-N-oxyd—UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ε): 256 (4.23), 376 (4.00).

2-Äthyleniminomethyl-4-nitrochinolin-N-oxyd (III)—0.35 g I wurden in 15 ml Acetonitril gelöst. Hierauf wurde eine Lösung von 0.16 g Äthylenimin in 4 ml Acetonitril zugesetzt und 3 Std. lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Da die schwach grünlichgelb gefärbte Reaktionslösung keine Farbänderung zeigte und keine Ausscheidung bildete, wurde die Lösung noch 4 Std. lang auf dem Wasserbad von ca. 40° erwärmt, wobei sich die Lösungsfarbe ins Orangene veränderte und eine ölige Ausscheidung auf der Gefäßwand bemerkte. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderterem Druck eingedampft, der syrupöse Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ eingedampft. Der Rückstand (0.5 g) wurde in CH₂Cl₂ gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. 0.2 g Nadeln aus Aceton-Äther, Zers. Pkt. 164~165°. C₁₂H₁₁O₃N₃—Ber.: C, 58.77; H, 4.52; N, 17.14. Gef.: C, 58.88; H, 4.80; N, 17.51.

2-Äthyleniminomethylchinolin-N-oxyd (IV)—Zu einer Lösung von 1.0 g II in 40 ml Acetonitril wurde eine Lösung von 0.5 g Äthylenimin in 10 ml Acetonitril zugesetzt und während von 9 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich eine ölige Substanz an der Gefäßwand ausschied. Die Reaktionsmischung wurde auf dem Wasserbad von ca. 50° unter verminderterem Druck eingedampft, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 10%iger Soda-Lösung und dann mit H₂O gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ eingeengt. Die hierbei ausgeschiedene kristallinische Substanz (0.8 g) ergab beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther Prismen vom Schmp. 79°. Die Ausbeute 0.45 g. C₁₂H₁₂ON₂—Ber.: C, 71.98; H, 6.07; N, 13.99. Gef.: C, 71.15; H, 6.43; N, 13.69.

Dieser Versuch wurde durch die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften ausgeführt, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind.

Summary

2-Ethyleneiminomethyl-4-nitroquinoline-N-oxide was prepared by the reaction of 2-chloromethylquinoline-N-oxide with potassium nitrate and sulfuric acid, followed by treatment with ethyleneimine. Nitration of 2-ethyleneiminomethylquinoline-N-oxide with potassium nitrate and sulfuric acid to 2-ethyleneiminomethyl-4-nitroquinoline-N-oxide was failed.

(Received August 14, 1964)

[Chem. Pharm. Bull.
12(12)1497~1499(1964)]

UDC 547.837.6 : 615.783.19

Masuko Akagawa, Mitsuo Sasamoto^{*1}, and Masayuki Onda^{*2}:
Synthesis in the Morphinan Group. VI.*³ Further
 Supports for the Structure of 2,3-Ethylenedioxy-
 and 3,4-Ethylenedioxy-N-methylmorphinan.

(Tokyo Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*¹)

In this series, one of us (M. S.) reported synthesis of morphinan derivatives by the Grewe cyclization of 1-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinoline (I) and separation of two isomers, from which phenanthrene derivatives obtained by the Hofmann degradations were identified with authentic samples to assign their structures (II and III).

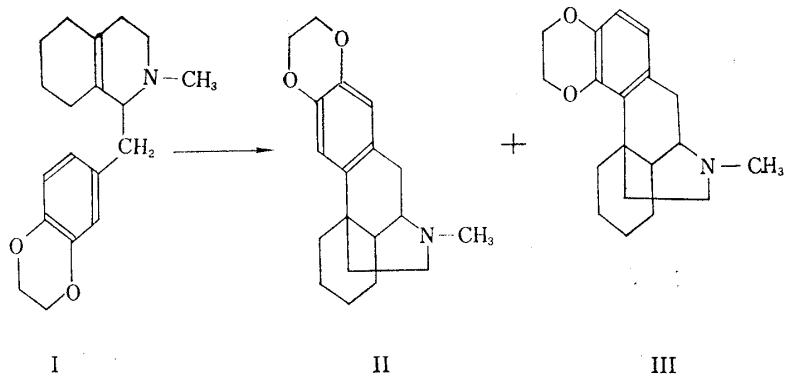


Chart 1.

At that time, however, purities of the isomers were just confirmed by comparison of melting points of their derivatives and not checked by the tools of physical chemistry. Accordingly there has been remaining a slight doubt whether the recrystallization method was suitable to separate the isomers or not. We reinvestigated this problem by means of thin-layer chromatography (TLC), gas chromatography (GC) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), and obtained new findings.

TLC—Rf-values were listed in Table I~III. II and III showed almost same Rf-values. On examining a mixture of II and III with the solvents which gave slightly

*¹ Toda-machi, Kita-adachi-gun, Saitama-ken (赤川真寿子, 笹本光雄).

*² Present address: School of Pharmacy, Kitazato Memorial University, Shirogane Sanko-cho Shiba, Minato-ku, Tokyo (恩田政行).

*³ Part V. M. Sasamoto: This Bulletin, 8, 980 (1960).