

Zur Frage der jodometrischen Bestimmung einiger Aminoxide

Von EUGEN HÖFT und HARTMUT SCHULTZE

Inhaltsübersicht

Entgegen anderslautenden Angaben wurde gefunden, daß Aminoxide durchaus in der Lage sind, bei Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen auf Kaliumjodidlösung oxydierend zu wirken. Diese Reaktion kann sowohl für die jodometrische Bestimmung einiger Aminoxide als auch für die Bestimmung von Aminoxiden neben Peroxiden herangezogen werden.

Über die Fähigkeit der Aminoxide, aus angesäuerter Kaliumjodidlösung Jod in Freiheit zu setzen, gibt es in der älteren Literatur die verschiedensten, sich häufig widersprechenden Angaben.¹⁾ Während einige Autoren²⁻⁸⁾ unter diesen Bedingungen eine oxydierende Wirkung beobachteten, wurde von anderen⁹⁻¹¹⁾ den Aminoxiden diese Fähigkeit entweder ganz abgesprochen oder auf das Vorhandensein von Verunreinigungen wie H_2O_2 , das den Aminoxiden auf Grund ihres üblichen Herstellungsweges anhaftet, zugeschrieben.

BODENDORF und BINDER¹¹⁾ untersuchten diese Eigenschaft der Aminoxide am N-Benzylpiperidin-N-oxid und einigen Alkaloid-N-oxiden und kamen zu dem Ergebnis, daß Aminoxide aus angesäuerter Kaliumjodidlösung kein Jod freimachen und daß eine positive Reaktion lediglich durch anhaftendes H_2O_2 vorgetäuscht wird. Dieser Befund fand in seiner allgemeinen Form auch Eingang in neuere Zusammenfassungen¹²⁾.

¹⁾ C. C. J. CULVENOR, *Rev. pure appl. Chem.* **3**, 83 (1953).

²⁾ W. WERNICK u. R. WOLFFENSTEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 1553 (1898).

³⁾ A. HANTZSCH u. W. HILLAND, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 2058 (1898).

⁴⁾ L. W. JONES u. E. B. HARTSHORN, *J. Amer. chem. Soc.* **46**, 1840 (1924).

⁵⁾ G. R. CLEMO u. H. McILWAIN, *J. chem. Soc. [London]* **1938**, 479.

⁶⁾ H. McILWAIN, *J. chem. Soc. [London]* **1943**, 322.

⁷⁾ G. T. NEWBOLD u. F. S. SPRING, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 519.

⁸⁾ P. MAMALIS u. V. PETROW, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 703.

⁹⁾ M. u. M. POLONOVSKI, *Bull. Soc. chim. France* [4] **39**, 1147 (1926).

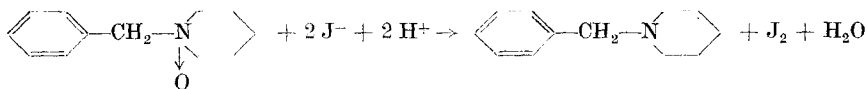
¹⁰⁾ M. OESTERLIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **76**, 224 (1943).

¹¹⁾ K. BODENDORF u. B. BINDER, *Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges.* **287/59**, 326 (1954).

¹²⁾ HOUBEN-WEYL-MÜLLER, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958, Bd. 11/2, S. 191.

Im Zusammenhang mit einer Untersuchung über 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline stellten wir fest, daß das N-Oxid des N-(p-Tolyl)-tetrahydroisochinolins, das aus dem von uns früher hergestellten entsprechenden Tetrahydroisochinolin¹³⁾ und H₂O₂ auf üblichem Wege dargestellt und anschließend von angelagertem H₂O₂ befreit worden war, bereits in der Kälte aus mit Essigsäure angesäuerter Kaliumjodidlösung Jod freimacht. Dies war nach dem Befund von BODENDORF und BINDER nicht zu erwarten und veranlaßte uns, einige andere N-Oxide auf ihre oxydierenden Eigenschaften gegenüber Kaliumjodidlösung nochmals zu prüfen.

