**92. Eiji Ochiai und Toshihiko Okamoto : Polarisierung von
heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. LXXXII¹⁾
Zur Kenntnis über die Nitrierung von Chinolin-*N*-oxyd.**

(Pharmaz. Institut d. Medizin. Fakultät d. Universität Tokyo)

Früher haben Ochiai, Ishikawa und Sai²⁾ beim Erhitzen von Chinolin-*N*-oxyd auf dem Wasserbade mit KNO₃ in konz. H₂SO₄-Lösung 4-Nitroderivat in guter Ausbeute erhalten. Nebenbei entstanden 8- und 5-Nitroderivat in kleiner Menge. Seither wurde während der Untersuchungen mit 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd in hiesigem Laboratorium diese Nitrierung des öfteren wiederholt. Sehr auffallend ist dabei, dass ausser dem 4-Nitroderivat kein Nitroderivat wieder erfasst werden konnte, trotz sorgfältiger Untersuchung.

Vor kurzem hat einer von uns bei analoger Nitrierung von 3-Bromchinolin-*N*-oxyd gezeigt, dass die Stellung der Substitution von der Reaktionstemperatur abhängig ist, und zwar bei niedriger Temperatur hauptsächlich an C₅ und C₆ nitriert werden, während die Reaktivität von C₄ erst mit der Steigerung der Temperatur rasch zunimmt.³⁾

Hiermit haben wir die Nitrierung von Chinolin-*N*-oxyd nochmals untersucht, um die Abhängigkeit der Stellung der Substitution mit der Temperatur zu prüfen. Die Nitrierung wurde in der Weise durchgeführt, dass Chinolin-*N*-oxyd (Dihydrat) in konz. H₂SO₄ gelöst, bei angegebener Temperatur erwärmt, mit KNO₃ versetzt und bei derselben Temperatur während der angegebenen Zeit gehalten wurde. Diese Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und mit Chloroform ausgezogen. Die wässrige Schicht wurde sodaalkalisch gemacht und nochmals mit Chloroform ausgezogen. Die beiden Chloroform-Auszüge wurden meistens in CHCl₃-CCl₄ (1 : 2)-Lösung gelöst und durch eine Aluminasäule nach flüssiger Chromatographie gereinigt. Die unten angegebene Tabelle stellt die Bedingungen und die Produkte der Reaktion zusammen.

Tabelle I

Reaktionsbedingung						Reaktionsprodukte							
Nr.	Probe	Konz. H ₂ SO ₄	KNO ₃	Temp.	Stunde	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	3 g	20 g	3 g	0°	5	0.5 g 16.7%	—	—	—	—	0.4 g 11.4%	0.8 g 23%	—
2	3 g	20 g	3 g	0° 10–15	0.5 5	0.2 g 6.7%	—	—	—	20 mg 0.57%	0.6 g 17%	1.0 g 29%	—
3	5 g	30 g	4 g	0° 0–10°	5 48	—	—	—	—	50 mg 0.95%	1.2 g 22.9%	0.7 g 13.3%	1.3 g 20.9%
4	10 g	60 g	7 g	60–70°	3	—	—	—	—	6.8 g 61.8%	0.2 g 1.8%	50 mg 0.31%	—
5	5 g	30 g	3.5 g	100°	2	—	—	—	—	3.2 g 61%	0.1 g 1.8%	50 mg 0.62%	—
6	10 g	60 g	10 g	120 –30°	1.5	—	—	0.1 g 0.9%	20 mg 0.18%	5.6 g 51%	0.2 g 1.8%	—	—
7	10 g	60 g	10 g	150 –60°	1.5	0.5 g 5.5%	1.7 g 17%	0.1 g 0.9%	ca. 60 mg 0.54%	2.83 g 25.5%	0.1 g 0.9%	—	—

1) LXXXI Mitteilung : Diese Zeitschr., **70**, 376 (1950).

2) Diese Zeitschr., **63**, 280 (1943).

3) Mitteilung LXXXIV: Diese Zeitschr., **70**, 394 (1950).

Bei niedriger Temperatur wird also das Chinolin-*N*-oxyd hauptsächlich auf dem Benzolteil in C₅ und C₈ nitriert, wie beim Chinolin selbst der Fall ist, und erst mit der Erhöhung der Reaktionstemperatur wiegt die Reaktivität von C₄ rasch über. Bei über 100° greift die Deoxydierung der *N*-Oxyd-Gruppe ein, sodass bei über 120° die Bildung von Chinolin, 8- und 5-Nitrochinolin bemerkbar ist. Hierbei ist die Ausbeute an Nitroderivaten stark herabgesetzt und ein Teil des Ausgangsmaterials regeneriert, weil gegen diese Temperatur das KNO₃ heftiger zersetzlich wird, ohne an der Reaktion selbst teilzunehmen.

