

ALFRED RIECHE, EUGEN HÖFT und HARTMUT SCHULTZE *)

Über die Peroxygenierung **)

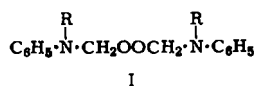
N-substituierter 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie
der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 28. August 1963)

N-Aryl-substituierte 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline lassen sich mit Sauerstoff zu Bis-*[N*-aryl-tetrahydroisochinolyl-(1)]-peroxyden (III) umsetzen, die als stabile kristalline Produkte isoliert werden können. Dieselben Peroxyde werden durch Reaktion von *N*-Aryl-3.4-dihydro-isochinoliniumbromiden mit H₂O₂ erhalten. Sie sind in ihrem chemischen Verhalten den *N*-freien Dialkylperoxyden ähnlich.

Die Autoxydation tertiärer Amine¹⁾ wurde bereits mehrfach bearbeitet, wobei jedoch nur in wenigen Fällen peroxydische Produkte nachgewiesen wurden. Die bei einer Peroxygenierung von Aminen zu erwartenden α -Amino-peroxyde mit der Gruppierung $\text{>N}-\overset{\text{R}}{\text{C}}-\text{OO}-$ sind aber durchaus beständig, wie aus erfolgreichen synthetischen Versuchen²⁾ zu ersehen ist. So gelang es zum Beispiel L. HORNER und K. H.



KNAPP^{2a)}, aus Monoalkylanilin, Formaldehyd und H₂O₂ Bis-*[N*-alkyl-anilinomethyl]-peroxyde (I) darzustellen. Die Verfasser erwähnen, daß diese Peroxyde auch aus Autoxydationsansätzen isoliert wurden. Über die Isolierung

weiterer Verbindungen ähnlicher Struktur im Verlauf der Autoxydation gesättigter tertiärer Amine ist bisher nichts bekannt.

Wir beobachteten bei der Darstellung *N*-aryl-substituierter Tetrahydroisochinoline (II)³⁾, daß diese empfindlich gegen Luftsauerstoff sind. Schüttelt man z. B. eine benzolische Lösung des *N*-*p*-Tolyl-Derivats IIa unter UV-Belichtung mit Sauerstoff, so beginnt nach einer kurzen Induktionsperiode eine Sauerstoffaufnahme, die nach etwa 20 Stdn. abklingt. Die autoxydierten Lösungen enthalten aktiven Sauerstoff. Schüttelt man sie mit Wasser aus, so läßt sich dünnschicht- bzw. papierchromatographisch⁴⁾ in der organischen Phase ein dimeres Peroxyd, in der wäßrigen Phase Wasserstoffperoxyd nachweisen.

*) Teil der Diplomarb. H. SCHULTZE, Humboldt-Univ. Berlin 1963.

**) Für Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, bei denen Peroxyde als Endprodukte entstehen, wird der Begriff „Peroxygenierung“ vorgeschlagen; A. RIECHE, Angew. Chem. 75, 870 [1963].

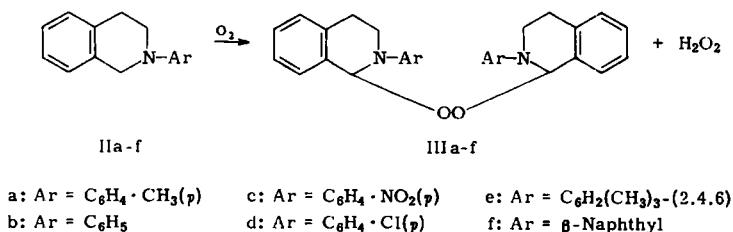
1) L. HORNER, in W. O. LUNDBERG, Autoxidation and Antioxidants, Bd. 1, S. 175, Interscience Publishers, A Division of John Wiley & Sons, New York, London 1961.

