

Lithiierte Methylnitrosamine Nucleophile α -sek.-Aminomethylierung

Dieter Seebach* und Dieter Enders

Institut für Organische Chemie, Fachbereich Chemie der Universität Gießen,
D-6300 Gießen, Ludwigstraße 21

Eingegangen am 30. September 1974

CH-Wasserstoffe neben dem Stickstoff von Aminen lassen sich allenfalls als Hydrid abstrahieren. Hier wird am Beispiel von sekundären Methylaminen gezeigt, daß die α -Stellung durch *N*-Nitrosierung so stark acidifiziert wird, daß unter geeigneten Bedingungen quantitative Metallierung (Lithium-diisopropylamid/THF/–80°C/5 min) möglich ist. Die entstehenden (Lithiomethyl)nitrosamine erweisen sich als hochreaktive Nucleophile gegenüber Alkylhalogeniden und Carbonylverbindungen. Die Produkte sind höher substituierte Nitrosamine, deren Entnitrosierung die zugrundeliegenden Amine liefert. Die Sequenz Nitrosierung, Metallierung, Reaktion mit Elektrophilen und Entnitrosierung ist damit eine Methode der elektrophilen Substitution an der Methylgruppe von sek. Methylaminen. Um das Hantieren mit den carcinogenen Nitrosaminen zu vermeiden, wurde eine „Eintopfvariante“ ohne Isolierung dieser Zwischenstufe entwickelt.

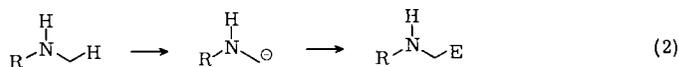
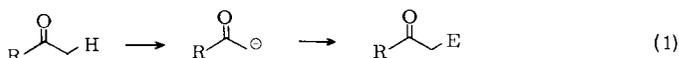
Lithiated Methylnitrosamines

Nucleophilic α -sec.-Aminomethylation

If at all, CH-hydrogens adjacent to the nitrogen of amines can only be abstracted as hydride. For secondary methylamines it is shown in this paper that *N*-nitrosation acidifies the α -position to an extent which allows quantitative H/Li-exchange under appropriate conditions (lithium diisopropylamide/THF/–80°C/5 min). The (lithiomethyl)nitrosamines thus generated are highly reactive nucleophiles towards alkyl halides and carbonyl compounds. As products substituted nitrosamines are isolated which are readily converted to the parent amines. Thus the sequence of nitrosation, metalation, reaction with electrophiles, and removal of the nitroso group represents a method of electrophilic substitution at the methyl groups of secondary methylamines. To avoid handling of the carcinogenic nitrosamines, a "one pot procedure" was developed without isolation of these intermediates.

Bei Carbonylverbindungen gelingt die Einführung von Substituenten aufgrund der CH-Acidität der α -Carbonylwasserstoffe, also der Überführbarkeit der Carbonylverbindung in ihr Enolat, das mit Elektrophilen (E) nach Gleichung (1) umgesetzt werden kann.

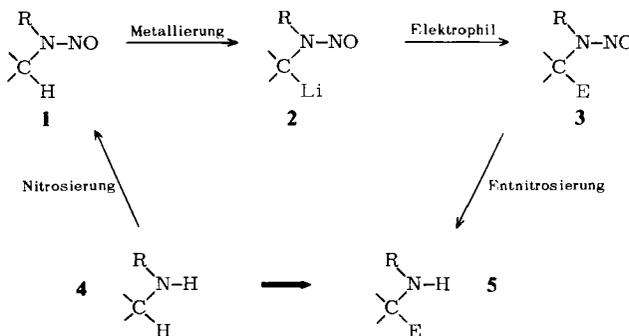
Bei sekundären Aminen, ja bei Aminen ganz allgemein, ist eine solche CH-Acidität nicht vorhanden. Deshalb wäre eine Methode, die letztlich die in Gleichung (2) skizzierte Umwandlung ermöglicht, von großem synthetischem Wert.



Angeregt durch Beobachtungen von *Rademacher*¹⁾, *Keefer* und *Fodor*²⁾ sowie *Fraser* und *Wigfield*³⁾, die im wesentlichen den H/D-Austausch in α -Stellung zum Stickstoff von Nitrosaminen sekundärer Amine nachgewiesen hatten, versuchten wir, lithierte Nitrosamine quantitativ in Lösung zu erzeugen und mit den verschiedensten Elektrophilen umzusetzen^{4, 5)}.

Wie in Schema 1 erläutert, würden allgemein zugängliche Lithionitrosamine **2** letztlich in Gleichung (2) angegebene elektrophile Substitution am α -C-Atom eines sekundären Amins ermöglichen. Die Nitrosierung von sekundären Aminen **4** \rightarrow **1** sowie die Entnitrosierung von Nitrosaminen **3** \rightarrow **5** sind nämlich wohlbekannte Standardreaktionen der organischen Chemie⁶⁾.

Schema 1
Nucleophile α -sek.-Aminoalkylierung über metallierte Nitrosamine



¹⁾ P. Rademacher, Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1966; P. Rademacher und W. Lüttke, Spectrochim. Acta, Part A **27**, 715 (1971).

²⁾ L. K. Keefer und C. H. Fodor, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 5747 (1970).

³⁾ R. R. Fraser und Y. Y. Wigfield, Tetrahedron Lett. **1971**, 2515; R. R. Fraser, G. Boussard, I. D. Postescu, J. J. Whiting und Y. Y. Wigfield, Can. J. Chem. **51**, 1109 (1973).

⁴⁾ Vorläufige Mitteilungen: D. Seebach und D. Enders, Angew. Chem. **84**, 350, 1186 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 301, 1101 (1972).

⁵⁾ Übersichtsartikel: D. Seebach und D. Enders, Angew. Chem. **87**, 1 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 15 (1975), und dort zit. Lit.

⁶⁾ Übersichtsartikel über Darstellung und Chemie von Nitrosaminen: A. L. Fridman, F. M. Mukhametshin und S. S. Novikov, Russ. Chem. Rev. **40**, 34 (1971), und dort zit. Lit. Siehe auch J. W. Barton, in J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, S. 69, Plenum Press, London 1973.

N-Cyclohexylisopropylamins als Base gelang jedoch eine Derivatisierung des Anilinderivates **6g**¹⁰⁾ nach Gleichung (3).

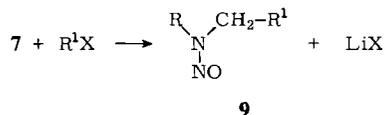
Wir geben für die Lithiumderivate der Methylnitrosamine die Formel **7** an, weil alle Elektrophile, die wir bisher auf Lithio-nitrosamine einwirken ließen, am α -C-Atom angreifen. Über die „wahre“ Struktur dieser neuartigen Lithiumverbindungen wissen wir bisher nichts⁵⁾.

Die metallierten Nitrosamine sind unter unseren Erzeugungsbedingungen nur begrenzt „lebensfähig“. Für das einfachste Derivat **7a** beträgt z. B. die Halbwertszeit des Zerfalls zwei Stunden, die durch Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) auf acht Stunden gesteigert werden kann¹¹⁾ (siehe exp. Teil).

Über die Natur der Zerfallsprodukte berichten wir getrennt¹²⁾. Die Instabilität bedingt, daß nur solche Elektrophile erfolgreich als Reaktionspartner eingesetzt werden können, deren Umsetzungen schneller ablaufen als der Zerfall.

B) Alkylierungen der Lithiumderivate **7**

Die 1 : 1-Umsetzung von primären Alkyljodiden sowie der besonders reaktionsfähigen Allyl-, Benzyl- und Methoxymethyl-halogenide führt in Ausbeuten zwischen 75 und über 95% zu höheren Nitrosaminen **9**.



Tab. 1. Alkylierungen der metallierten Methylnitrosamine **7** zu den höheren Nitrosaminen **9**

9	Alkylierte Nitrosamine R – N(NO) – CH ₂ R ¹		Hergestellt aus 7 und R ¹ X	Ausb. (%)	
	R	R ¹		roh ^{a)}	rein ^{b)}
a	CH ₃	CH ₃	7a + Methyljodid	75	60
b	CH ₃	n-C ₄ H ₉	7a + n-Butyljodid	75	65
c	CH ₃	H ₂ C=CHCH ₂	7a + Allylbromid	90	80
d	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	7a + Benzylbromid	100	95
e	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅ CH ₂	7c + Benzylbromid	97	c)
f	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅ CH ₂	7e + Benzylbromid	100	95
g	(CH ₃) ₃ C	CH ₃ OCH ₂	7e + (Chlormethyl)- methyläther	93	70

^{a)} Aus Gewicht und NMR-Spektrum des Rohproduktes berechnet. Als Verunreinigungen treten Lösungsmittel (THF, Methylenchlorid), Diisopropylaminoderivate, Zerfallsprodukte von **7** und Ausgangsprodukte auf.

^{b)} Nach einmaliger Mikro-Kurzwegdestillation oder nach Umkristallisation.

^{c)} Die Verbindung wurde entnitrosiert und das Produkt als Hydrochlorid charakterisiert (siehe Tab. 3 und exp. Teil).

¹⁰⁾ Für die Umsetzung von Aryl-methyl-nitrosaminen mit nicht enolisierbaren Carbonylverbindungen eignet sich eine auch von *A. Walser* und *G. Silverman* [J. Heterocycl. Chem. **10**, 883 (1973)] beschriebene Variante, bei der Kalium-*tert*-butylat als Base verwendet wird (*B. Renger*, Univ. Gießen, noch unveröffentlicht).

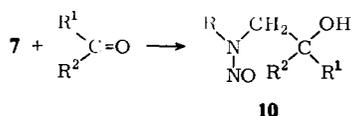
¹¹⁾ *B. Renger*, Diplomarbeit, Univ. Gießen 1973.

¹²⁾ Vorläufige Mittel.: *D. Seebach*, *D. Enders*, *B. Renger* und *W. Brügel*, Angew. Chem. **85**, 504 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 495 (1973).

Die Umsetzungsdauer betrug in der Regel 5–10 Stunden bei -80°C . In Tab. 1 sind die durchgeführten Alkylierungen mit Ausbeuten zusammengestellt. Spektroskopische und analytische Daten finden sich in Tab. 4.

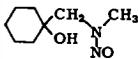
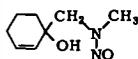
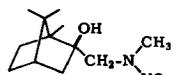
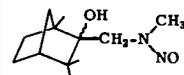
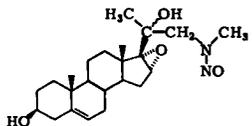
C) Hydroxyalkylierungen der Lithiumderivate 7 mit Aldehyden und Ketonen

Bei der Umsetzung der Lithiumorganyle 7 mit Carbonylverbindungen entstehen die *N*-Nitrosoderivate 10 von Aminoäthanolan in hohen Ausbeuten.



Wie aus den Additionen an leicht enolisierbare Carbonylverbindungen (Aceton, Cyclohexanon, Campher, 16,17-Epoxypregnenolon, Diphenylacetaldehyd) hervorgeht, erweisen sich unsere metallierten Nitrosamine als hochreaktive Nucleophile, oder in diesem Fall vielleicht besser gesagt „Carbonylophile“. Diese Reaktion läuft auch mit sterisch stark abgeschirmten Carbonylgruppen wie der des Fenchons schneller ab als der Zerfall von 7. In Tab. 2 (S. 1297/1298) finden sich sämtliche so hergestellten Nitrosamino-alkohole 10.

Tab. 2. Hydroxyalkylierungen der (Lithiomethyl)nitrosamine 7 mit Aldehyden und Ketonen zu den *N*-Nitroso-aminoäthanolan 10

7	Aldehyd oder Keton	Produkt 10	Ausb. [%]	
			roh ^{a)}	rein ^{b)}
a	Butanal	a $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CH(OH)-CH}_2\text{N(NO)CH}_3$	80	65
a	Aceton	b $(\text{CH}_3)_2\text{C(OH)-CH}_2\text{N(NO)CH}_3$	70	60
a	Cyclohexanon	c 	95	75
a	2-Cyclohexen-1-on	d 	85	75
a	<i>dl</i> -Campher	e 	70 ^{c)}	55
a	<i>l</i> -Fenchon	f 	80 ^{d)}	71
a	16 α ,17 α -Epoxy-3 β -hydroxy-5-pregnen-20-on	g 	80 ^{e)}	

Tab. 2 (Fortsetzung)

a	Benzaldehyd	h	$C_6H_5CH(OH)-CH_2N(NO)CH_3$	100	85
a	Benzophenon	i	$(C_6H_5)_2C(OH)-CH_2N(NO)CH_3$	75	71
b	Acetaldehyd	j	$CH_3CH(OH)-CH_2N(NO)C_2H_5$	90	76
c	Acetaldehyd	k	$CH_3CH(OH)-CH_2N(NO)CH(CH_3)_2$	90	77
c	Benzophenon	l	$(C_6H_5)_2C(OH)-CH_2N(NO)CH(CH_3)_2$	80	70
d	Benzophenon	m	$(C_6H_5)_2C(OH)-CH_2N(NO)c-C_6H_{11}$	95	93
e	Acetaldehyd	n	$CH_3CH(OH)-CH_2N(NO)C(CH_3)_3$	95	90
e	Diphenylacetaldehyd	o	$(C_6H_5)_2CCH(OH)-CH_2N(NO)C(CH_3)_3$	85	80
e	Aceton	p	$(CH_3)_2C(OH)-CH_2N(NO)C(CH_3)_3$	90	80
e	3,4-Methylen-dioxybenzaldehyd	q	 $CH(OH)-CH_2N(NO)C(CH_3)_3$	95	83
f	Acetaldehyd	r	$CH_3CH(OH)-CH_2N(NO)CH_2C_6H_5$	60 ^{e1}	
g	Acetaldehyd	s	$CH_3CH(OH)-CH_2N(NO)C_6H_5$	60	45

^{a)} Aus Gewicht und NMR-Spektrum des Rohproduktes berechnet; Verunreinigungen siehe Fußnote ^{a)} in Tab. 1.