Hieraus ist es ersichtlich, dass von den polaren Effekten der *N*-Oxyd-Gruppe der elektromere Effekt die Hauptrolle spielt. Der polare Effekt der *N*-Oxyd-Gruppe ist jedoch schon bei niederen Temperaturen bemerkbar. Lässt man Chinolin-*N*-oxyd in konz. H₂SO₄-Lösung mit KNO₃ zuerst bei 0° und dann bei Zimmertemperatur (ca. 0-10°) stehen, so kann man 4,8-Dinitrochinolin-*N*-oxyd in weniger Ausbeute erhalten. Um den Effekt noch weiter zu bestätigen, haben wir 8-, 5- und 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd bzw. in 10%iger rauch. H₂SO₄-Lösung mit KNO₃ bei Zimmertemperatur analogerweise nitriert und 4,8- und 4,5-Dinitrochinolin-*N*-oxyd bzw. erhalten. 4,8-Dinitrochinolin-*N*-oxyd wurde mit dem Präparat von Ishikawa⁴⁾, welches durch die analoge Nitrierung bei 100° erhalten wurde, identifiziert. Die Konstitution von 4,5-Dinitrochinolin-*N*-oxyd ist klar, weil sowohl 4- wie 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd dasselbe Dinitroderivat (gelbe Prismen vom Zers. Pkt. 260-262°) gibt.

Die Entstehung von 4,5-Dinitrochinolin-*N*-oxyd aus 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd ist überraschend, weil die frühere Nitrierung bei 140-150° erfolglos war, und nur das Ausgangsmaterial regeneriert wurde.⁴⁾

4) Ishikawa : Proc. Imp. Acad., Tokyo, **20**, 600 (1944).

Beschreibung der Versuche.

5-Nitrochinolin-*N*-oxyd—15 g. 5-Nitrochinolin wurden in 200 g. Eisessig gelöst, 20 %-iges Wasserstoffperoxyd hinzugefügt und 7 Stunden auf dem Wasserbade bei 60–70° erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde im Vakuum eingeeengt, soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Gelbe Nadeln vom Schmp. 160–162°. Die Ausbeute betrug 11.0 g.

$C_9H_6N_2O_3$ -Ber.: C, 56.8; H, 3.3; N, 14.7. Gef.: C, 56.90; H, 3.66; N, 15.50.

Nitrierung von Chinolin-*N*-oxyd—(I) Nitrierung bei 0° : 3 g. Chinolin-*N*-oxyd (Dihydrat) wurden in 20 g. konz. H_2SO_4 gelöst, mit Eis und Kochsalz gekühlt, unter Vermeidung von Temperatur-Steigerung 3 g. fein gepulvertes KNO_3 vorsichtig portionsweise unter Umschütteln hinzugefügt und noch 5 Stunden unter Kühlung und unter häufiger Umschüttelung stehen gelassen. Die schwach rot gefärbte Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, wobei keine Ausscheidung bemerkbar ist. Die Flüssigkeit wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-Auszug (A) betrug 0.2 g. Die wässrige Lösung wurde soda-alkalisch gemacht und nochmals mit Chloroform ausgezogen. Der Auszug (B) betrug 2.0 g. Die beiden Auszüge (A) und (B) wurden je in einer Mischung von $CHCl_3$ - CCl_4 (1 : 1) gelöst und durch eine Alumina-Säule nach flüssiger Chromatographie gereinigt.

(A) wurde hiermit in 2 Teile getrennt.

(i) Krystallinisches Gemisch vom Schmp. 130–140° (ca. einige mg.)

(ii) Schwach gelbe Nadeln aus Methanol. Schmp. 180–182° (ca. 50 mg.)

Eine Mischprobe mit 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd schmolz bei 180–182°.

(B) wurde in 3 Teile getrennt.

(i) Chinolin-*N*-oxyd. 0.5 g.

(ii) Gelbe Nadeln aus Methanol. Schmp. 160–161° (0.4 g.)

Eine Mischprobe mit 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd schmolz bei 160–161°.

(iii) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.8 g.

(II) Nitrierung bei Zimmertemperatur : 3g. Chinolin-*N*-oxyd ($2H_2O$) wurden in 20 g. konz. H_2SO_4 gelöst, unter Kühlung mit Eis und Kochsalz, 3 g. fein gepulvertes KNO_3 unter Umschütteln innerhalb von 30 Minuten hinzugefügt und dann bei Zimmertemperatur 5 Stunden lang stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise genau wie bei (I) behandelt.

(A) Chloroform-Auszug aus saurem Medium. 0.4 g.

(i) Gelbe Nadeln aus Aceton. Schmp. 152–154° (ca. 20 mg.).

Eine Mischprobe mit 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd schmolz bei 152–154°.

(ii) Krystallinisches Gemisch vom Schmp. 140–165° (0.1 g.).

