

Lithiierung und elektrophile Substitution an α -Methylengruppen von Nitrosaminen

Umpolung der Reaktivität sekundärer Amine^{1,2)}

Dieter Seebach*, Dieter Enders und Bernd Renger

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

Eingegangen am 18. August 1976

Die elektrophile Substitution in α -Stellung zum Stickstoff sek. Amine (**A** \rightarrow **B**) über metallierte Nitrosamine besitzt große Anwendungsbreite. Der H/Li-Austausch gelingt bei -78°C in THF an Methylengruppen von offenkettigen (**1**) und cyclischen (**9–12**) Nitrosaminen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA). Umsetzung der Li-Derivate mit Alkyl-, Allyl- und Benzylhalogeniden sowie mit Aldehyden und Ketonen führt in hohen Ausbeuten unter C–C-Verknüpfung zu den Produkten **3** und **13–16**. Die Reaktion wird auch für Cyclisierungen zu **11** und **18–20** eingesetzt. Die meisten der hergestellten Nitrosamine werden zu den freien Aminen entnitrosiert.

Lithiation and Electrophilic Substitution at α -Methylene Groups of Nitrosamines Reactivity Umpolung of Secondary Amines^{1,2)}

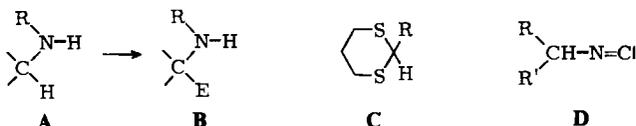
The electrophilic substitution at the α -position of nitrogen of secondary amines (**A** \rightarrow **B**) has a broad scope. H/Li-exchange can be carried out with lithium diisopropylamide (LDA) at -78°C in THF at methylene groups of open chain (**1**) and cyclic (**9–12**) nitrosamines. The resulting lithio derivatives react in high yields with alkyl, allyl, and benzyl halides as well as with aldehydes and ketones to give products **3** and **13–16** under C–C-bond formation. The reaction is also used for cyclizations (\rightarrow **11**, **18–20**). Most of the nitrosamines prepared are denitrosated to the parent amines.

Vor kurzem haben wir die Deprotonierung von Methylnitrosaminen mit Lithium-diisopropylamid (LDA) und Umsetzungen der so zugänglichen neuartigen Methylolithium-Derivate beschrieben³⁾ und dort auch die Nützlichkeit der synthetischen Operation **A** \rightarrow **B** erläutert. Falls es gelingt, sie allgemein mit sekundären Aminen durchzuführen, hätte man die Möglichkeit, an einer beliebigen Stelle einer Synthese ein α -Amino-CH-Proton gegen eine als Elektrophil eingeführte Gruppe E auszutauschen. Die hier beschriebenen Versuche über Metallierungen an α -N-CH₂- und -CH-Gruppen von Nitrosaminen zeigen, daß die obige Transformation eine große Anwendungsbreite hat.

¹⁾ Aus der Dissertation von D. Enders, Univ. Gießen 1974, und der Diplomarbeit 1973 sowie aus der geplanten Doktorarbeit von B. Renger, Univ. Gießen.

²⁾ Zum Teil vorläufig mitgeteilt [D. Seebach und D. Enders, *Angew. Chem.* **84**, 1186 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 1101 (1972)] und/oder in einem Übersichtsartikel [D. Seebach und D. Enders, *Angew. Chem.* **87**, 1 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 15 (1975)] erwähnt.

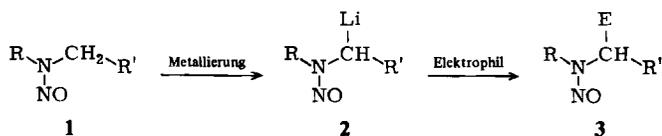
³⁾ D. Seebach und D. Enders, *Chem. Ber.* **108**, 1293 (1975).



In der Carbanionchemie ist es durchaus nicht selbstverständlich, daß Reaktionen mit einer Methylgruppe auch an einer Methylene- oder Methingruppe möglich sind. So sinkt z. B. die CH-Acidität von 1,3-Dithianen **C** um sieben Zehnerpotenzen, wenn man vom unsubstituierten ($pK_s = 31$) zum 2-Methyl-1,3-dithian ($pK_s = 38$) übergeht⁴⁾. Auch bei den Metallierungen von Isonitrilen **D**⁵⁾ und Umsetzung mit Benzaldehyd nimmt die Ausbeute an Addukt von $R=R'=H$ über $R=CH_3$, $R'=H$ zu $R=R'=CH_3$ von 80 über 50 auf 5% ab. Im Falle der Nitrosamine wären unsere Versuche zum Scheitern verurteilt gewesen, wenn die Acidität unter die von sekundären Aminen abgesunken wäre, denn nur deren Lithium-Salze abstrahieren, wie wir bei den Methylderivaten fanden³⁾, sauber ein Proton, während die basischeren Alkyl- und Aryllithiumverbindungen auch die Nitrosogruppe angreifen.