Bei dem von BODENDORF und BINDER untersuchten N-Benzylpiperidin-N-oxid konnten wir bestätigen, daß es zunächst als H₂O₂-haltiges Produkt anfällt, sich aber durch mehrstündiges Stehenlassen mit 2n Natronlauge vom angelagerten H₂O₂ befreien läßt. Das reine Benzylpiperidin-N-oxid, dessen Schmelzpunkt von uns übrigens 19° höher gefunden wurde als von den Autoren beschrieben, erwies sich auch bei der empfindlichen papierchromatographischen Prüfung auf H₂O₂¹⁴⁾ als peroxidfrei. Weiterhin konnten wir bestätigen, daß die H₂O₂-freie Substanz in schwefelsaurer Lösung aus Kaliumjodid kein Jod in Freiheit setzt. Führt man diese Probe jedoch in essigsaurer Lösung durch und erhitzt kurzzeitig, so erhält man eine starke Jodausscheidung. Es zeigte sich, daß die Reduktion des N-Benzylpiperidin-N-oxids unter diesen Bedingungen fast quantitativ nach folgender Gleichung verläuft:



Aus der reduzierten Lösung wurde N-Benzylpiperidin isoliert und als Hydrochlorid nachgewiesen.

Ebenso setzt das reine Strychnin-N-oxid, das ebenfalls von BODENDORF und BINDER untersucht worden war, in essigsaurer Lösung aus Kaliumjodid fast quantitativ Jod frei.

Um eine allgemeinere Aussage treffen zu können, wurden darüber hinaus einige N-Oxide von ganz unterschiedlicher Struktur untersucht (s. Tab. 1). Es sei darauf hingewiesen, daß die Verbindungen IV, V und VI nach SCHMITZ¹⁵⁾ aus den entsprechenden Pyryliumsalzen durch Umsetzung mit Hydroxylamin, also ohne Verwendung einer peroxidischen Substanz dargestellt wurden. In allen Fällen konnten wir unabhängig von der Struktur, die oxydierende Wirkung der Aminoxide gegenüber mit Essigsäure angesäuerter Kaliumjodidlösung nachweisen. Die in der Tab. 1a angegebenen

¹³⁾ A. RIECHE u. E. HÖFT, J. prakt. Chem. [4] **17**, 293 (1962).

¹⁴⁾ A. RIECHE u. M. SCHULZ, Angew. Chem. **70**, 694 (1958).

¹⁵⁾ E. SCHMITZ, Chem. Ber. **91**, 1488 (1958).

Tabelle 1
Titration der Aminoxide

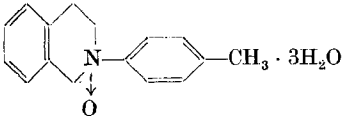
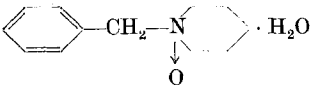
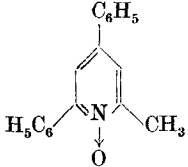
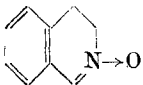
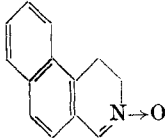
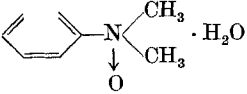
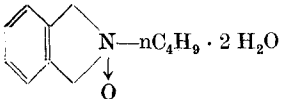
Nr.	N-Oxide	Mol.-Gew.	Einwaage (mg)	Verbrauch an n/10 Thiosulfat in ml		% d. Th.
				ber.	gef.	
a) Reaktion mit Eisessig und KJ						
I		293,4	74,8	5,10	4,20	82,4
II		209,3	170,0	16,25	16,03	98,7
III	Strychnin-N-oxid · 3 H ₂ O	404,5	101,4	5,01	4,60	91,8
IV		261,3	80,8	6,19	4,65	75,2
V		147,2	680,4	92,39	8,40	9,1
VI		197,2	109,2	11,08	8,20	74,5
VII		155,2	114,8	18,79	8,05	54,4
VIII		209,3	119,2	11,40	6,60	57,9
IX	(CH ₃) ₃ N→O · 2 H ₂ O	111,2	99,7	17,94	15,85	88,4
b) Reaktion mit Eisessig und KJ in Ggw. von Na-acetat						
III			168,0	8,3	7,8	94,0
V			110,8	15,0	5,6	34,4
IX			44,6	8,05	7,9	98,1
	4-Nitropyridin-N-oxid	140,1	67,6	9,5	9,2	96,0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	N-Oxide	Mol.- Gew.	Ein- waage (mg)	Verbrauch an n/10 Thiosulfat in ml		% d. Th.
				ber.	gef.	
c) Reaktion mit Jodwasserstoffsäure (D = 1,7)						
VII			154,2	19,8	19,8	100
IX			116,5	20,95	20,4	97,5