(iii) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.1 g.

(B) Chloroform-Auszug aus alkalischem Medium. 1.9 g.

(i) Chinolin-*N*-oxyd. 0.2 g.

(ii) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.6 g.

(iii) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.9 g.

(III) Nitrierung bei 0° und dann bei Zimmertemperatur : 5 g Chinolin-*N*-oxyd (Dihydrat) wurden in 30 g. konz. H_2SO_4 gelöst, unter Kühlung mit Eis und Kochsalz und unter häufigem Umschütteln 4 g. fein gepulvertem KNO_3 portionsweise versetzt, noch 5 Stunden bei 0° gehalten und dann 2 Tage bei Zimmertemperatur (10–20°) stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, wobei sich eine krystallinische Masse ausschied, welche mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Das in Chloroform unlösliche Krystall (A) wurde abfiltriert (1.3 g.) und die wässrige und chloroformige Schicht wurde geschieden. Der Chloroform-Auszug (B) betrug 0.5 g. Die wässrige Lösung wurde soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroform-Auszug (C) betrug 2.5 g.

(A) Es wurde mit Methanol einigemal gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert. Gelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 220–222°.

$C_9H_5N_2O_5$ -Ber.: N, 17.9. Gef.: N, 18.11.

Eine Mischprobe mit 4,8-Dinitrochinolin-*N*-oxyd (Zers. Pkt. 223°) zeigte keine Depres-

sion des Auftaupunktes.

(B) Es wurde in einer Lösung von $\text{CHCl}_3\text{-CCl}_4$ (1 : 2) mit Alumina-Säule nach flüssiger Chromatographie gereinigt.

(i) 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. ca. 50 mg.

(ii) Gelbes krystallinisches Gemisch. Schmp. 140-145° (ca. 0.3 g.).

(C) Es wurde analogerweise wie bei (B) chromatographisch gereinigt und in 3 Teile getrennt.

(i) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 1.2 g.

(ii) Unreines Gemisch. 0.2 g.

(iii) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.7 g.

(IV) Nitrierung bei 60-70° : Eine Lösung von 10 g. Chinolin-*N*-oxyd in 60 g. konz. H_2SO_4 wurde bei 60-70° gehalten und 3 g. fein gepulvertes KNO_3 portionsweise versetzt und noch 3 Stunden bei derselben Temperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, wobei sich krystallinische Masse ausschied, und mit Chloroform angeschüttelt. Der Chloroform-Auszug (A) betrug 7.6 g. Die wässrige Schicht wurde soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Auszug (B) betrug 0.5 g.

(A) Er wurde in Chloroform gelöst und analogerweise chromatographisch gereinigt. Hiermit wurden 6.8 g. 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd rein getrennt.

(B) Es wurde in einer Lösung von $\text{CHCl}_3\text{-CCl}_4$ (1 : 2) analogerweise chromatographisch gereinigt und in 3 Teile getrennt.

(i) 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. ca. 50 mg.

(ii) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.2 g.

(iii) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. ca. 50 mg.

(V) Nitrierung bei der Wasserbad-Siedehitze: 5 g. Chinolin-*N*-oxyd (Dihydrat) wurden in 30 g. konz. H_2SO_4 gelöst, mit 3.5 g. KNO_3 versetzt. 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt und analogerweise wie bei (IV) ausgearbeitet.

(A) Chloroform-Auszug aus saurem Medium. 3.7 g.

4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 3.2 g.

(B) Chloroform-Auszug aus alkalischem Medium. 0.4 g.

(i) Oelige Substanz. Pikrat : Schmp. 190-200°. 0.1 g.

(ii) 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. ca. 50 mg.

(iii) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.1 g.

(iv) 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd. ca. 50 mg.

(VI) Nitrierung bei 120-130° : Eine Lösung von 10 g. Chinolin-*N*-oxyd ($2\text{H}_2\text{O}$) in 60 g. konz. H_2SO_4 wurde mit 10 g. KNO_3 bei 120-130° analogerweise 1 Stunde lang nitriert. Die Reaktionsmischung wurde analogerweise wie bei (IV) ausgearbeitet.

(A) Chloroform-Auszug aus saurem Medium. 6 g.

4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 5.6 g.

(B) Chloroform-Auszug aus alkalischem Medium. 2.3 g.

(i) Farblose Nadeln vom Schmp. 89-90°. ca. 20 mg.

Eine Mischprobe mit 8-Nitrochinolin zeigte keine Depression.

(ii) Farblose Nadeln vom Schmp. 59-61° (Aether). 0.1 g.

Eine Mischprobe mit 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd zeigte keine Depression.

Nitrat : Farblose Prismen vom Schmp. 189-190°.

Pikrat : Nadeln aus Methanol. Schmp. 206°.

(iii) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.2 g.