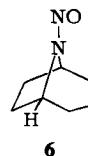
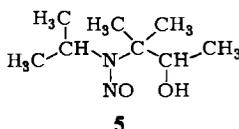
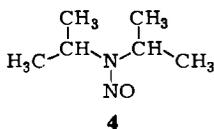
A. Metallierung und elektrophile Substitution an Methylene- und Methingruppen offenkettiger Nitrosamine

Wir prüften zunächst am einfachsten Vertreter dieses Strukturtyps, dem Diethylnitrosamin (**1a**), die Möglichkeit der Metallierung. Unter den für Methylnitrosamine gefundenen³⁾ optimalen Bedingungen (LDA, THF, -80°C) erhielten wir nach 10min Metallierungsdauer und Umsetzung mit Benzaldehyd mit 90% Ausbeute das Diastereomergemisch **3a**. Auch andere Nitrosamine der allgemeinen Formel **1** ohne aktivierende



3a-H bis **3b'-H**: H statt NO

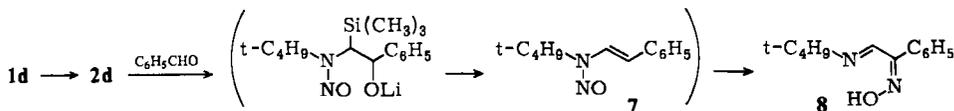
1, 2	R	R'	3	R	R'	E	Ausb. [%]
a	C ₂ H ₅	CH ₃	a	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ CH(OH)	90
b	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₅ H ₁₁	b	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CH ₂	>95
c	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CH ₂	b'	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CH(OH)	>95
d	t-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₃ Si	c	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	70
e	CH ₃	C ₆ H ₅					
f	t-C ₄ H ₉	CH ₃ S					



⁴⁾ A. Streitwieser jr. und S. P. Ewing, J. Am. Chem. Soc. **97**, 190 (1975).

⁵⁾ U. Schöllkopf, F. Gerhart, I. Hoppe, R. Harms, K. Hantke, K.-H. Scheunemann, E. Eilers und E. Blume, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 183.

Gruppe R' lieferten nach diesem Verfahren in hohen Ausbeuten Produkte vom Typ 3. Z. B. wurde Di-n-hexylnitrosamin (1b) mit Benzylbromid zu 3b, mit Benzaldehyd zu 3b' und *tert*-Butyl(phenethyl)nitrosamin (1c) mit Benzylbromid zu 3c umgesetzt. Damit ist gezeigt, daß die Nitrosierung von sekundären Aminen die α -Methylenwasserstoffe genügend acidifiziert, so daß Abstraktion mit LDA möglich ist. Auch das Methin-H von Diisopropylnitrosamin (4) läßt sich so abziehen: Wir erhielten mit 35% Ausbeute mit Acetaldehyd das Aminoalkohol-Derivat 5. *N*-Nitrosonortropan (6) konnten wir bisher nicht am Brückenkopf umsetzen. Es ist klar, daß zusätzliche Acidifizierung durch geeignete Gruppen R' in 1 nichts schaden kann: Das Silylderivat 1d, das phenylsubstituierte 1e³⁾ und das Methylthio-Derivat 1f⁶⁾ ergaben entsprechend substituierte Produkte 3⁷⁾. Bei der Silylverbindung läuft die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen nach dem Schema der *Peterson-Olefinierung* von 3 aus weiter: Das Addukt an Benzaldehyd liefert über das Ennitrosamin^{3, 8)} 7 und die von uns schon früher beschriebene 1,3-Nitrosoverschiebung^{3, 9)} das Iminooxim 8.



B. Deprotonierung einfacher cyclischer Nitrosamine und Umsetzung mit Elektrophilen

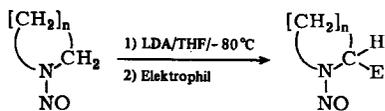
Die vier- bis siebengliedrigen nitrosierten Heterocyclen 9–12 ließen sich ebenso wie die offenkettigen Derivate 1 metallieren. Die notwendige Metallierungsdauer zur Erzielung hoher Ausbeuten an Produkten 13–16 hängt stark von der Ringgröße ab. Sie durchläuft beim Nitrosopiperidin ein Maximum (3.5 h). Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) verkürzt diese Zeit auf eine Stunde. Die Ausbeuten bei Alkylierungen mit primären Iodalkanen liegen bei 50% (10 → 14a, 11 → 15a, c), die der Benzilylierung und Allylierung bei 60–80% (10 → 14b, 11 → 15b, d); Aldehyde und Ketone setzen sich zu 50–85% (9 → 13, 10 → 14c, 11 → 15e–i, 12 → 16) mit den metallierten Nitrosoheterocyclen 9–12 um. Im Falle der Reaktion mit Aldehyden fallen die Produkte (15e, f, h) als Diastereomerengemische an. Auch das zwei Stickstoffe im Ring tragende 4-Methyl-1-nitrosopiperazin haben wir so mit Acetaldehyd zu 17 derivatisiert. Mit Ausnahme der langsamen Metallierung von Nitrosopiperidin beobachteten wir also keinen Unterschied zwischen den offenkettigen (1) und cyclischen (9–12) Nitrosaminen.

^{6) 6a)} D. Seebach und D. Enders, *J. Med. Chem.* **17**, 1225 (1974). — ^{6b)} Vgl. auch J. E. Baldwin, S. E. Branz, R. F. Gomez, P. L. Kraft, A. J. Sinsky und S. R. Tannenbaum, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 333.

⁷⁾ Über Reaktionen von keto- und estercarbonyl-aktivierten Nitrosaminen werden wir getrennt berichten.

⁸⁾ R. N. Loepky und D. H. Smith, *J. Org. Chem.* **41**, 1578 (1976).