2) a) L. HORNER und K. H. KNAPP, Liebigs Ann. Chem. 622, 79 [1959]; b) A. RIECHE, E. SCHMITZ und E. BEYER, Chem. Ber. 92, 1206 und 1212 [1959]; A. RIECHE, E. SCHMITZ und P. DIETRICH, ebenda 92, 2239 [1959]; E. SCHMITZ, ebenda 93, 614 [1960].

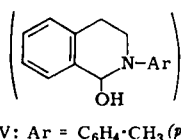
3) A. RIECHE und E. HÖFT, J. prakt. Chem. [4] 17, 293 [1962].

4) A. RIECHE und M. SCHULZ, Angew. Chem. 70, 694 [1958]; A. RIECHE und M. SCHULZ, Chem. Ber. 97, 190 [1964].

Versetzt man das Autoxydat mit Isopropylalkohol, so kristallisiert im Verlauf von einigen Tagen ein Peroxyd aus, für das wir die Konstitution IIIa des Bis- $[N-(p\text{-tolyl})\text{-tetrahydroisochinolinyl-(1)}]\text{-peroxyds}$ nachweisen konnten.

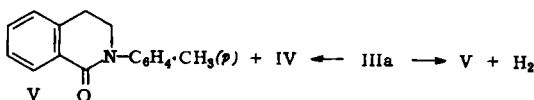


Das dimere Peroxyd ist eine farblose, beständige Verbindung. Bestimmungen des Molekulargewichts und des aktiven Sauerstoffs ergeben Werte, die IIIa entsprechen. Bei Umsetzung mit Triphenylphosphin nach L. HORNER und W. JURGLEIT⁵⁾ wurden etwa 60% der ber. Menge Triphenylphosphinoxid isoliert. Bei der Hydrierung von IIIa in Eisessig mit Platindioxyd als Katalysator nimmt das Peroxyd etwa 3 Moll. Wasserstoff auf. Ersetzt man PtO₂ durch Palladium/Tierkohle, so tritt nach Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff eine deutliche Verlangsamung in der Wasserstoffaufnahme



ein. Vermutlich bildet sich zunächst die Pseudobase IV, die aber gleich weiter zu II reduziert wird. Bei präparativer Hydrierung wurde als Endprodukt *N*-[*p*-Tolyl]-tetrahydroisochinolin (IIa) isoliert.

Bei dem Versuch, das Peroxyd aus höhersiedenden Lösungsmitteln umzukristallisieren, tritt Zersetzung ein. Nach mehrstündigem Sieden einer Lösung von IIIa in Chloroform können als Spaltprodukte die entsprechende Pseudobase IV und 1-Oxo-*N*-[*p*-tolyl]-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin (V) isoliert werden.



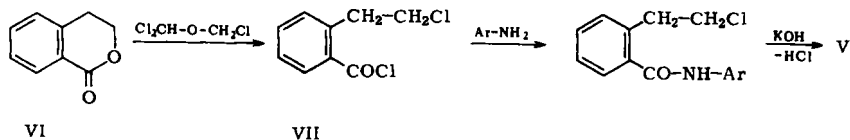
Bei kurzzeitigem Erhitzen des Peroxyds auf höhere Temperatur kann eine geringe Menge Wasserstoff gaschromatographisch nachgewiesen werden. Neben der Disproportionierung zu V und IV findet bei der thermischen Zersetzung also auch Wasserstoffabspaltung statt.

Bei der thermischen Zersetzung des III analog gebauten Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyds wurde ebenfalls Disproportionierung zu 1-Hydroxy-isochroman und Isochromanon-(1) (VI) und eine Wasserstoffabspaltung zu VI beobachtet⁶⁾.

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **591**, 138 [1955].

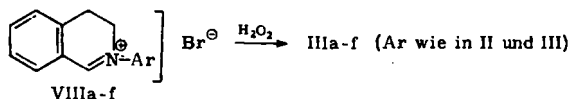
⁶⁾ A. RIECHE und E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 2693 [1958].