Titrationenwerte, die, mit Ausnahme des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids, zwischen 54 und 99% der Theorie liegen, wurden unter bestimmten Bedingungen (s. experimentellen Teil) erhalten und stellen nicht die optimalen Werte dar. Wie aber aus Tab. 1a ersichtlich, konnte N-Benzylpiperidin-N-oxid mit Kaliumjodid in Eisessig bereits quantitativ erfaßt werden.

Es wurde versucht, für einige weitere Aminoxide Bedingungen für eine quantitative jodometrische Bestimmungsmethode auszuarbeiten. Dabei fanden wir, daß bei den Verbindungen II und IX ein quantitativer Umsatz durch Abpuffern der Lösung mit Natriumacetat erreicht werden kann (s. Tab. 1b). 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid läßt sich unter diesen Bedingungen allerdings auch nur zu 34% erfassen. 4-Nitropyridin-N-oxid¹⁶⁾ läßt sich unter den genannten Bedingungen, allerdings unter Zusatz von Kupfer(I)-chlorid und Verlängerung der Reaktionszeit auf 90 Minuten vollständig umsetzen.

Bei der Reaktion von Dimethylanilin-N-oxid mit Kaliumjodid in Eisessig tritt teilweise Verharzung ein. Verwendet man Jodwasserstoffsäure, die bereits von AUERBACH und WOLFFENSTEIN¹⁷⁾ zur Reduktion des Isoamylpiperidin-N-oxids herangezogen wurde, lassen sich auch Dimethylanilin-N-oxid und Trimethylamin-N-oxid quantitativ bestimmen (s. Tab. 1c).

Das Ausbleiben der Reaktion in mineralaurer Lösung ist zweifellos auf eine Salzbildung des N-Oxids zurückzuführen. Dieses Verhalten gestattet es, Aminoxide neben organischen Peroxiden jodometrisch zu bestimmen. In Eisessig allein werden beide Substanzklassen durch Kaliumjodid reduziert, während bei Zusatz von Mineralsäure nur das Peroxid erfaßt wird. Bei den Substanzpaaren Cumolhydroperoxid/Benzylpiperidin-N-oxid und Strychnin-N-oxid/Benzoylperoxid konnte die Anwendbarkeit dieser Methode demonstriert werden (s. Tab. 2).

¹⁶⁾ F. KRÖHNKE u. H. SCHÄFER, Chem. Ber. **95**, 1098 (1962).

¹⁷⁾ M. AUERBACH u. R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 2507 (1899).

Tabelle 2
Titration von Aminoxiden neben Peroxiden

Substanzpaar	in Eisessig (N-Oxid + Peroxid) % d. Th.	in Eisessig/HCl (Peroxid) % d. Th.
Cumolhydroperoxid Benzylpiperidin-N-oxid	98,7	94,3
Benzoylperoxid Strychnin-N-oxid	98,3	97,9

Beschreibung der Versuche

Darstellung der N-Oxide

Die tert. Base wird mit 30proz. H_2O_2 (Molverhältnis 1:1) in alkoholischer Lösung entweder 24 Stunden stehengelassen oder — bei einem inhomogenen Gemisch — 1 bis 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols und Verdünnen mit Wasser wird mit Kaliumcarbonat gesättigt, um die Löslichkeit des N-Oxids herabzusetzen und gleichzeitig H_2O_2 zu entfernen. Es wird mit Chloroform extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält ein peroxidfreies Rohprodukt, das durch Umkristallisieren gereinigt wird.