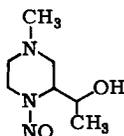
^{9) 9a)} Vgl. auch die Nitroso-1,3-Verschiebung in *N*-Nitrosohydrazonen: E. Bamberger und W. Pemsel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 57, 347, 359 (1903); M. Busch und W. Wolbring, *J. Prakt. Chem.* **71**, 366 (1905); M. Busch und S. Schäßner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 1612 (1923). — ^{9b)} Die 1,3-Ummnitrosierung in *N*-Nitroso-isochinolin-essigsäure: K. Sakzane, K. Terayama, E. Haruki, Y. Otsuji und E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47**, 1297 (1974).

**9-12****13-16****13-H bis 16-H:**

H statt NO

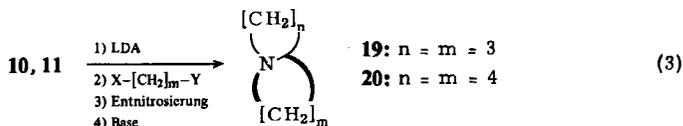
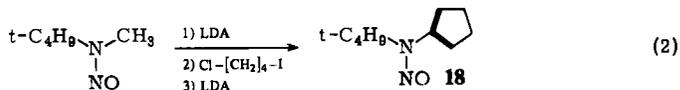
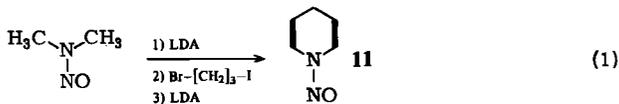
	Metallierungs-	
	n	dauer [min]
9	2	7
10	3	10
11	4	210
12	5	20

	n	E	Ausb. [%]
13	2	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	65
14a	3	n-C ₃ H ₇	52
b	3	C ₆ H ₅ CH ₂	75
c	3	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	85
15a	4	n-C ₃ H ₇	49
b	4	H ₂ C=CHCH ₂	58
c	4	n-C ₅ H ₁₁	46
d	4	C ₆ H ₅ CH ₂	60
e	4	CH ₃ CH(OH)	85
f	4	C ₂ H ₅ CH(OH)	78
g	4		63
h	4	C ₆ H ₅ CH(OH)	53
i	4	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	32
16	5	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	85

**17**

C. Cyclisierungen über metallierte Nitrosamine

Die Acidität von CH-Gruppen neben dem nitrosierten Stickstoff haben wir für Cyclisierungen nach drei prinzipiell verschiedenen Arten ausgenutzt. Aus Dimethylnitrosamin entsteht nach Gleichung (1) Nitrosopiperidin (**11**), wobei das α - mit dem α' -C-Atom verknüpft wird. Trägt nur eine Seite α -Wasserstoffe, dann tritt unter doppelter Alkylierung am selben C-Atom Cyclisierung mit Dihalogenalkanen ein, wie für *tert*-Butylmethylnitrosamin in Gleichung (2) gezeigt ist. Schließlich kann man nach der einfachen C-Alkylierung mit einem Dihalogenalkan entnitrosieren und den zweiten Alkylierungsschritt am Stickstoff anschließen, Gleichung (3). Die neu gebildeten Bindungen sind in den Formeln **11** und **18–20** jeweils fett wiedergegeben.



D. Entnitrosierungen und Spektren

Ein wesentlicher Schritt der eingangs angegebenen Transformation **A** → **B** ist die Abspaltung der Nitrosogruppe, die auch für die Zuordnung der Strukturen sowie der Regio- und Stereochemie aus ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (siehe nachfolgende Arbeit) wichtig ist. Am häufigsten verwendeten wir dafür Chlorwasserstoff in Benzol (Methode A) oder Ether^{10,11)} und die reduktive Entnitrosierung mit Raney-Nickel (Methode B), über die wir getrennt berichteten¹²⁾.

Die Konstitutionen der Nitrosoamine und der zugehörigen sekundären Amine sind durch Elementaranalysen und NMR-Spektren (Tab. 1 und 2) belegt. Die in dieser Arbeit nicht angegebenen IR-Spektren enthalten die erwarteten Absorptionen, z. B. die für Nitrosoamine charakteristischen Banden bei 1420–1470 (NO), 1320–1350 (CN) und 1020–1060 cm^{-1} (NN) sowie die OH- und NH-Banden bei den Addukten an Carbonylverbindungen bzw. den durch Entnitrosierung erhaltenen Aminen.

Die hier beschriebenen Ergebnisse beweisen die große Anwendungsbreite der Nitrosamin-Methode. Die nachfolgenden Arbeiten berichten über den stereo- und regiochemischen Verlauf dieser Reaktionen, der an komplizierter gebauten Nitrosaminen nachgewiesen werden kann und die Methode besonders nützlich erscheinen läßt. Über Anwendungen von metallierten Nitrosaminen in der Naturstoffsynthese und über andere Verfahren zur vorübergehenden CH-Acidifizierung von sekundären Aminen¹³⁾ werden wir getrennt berichten.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF, Ludwigshafen*, für großzügige Unterstützung dieser Arbeiten. Für die Aufnahme von Spektren danken wir Frau *E. Sauerwein* und Herrn *W. Kreiling*, für Elementaranalysen Herrn *A. Schöne* und für die Anfertigung des Manuskriptes Frau *U. Schleenbecker*. Für die Gewährung eines Stipendiums ist *D. Enders* der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma Büchi mit 50°C-Bereichs-Anschützthermometern ($\frac{1}{3}^\circ\text{C}$ -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). – Über die Reinigung von Lösungsmitteln, die Techniken bei der Durchführung der hier beschriebenen Versuche und die Vorsichtsmaßnahmen beim Arbeiten mit Nitrosaminen verweisen wir auf unsere frühere Arbeit³⁾.

