

Die Markierung von Aminoxiden mit isotopem Sauerstoff

H.-L. SCHMIDT, N. WEBER und M. HALMANN

Institut für Biochemie der Universität des Saarlandes
66 Saarbrücken 11, BRD

The Weizmann Institute of Science, Isotope Department, Rehovot/Israel

Eingegangen am 8. Oktober 1970

SUMMARY

From $^{18}\text{O}_2$ as starting material $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ cannot be obtained in a concentration which is sufficient for the synthesis of many amine oxides. Ba^{18}O_2 synthesized from $^{18}\text{O}_2$ by a method of Anbar is suitable for the direct oxidation of many amines in glacial acetic acid. The method is demonstrated by the syntheses of the amine oxides of several amines of different basicities with non-labelled BaO_2 in the mMol scale. The synthesis of ^{18}O - N,N -dimethylaniline oxide—yield 40 % from 0,65 mMol Ba^{18}O_2 —is described in detail.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus $^{18}\text{O}_2$ kann $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ nicht in einer für die Synthese vieler Aminoxide ausreichenden Konzentration erhalten werden. Aus $^{18}\text{O}_2$ kann aber nach einer Methode von Anbar Ba^{18}O_2 erhalten werden, das sich zur direkten Oxidation vieler Amine in Eisessig eignet. Die Methode wird an Hand der Darstellung der Aminoxide von verschieden basischen Aminen mit nicht-markiertem BaO_2 im mMol-Bereich demonstriert. Ausführlich wird die Synthese von ^{18}O - N,N -Dimethylanilinoxid beschrieben; die Ausbeute beträgt 40 % aus 0,65 mMol Ba^{18}O_2 .

Die gebräuchlichste Methode zur Darstellung von Aminoxiden ist die Oxidation von Aminen mit H_2O_2 ⁽¹⁻³⁾; bei diesem Verfahren wird das Oxidationsmittel immer im Überschuß, häufig auch in hoher Konzentration eingesetzt. Solche Bedingungen sind — abgesehen von finanziellen Überlegungen — für die Markierung von Aminoxiden mittels $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ aus methodischen Gründen nicht zu realisieren, da alle Darstellungen von $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ ⁽⁴⁾ nur

zu verdünnten Lösungen führen. Murray u. Mitarb. ⁽⁵⁾ haben als erste ein Aminoxid mit ^{18}O markiert; sie synthetisierten $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ nach einem Verfahren ⁽⁶⁾, das sehr unsicher und aufwendig ist. Für keinen Schritt der Synthese von ^{18}O -Nicotinsäureamid-N-oxid sind Ausbeuten angegeben.

Zur Synthese von $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ aus $^{18}\text{O}_2$ (Ausbeute 25 %) eignet sich nach Anbar u. Mitarb. ⁽⁷⁾ die Autoxidation von Hydroxylamin in alkalischer $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung. Bei der Reaktion entsteht Bariumperoxid — nach unseren Untersuchungen $\text{BaO}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ — als stabiles Zwischenprodukt. Es eignet sich für die im folgenden dargelegte Methode, Aminoxide ohne Isolierung von H_2O_2 darzustellen, ebenso wie das für die meisten Vorversuche verwendete BaO_2 .

Die Umsetzung stark basischer aliphatischer Amine mit H_2O_2 muß in wässriger oder in wässrig-methanolischer Lösung durchgeführt werden. Deshalb wurde für diese Synthesen Bariumperoxid in einer äquivalenten Menge 1 N HClO_4 gelöst, aus der Lösung wurden BaSO_4 und KClO_4 durch Zugabe einer äquivalenten Menge 2 N K_2SO_4 -Lösung ausgefällt. — Für die Umsetzung schwach basischer Amine lösten wir das Bariumperoxid in Eisessig und fällten BaSO_4 durch Zugabe einer äquivalenten Menge H_2SO_4 in dem gleichen Lösungsmittel. Zu den so erhaltenen Lösungen von H_2O_2 in Wasser wurde das Amin in methanolischer Lösung, zu den essigsäuren H_2O_2 -Lösungen in freier Form zugegeben.