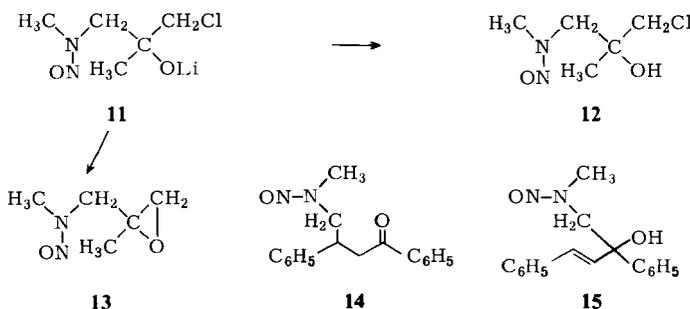
^{b)} Nach einmaliger Mikro-Kurzwegdestillation oder nach Umkristallisation.

^{c)} Es wurde nur ein Diastereomeres isoliert, vermutlich das in der Formel angegebene des *endo*-Angriffs.

^{d)} Es wurde nur ein Diastereomeres isoliert, eine Entscheidung, ob *exo*- oder *endo*-Produkt vorliegt, ist vielleicht mit NMR-Verschiebungsreagentien möglich [siehe R. A. Perry und Y. L. Chow, Can. J. Chem. **52**, 315 (1974), und T. P. Forrest, D. L. Hooper und S. Ray, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 4286 (1974)].

^{e)} Isomergemisch, siehe exp. Teil.

Die Carbonylphilie dokumentiert sich auch bei der Umsetzung mit α -Halogenketonen. **7a** addierte sich an die Carbonylgruppe von Chloraceton zum Primäraddukt **11** ohne konkurrierende Alkylierung unter Substitution des Chlors. Je nachdem, ob man bei der Umsetzungstemperatur von $-80^\circ C$ oder nach Aufwärmen auf $-20^\circ C$ hydrolysierte, isolierte man aus **11** das Chlorhydrin **12** oder das Epoxid **13**.

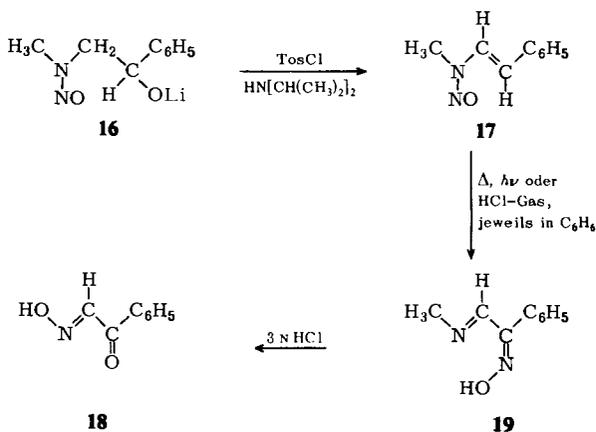


Mit α,β -ungesättigten Ketonen scheint die 1,2-Addition gegenüber der 1,4-Addition zu überwiegen: Wir konnten neben dem in Tab. 2 aufgeführten Addukt **10d** an Cyclohexanon

kein Michael-Addukt nachweisen. Lediglich bei Umsetzung mit Benzylidenacetophenon beobachteten wir konjugierte Addition als Hauptreaktionsweg¹³⁾: das Keton **14** und der Allylkohol **15** bildeten sich im Verhältnis 55:45.

Am Beispiel der Umsetzung von Dimethylnitrosamin mit Benzaldehyd (Primäraddukt **16**) konnten wir zeigen, daß die Reaktion von (Lithiomethyl)nitrosaminen mit Carbonylverbindungen zur Darstellung der bisher kaum untersuchten Ennitrosamine¹⁴⁾ geeignet ist: Gab man zur Lösung von **16**, die ja von der Metallierung her auch eine äquivalente Menge Diisopropylamin enthielt, Tosylchlorid, so bildete sich beim Aufwärmen das Enaminderivat **17** in quantitativer Ausbeute, welches sehr leicht unter den verschiedensten Bedingungen durch 1,3-Wanderung der Nitrosogruppe¹⁵⁾ in das Iminooxim **19** übergeht. Dessen Struktur ist mit den spektroskopischen Daten und hydrolytischer Umwandlung in das bekannte Phenylglyoxalaldoxim **18** vereinbar.

Der Zugang zu den Aminoäthanolderivaten **10** nach unserem Verfahren ist gleichzeitig eine einfache Darstellungsmethode der zugrundeliegenden Aminoäthanoole selbst (siehe Entnitrosierung, Abschnitt E), die von großer pharmakologischer Bedeutung sind⁵⁾.



D) Acylierungen der metallierten Methylnitrosamine 7

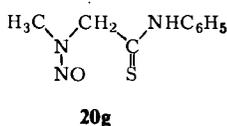
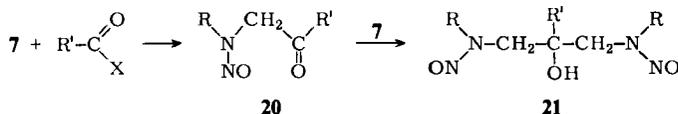
Die Acylierung von **7** mit Carbonsäurederivaten sollte zu den α -Nitrosamino-carbonylverbindungen **20** führen. Bei Umsetzung mit Acetyl- und Benzoylchlorid bzw. Benzoesäure-methylester trat als konkurrierende Folgereaktion Addition von **7** an die Carbonyl-

¹³⁾ An Nitroolefine addieren sich metallierte Nitrosamine in guten Ausbeuten zu den Michael-Addukten: V. Ehrig, Dissertation, Univ. Gießen 1974; W. Langer, Diplomarbeit, Univ. Gießen 1974. Hierüber wird getrennt berichtet werden.

¹⁴⁾ Bisher bekannte Vertreter siehe: ^{14a)} W. R. Workman, Dissertation Abstr. **15**, 1733 (1955). – ^{14b)} N. N. Ogimachi und H. Kruse, J. Org. Chem. **26**, 1642 (1961). – ^{14c)} R. Preussmann, Chem. Ber. **95**, 1571 (1962). – ^{14d)} Minnesota Mining and Manufg. Co. (Erf. W. R. Workman), US-Pat. 3074869 (22. Jan. 1963) [C. A. **59**, 1219b (1963)]. – ^{14e)} R. Preussmann, Dissertation, Univ. Freiburg i. Br. 1966.

¹⁵⁾ Vergleiche: K. Eiter, K.-F. Hebenbrock und H.-J. Kabbe, Liebigs Ann. Chem. **765**, 55 (1972); E. Bamberger und W. Pempel, Ber. Deut. Chem. Ges. **36**, 57, 347, 359 (1903); M. Busch und W. Wolbring, J. Prakt. Chem. **71**, 366 (1905); M. Busch und H. Kunder, Ber. Deut. Chem. Ges. **49**, 317 (1916); M. Busch und S. Schäffner, ebenda **56**, 1612 (1923).

gruppe von **20** auf, weshalb wir die Bisaddukte **21** in einigen Fällen sogar als Hauptprodukte isolierten. Die Acylderivate **20** ließen sich dagegen aus (Lithiomethyl)nitrosaminen **7** in teilweise sehr guten Ausbeuten herstellen, wenn man überschüssiges Säurederivat einsetzte oder zum Acylieren Chlorameisensäureester, Dimethylcarbonat, Kohlendioxid, Phenylisocyanat oder Phenylisothiocyanat verwendete.



20, 21	R	R'
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	C ₆ H ₅
c	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅
d	(CH ₃) ₃ C	CH ₃ O
e	(CH ₃) ₃ C	OH
f	CH ₃	C ₆ H ₅ NH

Enolisierbare Carbonamide und Nitrile¹⁶⁾ sind als Acylierungsmittel nicht geeignet.

Die Carboxylierung von (Lithiomethyl)nitrosaminen mit Kohlendioxid und anschließende Entnitrosierung (siehe Abschnitt E) stellt eine neue Methode zur Synthese von *N*-substituierten Aminosäuren dar.

E) Entnitrosierungen **3** → **5** und „Eintopfsubstitution“ **4** → **5**

Für die Entnitrosierung von Nitrosaminen zu sekundären Aminen steht ein ganzes Repertoire von Methoden zur Verfügung^{5, 6)}, teilweise schon im letzten Jahrhundert gefunden¹⁷⁾. Dieser Schritt **3** → **5** von Schema 1 ist deshalb besonders wichtig, weil Nitrosamine zu den *gefährlichsten chemischen Carcinogenen*^{18–20)} zählen und erst nach vollständiger Abspaltung der Nitrosogruppe die gewünschten Amine ohne besondere Vorichtsmaßnahmen gehandhabt werden dürfen (s. exp. Teil). Nach unseren Erfahrungen bewährte sich vor allem die Abspaltung mit Chlorwasserstoff-Gas in Benzol²¹⁾, Bromwasserstoff in Eisessig²²⁾ und Raney-Nickel²³⁾ in THF. Tab. 3 enthält einige typische Beispiele für die Entnitrosierung von – über (Lithiomethyl)nitrosamine **7** dargestellten – Produkten. Die Entnitrosierungen können ohne Isolierung der substituierten Nitrosamine durchgeführt werden.

¹⁶⁾ D. Seebach und D. Enders, *Angew. Chem.* **84**, 1187 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 1102 (1972).

¹⁷⁾ A. Geuther, *Liebigs Ann. Chem.* **128**, 151 (1863).

¹⁸⁾ H. Druckrey, R. Preussmann, S. Ivankovic und D. Schmähl, *Z. Krebsforsch.* **69**, 103 (1967).

¹⁹⁾ P. N. Magee und J. M. Barnes, *Advan. Cancer Res.* **10**, 163 (1967).

²⁰⁾ Übersichtsartikel über Bildung, Vorkommen, Analytik und biologische Aktivität von Nitrosaminen: N. P. Sen, *Toxic Constituents of Animal Foodstuffs*, Academic Press, London, New York 1974.

²¹⁾ F. W. G. Stewart, *Aust. J. Chem.* **22**, 2451 (1969); P. Quitt, R. O. Studer und K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* **47**, 166 (1964).

²²⁾ R. Preussmann und G. Eisenbrand, *Arzneim.-Forschung* **20**, 1513 (1970).

²³⁾ E. Lorz und R. Baltzly, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 93 (1951); M. Harfenist und E. Magnieu, ebenda **79**, 2215 (1957).

Tab. 3. Entnitrosierung am Beispiel einiger über (Lithiomethyl)nitrosamine 7 erhaltener *N*-Nitrosoverbindungen

22	sek.-Amine RNHCH ₂ E		Durch Ent- nitrosierung von	Ausb. (%) ^{a)}
	R	E		
a	CH ₃	H ₂ C=CH-CH ₂	9c	50
b	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅ CH ₂	9e ^{b)}	90
c	(CH ₃) ₂ CH	(C ₆ H ₅) ₂ C	101 ^{c)}	100
d	(CH ₃) ₃ C	(C ₆ H ₅) ₂ CHCH OH	10o	100
e	(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₂ C OH	10p	27 ^{d)}
f	(CH ₃) ₃ C	CO ₂ H	20e	100

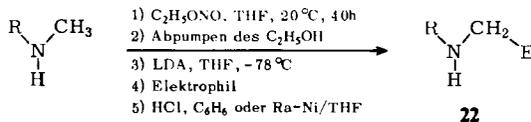
a) Meist durch Auswiegen der Amine **22** in Form ihrer gereinigten Hydrochloride bestimmt.

b) Die Gesamtausbeute der Eintopfreaktion Isopropylamin → **22b** betrug 80%.

c) Gesamtausbeute der Eintopfreaktion 75%.

d) Abspaltung der Nitrosogruppe durch Erwärmen mit Tosylchlorid [vgl. K. Eiter, K.-F. Hebenbrock und H.-J. Kabbe, Liebigs Ann. Chem. **765**, 55, 78 (1962)].

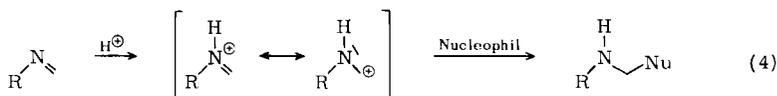
Wir suchten darüber hinaus ein Verfahren, nach dem sich auch das Hantieren mit den einzusetzenden Nitrosaminen vermeiden läßt. Hierzu verwendeten wir die Nitrosierung von sekundären Aminen mit Alkylnitriten⁶⁾. Wir stellten fest, daß aus *N*-Methylisopropylamin und überschüssigem Äthylnitrit (ca. 6 M in THF) nach 40 Stunden bei Raumtemperatur quantitativ das Isopropyl-methyl-nitrosamin (**6c**) entstand. Gebildetes Äthanol, überschüssiges Äthylnitrit und THF ließen sich bei 10°C/10 Torr vollständig entfernen. Man konnte nun im selben Kolben die THF-Lösung für die Metallierung und Umsetzung mit Elektrophilen ansetzen und, wie oben erwähnt, wiederum im selben Reaktionsgefäß entnitrosieren. Auf diese Weise stellten wir z. B. die beiden substituierten Amine **22b** und **c** der Tab. 3 her.