Das bisher unbekannte Dihydroisocarbostyryl V haben wir zum Vergleich auf folgendem Wege synthetisiert. Das nach J. COLONGE und P. BOISDE⁷⁾ bequem zugängliche Isochromanon-(1) (VI) läßt sich wie das Isochroman³⁾ mit α,α,α' -Trichlor-dimethyläther in sehr guter Ausbeute zum 2-[β -Chlor-äthyl]-benzoylchlorid (VII) spalten, das in zwei Stufen zu V cyclisiert werden kann.



Synthetisch erhaltenes V und das bei der thermischen Zersetzung von III a erhaltene Produkt zeigen die gleiche Lage der IR-Carbonylbande bei $1672/\text{cm}$ (in KBr).

Den endgültigen Beweis für die Struktur des Peroxyds III a brachte die Synthese. M. FREUND⁸⁾ hatte durch Umsetzung des Cotarnins mit H_2O_2 ein unseren Peroxyden ähnliches Produkt synthetisiert. Durch Reaktion des nach BEKE und Mitarbb.⁹⁾ aus 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd und *p*-Toluidin hergestellten *N*-[*p*-Tolyl]-3.4-dihydroisochinoliniumbromids (VIII a) mit H_2O_2 in Isopropylalkohol in Gegenwart von Triäthylamin konnten wir ein Peroxyd erhalten, das mit III a identisch ist.



Es galt nun festzustellen, ob sich auch andere *N*-substituierte Tetrahydroisochinoline in gleicher Weise peroxygenieren lassen.

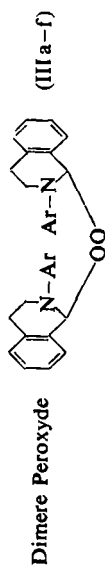
Aus *N*-Phenyl-, *N*-[*p*-Nitro-phenyl]-, *N*-[*p*-Chlor-phenyl]-, *N*-[2.4.6-Trimethyl-phenyl]- und *N*-[β -Naphthyl]-tetrahydroisochinolin konnten ebenso, wie für das *p*-Tolyl-Derivat beschrieben, die entsprechenden Peroxyde isoliert werden, wobei nur einige Änderungen in der Aufarbeitung der Ansätze nötig waren. Die Ausbeuten betragen 5–25%, ber. auf die eingesetzte Menge tertiären Amins. Alle Peroxyde wurden zum Vergleich auch aus den entsprechenden Dihydroisochinoliniumbromiden und H_2O_2 in z. T. sehr guten Ausbeuten synthetisiert. Ihre Eigenschaften sind aus der Tab. zu entnehmen.

Die Bildung von Peroxyden beschränkte sich bisher nur auf *N*-Aryl-tetrahydroisochinoline. Bei *N*-Alkyl-Derivaten (z. B. *N*-[*n*-Butyl]-, *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-) wurde keine Sauerstoffaufnahme beobachtet. *N*-Cyclohexyl- und *N*-Benzyl-tetrahydroisochinolin nehmen zwar Sauerstoff auf, die Isolierung von Peroxyden in reiner Form gelang jedoch bisher nicht.

⁷⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 1956, 1337.

⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 380 [1900].

⁹⁾ D. BEKE, M. BÄRCZAI-BEKE und L. FÖCZE, Chem. Ber. 95, 1054 [1962].



Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. bei Per- oxygenierung *) (% d. Th.)	Ausb. bei Synthese (% d. Th.)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	O (akt.)
IIIa	(<i>p</i>)CH ₃ ·C ₆ H ₄	103—105	21	81	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ (476.6)	Ber. 80.63 Gef. 81.29	6.76 6.76	5.87 5.63	6.71 6.47
IIIb	C ₆ H ₅	114—115	5	21	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (448.5)	Ber. 80.33 Gef. 81.61	6.29 7.09	6.24 6.02	7.14 6.76
IIIc	(<i>p</i>)O ₂ N·C ₆ H ₄	110—112 (Sintern ab 60)	25	84	C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₆ (538.5)	Ber. 66.89 Gef. 66.84	4.87 5.49	10.40 10.50	5.94 5.84
III d	(<i>p</i>)Cl·C ₆ H ₄	124—126	18	75	C ₃₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ (517.4)	Ber. 69.63 Gef. 69.05	5.07 5.31	5.42 6.06	6.19 6.13
IIIe	(2.4.6)-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	155	14	84	C ₃₆ H ₄₀ N ₂ O ₅ (532.7)	Ber. 81.16 Gef. 81.34	7.56 7.52	5.26 5.01	6.01 6.01
III f	β-Naphthyl	142—144	22	98	C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₂ (548.7)	Ber. 83.18 Gef. 82.06	5.88 6.43	5.11 5.00	5.83 5.69

*) ber. auf eingesetztes Tetrahydroisochinolin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Aryl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline

Ihre Darstellung erfolgte durch Umsetzen von 2-[β -Chlor-äthyl]-benzylchlorid mit primären Aminen nach der von uns früher beschriebenen Methode³⁾.

N-[*p*-Chlor-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (*II*d): Schmp. 65.5–66.5°, Ausb. 53% d. Th.

C₁₅H₁₄ClN (243.7) Ber. C 73.91 H 5.79 N 5.74 Gef. C 73.70 H 5.93 N 5.94

N-[2.4.6-Trimethyl-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (*II*e): Sdp._{0.01} 130–135°, Ausb. 48% d. Th.

C₁₈H₂₁N (251.4) Ber. C 86.02 H 8.42 N 5.57 Gef. C 85.40 H 8.21 N 5.24

N-[*p*-Nitro-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (*II*c): Schmp. 152–154° (Lit.¹⁰⁾: 152 bis 155°), Ausb. 50% d. Th.

N-Aryl-3.4-dihydro-isochinoliniumbromide

Ihre Darstellung erfolgte nach Angaben von D. BEKE und Mitarbb.⁹⁾ durch Umsetzen von 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd mit primären Aminen.

N-[β -Naphthyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (*VIII*f): Eine Lösung von 2.5 g (50 mMol) 2-[β -Brom-äthyl]-benzaldehyd in 10 ccm Essigester wird zu einer Lösung von 7.1 g (50 mMol) β -Naphthylamin in 10 ccm Essigester gegeben. Unter Erwärmen scheidet sich langsam ein rotes Öl aus. Nach mehreren Stdn. (Anreiben) kristallisiert die Verbindung aus. Aus Äthanol Schmp. 178–180°, Ausb. 12.8 g (81% d. Th.).

C₁₉H₁₆N]Br (338.3) Ber. C 67.46 H 4.77 N 4.14 Gef. C 67.39 H 4.93 N 4.43

N-[*p*-Tolyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (*VIII*a): Schmp. 154–156° (Lit.¹¹⁾: 154 bis 156°), Rohausb. 90% d. Th.

Die Pseudobase *IV* erhält man durch Versetzen der methanol. Lösung von *VIII*a mit 2*n* NaOH. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Schmp. 78–79°. Pikrat: Schmp. 132°.

C₁₆H₁₆N]C₆H₂N₃O₇ (450.4) Ber. N 12.44 Gef. N 12.08

N-[2.4.6-Trimethyl-phenyl]-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (*VIII*e): Schmp. 198–200° (Zers.), Ausb. 74% d. Th.