Fast alle Versuche zur Markierung verschiedener Aminoxide wurden mit 0,5-2 mMol Bariumperoxid und einem etwa 50-proz. Überschuß an Base durchgeführt. Die Umsätze unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wurden geschätzt (Fluoreszenzlösung von Ausgangs- und Endprodukt auf Kieselgel GF₂₅₄, Laufmittel Benzol/Methanol 80 : 20 oder Intensität der Färbung mit Nitroprussid-Na-Reagens ⁽⁸⁾); bei einigen Produkten wurde die Ausbeute gravimetrisch bestimmt (Tab. 1).

Ein Zusatz von Acetanhydrid zu den Ansätzen in Eisessig erhöhte die Umsatzgeschwindigkeit, brachte aber gleichzeitig eine erhöhte Bildung von Nebenprodukten mit sich. Pyridin-N-oxid konnte erst bei höherer Temperatur erhalten werden. — Als Lösungsmittel für sehr schwache Basen wird Trifluoressigsäure empfohlen ^(1, 9); auch in dieser Säure ist die Reaktion zur Bildung von Aminoxiden aus BaO_2 möglich.

Bei der Synthese von Aminoxiden bedingt die Basizität der Amine die Verwendung bestimmter Lösungsmittel; am häufigsten wird Essigsäure verwendet. Als Beispiel einer Markierung in diesem Lösungsmittel wird im folgenden die Synthese von ^{18}O -N,N-Dimethylanilinoxid aus Ba^{18}O_2 und N,N-Dimethylanilin beschrieben.

$\text{Ba}^{18}\text{O}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. — Das alkalische Reaktionsgemisch nach Anbar u. Mitarb. ⁽⁷⁾ neigt dazu, übersättigte Lösungen von Bariumhydroxid zu bilden. Bei einer späteren Kristallisation während der Autoxidation von Hydroxylamin kann bereits gebildetes Bariumperoxid eingeschlossen werden. Die Reaktionslösung wurde deshalb sofort nach ihrer Herstellung mit Barium-

TABELLE 1. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der Synthese von Aminoxiden aus BaO₂ im mMol-Bereich; Endkonzentrationen des H₂O₂ in den Reaktionslösungen etwa 0,4 M.

Base	Lösungs- mittel	Reaktionsbedingungen		Ausbeute [%]
		Zeit [Std.n.]	Temp. [°]	
Triäthylamin	H ₂ O	24	25	72 ^a
N-Benzyl-4-phenylpiperidin-4- carbonsäureäthylester	H ₂ O/CH ₃ OH	72	5 ^b	25 ^a
N,N-Dimethylbenzylamin	H ₃ C-COOH	48	4	~60
N,N-Dimethylanilin	H ₃ C-COOH	96	4	40-60 ^a
N,N-Diäthylanilin	H ₃ C-COOH	24	4	~35
N,N-Dimethyl-p-anisidin	H ₃ C-COOH	96	4	30 ^a
N,N-Dimethyl-1-naphthylamin	H ₃ C-COOH	24	4	~30
N,N-Dibenzyl-anilin	H ₃ C-COOH	24	4	< 5
Pyridin	H ₃ C-COOH	5	70	40 ^a
Pyridin	F ₃ C-COOH	24	4	~10

^a Produkt in reiner Form isoliert.

^b Überschuss H₂O₂.

hydroxid angeimpft und der Niederschlag abzentrifugiert. Im Überstand wurden etwa 10 % des Niederschlags suspendiert, damit während der ganzen Reaktionsdauer eine gesättigte Lösung von Bariumhydroxid vorlag.

In den Gasraum über 60 ml der Suspension wurden in einem 500 ml-Kolben 40 ml ¹⁸O₂ (80 Atom-% ¹⁸O, Herkunft Miles-Yeda, Rehovot/Israel) gepumpt und die Suspension 48 Std. turbinert. Das dann durch Zentrifugation isolierte Reaktionsprodukt wurde zweimal mit je 60 ml Wasser gut ausgewaschen, dann mit Aceton und Äther getrocknet. Ausbeute 204 mg (0,65 mMol = 40 % d. Th.). Entsprechend gewonnenes nichtmarkiertes Produkt hatte einen Gehalt an BaO₂·8H₂O von 80-85 %.