F) Diskussion der Ergebnisse

Die hier beschriebenen Versuche beweisen, daß die in Gleichung (2) formulierte elektrophile Substitution in α -Stellung zum Stickstoff sekundärer Amine über metallierte Nitrosamine⁷⁾ möglich ist. Damit darf man (α -Lithioalkyl)nitrosamine als maskierte α -sek.-Aminocarbanionen oder *nucleophile* sek.-Aminoalkylierungsmittel auffassen. Die Reaktion kommt somit einer *Umpolung*²⁴⁾ der normalen Reaktivität von sekundären Aminen gleich⁵⁾, denn α -Aminocarbenium-Ionen/Imonium-Ionen sind nach Gleichung (4) als Zwischenprodukte vieler klassischer Reaktionen wie z. B. der *Mannich*- und *Pictet-Spengler*-Reaktion dem Synthetiker vertraute *elektrophile* α -sek.-Aminoalkylierungsmittel. Die Umpolung wird besonders deutlich, wenn man die Gleichungen (2) und (4) einander gegenüberstellt:

²⁴⁾ D. Seebach und M. Kolb, Chem. Ind. (London) **1974**, 3171.



Wir werden in einer noch folgenden Veröffentlichung zeigen, daß auch Methylen- und Methinwasserstoffe neben dem Stickstoff von Nitrosaminen mit Stickstoffbasen abstrahierbar sind, daß also die neue Methode nicht auf Methylnitrosamine beschränkt ist. Bereits bekannte „Tricks“ zur Umpolung der Reaktivität primärer und tertiärer Amine haben wir in einem Übersichtsartikel ausführlich zusammengestellt⁵⁾.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie*, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen, und der *Firma Schunk und Ebe*, Gießen, für finanzielle Unterstützung. Den Herren *A. K. Beck*, *R. Pieter* und Dipl.-Chem. *B. Renger* danken wir für die Durchführung einiger hier beschriebener Versuche. Frau *E. Sauerwein*, Frau *B. Reinschagen*, Herrn *W. Kreiling*, Herrn *A. Schöнке* (Gießen) und Herrn *U. Tanger* (Karlsruhe) danken wir für die Aufnahme von Spektren und die Durchführung von Elementaranalysen und osmometrischen Mol.-Massebestimmungen. Für die Gewährung eines Stipendiums ist D. Enders der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparat der Firma Büchi mit 50°C-Bereichs-Anschützthermometern (1/5°C-Eichung); alle Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte sind unkorrigiert. – Siedepunkte: Ölbadtemperaturen bei Mikro-Kurzwegdestillation. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 225 Infrarot-Gitterspektrophotometer. – NMR-Spektren: Varian A 60 und T 60 oder Jeol-Minimar 100-Spektrometer (TMS innerer Standard). – UV-Spektrum: Leitz-Unicam SP-800 Ultraviolett-Spektralphotometer. – Massenspektren: Varian MAT CH 5-Massenspektrometer (70 eV). – Drehwert: Perkin-Elmer Spektropolarimeter P 23. – Belichtung: Hanovia Hg-Mitteldrucklampe.

Das als Lösungsmittel verwendete THF wurde zunächst über KOH mehrere h unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und dann über LiAlH₄ unter Inertgas über eine Kolonne mit Dephlegmator in eine Vorlage destilliert, aus der es jeweils mit Spritzen entnommen wurde. HMPTA (Firma Brenntag) wurde durch Destillation über CaH₂ unter Schutzgas getrocknet und über Molekularsieb 3 Å Perlform (Merck) in einer verschlossenen Flasche aufbewahrt. Die Metallierungsmittel n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) und Phenyllithium (in Äther/Benzol) wurden von der Metallgesellschaft Frankfurt, tert-Butyllithium (in n-Hexan) von der Firma Foote und Methyllithium (in Äther) von der LITHCOA bezogen. Der Gehalt wurde vor Gebrauch acidimetrisch bestimmt. Cyclohexylmethyl-, Diisopropyl- und Cyclohexylisopropylamin wurden freundlicherweise von der BASF AG, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt. Alle Amine wurden vor Gebrauch über KOH destilliert. N-Methyl-tert-butylamin wurde nach Heath und Mattocks²⁵⁾ durch Formylieren von tert-Butylamin und anschließende Reduktion mit LiAlH₄ hergestellt.

Als Reaktionsgefäße dienten Einhalsrundkolben mit seitlichem Ansatz, die mehrere h bei 150°C getrocknet wurden. Nach Abkühlen im Exsiccator über Blaugel wurde der Kolben mit einem Magnetührstab und Dreiweghahn versehen und der seitliche Ansatz mit einer Serumkappe ver-

²⁵⁾ D. F. Heath und H. J. Mattocks, J. Chem. Soc. 1961, 4226.

geschlossen, die sich öfters mit Injektionsnadeln durchstoßen ließ. Durch mehrmaliges Evakuieren und Belüften mit Argon wurde der Kolben mit Inertgas gefüllt. Während der gesamten Reaktionszeit wurde der Inhalt mit Hilfe eines „Quecksilber-Überdruckventils“ unter 100 Torr Argonüberdruck gehalten. Durch die Serumkappe konnten Flüssigkeiten, Lösungen und Lösungsmittel eingespritzt und auch Proben entnommen werden. Die Reaktionsgemische wurden magnetisch gerührt.

1) *Darstellung der Ausgangsnitrosamine 6 (allgemeine Nitrosierungsvorschrift)*: 1 Äquiv. des zu nitrosierenden sek. Amins wird unter Kühlen bis zur gerade sauren Reaktion mit 6 N HCl versetzt, dann wird soviel Eisessig zugegeben, daß bei anschließendem langsamem Versetzen mit 1.1 Äquiv. einer konzentrierten NaNO₂-Lösung die Mischung immer sauer bleibt. Es wird ca. 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann mit NaCl ausgesalzen. Hierbei scheiden sich die Nitrosamine meist als gelbe Öle ab. Man dekantiert und extrahiert die wäbr. Phase mehrmals mit Äther oder Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Entfernung noch vorhandener Säure mit gesätt. KHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die zurückbleibenden Öle oder Kristalle werden durch Destillation bzw. Umkristallisation gereinigt. Die Ausbeuten liegen in der Regel bei 80%. Auf diese Weise stellten wir *N*-Methyl-*N*-nitrosoisopropylamin (**6c**), Sdp. 65°C/15 Torr, *N*-Methyl-*N*-nitrosocyclohexylamin (**6d**), Sdp. 120°C/12 Torr (Lit.¹⁸⁾ 128–130°C/16 Torr), *N*-Methyl-*N*-nitroso-*tert*-butylamin (**6e**), Schmp. 22°C (Lit.²⁵) 22–23°C), *N*-Methyl-*N*-nitrosobenzylamin (**6f**), Sdp. 80°C/0.3 Torr (Lit.¹⁸) 138°C/12 Torr) und *N*-Methyl-*N*-nitrosoanilin (**6g**), Sdp. 67°C/0.1 Torr (Lit.²⁶) 81–82°C/14 Torr) her. *N*-Nitrosodimethylamin (**6a**) wurde von der Firma Schuchardt (München) bezogen. *N*-Methyl-*N*-nitrosoäthylamin (**6b**) erhielten wir durch Metallieren von **6a** und Umsetzung mit Methyljodid (s. **9a**).

2) *Vorsichtsmaßnahmen beim Arbeiten mit Nitrosaminen*: Alle Arbeiten mit Nitrosaminen wurden in einem speziell reservierten, voll ausgerüsteten, mit verstärkten Ventilatoren versehenen Abzug durchgeführt. Alle Manipulationen, bei denen die Gefahr der Berührung mit Nitrosaminen bestand, wurden mit Einweghandschuhen ausgeführt. Zur Reinigung der benutzten Geräte wurde ein HBr/Eisessig-Bad verwendet, das sich ebenfalls im Abzug befand.

3) *Umsetzung von N-Nitrosodimethylamin (6a) mit verschiedenen Metallierungsmitteln*

a) *Reaktion mit n-Butyllithium*: Zu 0.74 ml (10 mmol) **6a** in 30 ml THF wurden in einem Metallierungskolben (s. oben) bei –78°C 6.3 ml (10 mmol) einer 1.58 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan getropft; die Lösung wurde hierbei sattgelb. Nach 1 h wurde bei der gleichen Temp. mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 4 ml THF versetzt, 2.5 h gerührt und 12 h bei –20°C aufbewahrt. Nach Eingießen in Wasser wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisierte teilweise. Das Benzophenonaddukt **10i** wurde durch Waschen mit Pentan und Umkristallisation aus CHCl₃/Pentan rein erhalten; Ausb. 1.15 g (45%). Die Pentanlösung enthielt, neben unumgesetztem Benzophenon und einer unbekanntem Verbindung, Butyraldoxim, was durch unabhängige Synthese aus Butanal und Hydroxylammoniumsulfat und Vergleich der NMR-Spektren bewiesen wurde.

b) *Reaktion mit Phenyllithium*: Eine Lösung von 0.81 ml (11 mmol) **6a** in 30 ml THF wurde bei –78°C mit 6.22 ml (11.5 mmol) einer 1.85 M Lösung von Phenyllithium in Äther/Benzol versetzt. Nach 15 min gab man 1 ml (10 mmol) Benzaldehyd zu. Nach 3.5 h bei –78°C wurde mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig, gelöst in 5 ml THF, neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.75 g) enthielt laut Integration des NMR-Spektrums 80% Benzaldehydaddukt **10h** (s. u. und Tab. 4). Beim Behandeln des Rohprodukts mit kaltem Methanol blieben Kristalle zurück, die aus CHCl₃/Pentan umkristallisiert wurden: perlmuttartig glänzende Blättchen des 1,4-Dimethyl-2,5-diphenylhexahydro-s-tetrazins, Schmp. 148.5°C (Lit.^{9a, b}) 151–151.5°C, Ligroin); Ausb. 20% (bez. auf **6a**).

²⁶) W. W. Hartmann und L. J. Roll, Org. Syn., Coll. Vol. II, 460 (1961).

c) *Reaktion mit tert-Butyllithium*: 0.81 ml (11 mmol) **6a** in 20 ml THF wurden bei -78°C mit 9 ml (11.5 mmol) einer 1.28 M Lösung von *tert*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Nach 15 min wurde 1 ml (10 mmol) Benzaldehyd zugegeben und nach 3.5 h mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.61 g) bestand laut NMR-Spektrum aus **10h** (10%), 2,5-Di-*tert*-butyl-1,4-dimethylhexahydro-*s*-tetrazin (45%, bez. auf **6a**, vgl. Lit.^{9b}), **6a** und Benzaldehyd.

d) *Reaktion mit Methyllithium*: 0.81 ml (11 mmol) **6a** in 20 ml THF wurden bei -78°C mit 6.4 ml (11.5 mmol) einer 1.79 M Lösung von Methyllithium in Äther versetzt. Nach 15 min wurde 1 ml (10 mmol) Benzaldehyd zugegeben und nach 2.5 h wie üblich neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt bestand laut NMR-Spektrum aus **10h** (60%), **6a**, Benzaldehyd und nicht weiter untersuchten Nebenprodukten (vgl. Lit.^{9c}).

4) *Allgemeine Vorschriften für die Herstellung von Lösungen der (Lithiomethyl)nitrosamine 7 und für die Aufarbeitung nach der Umsetzung mit Elektrophilen* (s. Tab. 4)

a) *Darstellung von Lithium-diisopropylamid (LDA)*: In einen, wie oben beschrieben, vorbereiteten Rundkolben gibt man mit Hilfe von Spritzen durch die Serumkappe Diisopropylamin und THF (25 ml je 10 mmol Amin). Nach Abkühlen mit Methanol/Trockeneis auf -78°C (flaches Dewargefäß der Firma Isotherm, Karlsruhe) läßt man unter Magnetrühren die äquivalente Menge einer 1.58 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zutropfen, entfernt danach das Bad und rührt weiter, bis der Eisbeschlag am Kolbenäußeren taut. Anschließend wird wieder auf -78°C abgekühlt.