1. *Darstellung der Ausgangsnitrosamine 1a–d, 4, 6 und 9–12*: Die Nitrosamine wurden entweder durch Nitrosierung mit NaNO_2 im sauren Medium (s. allg. Nitrosierungsvorschrift in Lit.³⁾) oder unter wasserfreien, neutralen Bedingungen unter Vermeidung einer Aufarbeitung

¹⁰⁾ A. L. Fridman, F. M. Mukhametshin und S. S. Novikov, Russ. Chem. Rev. **40**, 34 (1971), und dort zit. Lit.

¹¹⁾ F. W. G. Stewart, Aust. J. Chem. **22**, 2451 (1969).

¹²⁾ D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger und D. Seebach, Synthesis **1976**, 548, und dort zit. Lit.

¹³⁾ D. Seebach und W. Lubosch, Angew. Chem. **88**, 339 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 313 (1976).

der carcinogenen Nitrosamine mit überschüssigem Ethylnitrit^{3,10,14)} folgendermaßen hergestellt: 1 Äquiv. des zu nitrosierenden sek. Amins wird bei 0°C mit 2–5 Äquiv. einer 50proz. Lösung von Ethylnitrit (Merck-Schuchardt) in THF versetzt und bei Raumtemp. bis zur vollständigen Umsetzung (1–2 Tage, dünnschichtchromatographische Kontrolle) gerührt. Gebildetes Ethanol, überschüssiges Ethylnitrit und THF werden bei 20°C/10 Torr entfernt. Die so gebildeten Nitrosamine können ohne weitere Reinigung für die Metallierungsreaktionen verwendet werden. Folgende Nitrosamine wurden hergestellt: *N*-Nitrosodihexylamin (**1b**), Sdp. 89°C/0.03 Torr (Lit.¹⁵⁾ 155°C/11 Torr), *N*-Nitrosodiisopropylamin (**4**), Schmp. 44°C (Lit.¹⁶⁾ Sdp. 96°C/28 Torr), *N*-Nitrosoazetidin (**9**), Sdp. 48°C/3 Torr (Lit.¹⁷⁾ 60°C/3.5 Torr) und *N*-Methyl-*N'*-nitrosopiperazin, Sdp. 69°C/3 Torr (Lit.¹⁸⁾ 93–95°C/8 Torr). *N*-Nitrosodiethylamin (**1a**), *N*-Nitrosopyrrolidin (**10**), *N*-Nitrosopiperidin (**11**), *N*-Nitrosoperhydroazepin (**12**) und *N*-Nitrosodimethylamin wurden von der Firma Schuchardt (München) bezogen. *N*-Nitroso-*N*-phenethyl-*tert*-butylamin (**1c**) und *N*-Nitroso-*N*-(trimethylsilylmethyl)-*tert*-butylamin (**1d**) erhielten wir durch Metallieren von *N*-Methyl-*N*-nitroso-*tert*-butylamin und Umsetzung mit Benzylbromid³⁾ bzw. Trimethylchlorsilan^{6a)}. *N*-Nitrosonortropan (**6**) stellten wir nach *Bernardi* und *Bosisio*¹⁹⁾ dar: 3.0 g Tropan wurden zu einer Suspension von 12 g AgNO₃ (8 Äquivalente) in 80 ml DMF gegeben und unter starkem Rühren 24 h auf 70°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt, der schwarze Rückstand mit 10 ml NaHCO₃ versetzt und 3 mal mit je 30 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein gelbes Öl zurück, das aus Ether in gelben Nadeln vom Schmp. 136°C (Lit.²⁰⁾ 136°C) auskristallisierte. Ausb. 1.3 g (40%).

2. *Allgemeine Metallierungsvorschrift für die Nitrosamine 1, 4, 9, 10 und 12*: In einen Metallierungskolben³⁾ gibt man mit Hilfe von Spritzen durch eine Serumkappe Diisopropylamin und THF (25 ml je 10 mmol Amin), kühlt mit Methanol/Trockeneis auf –78°C und läßt unter Magnetrühren die äquivalente Menge einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zutropfen. Nach 15 min gibt man zu dieser Lithium-diisopropylamid (LDA)-Lösung unter starkem Rühren mittels Spritze tropfenweise innerhalb von 3 min die äquivalente Menge des entsprechenden Nitrosamins (Feststoffe in wenig THF gelöst); hierbei entsteht eine orangefelbe, in einigen Fällen durch einen Niederschlag getrübe Lösung. Die Metallierungsdauer beträgt für **4** 5 min, **9** 7 min, **1** und **10** 10 min und **12** 20 min.

3. *Allgemeine Umsetzungsvorschrift und Aufarbeitung*: Zu der vorstehend beschriebenen Lösung der lithiierten Nitrosamine spritzt man durch die Serumkappe tropfenweise unter starkem Rühren 1 Äquiv. reines Elektrophil (bei Feststoffen in THF-Lösung). Nach Beendigung der Reaktion (s. Einzelbeschreibungen) wird bei –20°C mit 1 Äquiv. Eisessig versetzt und in einen Scheidetrichter gegossen, der gesätt. NaCl-Lösung und CH₂Cl₂ (je 50 ml bei 10 mmol-Ansätzen) enthält. Nach Schütteln und Trennen der Schichten wird die wäbr. Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Rohprodukte als gelbe bis braune Öle zurückbleiben, von denen die meisten gelegentlich kristallisieren.