N,N-Dimethylanilinoxid-Hydrochlorid. — 204 mg Ba¹⁸O₂·8H₂O (0,65 mMol) wurden unter Kühlen * in 1,25 ml Essigsäure eingetragen. Nach vollständiger Lösung fügte man 40 µl conc. H₂SO₄ (74 mg = 0,75 mMol) in 0,25 ml Essigsäure hinzu. Der Niederschlag von BaSO₄ wurde abzentrifugiert und zweimal mit je 0,5 ml Essigsäure ausgewaschen. Zu den vereinten klaren Überständen wurden bei 4° 127 µl (121 mg = 1 mMol) N,N-Dimethylanilin gegeben; das Gemisch wurde vier Tage bei 4° gehalten. Dann destillierte man Essigsäure und nicht umgesetztes Amin i. Vak. bei möglichst niedriger

* Hierbei wurde einmal ein Verpuffen beobachtet.

Temperatur ab und nahm den schwach violett gefärbten Rückstand in 10 ml Wasser auf. Die Lösung wurde zweimal mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit wenig frischem Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden tropfenweise mit soviel 0,1 M BaCl₂-Lösung bzw. 0,1 M H₂SO₄ versetzt, bis kein Niederschlag von BaSO₄ mehr entstand. Dann wurde mit 2 ml 1 N HCl versetzt und der Überstand völlig eingedampft. Aus dem über KOH und CaCl₂ getrockneten Rückstand löste man das Reaktionsprodukt mit zweimal 10 ml Aceton von 30°.

Beim Eindampfen der Aceton-Lösung blieb das Hydrochlorid des N,N-Dimethylanilinoxids zurück, das durch Umkristallisation aus wenig heißem Aceton nach langsamem Abkühlen bis auf -15° in langen Nadeln erhalten wurde. Ausbeute 43,5 mg (38 % d. Th.), Schmp. 121-122° (Lit. ^(10, 11): 122-124°), ¹⁸O-Gehalt 62 Atom-%.

Die gesamte Ausbeute an ¹⁸O-N,N-Dimethylanilinoxid, bezogen auf ¹⁸O₂, betrug somit 15,5 %. Da einerseits Anbar u. Mitarb. ⁽⁷⁾ beim Einsatz der sechsfachen Menge an Sauerstoff eine Ausbeute von 25-30 % an H₂O₂ erhalten hatten und da andererseits bei Synthesen von N,N-Dimethylanilinoxid in großen Ansätzen ^(10, 11) kaum höhere Ausbeuten als 50 % erzielt worden sind, halten wir unsere Gesamtausbeute für befriedigend.

* * *

H.-L. Schmidt dankt der Stiftung Volkswagenwerk für finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

1. OCHIAI, E. — Aromatic Amine Oxides. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967, S. 19 f.
2. FREYTAG, H. — In Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie. Bd. 11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, S. 190 f.
3. WEYGAND-HILGETAG. — Organisch-chemische Experimentierkunst. Herausgeber G. Hilgetag und A. Martini, 3. Aufl., Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1964, S. 634.
4. BALL, R. E., EDWARDS, J. O. und JONES, P. — *J. inorg. nuclear. Chem.*, **28** : 2458 (1966).
5. MURRAY, K. N., WATSON, J. G. und CHAYKIN, S. — *J. biol. Chem.*, **241** : 4798 (1966).
6. ANBAR, M. — *J. Amer. chem. Soc.*, **83** : 2031 (1961).
7. ANBAR, M., BARUCH, Z. und MEYERSTEIN, D. — *Int. J. appl. Radiat. Isotopes*, **17** : 256 (1966).
8. ZIEGLER, D. M. und PETTIT, F. H. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **15** : 188 (1964).
9. STÖHRER, G. und BROWN, G. B. — *J. biol. Chem.*, **244** : 2498 (1969).
10. TSCHERNOVA, N. G. und CHOCHLOW, A. S. — [*J. allg. Chem.*], **30** : 1282 (1960).
11. OAE, S., KITAO, T. und KITAOKA, Y. — *J. Amer. chem. Soc.*, **84** : 3366 (1962); vergl. a. HUISGEN, R., BAYERLEIN, F. und HEYDKAMP, W., *Chem. Ber.*, **92** : 3223 (1959).