Lithium-*N*-isopropylcyclohexylamid wird analog hergestellt.

b) *Darstellung von Lösungen der (Lithiomethyl)nitrosamine 7*: Zu der oben beschriebenen LDA-Lösung gibt man unter starkem Rühren mittels Spritze tropfenweise innerhalb von 2–5 min die äquivalente Menge des entsprechenden Nitrosamins (Feststoffe in wenig THF gelöst); hierbei entsteht meist sofort oder nach kurzer Zeit eine orangegelbe bis braungelbe, in einigen Fällen durch einen Niederschlag getrübe Lösung. Das Elektrophil wird 10 min nach beendeter Nitrosaminzugabe pur oder in THF-Lösung (bei Feststoffen) zugetropft.

c) *Neutralisation und Aufarbeitung*: Nach Beendigung der Reaktion mit Elektrophilen (siehe Einzelbeschreibung) wird mit Eisessig in THF (ca. 5 ml je 10 mmol) durch Einspritzen durch die Serumkappe bei -78 oder -20°C unter starkem Rühren neutralisiert. Man läßt auf Raumtemp. kommen und gießt in einen Scheidetrichter, der gesättigte NaCl-Lösung und Methylenchlorid (je 50 ml bei 10-mmol-Ansätzen) enthält. Nach Schütteln und Trennen der Schichten wird die wäbr. Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Rohprodukte als gelbe bis braune Öle zurückbleiben, die gelegentlich auskristallisieren. In Einzelfällen notwendige Abweichungen von diesen allgemeinen Verfahren siehe Einzelbeschreibungen.

5) *Alkylierung von (Lithiomethyl)nitrosaminen 7 zu den Produkten 9*

N-Methyl-*N*-nitrosoäthylamin (**9a**): 2.22 ml (30 mmol) **6a** wurden metalliert und mit 1.87 ml (30 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach 3.5 h bei -78°C wurde bei dieser Temp. mit 1.8 ml Eisessig (32 mmol) in THF neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt enthielt Diisopropylammonium-jodid, von dem das Nitrosamin durch Aufnehmen in Äther abgetrennt wurde. Mikrodestillation lieferte ein gelbes Öl. Ausb. 1.60 g (60%); Sdp. $80^{\circ}\text{C}/30$ Torr (Lit.¹⁸) $70^{\circ}\text{C}/35$ Torr.

N-Methyl-*N*-nitrosopentylamin (**9b**): 10 mmol **7a** wurden mit 1.14 ml (10 mmol) *n*-Butyljodid umgesetzt. Nach 2 h bei -78°C wurde in gesätt. NaCl-Lösung gegossen, aufgearbeitet und destilliert; gelbes Öl. Ausb. 0.85 g (65%); Sdp. $100^{\circ}\text{C}/10$ Torr (Lit.¹⁸) $96-98^{\circ}\text{C}/13$ Torr.

Tab. 4. Elementaranalysen, NMR- und IR-spektroskopische Daten der Verbindungen 9, 10, 12–15, 17, 19, 20–22
 (Ausbeuten und Schmelz- bzw. Siedepunkte s. Tab. 1–3 und exp. Teil)

Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N		
9c als 22a charakterisiert				(b) 2.20 (q, CH ₂ -Z); 2.45 (q, CH ₃ -E); 2.95 (s, NCH ₃ -E); 3.55 (t, NCH ₂ -Z); 3.75 (s, NCH ₃ -Z); 4.15 (t, NCH ₂ -E); 4.9–5.1 (m, CH ₂ =); 5.4–5.9 (m, Allyl-CH)	(Film) 3080 (olefin. CH), 2980, 2940, 2870; 1640 (olefin. C=C); 1470–1430 (NO), 1340 (CN); 1310, 1285, 1200, 1170, 1095; 1040 (NN), 995, 920, 840, 780, 730, 665 cm ⁻¹
9d s. Lit. ^{14e)}			(a) 2.72 (t, CH ₂ -Z); 2.87 (s, NCH ₃ -E); 2.95 (t, CH ₂ -E); 3.43 (s, NCH ₃ -Z); 3.70 (t, NCH ₂ -Z); 4.25 (t, NCH ₂ -E); 7.17 (m, C ₆ H ₅)	(Film) 3080–3010, 2930, 2860, 1600, 1580, 1495, 1470–1420 (NO), 1330 (CN), 1275, 1140, 1075; 1040 (NN), 750, 715, 695, 570, 500	
9e als 22b charakterisiert			(a) 1.10 (d, CH ₃ -E); 1.35 (d, CH ₃ -Z); 2.8 u. 3.65 (AA'XX'-System, CH ₂ -E); 3.1 u. 4.15 (AA'XX'-System, CH ₂ -Z); 4.48 (Sept., CH-E); 5.0 (Sept., CH-Z); 7.25 (m, C ₆ H ₅)		
9f C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O (206.3)	Ber. 69.87 Gef. 70.12	8.80 8.86	13.58 13.87	(b) 1.50 (s, tBu); 2.65 u. 3.55 (AA'XX'-System, CH ₂); 7.16 (m, C ₆ H ₅)	(Film) 3080, 3060, 3020, 2970, 2930, 2870, 1600, 1580, 1490, 1465; 1450 (NO), 1440, 1365, 1325, 1275, 1155; 1025, 980, 810, 750, 695, 520
9g C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (160.2)	Ber. 52.48 Gef. 52.31	10.07 9.99	17.49 17.45	(b) 1.54 (s, tBu); 3.25 (s, OCH ₃); 3.28 u. 3.60 (AA'BB'-System, CH ₂)	(Film) 2980–2820, 1440 (NO), 1395, 1370, 1320, 1285, 1225, 1200, 1155, 1115, 1015, 970, 930, 875, 815, 770, 598
10a C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (145.2)	Ber. 19.18 Gef. 18.90			(a) 1.0 (m, CH ₃); 1.5 (m, [CH ₂] ₂); 3.2 (s, NCH ₃ -E); 3.6 (br. s, OH); 3.9 (s, NCH ₃ -Z); 3.3–4.3 (kompl. Bereich, NCH ₂ CH)	(Film) 3400 (OH), 2960, 2930, 2870, 1445 (NO), 1330 (CN), 1280, 1180, 1130, 1075; 1045 (NN), 850, 725

Tab. 4. (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl ₃ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
10 b	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ (132.2)	Ber. 45.43 9.16 21.20 Gef. 45.59 9.19 21.26	(a) 1.15 [s, (CH ₃) ₂ -Z]; 1.26 [s, (CH ₃) ₂ -E]; 2.6 (br. s, OH); 3.2 (s, NCH ₃ -E); 3.67 (s, NCH ₂ -Z); 3.89 (s, NCH ₃ -Z); 4.1 (s, NCH ₂ -E) (b) 1.5 (br. m, C ₆ H ₁₀); 2.85 (br. s, OH); 3.14 (s, CH ₃ -E); 3.62 (s, CH ₂ -Z); 3.87 (s, CH ₃ -Z); 4.1 (s, CH ₂ -E)	(Film) 3400 (OH), 2970, 2930, 1445 (NO), 1330 (CN), 1275, 1225, 1130; 1040 (NN), 975, 910, 845, 765, 740, 680, 540
10 c	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ (172.2)	Ber. 66.22 8.75 16.27 Gef. 66.33 8.75 16.46	(a) 1.8 (m, 5- u. 6-H ₂ im 6-Ring); 2.15 (m, 4-H ₂ im 6-Ring); 2.9 (s, OH); 3.25 (s, CH ₃ -E); 3.75 (AB-System, CH ₂ -Z); 3.93 (s, CH ₃ -Z); 4.2 (AB-System, CH ₂ -E); 5.3–6.0 (kompl. Bereich, olef. H)	(Film) 3420 (OH), 2930, 2850, 1445 (NO), 1325 (CN), 1270, 1195, 1145, 1075; 1035 (NN), 990, 730
10 d	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ (170.2)	Ber. 56.45 8.29 16.46 Gef. 56.40 8.13 16.36	(a) 0.9–2.2 (kompl. Bereich, Campher-H u. OH); 3.15 (s, NCH ₃ -E); 3.90 (s, NCH ₃ -Z); 4.22 (AB-System, NCH ₂ -E); 3.25 u. 4.35 (2d, NCH ₂ -Z)	(Film) 3400 (OH), 3020 (olef. CH), 2935, 1645 (C=C), 1445 (NO), 1325 (CN), 1270, 1155, 1090, 1070; 1035 (NN), 995, 750, 725
10 e	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (226.3)	Ber. 63.68 9.80 12.38 Gef. 63.87 9.65 12.46	(a) 0.95 (s, 3-CH ₃); 1.10 (s, 1-CH ₃); 0.95–2.2 (kompl. Bereich, 5-, 6-, 7-H ₂ u. 4-H, OH); 3.05–3.15 (s, NCH ₃ -E/Z); 3.90 (s, NCH ₂ -E/Z); 4.14 (AB-System, NCH ₂ -E/Z)	(KJ) 3280 (OH), 2990–2870, 1460 (NO), 1410, 1330, 1200, 1190, 1140, 1120, 1085, 1065, 1050, 740, 710, 630
10 f	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (226.3)	Ber. 63.68 9.80 12.38 Gef. 64.45 9.93 12.47	(a) 0.95 (s, 3-CH ₃); 1.10 (s, 1-CH ₃); 0.95–2.2 (kompl. Bereich, 5-, 6-, 7-H ₂ u. 4-H, OH); 3.05–3.15 (s, NCH ₃ -E/Z); 3.90 (s, NCH ₂ -E/Z); 4.14 (AB-System, NCH ₂ -E/Z)	(Film) 3480 (OH), 2950, 2870, 1440 (NO), 1335, 1215–1180, 1070, 735, 705, 675

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse		NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)	
		C	H	N		
10g	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄ (404.5)	Ber. 68.28 Gef. 68.61	8.97 9.07	6.93 7.06	(a) 0.9 – 2.3 (kompl. Bereich, Steroid-H); 3.15 u. 3.85 – 3.90 (jew. 2 überlapp. s, NCH ₂ -E u. -Z der beiden Diast.); 3.25 bis 4.8 (kompl. Bereich, NCH ₂ -E/Z der beiden Diast., OH, 3-H); 5.3 (m, 6-H)	(KJ) 3440 (OH), 3030 (=CH), 2930, 2855, 1470 – 1430, 1380, 1330, 1270, 1220, 1105, 1055, 1020, 950, 890, 810, 750, 670, 580
10h	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ (180.2)	Ber. Gef.	15.55 15.29		(a) 3.1 (s, CH ₃ -E); 3.73 (s, CH ₃ -Z); 3.62 u. 4.0 (jeweils dd, CH ₂ -Z); 4.3 (d, CH ₂ -E); 4.32 (br. s, OH); 4.96 (dd, CH-Z); 5.1 (t, CH-E); 7.47 (m, C ₆ H ₅)	(Film) 3400 (OH), 3060 – 3020, 2940, 1600, 1580, 1490; 1450 (NO), 1330 (CN), 1270, 1170, 1085; 1060 (NN), 760, 720, 700
10i	C ₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ (256.3)	Ber. Gef.	6.29 6.15	10.53 11.03	(a) 2.84 (s, CH ₃ -E); 3.1 (br. s, OH); 3.36 (s, CH ₃ -Z); 4.56 (s, CH ₂ -Z); 4.94 (s, CH ₂ -E); 7.45 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3380 (OH); 3060, 2930, 1600, 1580, 1490; 1450 – 1415 (NO), 1320 (CN), 1210, 1165; 1060, 1040 (NN), 1015, 875, 755, 695, 640, 600
10j	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ (132.2)	Ber. Gef.	45.44 45.80	9.15 8.98	(b) 0.95 – 1.6 (kompl. Bereich, CH ₃ -E/Z); 2.8 – 4.6 (kompl. Bereich, CH ₂ , Methin-H E/Z u. OH)	(Film) 3400 (OH), 2970, 2935, 2870, 1450 (NO), 1375, 1340 (CN), 1300, 1230, 1180, 1125; 1060 (NN), 940, 910, 810
10k	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (146.2)	Ber. Gef.	49.30 49.42	9.65 9.68 19.17 19.02	(a) 1.0 – 1.7 (4 überlapp. d, CH ₃ -E/Z); 3.38 (br. s, OH); 3.4 bis 4.3 (ABX-System, CH ₂ CH-E/Z); 4.67 (sept., CH-E); 5.10 (sept., CH-Z)	(Film) 3400 (OH), 2970, 2930, 2870, 1460, 1440 (NO), 1370 – 1350 (CN), 1255, 1225, 1180, 1150, 1125; 1070 (NN), 940, 910, 825
10l	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ (284.3)	Ber. Gef.	71.80 71.83	7.09 6.99 9.85 9.78	(a) 1.0 (d, CH ₃ -Z); 1.20 (d, CH ₃ -E); 3.45 (sept., CH-E); 4.50 (s, OH und CH ₂ -E); 4.60 (s, CH ₂ -Z); 7.35 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3430 (OH), 3080, 3055, 3020, 2980, 2940, 2870, 1595, 1492, 1465, 1450 (NO), 1390, 1340, 1320, 1220, 1200, 1160, 1130, 1080, 1060, 1030, 1015, 780, 750, 720, 660, 605, 550