Die N-Oxide II, III und IX wurden nicht durch Sättigen mit Kaliumcarbonat, sondern durch mehrstündiges Stehenlassen mit 2 n NaOH H_2O_2 -frei gemacht¹¹⁾.

N-(p-Tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-N-oxid erhält man nach der oben angegebenen Vorschrift aus 11 g N-(p-Tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 5 ml H_2O_2 in 110 ml Methanol. Nach Abdestillieren des Methanols werden 5,5 g der nicht umgesetzten Base durch Extrahieren mit Chloroform zurückgewonnen. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und nach obiger Vorschrift aufgearbeitet.

Schmp. 152–154°, Ausbeute: 3,2 g (49% d. Th., berechnet auf die umgesetzte Menge tert. Base).

$C_{16}H_{17}NO \cdot 3 H_2O$ (293,4) ber.: N 4,77; gef.: N 4,88.

N-Benzylpiperidin-N-oxid wurde nach Angaben von AUERBACH und WOLFFENSTEIN¹⁷⁾ dargestellt; das H_2O_2 -freie N-oxid schmilzt bei 163° (Lit.¹¹⁾ 144°). Strychnin-N-oxid wurde nach Angaben von ÖSTERLIN¹⁸⁾, N-Butylisindolin-N-oxid nach SCHÄFER¹⁸⁾, Dimethylanilin-N-oxid nach der oben angeführten allgemeinen Vorschrift und Trimethylamin-N-oxid nach Angaben von DUNSTAN und GOULDING und MEISENHEIMER und BRATRING¹⁹⁾ dargestellt. 4-Nitropyridin-N-oxid wurde nach DEN HERTOOG und COMBÉ²⁰⁾ erhalten.

Jodometrische Titrationsen

Die bei der Reduktion der Aminoxide entstehenden Jodlösungen wurden mit n/10 Thio-sulfatlösung und wegen ihrer Eigenfärbung mit Hilfe der amperometrischen Endpunktbe-

¹⁸⁾ W. A. SCHÄFER, Dissertation Technische Hochschule Darmstadt, 1961.

¹⁹⁾ W. R. DUNSTAN u. E. GOULDING, J. chem. Soc. London **75**, 1004 (1899); J. MEISENHEIMER u. K. BRATRING, Liebigs Ann. Chem. **397**, 286 (1913).

²⁰⁾ H. J. DEN HERTOOG u. W. P. COMBÉ, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **70**, 581 (1951).

stimmung nach der sogenannten Dead Stop-Methode titriert. Bei sämtlichen Titrationsen ist der Vergleich mit einem Blindwert erforderlich.

a) 100–150 mg H_2O_2 -freies N-Oxid werden in Eisessig gelöst und mit etwa 500 mg Kaliumjodid versetzt. Das Gemisch wird 15 Minuten zum Sieden erhitzt, 30 Minuten bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehengelassen und titriert.

b) Umsetzung analog a) unter Zusatz einer geringen Menge Natriumacetat und Verlängerung der Erhitzungsdauer auf 30 Minuten. Bei 4-Nitropyridin-N-oxid wird außerdem etwas Kupfer(I)-chlorid zugesetzt und 90 Minuten erhitzt.

c) Das N-Oxid wird in 10 ml Jodwasserstoffsäure ($D = 1,7$) gelöst, die vorher durch Schütteln mit Quecksilber von elementarem Jod befreit wurde. Die Lösung wird 30 Minuten zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen titriert.

Titration von N-Oxid neben Peroxid: Das Gemisch von N-Oxid und Peroxid wird in Eisessig gelöst und nach a) titriert. Eine zweite Probe wird in Eisessig und konz. HCl (2:1) gelöst und ebenfalls nach a) titriert.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. A. RIECHE, sowie Herrn Dr. E. SCHMITZ für die Überlassung der Aminoxide IV, V und VI.

Berlin-Adlershof, Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. August 1962.