C₁₈H₂₀N]Br (330.3) Ber. C 65.46 H 6.10 N 4.24 Gef. C 65.14 H 6.11 N 4.47

Bis-[*N*-aryl-tetrahydro-isochinoly-(1)]-peroxyde (*III*a–f, s. Tab.)*Bis*-[*N*-(*p*-tolyl)-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoly-(1)]-peroxyd (*III*a)

a) Durch Peroxygenierung: 1.00 g *II*a wird, in 4–5 ccm Benzol gelöst, unter Belichtung mit einer UV-Leuchtröhre bei Raumtemperatur mit Sauerstoff geschüttelt. Innerhalb von 24 Stdn. werden 30 ccm Sauerstoff aufgenommen (60% d. Th., ber. auf dimeres Peroxyd). Die Benzollösung wird mit dem 4fachen Vol. Isopropylalkohol versetzt. Nach mehreren Tagen wird das schwach gelbliche, kristalline Produkt abgesaugt. Ausb. 220 mg (21% d. Th., ber. auf eingesetztes *II*a). Zur Reinigung wird das Peroxyd in 1 Tl. Chloroform gelöst und durch Zugabe von 9 Tln. Isopropylalkohol wieder ausgefällt.

Mol.-Gew. Ber. 476.6 Gef. 400 (kryoskop. in Benzol)

¹⁰⁾ F. G. HOLLIMAN und F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] 1945, 34.

¹¹⁾ D. BEKE und Mitarbb., Privatmittel.

IIIb, *IIIc* und *IIIe* wurden ebenso gewonnen. Zur Reindarstellung von *IIIc* wurde das Lösungsmittel in der Kälte i. Vak. abgezogen und die zurückbleibende gelbrote Kristallmasse, wie oben angegeben, umgefällt. *IIIc* fällt bereits beim Schütteln mit Sauerstoff in der benzol. Lösung aus.

b) *Durch Synthese*: 2.5 g *VIIIa* werden in möglichst wenig Isopropylalkohol gelöst, 1 ccm Triäthylamin und die ber. Menge *Perhydrol* hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird nach Anreiben 4 Stdn. stengelassen. Ausb.: 1.6 g *IIIa* (81% d. Th.). Auch bei der Darstellung von *IIIc-f* ist nach 4 Stdn. die Fällung nahezu quantitativ, während *IIIb* nur sehr langsam kristallisiert und erst nach 3 Tagen die in der Tab. angegebene Ausb. erreicht wird.

*Chromatographie*⁴⁾

Die peroxygenierte Benzollösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt und die wäbr. Phase chromatographisch untersucht. Sowohl im Dünnschicht- als auch im Papierchromatogramm konnte eindeutig H_2O_2 festgestellt werden. Als Laufmittel wurde für das Dünnschichtchromatogramm Benzol/Aceton (1:1), für das Papierchromatogramm die wäbr. Phase von Eisessig/Benzol/Wasser (2:2:1) verwendet. Die Benzolphase ergibt papierchromatographisch einen auf ein dimeres Peroxyd deutenden Fleck.

Bestimmung des aktiven Sauerstoffs

0.5–1 mMol des Peroxyds werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit etwa 0.5 g Kaliumjodid versetzt. Das Gemisch wird 15–20 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach $1/2$ Stde. mit $n/10 Na_2S_2O_3$ nach der sog. Dead Stop-Methode titriert (amperometrische Endpunktbestimmung). Bei sämtlichen Titrationen ist der Vergleich mit einem Blindwert erforderlich.

Katalytische Hydrierung

a) *Mikrohydrierung*: In der von N. CLAUSON-KAAS und F. LIMBORG¹²⁾ beschriebenen Apparatur werden etwa 5 mg PtO_2 in 5 ccm Eisessig vorgelegt und 1 Stde. vorhydriert. Dann werden 8.2 mg *IIIa* zugegeben. Nach etwa 1 Stde. waren 1.25 ccm (2.72 mMol) *Wasserstoff* verbraucht. 8.0 mg *IIIc* wurden in gleicher Weise hydriert. *Wasserstoffverbrauch*: 1.03 ccm (2.94 mMol).

b) *Isolierung des Hydrierungsproduktes*: 500 mg *IIIa* werden in 10 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von Palladium/Tierkohle bei Raumtemperatur hydriert. Nach ca. 2 Stdn. sind 90 ccm (3.5 Mol) *Wasserstoff* verbraucht worden. Man macht alkalisch, zieht das Hydrierungsprodukt mit Chloroform aus und erhält 450 mg (96% d. Th.) *N-[p-Tolyl]-tetrahydroisochinolin* (IIa), Schmp. 37°.