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
10m	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (324.4)	Ber. 74.04 7.46 8.64 Gef. 74.24 7.53 8.59	(a) 1.0 u. 1.65 (m, C ₆ H ₁₀); 2.93 (m, CH); 4.4–4.5 (br. s, OH); 4.52 (s, CH ₂ -E); 5.0 (s, CH ₂ -Z); 7.3 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3490 (OH), 3080, 3050, 3020, 2930, 2850, 1595, 1490, 1445 (NO), 1390, 1370, 1330, 1300, 1270, 1250, 1190, 1150, 1130, 1110, 1060, 1030, 1010, 950, 920, 905, 895, 770, 745, 735, 715, 700, 655, 605
10n	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (160.2)	Ber. 52.47 10.07 17.49 Gef. 52.36 9.94 17.29	(a) 1.16 (d, CH ₃); 1.53 (s, tBu); 3.4–3.5 (br. s, OH); 3.5–4.0 (ABX-System, CH ₂ u. CH)	(Film) 3420 (OH), 2975, 2930, 2870, 1465, 1430, 1390, 1370, 1270, 1225, 1160, 1140, 1120, 1085; 1040 (NN), 935, 908, 830, 800
10o	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ (312.4)	Ber. 73.05 7.74 8.97 Gef. 72.89 7.68 8.88	(a) 1.45 (s, tBu); 2.65 (br. s, OH); 3.60 (d, NCH ₂); 3.95 (d, benzyl. CH); 4.55 (t von d, CH); 7.30 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3330 (OH), 3080, 3055, 3025, 2990, 2975, 1595, 1584, 1492, 1473, 1465, 1458, 1452, 1430, 1400, 1380, 1370, 1323, 1300, 1272, 1228, 1178, 1165, 1108, 1088, 1072, 1045, 1027, 995, 929, 903, 869, 849, 839, 830, 807, 763, 752, 710, 698, 628, 620, 610, 588, 528, 480, 418, 365, 340
10p^{a)}	C ₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ (174.2)	Ber. 55.14 10.41 16.08 Gef. 55.07 10.41 15.72	(b) 1.08 (s, CH ₃); 1.58 (s, tBu); 3.30 (br. s, OH); 3.52 (s, CH ₂)	(Film) 3430 (OH), 2980, 2940, 2880, 1470, 1440 (NO), 1390, 1330, 1273, 1228, 1150, 1080, 1025, 1005, 980, 970, 930, 920, 900, 760
10q	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ (266.3)	Ber. 58.63 6.81 10.52 Gef. 58.32 6.82 10.65	(a) 1.53 (s, tBu); 3.45 (br. s, OH); 3.45–3.97 (AB-Teil d. ABX-Systems, NCH ₂); 4.80 (X-Teil d. ABX-Systems, CH); 5.93 (s, CH ₂); 6.77 u. 6.88 (2s, arom. H)	(KJ) 3430 u. 3500 (OH), 3070, 2990, 2940, 2890, 2770, 1610, 1500, 1480, 1430, 1390, 1360, 1335, 1290, 1230, 1170, 1130, 1090, 1060, 1035, 930, 890, 880, 825, 810, 770, 725, 720, 665, 620, 590
10r^{b)}	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (194.2)	Ber. 61.83 7.27 14.42 Gef. 62.15 7.00 14.50		(Film) 3400 (OH), 3080, 3060, 3020, 2970, 2930, 1600, 1580, 1490, 1450–1420 (NO), 1370, 1340 (CN), 1190, 1125, 1090–1055, 1025 (NN), 950, 880, 820, 728, 695

^{a)} Beim Behandeln von **10p** mit Tosylchlorid bildete sich das Ammoniumtosylat **22e** · HO₃SC₆H₄CH₃, das in den Aminoalkohol **22e** übergeführt wurde, siehe exp. Teil.

^{b)} Elementaranalyse und IR-Daten des Isomerengemisches aus **10r** und dem Acetaldehyddaddukt von **8**, siehe S. 1316.

Tab. 4 (Fortsetzung)

10s	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₃ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
		C	H	N		
10s	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ (180.2)	Ber. 59.98 Gef. 60.67	6.71 7.08	15.55 15.12	(a) 1.13 (d, CH ₃); 2.9 (br. s, OH); 3.4–4.16 (ABM-System, CH ₂ u. CH); 7.25–7.6 (m, C ₆ H ₅)	(Film) 3400 (OH), 3060, 2980, 2940, 2860, 1595, 1495, 1470, 1440 (NO), 1315, 1290, 1240, 1150; 1090 (NN), 1030, 990, 940, 900, 820, 760, 690
12	C ₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (166.6)	Ber. 36.04 Gef. 36.34	6.66 6.61		(a) 1.23 (s, CH ₃ -Z); 1.32 (s, CH ₃ -E); 3.20 (s, NCH ₃ -E); 3.41 (AB-System, ClCH ₂ -Z); 3.54 (s, ClCH ₂ -E); 3.56 (s, OH); 3.82 (AB-System, NCH ₂ -Z); 3.93 (s, NCH ₃ -Z); 4.28 (s, NCH ₂ -E)	(Film) 3400 (OH), 2980, 2940, 1440 (NO), 1330 (CN), 1120, 1090; 1040 (NN), 785, 745
13	C ₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ (130.1)	Ber. 46.14 Gef. 46.08	7.75 7.70		(a) 1.22 (s, CH ₃ -Z); 1.32 (d, CH ₃ -E); 2.56 (AB-System, Epoxid-CH ₂ -Z); 2.75 (AB-System, Epoxid-CH ₂ -E); 3.12 (s, NCH ₃ -E); 3.83 (AB-System, NCH ₂ -Z); 3.86 (s, NCH ₃ -Z); 4.32 (AB-System, NCH ₂ -E)	(Film) 3050, 2970, 2930, 1450 (NO), 1340 (CN), 1270, 1180, 1070; 1035 (NN), 895, 820, 730, 495
14	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (282.3)	Ber. 72.32 Gef. 72.64	6.43 6.36	9.92 9.97	(a) 2.92 (s, CH ₃ -E); 3.34 (d, CH ₃ CO); 3.52 (s, CH ₃ -Z); 3.88 (quint., CH); 4.40 (8 Signale, NCH ₂); 7.22 (s, 3-Phenyl); 7.42 (m, m- u. p-H 1-Phenyl); 7.84 (m, o-H 1-Phenyl)	(KJ) 3080, 3060, 3040, 2970, 2930, 2900, 1680 (CO), 1595, 1580, 1495, 1450, 1425, 1375, 1340, 1225, 1200, 1180, 1160, 1080, 1035, 1025, 1000, 990, 960, 925, 880, 850, 800, 770, 750, 720, 700, 690, 660, 605, 550, 530, 515
15	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (282.3)	Ber. 72.32 Gef. 72.16	6.43 6.24	9.92 9.93	(a) 2.65 (br. s, OH); 3.0 (s, CH ₃ -E); 3.65 (s, CH ₃ -Z); 4.14 (AB-System, CH ₂ -Z); 4.59 (AB-System, CH ₂ -E); 6.62 (AB-System, olef. H); 7.2–7.6 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3320 (OH), 3080, 3050, 3030, 3020, 2980, 2925, 1690 (C=C), 1595, 1575, 1490, 1450 (NO), 1410, 1325, 1285, 1270, 1210, 1165, 1090, 1060, 1045, 1010, 970, 920, 890, 775, 760, 745, 720, 700, 690, 640, 595, 565, 510

Tab. 4. (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl ₃ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)		IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)	
		C	H	N				
17	C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.2)	Ber. 66.65 Gef. 66.19	6.22 6.22	17.27 17.41	(b) 3.2 (s, CH ₃ -E); 4.0 (s, CH ₃ -Z); 6.2 (d, olef. H-E); 6.5 (d, olef. H-Z); 7.25 (m, C ₆ H ₅); 8.0 (d, olef. H-Z); 8.25 (d, olef. H-E); <i>J</i> _{trans} = 15 Hz (D ₆)DMSO 2.30 (s); 3.35 (br. s); 3.47 (s); 3.62 (s); 7.3 (m); 7.56 (m); 7.75 (s); 7.85 (s); 8.1 (m); 12.6 (br. s, Oxim-H)	(Film) 3060, 3020, 2930, 1650, 1600, 1570, 1500 – 1440 (NO), 1400, 1325, 1280, 1185, 990 (NN), 935, 840, 745, 690, 585, 510		
19	C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.2)	Ber. 66.65 Gef. 67.23	6.21 5.58			(KJ) 3500 – 1800 breite Banden, Max. bei 3120, 2500, 1950; 1605, 1590, 1490, 1475, 1435, 1370, 1228, 1190, 1155, 1130, 1025, 950, 915, 825, 758, 730, 690, 675		
20a	C ₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (116.1)	Ber. 41.37 Gef. 41.28	6.94 7.05	24.12 24.32	(a, b) 2.17 (s, CH ₃ -Z); 2.27 (s, CH ₃ -E); 3.05 (s, NCH ₃ -E); 3.84 (s, NCH ₃ -Z); 4.31 (s, CH ₂ -Z); 5.01 (s, CH ₂ -E)	(Film) 2950, 1737 (CO), 1455 (NO), 1420, 1370 – 1330, 1300, 1225, 1182; 1055 (NN), 990, 905, 758, 687		
20b	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ (178.2)	Ber. 60.66 Gef. 60.62	5.66 5.46	15.72 15.39	(a) 3.15 (s, CH ₃ -E); 3.90 (s, CH ₃ -Z); 4.95 (s, CH ₂ -Z); 5.60 (s, CH ₂ -E); 7.30 – 7.70 (m, m- u. p-H Phenyl); 7.80 – 8.05 (m, o-H Phenyl)	(KJ) 3070, 2975, 2940, 1690 (CO), 1595, 1580, 1470, 1455, 1440 (NO), 1420, 1400; 1330 (CN), 1230, 1180, 1060, 1000, 765, 740, 690, 645, 570		
20c	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3)	Ber. 65.43 Gef. 65.41	7.32 7.47	12.72 12.68	(b) 1.58 (s, tBu); 4.67 (s, CH ₂); 7.45 (m, m- u. p-H Phenyl); 7.85 (m, o-H Phenyl)	(KJ) 3085, 3065, 2980, 2955, 2940, 1707 (CO), 1600, 1580, 1490, 1470, 1445, 1415, 1388, 1375, 1367, 1347, 1319, 1305, 1295, 1233, 1210, 1175, 1110, 1077, 1033, 1000, 958, 939, 925, 887, 792, 755, 696, 665, 600, 570, 532, 408		
20d	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ (174.2)	Ber. 48.26 Gef. 47.88	8.10 8.02		(b) 1.5 (s, tBu); 3.5 (s, OCH ₃); 3.9 (s, CH ₂)	(Film) 2980, 2950, 1750 (CO), 1470; 1430, 1395, 1370, 1355, 1310, 1285, 1250, 1200, 1170, 1115, 1000, 960, 865, 840, 805, 790, 755, 720		

Tab. 4. (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
20e	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ (160.2)	Ber. 44.99 7.55 17.49 Gef. 45.55 7.74 17.52	(a) 1.5 (s, tBu); 4.2 (s, CH ₂); 10.85 (s, CO ₂ H)	(KJ) 3500—2500 breite Banden (CO ₂ H u. CH); 1740 (CO), 1480; 1410 (NO), 1360, 1310, 1280, 1220—1160, 1035, 975, 885, 870, 810, 685, 610, 600, 555, 440
20f	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ (193.2)	Ber. 55.95 5.74 21.75 Gef. 55.75 5.65 21.70	(a) 3.15 (s, CH ₃ -E); 3.90 (s, CH ₃ -Z); 4.35 (s, CH ₂ -Z); 4.95 (s, CH ₂ -E); 6.95—7.55 (m, C ₆ H ₅); 8.0 u. 8.15 (2br. s, NH-E/Z)	(KJ) 3310, 3280, 3200, 3140 (NH), 3100; 3060, 3020, 2990, 2940, 1690 (Amid I), 1620, 1610; 1550 (Amid II), 1500, 1485; 1445 (NO), 1415, 1400, 1360, 1340, 1290, 1255, 1185, 1175, 1060, 975, 942, 910, 760, 695, 565, 510
20g	C ₉ H ₁₁ N ₃ OS (209.3)	Ber. 51.65 5.29 20.07 Gef. 51.37 5.45 20.23	(a) 3.19 (s, CH ₃ -E); 3.99 (s, CH ₃ -Z); 4.80 (s, CH ₂ -Z); 5.32 (s, CH ₂ -E); 7.3 u. 7.65 (m, C ₆ H ₅); 9.38 u. 9.72 (2br. s, NH-E/Z)	(KJ) 3260, 3200, 3140 (NH), 3090—3020, 2995, 2965, 2935, 1620, 1610, 1595, 1493, 1560 (Amid), 1440 (NO), 1400, 1328, 1295, 1220, 1188, 1120; 1058 (NN), 1025, 1000, 962, 930, 912, 873, 830, 773, 712, 690, 655, 613, 550, 520, 485
21a	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ (190.2)	Ber. 37.88 7.41 29.45 Gef. 38.12 7.26 29.29	(b) 1.05, 1.15 u. 1.28 (3 s, CH ₃ - ZZ, -EZ u. -EE); 3.16, 3.21, 3.90 u. 3.95 (vier s, NCH ₃ -EZ ₂ , -EE, -ZZ u. -EZ ₂); 3.0—4.25 (kompl. Bereich, CH ₂ , OH)	(KJ) 3300 (OH), 2980, 2940, 1460 (NO), 1440, 1420, 1405, 1380; 1330 (CN), 1280, 1250, 1200, 1165, 1135, 1115, 1100; 1050 (NN), 980, 940, 915, 905, 850, 775, 750, 730, 670, 575, 490, 440, 420
21b	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ (252.3)	Ber. 52.37 6.39 22.21 Gef. 52.21 6.21 22.20 Mol.-Masse 270 (osmometr. in C ₆ H ₆)	(a) 2.6 (s, CH ₃ -ZZ); 2.88 (s, CH ₃ -EE); 2.92 (s, CH ₃ -EZ ₂); 3.4 (s, CH ₃ -ZZ); 3.55 (s, CH ₃ - EZ ₂); 3.57 (s, OH); 4.15—4.9 (10 Signale, NCH ₂); 7.4 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3300 (OH), 3060, 3030, 2980, 2940, 1600, 1580, 1495; 1440 (NO), 1350—1320 (CN), 1285, 1230, 1175, 1105, 1070, 1040, 1000, 915, 845, 765, 720, 700, 610, 580
21c	C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O ₃ (336.4)	Ber. 60.69 8.39 16.65 Gef. 61.04 8.52 16.49	(b) 1.4 (s, tBu); 3.82 (AB- System, CH ₂); 5.70 (s, OH); 7.24—7.40 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3450, 3220 (OH), 3090, 3065, 3020, 2970, 2935, 1470, 1450 (NO), 1415, 1382, 1368, 1350, 1322, 1312, 1265, 1225, 1180, 1163, 1143, 1110, 1055, 1030, 1000, 920, 840, 803, 770, 732, 705, 651, 590