¹⁴⁾ Vgl. auch Nitrosierungen mit NO⁺BF₄[–]/Pyridin: *H. T. Nagasawa, P. S. Fraser* und *D. L. Yuzon*, *J. Med. Chem.* **16**, 583 (1973); mit NOCl: *R. E. Lyle, J. E. Saavedra* und *G. G. Lyle*, *Synthesis* **1976**, 462.

¹⁵⁾ *A. I. Vogel, W. T. Cresswell, G. H. Jeffery* und *J. Leicester*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 514.

¹⁶⁾ *H. Druckrey, R. Preussmann, S. Ivankovic* und *D. Schmähel*, *Z. Krebsforsch.* **69**, 103 (1967).

¹⁷⁾ *C. C. Bumgardner, K. S. McCallum* und *J. P. Freeman*, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4417 (1961).

¹⁸⁾ *M. Harfenist*, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4991 (1954).

¹⁹⁾ *L. Bernardi* und *G. Bosisio*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 690.

²⁰⁾ *R. Willstätter* und *F. Iglauer*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 1636 (1900).

Tab. 1. Elementaranalysen und NMR-spektroskopische Daten der Nitrosamine 3, 5 und 13 – 18 (Ausbeuten und Schmelz- bzw. Siedepunkte, s. Einzelbeschreibungen)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl ₃ ; b: CCl ₄ ; c: [D ₆]DMSO), δ (ppm) (Multiplizität, Zuordnung)
		C	H	N	
3a	als 3a-H charakterisiert				(a) 0.85 – 1.55 (kompl. Bereich, CH ₃ -E/Z der beiden Diast.); 3.25 – 5.05 (kompl. Bereich, CH ₂ -, CH- und OH-E/Z der beiden Diast.); 7.3 (m, C ₆ H ₅)
3b	als 3b-H charakterisiert				(a) 0.85 (m, CH ₃); 1.2 – 1.8 (m, CH ₂); 3.03 (d, benzyl. CH ₂); 3.28 (m, NCH ₂); 4.44 (t von t, CH); 7.2 (m, C ₆ H ₅)
3b'	als 3b'-H charakterisiert				(a) 0.9 (m, CH ₃); 1.25 (m, CH ₂); 1.6 – 2.2 (m, β -CH ₂); 2.8 – 5.1 (kompl. Bereich, NCH ₂ -, CH- und OH-E/Z der beiden Diast.); 7.3 (m, C ₆ H ₅)
3c	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O (296.4)	Ber. 76.99 Gef. 76.94	8.16 8.17	9.45 9.51	(a) 1.04 (s, t-C ₄ H ₉); 3.0 – 4.0 (ABX-System, CH ₂ CH); 6.95 – 7.3 (m, C ₆ H ₅)
5	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (174.2)	Ber. 55.14 Gef. 55.10 Ber. O 18.37 Gef. O 18.52	10.41 10.17	16.08 15.98	(a) 1.2 – 1.6 (drei d und zwei s, CH ₃); 3.3 (br. s, OH); 3.9 (sept., NCH); 4.13 (q, CH)
13	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ (268.3)	Ber. 71.62 Gef. 71.06	6.01 5.87	10.44 10.45	(c) 2.28 (q, CH ₂); 3.45 – 4.2 (m, NCH ₂); 6.28 (s, OH); 6.35 (t, CH); 7.05 – 7.7 (m, C ₆ H ₅)
14a	C ₇ H ₁₄ N ₂ O (142.2)	Ber. 59.12 Gef. 59.60	9.92 9.91	19.70 20.02	(a) 0.8 – 1.1 (m, CH ₃); 1.1 – 2.5 (m, CH ₂); 2.7 – 4.6 (m, NCH ₂ , CH)
14b	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O (190.2)	Ber. 69.44 Gef. 68.99	7.42 7.28	14.73 15.12	(a) 1.8 (m, β -Ring-CH ₂); 2.5 – 3.7 (kompl. Bereich, NCH ₂ -, benzyl. CH ₂ -E/Z); 4.35 und 4.63 (m, CH-E/Z); 7.17 (m, C ₆ H ₅)
14c	als 14c-H charakterisiert				(a) 1.6 (m, CH ₂); 2.95 (m, NCH ₂ , OH und NH); 4.18 (m, CH); 7.0 – 7.65 (m, C ₆ H ₅)
15a	C ₈ H ₁₆ N ₂ O (156.2)	Ber. 61.50 Gef. 61.83	10.32 10.33	17.93 17.60	(a) 0.8 – 1.05 (t, CH ₃); 1.05 – 2.05 (m, CH ₂); 3.0 (m, NCH ₂ , H _{ax} -E); 3.7 (m, NCH ₂ , H _{ax} -Z); 4.6 (m, NCH ₂ , H _{eq} , NCH-Z); 5.2 (m, NCH-E)
15b	C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154.2)	Ber. 62.30 Gef. 62.54	9.15 9.14		(b) 1.0 – 1.9 (m, CH ₂); 2.1 (m, Allyl-CH ₂ -Z); 2.4 (m, Allyl-CH ₂ -E); 2.9 (m, NCH ₂ , H _{ax} -E); 3.6 (m, NCH ₂ , H _{ax} -Z); 4.1 (m, NCH ₂ , H _{eq} -Z); 4.4 (m, NCH ₂ , H _{eq} -E, NCH-Z); 4.6 – 5.8 (m, vinyl-H und NCH-E)