Reduktion mit Triphenylphosphin

4.77 g (10 mMol) *IIIa* werden in 45 ccm absol. Benzol gelöst und 3.15 g (12 mMol) *Triphenylphosphin* hinzugegeben. Das Gemisch wird in Stickstoff 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mehrmals mit Äther digeriert. Es bleiben 1.6 g (58% d. Th.) *Triphenylphosphinoxid* (Schmp. 155°) zurück.

Thermische Zersetzung

7.5 g *IIIa* in 80 ccm Chloroform werden 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit 2*n* HCl ausgeschüttelt, die wäbr. Phase alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleiben 2.4 g (64% d. Th.) *IV. Pikrat*: Schmp. 131–132°, Misch-Schmp. mit dem aus *VIIIa* gewonnenen Pikrat ohne Depression.

Durch Abziehen des Chloroforms i. Vak. aus der von *IV* befreiten Lösung erhält man ein Rohprodukt, aus dem durch Umfällen aus Isopropylalkohol/Wasser 1.2 g (32% d. Th.) \checkmark

¹²⁾ Acta chem. scand. 1, 884 [1957].

isoliert werden können. Schmp. 115.5–116.5°, Misch-Schmp. mit synthet. Produkt ohne Depression.

2-[β -Chlor-äthyl]-benzoylchlorid (VII): Zu 18 g (0.12 Mol) *Isochromanon-(1)* (VI) werden 22 ccm (0.16 Mol) *a.a.a'-Trichlor-dimethyläther*¹³⁾ und eine Spatelspitze entwässertes Zinkchlorid gegeben. Nach 4 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird destilliert. Siedebereich 140 bis 155°/17 Torr (Lit.¹⁴⁾: Sdp.₁₅ 135°, Rohausb. 24 g (98% d. Th.).

C₉H₈Cl₂O (203.1) Ber. Cl 34.93 Gef. Cl 35.36

2-[β -Chlor-äthyl]-benz-*p*-toluidid: Zu 14 g (0.07 Mol) VII in 50 ccm Toluol tropft man unter Eiskühlung innerhalb von ca. 1 Stde. eine Lösung von 7.4 g (0.07 Mol) *p*-Toluidin und 20.2 g (0.2 Mol) Triäthylamin in 100 ccm Toluol. Anschließend wird noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man macht alkalisch und filtriert die kristalline Verbindung ab. Eine zweite Fraktion wird durch Einengen des Lösungsmittels i. Vak. gewonnen. Schmp. 147–149° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 11.8 g (62.5% d. Th.).

C₁₆H₁₆ClNO (273.8) Ber. C 70.19 H 5.90 N 5.12 Cl 12.95
Gef. C 70.08 H 6.33 N 5.61 Cl 12.73

1-Oxo-*N*-[*p*-tolyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (V): 3.4 g (0.0125 Mol) 2-[β -Chlor-äthyl]-benz-*p*-toluidid werden in 63 ccm Aceton gelöst und mit 7.05 g (1.26 Mol) gepulverter KOH versetzt. Nach 2 stdg. Sieden unter Rückfluß wird das Aceton i. Vak. abgezogen und der Rückstand bis zur beginnenden Kristallisation mit Wasser versetzt. Aus Aceton/Wasser oder wenig Isopropylalkohol Schmp. 116.5–117.5°, Ausb. 2.1 g (75% d. Th.).

C₁₆H₁₅NO (237.3) Ber. C 80.97 H 6.37 N 5.90 Gef. C 81.18 H 6.86 N 6.19

¹³⁾ A. RIECHE und H. GROSS, Chem. Techn. 10, 515 [1958].

¹⁴⁾ R. WEGLER und W. FRANK, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1279 [1937].