Tab. 4. (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₃ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
22a · HCl	[C ₅ H ₁₂ N]Cl (121.6)	Ber. 49.38 9.93 11.51 Gef. 48.97 10.05 11.51	(b) 2.7 (breites s, NCH ₃ ; CH ₂); 3.0 (br. s, NCH ₂); 5.20 und 5.5–6.1 (ABX-System Allyl-H); 9.4 (br. s, NH ₂)	(KJ) 3500, 3310, 3090, 3060, 3020, 2980, 2855, 2745, 1597, 1588, 1492, 1470, 1450, 1415, 1395, 1345, 1175, 1125, 1060, 955, 890, 775, 750, 742, 718, 705, 695, 648, 625, 615, 605
22c · HCl	[C ₁₇ H ₂₂ NO]Cl (291.8)	Ber. 69.97 7.60 4.80 Gef. 70.01 7.56 4.87	(D ₂ O) 1.25 (d, CH ₃); 3.5 (sept., CH); 3.9 (s, CH ₂); 7.4 (m, C ₆ H ₅)	(KJ) 3500, 3310, 3090, 3060, 3020, 2980, 2855, 2745, 1597, 1588, 1492, 1470, 1450, 1415, 1395, 1345, 1175, 1125, 1060, 955, 890, 775, 750, 742, 718, 705, 695, 648, 625, 615, 605
22d · HCl	[C ₁₉ H ₂₆ NO]Cl (319.9)	Ber. 71.34 8.19 4.38 Gef. 71.21 8.18 4.27	([D ₆]DMSO) 1.15 (s, tBu); 2.68 (m, NCH ₂); 4.02 (d, benzyl. CH); 4.60 (m, CH); 5.55 (br. s, OH); 6.98–7.40 (m, C ₆ H ₅); 8.6 u. 9.1 (jeweils br. s, NH ₂)	(KJ) 3220 (OH), 3110, 3080, 3060, 3020, 2970, 2780, 2630, 2460, 1595, 1490, 1560, 1542, 1405, 1378, 1360, 1335, 1290, 1231, 1203, 1095, 1048, 1030, 1000, 910, 810, 758, 753, 747, 740, 705, 694, 638, 621, 610, 578, 435

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse				NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CCl ₄) δ(ppm) (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Lösungsmittel) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)	
		C	H	N	O			
22e · HO ₃ SC ₆ H ₄ CH ₃	[C ₉ H ₂₀ NO] ₂ [C ₇ H ₇ SO ₃ (317.4)]	Ber. 56.75 Gef. 56.67	8.57 8.41	4.41 4.31	20.16 20.51	10.10 10.27	(a) 1.43 (s, tBu u. 2CH ₃); 2.35 (s, Tosyl-CH ₃); 2.85 (br. s, CH ₂); 4.25–4.50 (br. s, OH); 7.12 (d, o- Tosyl-H); 7.66 (d, m- Tosyl-H); 8.1 (br. s, NH ₂)	(KJ) 3400 (OH), 3100, 3020, 2980, 1600, 1560, 1495, 1460, 1420, 1410, 1385, 1360, 1290, 1200–1180, 1130, 1120, 1048, 1035, 1011, 980, 935, 820, 695, 685, 570
22f · HCl	[C ₆ H ₁₄ NO ₂] ₂ [Cl (167.6)]	Ber. 42.99 Gef. 42.78	8.42 8.53	8.35 8.34			(CDCl ₃ , wenig [D ₆]- DMSO) 1.40 (s, tBu); 3.60 (br. s, CH ₂); 9.1 (br. s, NH ₂); 11.75 (br. s, CO ₂ H)	(KJ) 3500–2500, 2440 (CO ₂ H, NH ₂); 1765, 1730 (CO), 1640, 1600, 1485, 1445, 1420, 1385, 1360, 1280, 1250, 1215, 1190, 1070, 1025, 990, 920, 860, 760, 665, 570, 515

N-Methyl-*N*-nitroso-3-butenylamin (**9c**): 0.74 ml (10 mmol) **6a** wurden mit LDA (10 mmol) metalliert und nach 5 min mit 0.9 ml (10 mmol) frisch dest. Allylbromid versetzt. Nach 2 h bei -78°C wurde langsam auf Raumtemp. aufgewärmt und wie üblich neutralisiert und aufgearbeitet. Das nahezu reine Rohprodukt wurde destilliert; Ausb. 0.90 g (80%) gelbes, flüchtiges Öl; Sdp. $52^{\circ}\text{C}/2$ Torr.

N-Methyl-*N*-nitroso-2-phenyläthylamin (**9d**): 0.74 ml **6a** wurden mit LDA (10 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.19 ml (10 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 2 h Rühren bei -78°C wurden 0.7 ml (12 mmol) Eisessig zugespritzt, aufgearbeitet und das Rohprodukt destilliert; gelbes viskoses Öl, 1.56 g (95%); Sdp. $100^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr (Lit. ^{14e}) $116^{\circ}\text{C}/2$ Torr).

N-Nitroso-*N*-(2-phenyläthyl)isopropylamin (**9e**): Aus 0.93 ml (10 mmol) **6c** wurde **7c** erzeugt und mit 1.19 ml (10 mmol) Benzylbromid umgesetzt. Nach 3 h wurde auf Raumtemp. aufgewärmt, mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig neutralisiert und aufgearbeitet. Ausb. 1.85 g nicht destillierbares, gelbes Öl (97%). Die Verbindung wurde entnitrosiert und als Hydrochlorid charakterisiert (s. u., **22b**).

N-Nitroso-*N*-(2-phenyläthyl)-*tert*-butylamin (**9f**): 4.64 g (44 mmol) **6e** wurden metalliert und nach 10 min mit 4.8 ml (40 mmol) Benzylbromid versetzt. Man ließ innerhalb von 24 h auf -15°C aufwärmen und neutralisierte mit 2.8 ml (48 mmol) Eisessig, gelöst in 10 ml THF. Die Aufarbeitung lieferte ein kristallines Rohprodukt; aus Ligroin 7.80 g (95%) farblose feine Nadeln vom Schmp. 69.5°C .

N-(2-Methoxyäthyl)-*N*-nitroso-*tert*-butylamin (**9g**): **7e** aus 1.3 ml (1.16 g, 10 mmol) **6e** wurde mit 0.75 ml (10 mmol) frisch dest. (Chlormethyl)methyläther versetzt. Nach 2 h wurde wie üblich neutralisiert, aufgearbeitet und destilliert; Ausb. 1.1 g (70%) hellgelbes Öl; Sdp. $44^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr.

6) Umsetzung der Lithiumderivate **7** mit Aldehyden und Ketonen zu den Nitrosaminoalkoholen **10**

1-*N*-Nitrosomethylamino)-2-pentanol (**10a**): 0.74 ml (10 mmol) **6a** wurden metalliert und nach 10 min mit 0.90 ml (10 mmol) Butanal versetzt. Nach 2 h bei -78°C wurde mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in THF neutralisiert, aufgearbeitet und das Rohprodukt destilliert; gelbes Öl, 0.95 g (65%); Sdp. $120^{\circ}\text{C}/1$ Torr.

2-Methyl-1-(*N*-nitrosomethylamino)-2-propanol (**10b**): Umsetzung von 10 mmol **7a** mit 0.73 ml (0.58 g, 10 mmol) über P_2O_5 getrocknetem und frisch dest. Aceton für 3 h bei -78°C und Neutralisation mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in 5 ml THF bei -78°C lieferte nach der üblichen Aufarbeitung 1.2 g Rohprodukt, nach Destillation 0.80 g (60%) eines gelben Öls vom Sdp. $85^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr.

1-(*N*-Nitrosomethylaminomethyl)-1-cyclohexanol (**10c**): Nach Versetzen einer Lösung von 10 mmol **7a** mit 1.04 ml (10 mmol) Cyclohexanon wurde noch 4 h bei -78°C gerührt und dann mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in 5 ml THF bei -20°C neutralisiert. Bei der Mikrodestillation des Rohprodukts kristallisierten bereits in der Vorlage hellgelbe Kristalle aus; aus CH_2Cl_2 /Pentan 1.29 g (75%) derbe, farblose Kristalle vom Schmp. 63°C .

1-(*N*-Nitrosomethylaminomethyl)-2-cyclohexen-1-ol (**10d**): 0.74 ml (10 mmol) **6a** wurden metalliert und mit 0.97 ml (10 mmol) frisch dest. 2-Cyclohexen-1-on versetzt. Nach 5 h wurde bei -78°C mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in 5 ml THF neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.59 g) lieferte nach Kurzwegdestillation 1.28 g (75%) eines gelben, hochviskosen Öls vom Sdp. $140^{\circ}\text{C}/0.5$ Torr.

1,7-Trimethyl-2-(*N*-nitrosomethylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**10e**): Eine aus 0.78 ml (10.5 mmol) **6a** und LDA (11 mmol) hergestellte Lösung von **7a** wurde mit 10 mmol *d,l*-Campher (in THF gelöst) versetzt. Es wurde 4.5 h bei -78°C und 12 h bei -20°C gehalten, dann in gesätt.

NaCl-Lösung/Eisessig (1.4 ml, 24 mmol) gegossen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein gelbes Öl, das mit Äther versetzt wurde. Der auskristallisierende Feststoff wurde aus Äther umkristallisiert; Ausb. 1.25 g (55 %) farblose Kristalle, Schmp. 104–104.5°C.

1,3,3-Trimethyl-2-(N-nitrosomethylaminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (10f): Wie vorstehend beschrieben, wurde **7a** mit 1.61 ml (10 mmol) (–)-*l*-Fenchon (82 % opt. rein) umgesetzt. Nach 12 h bei –20°C wurde mit 1.4 ml Eisessig/gesätt. NaCl-Lösung hydrolysiert und wie üblich aufgearbeitet. Unumgesetztes Fenchon wurde destillativ entfernt (60°C/0.08 Torr) und der Rückstand durch Chromatographie [10-cm-Säule mit 1 cm Durchmesser, Al₂O₃ (Woelm), Aktivitätsstufe III, Benzol] gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Öl wurde durch Überschichten mit Äther, Kühlen und Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht; farblose Kristalle aus Äther, 1.6 g (71 %); Schmp. 95–96°C; $[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ$; ORD (*c* = 1, CH₂Cl₂): negativer Cotton-Effekt bei $\lambda_{\max} = 355 \text{ nm}$ (*a* = –324°).

16 α ,17 α -Epoxy-20-(N-nitrosomethylaminomethyl)-5-pregnen-3 β ,20-diol (10g): Zu einer aus 10.5 mmol **6a** und 11 mmol LDA hergestellten Lösung von **7a** gab man bei –78°C 1.65 g (5 mmol) 16 α ,17 α -Epoxy-3 β -hydroxy-5-pregnen-20-on (gelöst in 10 ml THF). Es wurde 15 h bei –78°C gehalten, dann bei dieser Temp. mit 1.3 ml Eisessig in THF (22 mmol) neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet; es wurden 2.55 g eines kristallinen Rohprodukts erhalten (spektroskop. Ausb. 80 %). Da eine Trennung des Diastereomerengemisches vom Ausgangsteroid durch Umkristallisation nicht gelang, wurde ein Teil des Produkts durch präparative Dünnschichtchromatographie (Al₂O₃ neutral, Schichtdicke 0.3 mm, Benzol/CHCl₃/Aceton 1 : 1 : 0.1) aufgetrennt. Die schneller wandernde Komponente erwies sich als Ausgangsteroid. **10g** konnte als farbloser Feststoff vom Schmp.-Bereich 100–170°C (Diastereomerengemisch) erhalten werden. Die Ausbeute ließ sich auf ca. 90 % steigern, wenn man **7a** in 10fachem Überschuß und in Gegenwart der 10fachen molaren Menge HMPTA einsetzte.

2-(N-Nitrosomethylamino)-1-phenyl-1-äthanol (10h): 0.74 ml (10 mmol) **6a** wurden metalliert und nach 15 min mit 1.01 ml (1.06 g, 10 mmol) Benzaldehyd umgesetzt. Die klare Reaktionslösung wurde 1.2 h bei –78°C gerührt und dann mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in 5 ml THF bei –78°C neutralisiert. Man ließ auf Raumtemp. kommen und arbeitete wie üblich auf. Das gelbe ölige Rohprodukt (2.1 g) kristallisierte gelegentlich durch. Der Feststoff wurde durch Auflösen in CH₂Cl₂ und langsames Füllen mit Pentan mehrmals umkristallisiert; dünne, farblose Nadeln; Ausb. 1.53 g (85 %); Schmp. 73°C.