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl_3 ; b: CCl_4 ; c: $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ (ppm) (Multiplizität, Zuordnung)
		C	H	N	
15c	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (184.3)	Ber. 65.17 Gef. 65.19	10.94 10.51	15.20 14.69	(a) 0.8–1.1 (m, CH_3); 1.1–2.2 (m, CH_2); 3.0 (m, NCH_2 , $\text{H}_{\text{ax}}\text{-E}$); 3.7 (m, NCH_2 , $\text{H}_{\text{ax}}\text{-Z}$); 4.6 (m, NCH_2 , H_{eq} , $\text{NCH}\text{-Z}$); 5.2 (m, $\text{NCH}\text{-E}$)
15d	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204.3)	Ber. 70.56 Gef. 70.77	7.90 7.91	13.72 13.83	(a) 1.75 (m, CH_2); 2.5–5.4 (kompl. Bereich, NCH_2 , benzyl. CH_2 , CH); 7.22 (m, C_6H_5)
15e	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (158.2)	Ber. 53.14 Gef. 53.75	8.92 9.03		(a) 1.0–1.4 (vier d, $\text{CH}_3\text{-E/Z}$ der beiden Diast.); 1.17–2.3 (m, CH_2); 2.77 (br. s, OH); 3.3–5.1 (kompl. Bereich, NCH_2 , CH)
15f	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (172.2)	Ber. 55.79 Gef. 56.24	9.36 9.14		(a) 0.8–1.1 (4 t, $\text{CH}_3\text{-E/Z}$ der beiden Diast.); 1.1–2.2 (m, CH_2); 2.8–5.1 (kompl. Bereich, NCH_2 , CH)
15g	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (212.3)	Ber. 62.23 Gef. 62.20	9.50 9.57		(b) 1.0–2.4 (m, CH_2); 2.5 (br. s, OH); 3.3 (m, NCH_2 , $\text{H}_{\text{ax}}\text{-E}$); 4.0–4.9 (kompl. Bereich, NCH_2 und NCH)
15h	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220.3)	Ber. 65.80 Gef. 65.43	7.37 7.32	12.64 12.72	(a) 1.4–2.2 (m, CH_2); 2.7 (d, OH threo); 2.85 (d, OH erythro); 4.3–5.2 (kompl. Bereich, NCH_2 und NCH); 4.90 (d von d, CH threo); 5.4 (d von d, CH erythro)
15i	s. Lit. ²⁵⁾				7.3 (s, C_6H_5)
16	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (310.4)	Ber. 73.52 Gef. 73.80 Ber. O 10.31 Gef. O 10.43	7.14 7.20	9.03 9.04	(b) 1.0–1.9 (m, CH_2); 2.65 (t, NCH_2 , H_{ax}); 2.9 (m, NCH_2 , H_{eq}); 3.4 (m, NCH); 4.0 (br. s, OH); 7.0–7.6 (m, C_6H_5)
17	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (173.2)	Ber. 48.54 Gef. 48.53	8.73 8.64	24.26 24.09	(a) 0.93–1.32 (vier d, $\text{CH}_3\text{-E/Z}$ der beiden Diast.); 2.36 (zwei s, NCH_3 der beiden Diast.); 1.88–3.45 (kompl. Bereich, restl. H)
18	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (170.2)	Ber. 63.49 Gef. 62.94	10.66 10.63	16.40 16.26	(b) 1.62 (s, t- $\text{C}_4\text{H}_9\text{-E}$); 1.9–2.3 (m, CH_2); 3.7 (m, CH)

4. Metallierungsvorschrift für *N*-Nitrosopiperidin (11) am Beispiel der Reaktion mit Propanal zum Produkt 15f

a) Ohne HMPTA-Zusatz: Zu der wie unter 2. beschrieben hergestellten LDA-Lösung gibt man die äquivalente Menge 11. Nach 3.5 h Metallierungsdauer bei -78°C wird zu der jetzt dunkelorange Lösung die entsprechende Menge Propanal gegeben. Die sich sofort entfärbende

Lösung wird noch 1 h bei -78°C gerührt, dann auf 0°C aufgewärmt, mit der äquivalenten Menge Eisessig versetzt und wie üblich aufgearbeitet. NMR-spektroskopische Analyse des gelben, öligen Rohproduktes zeigt, daß sich 90% **15f** gebildet haben.