(VII) Nitrierung bei 150-160° : 10 g. Chinolin-*N*-oxyd (Dihydrat) wurden in 60 g. H_2SO_4 gelöst, auf 150-160° erhitzt, 10 g. KNO_3 versetzt und bei derselben Temperatur 1 Stunde erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und analogerweise wie bei (IV) aufgearbeitet.

(A) Chloroform-Auszug aus saurem Medium. 3.2 g.

4-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 2.8 g.

(B) Chloroform-Auszug aus alkalischem Medium. 4.8 g.

(i) Oelige Substanz 3.0 g. : Sie wurde mit wenigem Wasser behandelt, wobei sich der Hauptteil löst, mit Aether und dann mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroform-

Auszug. 1.7 g.

Er wurde als Pikrat gereinigt und durch den direkten Vergleich als Chinolin-*N*-oxyd identifiziert.

Der Aether-Auszug. Er wurde in einer CCl_4 -Lösung chromatographisch gereinigt.

a. Chinolin (Pikrat. Schmp. 200–202°). 0.5g.

b. 8-Nitrochinolin. ca. 10 mg.

c. 5-Nitrochinolin. Spur.

(ii) Farblose Krystalle. 0.2 g. : Es wurde in einer CCl_4 -Lösung chromatographisch gereinigt.

a. 8-Nitrochinolin. ca. 50 mg.

b. 5-Nitrochinolin 0.1 g.

(iii) 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd. 0.1 g.

Nitrierung von 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd—0.1 g. 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd wurde in 10%-iger rauch. H_2SO_4 gelöst, unter Kühlung mit Eis und Kochsalz und unter häufigem Umschütteln 0.2 g. fein gepulvertes KNO_3 versetzt, 5 Stunden bei derselben Temperatur gehalten und ausserdem 2 Wochen bei Zimmertemperatur (0–10°) stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und die hierbei ausgeschiedenen Krystalle (0.1 g.) aus Eisessig umkrystallisiert. Gelbe Prismen vom Schmp. 220–222° (u. Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$ -Ber.: C, 45.9; H, 2.1. Gef.: C, 44.97; H, 1.75.

Eine Mischprobe mit 4,8-Dinitrochinolin-*N*-oxyd zeigte keine Erniedrigung des Auftausowie des Schmelzpunktes.

Nitrierung vom 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd—1 g. 5-Nitrochinolin-*N*-Oxyd wurde in 1 g. rauch. H_2SO_4 gelöst und mit 2 g. KNO_3 analogerweise genau wie bei 8-Nitrochinolin-*N*-oxyd nitriert und aufgearbeitet. Gelbe Prismen aus Eisessig. Zers. Pkt. 260–262°. (0.3 g.).

$\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$ -Ber.: C, 45.9; H, 2.1. Gef.: C, 46.19; H, 2.68.

Regenerierung des Ausgangsmaterials : 0.5 g.

Nitrierung von 4-Nitrochinolin-*N*-Oxyd—1.0 g. 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd wurden in 10%-iger rauch. H_2SO_4 -Lösung gelöst und mit 2.0 g. KNO_3 analogerweise nitriert. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden mit Chloroform behandelt, und der unlöslich bleibende Teile wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Gelbe Prismen vom Zers. Pkt. 260–262° (0.65 g.).

$\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$ -Ber.: C, 45.9; H, 2.1. Gef.: C, 46.08; H, 2.49.

Eine Mischprobe mit dem Dinitroderivat aus 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd zeigte keines Depression vom Auftaupunkt sowie vom Zers. Pkt.

Für die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften sind wir zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung.

Die Nitrierung von Chinolin-*N*-oxyd mit Salpeter-Schwefelsäure wurde bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Bei 0° wird es hauptsächlich in C_5 und C_8 nitriert, wie beim Chinolin selbst der Fall ist, und erst mit der Erhöhung der Reaktionstemperatur überwiegt schnell die Reaktivität von C_4 . Bei über 100° greift die Deoxydation der *N*-Oxyd-Gruppe ein, sodass bei über 120° die Bildung von Chinolin, 8- und 5-Nitrochinolin bemerkbar ist. Hiermit wurde es vermutet, dass von den polaren Effekten der *N*-Oxyd-Gruppe der elektromere Effekt die Hauptrolle dabei spielt. Der polare Effekt der *N*-Oxyd-Gruppe ist jedoch schon bei niedrigerer Temperatur bemerkbar. Bei längerem Stehenlassen auf 0–10° wurde 4,8-Dinitrochinolin-*N*-oxyd neben 8- und 5-Nitrochinolin-*N*-oxyd erhalten. 8-, 5- und 4-Nitrochinolin-*N*-oxyd geben bei analoger Nitrierung 4,8- und 4,5-Dinitrochinolin-*N*-oxyd.

(Eingegangen am 16. Feb., 1950)