2-(N-Nitrosomethylamino)-1,1-diphenyl-1-äthanol (10i): Aus je 10 mmol **7a** und Benzophenon (1.82 g in 4 ml THF), die in üblicher Weise vereinigt wurden, entstand eine tiefblaue Lösung (Ketylradikale!), die 2 h bei –78°C gerührt und dann 15 h bei –20°C unter Argon stehengelassen wurde. In dieser Zeit bildete sich ein farbloser Niederschlag, die überstehende Flüssigkeit war blaßgelb. Es wurde bei –20°C mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig in Wasser hydrolysiert und aufgearbeitet. Das nach Eindampfen des Chloroforms zurückbleibende Öl erstarrte zu einer farblosen Kristallmasse. Unumgesetztes Benzophenon wurde durch Waschen mit Pentan herausgelöst, der zurückbleibende Feststoff aus Chloroform/Pentan umkristallisiert; lange, dünne Nadeln; Ausb. 1.8 g (71 %); Schmp. 113.5°C.

1-(N-Nitrosoäthylamino)-2-propanol (10j): 0.97 ml (11 mmol) **6b** wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert. Die entstandene gelborangefarbene, klare Lösung wurde nach 20 min mit 0.56 ml (10 mmol) frisch dest. Acetaldehyd versetzt. Nach 2 h Rühren bei –78°C wurde auf 0°C aufgewärmt und mit 0.7 ml Eisessig in 5 ml THF neutralisiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte eine gelbe Flüssigkeit, die destilliert wurde; Ausb. 1.0 g (76 %); Sdp. 80°C/0.1 Torr.

1-(N-Nitrosoisopropylamino)-2-propanol (10k): Aus 1.02 ml (11 mmol) **6c** wurde mit 11.5 mmol LDA **7c** hergestellt und nach 10 min mit 0.56 ml (10 mmol) Acetaldehyd umgesetzt. Nach 5.5 h

bei -78°C wurde mit 0.7 ml Eisessig neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohöl wurde destilliert; gelbes viskoses Öl; Ausb. 1.11 g (77%); Sdp. $80-90^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr.

2-(N-Nitrosoisopropylamino)-1,1-diphenyl-1-äthanol (10l): Zu einer aus 0.98 ml (10.5 mmol) **6c** und 11 mmol LDA erhaltenen Lösung von **7c** gab man 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 5 ml THF. Nach 10 h bei -78°C wurde langsam auf Raumtemp. aufgewärmt, wie üblich neutralisiert und aufgearbeitet. Zur Entfernung von unumgesetztem Benzophenon wurde mit Pentan extrahiert und der zurückbleibende Feststoff aus Äthanol/Äther umkristallisiert; farblose Kristalle; Ausb. 2.0 g (70%); Schmp. $138-138.5^{\circ}\text{C}$.

2-(N-Nitrosocyclohexylamino)-1,1-diphenyl-1-äthanol (10m): 1.56 g (11 mmol) **6d** wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 15 min mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 5 ml THF versetzt. Die Mischung wurde 3 Tage in der Kühltruhe (-20°C) aufbewahrt, dann mit Eisessig/THF neutralisiert und aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde mit Pentan und Äther gewaschen; aus Äthanol 3.0 g (93%); Schmp. 117°C .

1-(N-Nitroso-tert-butylamino)-2-propanol (10n): Eine Lösung von 1.16 g (11 mmol) **6e** in 4 ml THF wurde zur Lösung von LDA (11.5 mmol) gegeben. Nach 15 min spritzte man 1.5 ml einer 50proz. Lösung von Acetaldehyd (13 mmol) in THF zu. Es wurde 3 h bei -78°C und 12 h bei -20°C gehalten, dann mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig in 5 ml THF neutralisiert und aufgearbeitet. Destillation des Rohproduktes lieferte ein gelbes, viskoses Öl, das nach langer Zeit kristallisierte. Schwach gelbe Kristalle vom Schmp. $29-31^{\circ}\text{C}$ aus Äther/Petroläther; Ausb. 1.43 g (90%); Sdp. $70^{\circ}\text{C}/0.03$ Torr.

1-(N-Nitroso-tert-butylamino)-3,3-diphenyl-2-propanol (10o): 1.3 ml (1.16 g, 10 mmol) **6e** wurden mit LDA (10.5 mmol) zu **7e** metalliert und dieses mit 1.96 g (10 mmol) Diphenylacetaldehyd in 3 ml THF versetzt. Es trat eine grüne Farbe auf, die nach ca. 1 h wieder verschwand. Die Mischung wurde insgesamt 12 h bei -30°C aufbewahrt, dann wie üblich neutralisiert und aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde mit Äther gewaschen und aus CHCl_3 /Äther umkristallisiert; 2.5 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 171°C .

2-Methyl-1-(N-nitroso-tert-butylamino)-2-propanol (10p): Aus 1.16 g **6e** und 10.5 mmol LDA wurde **7e** erzeugt und mit 0.86 ml (10.5 mmol) Aceton versetzt. Nach 12 h bei -20°C lieferte die Aufarbeitung und Destillation ein gelbes Öl vom Sdp. $70^{\circ}\text{C}/0.02$ Torr, das gelegentlich kristallisierte. Ausb. 1.40 g (80%); hellgelbe Kristalle vom Schmp. 41°C (aus Äther/Pentan).

1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(N-nitroso-tert-butylamino)-1-äthanol (10q): Die Lösungen von 10 mmol **7e** (aus 1.16 g **6e** und 11 mmol LDA) und 1.5 g (10 mmol) Piperonal in 4 ml THF wurden bei -78°C vereinigt. Nach 3 h bei -78°C und 12 h bei -20°C wurde mit 25 mmol Eisessig neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt lieferte aus CHCl_3 /Äther/Pentan 2.21 g (83%) farblose Kristalle; Schmp. 84°C .

Isomerenmisch aus 1-(N-Nitrosobenzylamino)-2-propanol (10r) und 1-(N-Nitrosomethylamino)-1-phenyl-2-propanol (Addukt von 8 an Acetaldehyd): 1.65 g (11 mmol) **6f** wurden mit LDA (10.5 mmol) metalliert und nach 3 min mit 1.8 ml einer 50proz. Lösung von Acetaldehyd in THF (16 mmol) versetzt. Nach 3 h wurde bei -78°C mit 1.2 ml (21 mmol) Eisessig in 5 ml THF neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt bestand laut Integration des NMR-Spektrums aus einem 3:2-Gemisch der beiden Strukturisomeren **10r** und dem Acetaldehydaddukt von **8**. Das Verhältnis verschob sich nach ca. 1:2, wenn man den Aldehyd erst nach 1 h zur Anion-Lösung gab. Bei der Destillation erfolgte keine Trennung. Gelbes viskoses Öl vom Sdp.-Bereich $120-130^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr. Ausb. an Isomerenmisch 95% (spektroskop.). **10r** wurde bereits von Uedinck²⁷⁾ dargestellt.

²⁷⁾ A. Uedinck, Ber. Deut. Chem. Ges. **32**, 967 (1899).

1-(N-Nitrosoanilino)-2-propanol (10s): 1.3 ml (10.5 mmol) **6g** wurden mit Lithium-*N*-isopropylcyclohexylamid (11.5 mmol) in THF/Äther/Pentan (4 : 1 : 1; *Trapp*-Mischung) bei -115°C metalliert und nach 8 min mit 0.56 ml (10 mmol) Acetaldehyd versetzt. 2 h wurde unterhalb -100°C und 4 h bei -80°C gehalten, worauf man mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig (in 5 ml THF) neutralisierte und aufarbeitete. Zur Entfernung des *N*-Isopropylcyclohexylamins wurde mit 1.1 g konz. Salzsäure (gelöst in 20 ml Wasser, ca. 12 mmol) geschüttelt. Das Rohprodukt bestand aus einem hochviskosen Öl und wenig Feststoff, der beim Extrahieren der Mischung mit Äther ungelöst zurückblieb. **10s** wurde durch Destillation des Rückstandes der Ätherlösung gereinigt; gelbes, viskoses Öl; Ausb. 0.81 g (45%); Sdp. $100^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr.

7) *Reaktion von N-(Lithiomethyl)-N-nitrosomethylamin mit Chloraceton*

3-Chlor-2-methyl-1-(N-nitrosomethylamino)-2-propanol (12): 0.74 ml (10 mmol) **6a** wurden mit LDA (10 mmol) metalliert und nach 10 min mit 0.79 ml (10 mmol) frisch dest. Chloraceton versetzt. Es wurde 15 h bei -78°C gerührt. Dann wurden bei dieser Temp. 0.66 ml (11.5 mmol) Eisessig in 5 ml THF zugespritzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. und Aufarbeitung verblieb ein gelbes Öl, das destilliert wurde. Ausb. 1.34 g (81%), spektroskop. Ausb. 90%; Sdp. $90^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr.

1,2-Epoxy-2-methyl-3-(N-nitrosomethylamino)propan (13): Die Komponenten wurden exakt wie im vorstehenden Versuch vereinigt. Es wurde dann 2.5 h bei -78°C , 15 h bei -20°C und 1 h bei 0°C gehalten. Erst jetzt wurden 0.66 ml (11.5 mmol) Eisessig in 5 ml THF zugespritzt. Nach Aufarbeitung blieb ein Öl zurück, das destilliert wurde; hellgelbes viskoses Öl; Ausb. 1.0 g (77%); spektroskop. Ausb. 80%; Sdp. $80^{\circ}\text{C}/3$ Torr.

8) *Addition von 7a an Benzylidenacetophenon*

4-(N-Nitrosomethylamino)-1,3-diphenyl-1-butanon (14): Die Lösung von 10.5 mmol **7a** wurde mit 2.08 g (10 mmol) Benzylidenacetophenon in wenig THF versetzt. 2 h wurde bei -78°C und 15 h bei -20°C gehalten, worauf man wie üblich aufarbeitete. Das kristalline Rohprodukt wurde in wenig CHCl_3 in der Wärme gelöst; bei langsamem Abkühlenlassen der Lösung kristallisierte ein Feststoff aus, der abfiltriert wurde (s. unter **15**). Die CHCl_3 -Mutterlauge wurde eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle; Ausb. 1.25 g (45%); spektroskop. Ausb. 55%; Schmp. 88°C .

1-(N-Nitrosomethylamino)-2,4-diphenyl-3-buten-2-ol (15): Der vorstehend auskristallisierte Feststoff wurde aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle; Ausb. 1.0 g (35%), spektroskop. Ausb. 45%; Schmp. $166-166.5^{\circ}\text{C}$.

9) *Herstellung und Umwandlung des Ennitrosamins 17*

N-Methyl-N-nitroso-trans-styrylamin (17): 7.8 ml (105 mmol) **6a** wurden mit LDA (110 mmol) bei -78°C metalliert und nach 10 min mit 10.1 ml (100 mmol) Benzaldehyd versetzt. Es wurde 1 h bei -50°C gerührt, wieder auf -78°C abgekühlt und mit 21 g (110 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid in 100 ml THF versetzt. Nach langsamem Aufwärmen auf -20°C wurde 4 d bei $+8^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank stengelassen und dann mit gesätt. NaCl-Lösung/ CHCl_3 aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt löste sich fast vollständig in siedendem Pentan. Aus der Lösung kristallisierte reines **17** bei -20°C aus; feine zitronengelbe Kristalle; Ausb. 13 g (80%), spektroskop. Ausb. 90%; Schmp. $67-68.4^{\circ}\text{C}$, Sublimationspunkt $50^{\circ}\text{C}/1$ Torr. – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 309$ nm ($\log \epsilon = 4.21$), 264 (3.96). – Massenspektrum: $m/e = 162$ (M^+), 132 ($\text{M}^+ - \text{NO}$), 117, 91, 77.

ω -(Methylimino)acetophenon-oxim (19): Eine Lösung von 0.5 g (3.1 mmol) **17** in Benzol wurde 1 d unter Rückfluß gekocht, der ausfallende farblose Feststoff abfiltriert, mit CHCl_3 gewaschen und getrocknet; Ausb. 0.3 g (ca. 60%); Zers.-P. 285°C .

19 entstand auch, wenn man eine benzolische Lösung von **17** 4 h bei Raumtemp. mit UV-Licht bestrahlte (Ausb. 40%).

Leitete man HCl-Gas durch eine ätherische Lösung von **17**, so fiel ein flockiger Niederschlag aus, dem die Struktur des Aldimoniumchlorids von **19** zugeordnet wurde. Farbloses Kristallpulver, Zersetzungsbereich 160–190°C (Ausb. 93%); aus dem Salz kann mit Triäthylamin **19** freigesetzt werden.

$[C_9H_{11}N_2O]Cl$ (198.6) Ber. C 54.42 H 5.58 Gef. C 53.88 H 5.93

Phenylglyoxal-2-oxim (**18**): 1.0 g (6.2 mmol) **17** wurden in 50 ml Äther gelöst und durch Einleiten von HCl-Gas das Imoniumsalz von **19** gefällt, das abfiltriert und 3 h bei 50°C sowie 12 h bei 20°C mit 3 N HCl gerührt wurde. Mehrmalige Extraktion mit $CHCl_3$ lieferte 1.3 g eines gelben Öls, aus dem durch Tieftemperaturumkristallisation ($CHCl_3$) reines **18** erhalten wurde; hellgelbe bis beigefarbene Nadeln; Ausb. 0.46 g (50%), spektroskop. Ausb. 90%; Schmp. 125°C (Lit.²⁸⁾ 126–128°C).