Tab. 2. Elementaranalysen und NMR-spektroskopische Daten der durch Entnitrosierung erhaltenen Amine bzw. ihrer Hydrochloride sowie von **19** und **20** (Ausbeuten und Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte s. Einzelbeschreibungen)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CDCl_3 ; b: D_2O c: $[\text{D}_6]$ DMSO; d: CCl_4), δ (ppm) (Multiplizität, Zuordnung)
		C	H	N	
3a-H · HCl	$[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}]\text{Cl}$ (215.7)	Ber. 61.25 Gef. 61.00	8.41 7.99	6.49 6.33	(b) 0.98 und 1.13 (zwei d, CH_3 der beiden Diast.); 1.24 (t, CH_3); 3.09 (q, NCH_2); 3.46 und 3.65 (m, NCH der beiden Diast.); 5.04 und 5.45 (zwei d, CH der beiden Diast.); 7.3 und 7.35 (m, C_6H_5)
3b-H · HCl	$[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}]\text{Cl}$ (311.9)	Ber. 73.16 Gef. 72.76	10.99 10.95	4.49 4.50	(a) 0.8 und 1.25 (m, zu N γ -ständige Reste); 1.7 (m, β - CH_2); 2.5–3.5 (m, NCH_2 , CH und benzyl. CH_2); 7.3 (m, C_6H_5)
3b'-H · HCl	$[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}]\text{Cl}$ (327.9)	Ber. 69.59 Gef. 69.55	10.45 10.15	4.27 4.52	(a) 0.5–1.5 (m, zu N γ -ständige Reste); 1.65 und 1.95 (m, β - CH_2); 3.15 (m, NCH_2 , CH); 5.05 (br. s, OH); 5.6 (d, benzyl. CH); 7.3 (m, C_6H_5); 8.8 und 9.3 (br. s, NH_2)
13-H · HCl	$[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}]\text{Cl}$ (275.8)	Ber. 69.68 Gef. 69.62	6.58 6.64	5.08 5.23	(c) 2.2 und 2.6 (m, CH_2); 3.75 (m, NCH_2); 5.58 (t, CH); 6.85 (br. s, OH); 7.0–7.8 (m, C_6H_5); 9.5 (br. s, NH_2)
14c-H	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ (253.3)	s. Lit. ¹²⁾			(a) 1.6 (m, CH_2); 2.95 (m, NCH_2 , OH und NH); 4.18 (m, CH); 7.0–7.65 (m, C_6H_5)
15f-H	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ (141.2)	s. Lit. ²³⁾			(d) 0.6–2.0 (m, CH_3 , CH_2); 2.0–3.4 (m, NCH_2 , NCH, NH, OH)
15g-H	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$ (183.3)	s. Lit. ¹²⁾			(d) 1.0–2.0 (m, CH_2 und OH); 2.25 und 2.6 (d und t, NCH_2 , ax und äq); 3.05 (d, NCH)
15h-H	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ (191.3)	s. Lit. ²⁴⁾			(a) 1.0–1.8 (m, CH_2); 2.3–3.05 (m, NCH_2 , NCH, OH); 4.35 (d, CH <i>threo</i> , $J = 8\text{ Hz}$), 4.55 (d, CH <i>erythro</i> , $J = 5\text{ Hz}$); 7.20 (s, C_6H_5 , <i>threo</i>); 7.25 (s, C_6H_5 , <i>erythro</i>)
16-H · HCl	$[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}]\text{Cl}$ (317.9)	Ber. 71.80 Gef. 71.30	7.61 7.49	4.41 4.97	(c) 1.3–2.0 (m, CH_2); 3.1 (m, NCH_2); 4.6 (m, CH); 6.6 (s, OH); 7.0–7.8 (m, C_6H_5); 8.05 und 8.6 (br. s, NH_2)
19	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$ (111.2)	s. Lit. ²⁷⁾			(a) 1.0–2.2 (m, CH_2); 2.5 (m, NCH_2 , H_{ax}); 3.1 (m, NCH_2 , $\text{H}_{\text{äq}}$); 3.5 (m, NCH)
20	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$ (139.2)	s. Lit. ²⁸⁾			(a) 1.0–1.8 (m, CH_2 und NCH_{ax}); 1.8–2.2 (m, NCH_2 , H_{ax}); 2.8 (t, $J = 4\text{ Hz}$, NCH_2 , $\text{H}_{\text{äq}}$)

b) Mit HMPA-Zusatz: Es wird verfahren wie unter a), nur werden sofort nach dem Zuspitzen des Nitrosamins 2 Äquiv. HMPA zugegeben. Dies verringert die Metallierungsdauer auf 1 h bei gleicher spektroskopischer Ausb. Die Aufarbeitung muß jedoch zur Abtrennung des HMPA mit Ether statt CH_2Cl_2 vorgenommen werden.

5. Allgemeine Entnitrosierungsvorschrift

Methode A (Entnitrosierung mit HCl-Gas): s. allg. Vorschrift in Lit.³⁾.

*Methode B (Reduktive Entnitrosierung mit Raney-Nickel)*¹²⁾: Zu 35 ml einer methanolischen Lösung des Nitrosamins (10 mmol) spült man mit Hilfe von 10 ml Methanol 1.18 g (20 Äquiv.) frisch hergestelltes Raney-Nickel²¹⁾ (1:1-Ni/Al-Legierung, Merck-Schuchardt). Der Kolben wird unter starkem Rühren durch mehrmaliges Evakuieren und Belüften mit Wasserstoff gefüllt und während der gesamten Reaktionszeit mit Hilfe eines Quecksilber-Überdruckventils unter 200 Torr Wasserstoffüberdruck gehalten. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man dekantiert und filtriert die Hauptmenge der Lösung und extrahiert die zurückbleibende Suspension durch dreimaliges Auskochen mit 8 ml Methanol. Die vereinigten Methanol-Lösungen werden im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand wird in 100 ml Ether oder CH_2Cl_2 aufgenommen und die Lösung über K_2CO_3 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels liefert das rohe Amin, das, falls fest, umkristallisiert wird. Zur Überführung in das Hydrochlorid löst man das Amin in ca. 50 ml Ether, CH_2Cl_2 oder einer Methanol/Ether-Mischung und leitet trockenes HCl-Gas bis zur sauren Reaktion ein (Näheres s. Einzelbeschreibungen).