18 wurde unabhängig aus Acetophenon und Isoamylnitrit synthetisiert, die spektroskopischen und physikalischen Daten waren identisch.

10) *Umsetzung der (Lithiomethyl)nitrosamine 7 mit Carbonsäurederivaten zu den α -Nitrosamino-carbonylverbindungen 20 und den Diaddukten 21*

(N-Nitrosomethylamino)aceton (**20a**): 1.48 ml (20 mmol) **6a** wurden mit LDA (20 mmol) metalliert und nach 10 min auf einmal mit 8 ml (100 mmol) ca. –70°C kaltem Essigsäure-methylester versetzt. Die Mischung wurde 12 h bei –78°C und 5 h bei –30°C aufbewahrt und dann wie üblich aufgearbeitet. Das Acylierungsprodukt **20a** wurde durch Destillation vom Diaddukt **21a** (s. unten) abgetrennt; gelbes Öl; Ausb. 1.15 g (50%); Sdp. 70°C/0.2 Torr.

ω -*(N-Nitrosomethylamino)acetophenon* (**20b**): Eine Lösung von 11 mmol LDA wurde bei –78°C zuerst mit 0.78 ml (10.5 mmol) **6a** und dann mit 1.25 ml (10 mmol) Benzoesäure-methylester versetzt. 3 h wurde bei –78°C und 12 h bei –20°C gehalten. Die übliche Aufarbeitung (Essigsäure, NaCl-Lösung) lieferte ein Rohprodukt, aus dem das Diaddukt **21b** auskristallisierte. Aus dem abgetrennten, überstehenden Öl wurde unumgesetzter Ester durch Destillation entfernt (70°C/0.1 Torr). Der kristalline Destillationsrückstand lieferte durch mehrmalige Kristallisation aus Äthanol farblose, leichte Nadeln vom Zers.-P. 115°C (unter Gasen); Ausb. 0.50 g (28%), spektroskop. Ausb. 35% (neben 65% **21b**).

ω -*(N-Nitroso-tert-butylamino)acetophenon* (**20c**): 1.3 ml (1.16 g, 10 mmol) **6e** wurden mit LDA (10 mmol) zu **7e** metalliert und mit 2.5 ml (20 mmol) Benzoesäure-methylester versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das kristalline Gemisch aus Acylierungsprodukt und Diaddukt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel-Fertigplatte Merck, 0.5 mm, Äther/Pentan 1:1) getrennt. Die Verbindung mit kleinerem R_F -Wert lieferte aus Äthanol/Äther farblose Kristalle von **20c** vom Schmp. 95°C; Ausb. 0.88 g (40%). Diaddukt **21c** siehe unten.

N-tert-Butyl-N-nitrosoglycin-methylester (**20d**): Wie vorstehend beschrieben, wurde eine Lösung von 10 mmol **7e** hergestellt und mit 4.62 ml (60 mmol) Chlorameisensäure-methylester „in einem Schuß“ versetzt. Nach 3 h wurde mit gesätt. NaCl-Lösung/ $CH_2Cl_2/CHCl_3$ aufgearbeitet. Rohausb. 1.74 g (100%, spektroskop.). Eine analysenreine Probe wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel 0.25 mm (Merck) mit Essigester/Cyclohexan (2:3) erhalten; gelbes Öl; Sdp. 70–75°C/1 Torr.

N-tert-Butyl-N-nitrosoglycin (**20e**): In eine wie oben erhaltene Lösung von 10 mmol **7e** leitete man trockenes CO_2 -Gas ein. Nach 1 h wurde auf Raumtemp. aufgewärmt, mit 2 N HCl neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde je einmal aus Äther und Benzol umkristallisiert; glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 107°C (Lit.²⁹) 109–110°C; Ausb. 1.1 g (70%), spektroskop. Ausb. 80%.

²⁸⁾ L. Claisen, Ber. Deut. Chem. Ges. **20**, 655 (1887).

²⁹⁾ L. B. Kier und D. Dhawan, J. Pharm. Sci. **51**, 1058 (1962).

2-(*N*-Nitrosomethylamino)acetanilid (**20f**): Eine Lösung von 10.5 mmol **7a** wurde bei -78°C mit 1.1 ml (10 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 12 h bei -20°C wurde mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig in 5 ml THF neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde mit Äther gewaschen und aus $\text{CHCl}_3/\text{Äther}/\text{Pentan}$ umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 121.5°C . Ausb. 1.35 g (70%), spektroskop. Ausb. 85%.

2-(*N*-Nitrosomethylamino)thioacetanilid (**20g**): Gibt man wie vorstehend statt Phenylisocyanat 1.2 ml (10 mmol) Phenylisothiocyanat zu, so erhält man 1.43 g (70%, spektroskop. Ausb. 90%) hellgelbe Kristalle von **20g**; Zers.-P. 134°C (unter Gasen).

2-Methyl-1,3-bis(*N*-nitrosomethylamino)-2-propanol (**21a**): Der Destillationsrückstand bei der Darstellung von **20a** wurde aus $\text{CHCl}_3/\text{Äther}$ umkristallisiert; blaßgelbe Kristalle; Ausb. 0.37 g (20%, bez. auf **6a**), spektroskop. Ausb. 35%; Schmp. 84°C .

1,3-Bis(*N*-nitrosomethylamino)-2-phenyl-2-propanol (**21b**): LDA wurde nacheinander mit 1.63 ml (22 mmol) **6a** und 1.16 ml (10 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei -78°C gerührt. Dann wurden bei dieser Temp. 1.33 ml (23 mmol) Eisessig in 5 ml THF zugespritzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte einen Feststoff; farblose, feine Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 1.75 g (70%), Schmp. 110°C . – Massenspektrum: $m/e = 252$ (M^+), 179, 149, 148, 105, 77.

1,3-Bis(*N*-nitroso-*tert*-butylamino)-2-phenyl-2-propanol (**21c**): Das, wie oben beschrieben, erhaltene Gemisch aus **20c** und **21c** wurde durch Dünnschichtchromatographie getrennt. Die Verbindung mit größerem R_F -Wert ist **21c**; farblose Kristalle; Ausb. 0.75 g (45%, bez. auf **6e**); Schmp. 95°C .

11) Entnitrosierung³⁰⁾ der Produkte **9c, e, 10l, o, p** und **20e** zu den Aminen **22**

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Entnitrosierung mit HCl-Gas: Man löst das Nitrosamin in absol. Benzol oder Äther und leitet ca. 15 min HCl ein. Überschüss. HCl und entstandenes NOCl werden anschließend durch Einleiten eines Argon- oder Stickstoff-Stroms entfernt; hierbei oder bereits beim Einleiten des HCl-Gases fällt das Hydrochlorid aus; die Kristallisation kann durch Kühlen, Kratzen an der Glaswand und Zugeben von Pentan eingeleitet werden. Fällt das Hydrochlorid ölig aus, empfiehlt sich, es unter Kühlen mit Natronlauge zu versetzen, das Amin mit Äther zu extrahieren und erneut mit HCl-Gas zu fällen. Die Fällung des Hydrochlorids wird durch Zugabe von Pentan vervollständigt, der Feststoff abfiltriert und durch Umkristallisation gereinigt.

N-Methyl-3-butenylammonium-chlorid (**22a** · HCl): 750 mg (6.5 mmol) **9c** wurden in 30 ml absol. Äther gelöst und bei Raumtemp. 20 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Die ausgefallenen schmierigen Kristalle wurden aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ (2:1) umkristallisiert und, da hygroskopisch, unter Argon abfiltriert. Farblose Blättchen; Ausb. 390 mg (50%); Schmp. 131°C .

N-(2-Phenyläthyl)isopropylammonium-chlorid (**22b** · HCl) (Variante zur Vermeidung der Isolierung der Nitrosamine): Zur Lösung von 34.5 mmol LDA in 100 ml THF wurden bei -78°C 3.06 ml (33 mmol) **6c** und 10 min später 4.1 ml (35 mmol) Benzylbromid gegeben. Nach 3 h wurde das Kühlbad entfernt, der Kolben im Abzug an einen Rotationsverdampfer angeschlossen und die Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in 65 ml 7proz. HBr-Lösung in wasserfreiem Eisessig aufgenommen. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde **22b** · HCl durch vorsichtiges Eintragen der Lösung unter Kühlung in mit Äther überschichtete wäbr. Natronlauge und Fällen aus der Ätherphase mit gasförmigem HCl isoliert. Farbloser Feststoff vom Schmp. $162.5 - 165.5^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3 , Äther) (Lit.³¹⁾ $168 - 169^{\circ}\text{C}$, CH_3CN).

³⁰⁾ Über Entnitrosierungen durch Zugabe von Raney²Nickel zur nicht eingeeengten „Originalreaktionslösung“ in THF werden wir später berichten ⁷⁾.

³¹⁾ S. L. Shapiro, V. A. Parrino und L. Freedman, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 3728 (1959).

N-(2-Hydroxy-2,2-diphenyläthyl)isopropylammonium-chlorid (**22c** · HCl): In eine Lösung von 1.2 g (4.2 mmol) **10l** in 40 ml absol. Benzol wurde bei Raumtemp. 20 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert und getrocknet; es war farblos und analysenrein; eine aus Äthanol/Äther umkristallisierte Probe zeigte den gleichen Schmp. von 242 °C; Ausb. 1.22 g (99 %).

Beim „Eintopfverfahren“ wird das **10l** enthaltende Reaktionsgemisch eingengt, der Rückstand in Benzol gelöst und, wie hier beschrieben, entnitrosiert.

N-(2-Hydroxy-3,3-diphenylpropyl)-*tert*-butylammonium-chlorid (**22d** · HCl): In eine unter Erwärmen gesättigte Lösung von 1.35 g (4.32 mmol) des Nitrosamins **10o** in 65 ml Benzol wurde 15 min HCl-Gas eingeleitet; das überschüss. HCl und gebildetes NOCl wurden durch einen starken Argonstrom entfernt; hierbei fiel das Hydrochlorid als farbloser Feststoff aus. Es wurde mit Pentan versetzt, abfiltriert und getrocknet; Schmp. 219 °C; Ausb. 1.38 g (100 %).

1-tert-Butylamino-2-methyl-2-propanol (**22e**): 2.44 g (14.1 mmol) **10p** und 2.69 g (14.1 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid wurden gemischt und auf 60 °C erwärmt. Es trat sofort starkes Gasen ein (das farblose Gas färbte feuchtes Indikatorpapier rot), und aus der homogenen Mischung fiel ein Feststoff aus. Nach 5 h wurde abgebrochen, unumgesetztes Tosylchlorid mit Äther herausgelöst und der zurückbleibende Feststoff aus CHCl₃/wenig Äthanol/Äther umkristallisiert; farblose, wattartige Kristalle des Ammoniumtosylats; Ausb. 1.2 g (27 %); Schmp. 158–159 °C. Analyse und Spektren siehe Tab. 4.

Das Ammoniumtosylat wurde 10 min mit einem Überschuß Natronlauge gerührt und dann die Mischung mehrmals mit CH₂Cl₂/CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen hinterblieb eine Flüssigkeit, die durch Destillation gereinigt wurde; Ausb. an **22e**, bezogen auf das Salz, 100 %; Sdp. 30–40 °C/1 Torr (Lit.³²⁾ 45 °C/3 Torr); Massenspektrum: *m/e* = 145 (M⁺), 130, 112, 86, 74, 54.

N-tert-Butylglycin-hydrochlorid (**22f** · HCl): In die Lösung von 0.28 g **20e** in 50 ml absol. Äther wurde 15 min HCl-Gas eingeleitet, das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Farblose glänzende Blättchen vom Zers.-P. 210–213 °C. Ausb. 0.29 g (100 %).

12) *Eintopfsubstitution* **4** → **5** (*allgemeine Arbeitsvorschrift*): In einem „Metallierungskolben“ (s. oben) wird ein Äquiv. des sek. Amins mit 10 Äquiv. einer 6 M Lösung von Äthylnitrit in THF **2d** bei Raumtemp. gerührt und anschließend gebildetes Äthanol, THF und überschüss. Nitrit i. Vak. abgepumpt (im Falle von **6c** 10 °C/10 Torr). Das zurückbleibende Nitrosamin wird in der üblichen Menge [s. o., 4)] THF gelöst und mit LDA metalliert. Die THF-Lösung von LDA wird hierbei in einem zweiten Kolben erzeugt und mit einer Spritze zur –78 °C kalten Nitrosamin-Lösung gegeben. Nach der Reaktion mit Elektrophilen wird das Gemisch im Rotationsverdampfer im Abzug eingengt und wie üblich entnitrosiert³⁰⁾ [siehe 11), allg. Vorschrift, und **22b**].

Auf diese Weise stellten wir **22b** (Gesamtausb. 80 %) und **22c** (Gesamtausb. 75 %) her.

³²⁾ J. C. Sheehan und I. Lenguel, J. Org. Chem. **31**, 4244 (1966).