6. Umsetzung von metallierten offenkettigen Nitrosaminen mit Elektrophilen zu den Produkten 3 und 5 und Entnitrosierung zu 3-H

2-(N-Nitrosoethylamino)-1-phenyl-1-propanol (3a): 1.13 ml (10.5 mmol) *N*-Nitrosodiethylamin (**1a**) wurden mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.01 ml (10 mmol) Benzaldehyd umgesetzt. Nach 2 h bei -78°C und 12 h bei -20°C wurde mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig versetzt und aufgearbeitet. Das entstandene Diastereomerengemisch bestand aus einem nicht destillierbaren, gelben Öl, Ausb. 1.87 g (90%).

2-Ethylamino-1-phenyl-1-propanol-hydrochlorid (3a-H · HCl): 1.50 g rohes **3a** wurden in 50 ml Ether gelöst und dann 10 min SO_2 -Gas, 20 min HCl-Gas und 10 min Argon in die Lösung eingeleitet. Der Ether wurde entfernt und das zurückbleibende Hydrochlorid zweimal aus CHCl_3 /Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle des Diastereomerengemisches vom Schmp.-Bereich $162-166^\circ\text{C}$. Ausb. 1.23 g (80%).

N-(1-Benzylhexyl)-N-nitrosohexylamin (3b): 2.14 g (11 mmol) *N*-Nitrosodihexylamin (**1b**) wurden mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.19 ml (10 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei -78°C und 8 h bei -20°C wurde mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet; hochviskoses, nicht destillierbares, gelbes Öl. Ausb. 3.0 g (99%).

N-(1-Benzylhexyl)hexylamin-hydrochlorid (3b-H · HCl): In eine Lösung von 1.0 g rohem **3b** in 50 ml Benzol leitete man 30 min trockenes HCl-Gas. Nach Vertreiben von überschüssigem HCl durch einen Argonstrom wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Ether/n-Pentan (2:1) überschichtet und gekühlt. Nach Tagen kristallisierte das Hydrochlorid als farbloser Feststoff, der ab 53°C sintert und zwischen 80 und 85°C schmilzt. Ausb. 0.90 g (90%).

2-(N-Nitrosohexylamino)-1-phenyl-1-heptanol (3b'): 2.04 g (10.5 mmol) *N*-Nitrosodihexylamin (**1b**) wurden mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.01 ml (10 mmol) Benzaldehyd versetzt. Es wurde 2 h bei -78°C und 10 h bei -20°C gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 3.20 g (100%) nicht destillierbares, öliges Diastereomerengemisch.

²¹⁾ Organikum, S. 719, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972.

2-Hexylamino-1-phenyl-1-heptanol-hydrochlorid (3b'-H · HCl): In die Lösung von 1.50 g rohem **3b'** in 50 ml Ether wurde 20 min HCl-Gas eingeleitet. Durch einen kräftigen Argonstrom vertrieb man überschüssiges HCl, engte die Lösung ein und kühlte; hierbei fiel das Hydrochlorid als farbloser Feststoff aus. Es wurde in CHCl₃ gelöst und mit Ether/n-Pentan gefällt. Schmp.-Bereich des Diastereomergemisches 162–164°C. Ausb. 1.23 g (80%).

N-(1-Benzyl-2-phenylethyl)-N-nitroso-tert-butylamin (3c): 0.25 g (1.2 mmol) *N*-Nitroso-*N*-phenylethyl-*tert*-butylamin (**1c**) wurden mit LDA (1.3 mmol) metalliert und nach 10 min mit 0.14 ml (1.2 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 3 h bei –78°C und 12 h bei –20°C wurde mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde mit *n*-Pentan gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 140°C, Ausb. 0.25 g (70%).

3e, f sind schon beschrieben^{3, 6)}.

3-Methyl-3-(N-nitrosoisopropylamino)-2-butanol (5): 4.34 g (33 mmol) *N*-Nitrosodiisopropylamin (**4**) wurden mit LDA (34.5 mmol) metalliert und nach 5 min mit 2.0 ml (35 mmol) Acetaldehyd versetzt. Es wurde 3 h bei –78°C gerührt, dann wurden 2 ml (35 mmol) Eisessig, gelöst in 8 ml THF, zugegeben und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes, viskoses Öl vom Sdp. 95°C/0.01 Torr; Schmp. 46.5–47.0°C (CHCl₃/*n*-Pentan), Ausb. 2.0 g (35%).

7. Umsetzung von **2d** mit Benzaldehyd

2-(tert-Butylimino)-1-phenylethanon-oxim (8): 0.60 g (3.2 mmol) *N*-Nitroso-*N*-(trimethylsilylmethyl)-*tert*-butylamin (**1d**)^{6a)} wurden mit LDA (3.5 mmol) metalliert und nach 10 min mit 0.32 ml (3.2 mmol) Benzaldehyd versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78°C, 2 h bei –30°C und 15 h bei +8°C gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Das teilweise kristalline Rohprodukt wurde mit *n*-Pentan versetzt, der Feststoff abfiltriert und aus CHCl₃/*n*-Pentan in der Kälte umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 115°C, Ausb. 0.45 g (70%). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.25 und 1.33 (s, t-C₄H₉); 7.2–7.75 (m, C₆H₅); 7.97 und 8.3 (s, =CH); 11.95 ppm (br. s, OH). – IR (KI): 2500–3500 breit (Iminooxim), 2970 (CH), 1648 (CN), 1605, 1595, 1570, 1495, 1473, 1451, 1432, 1390, 1370, 1350, 1320, 1305, 1238, 1228, 1185, 1152, 1095, 1071, 1029, 1000, 972 (Oxim), 916, 845, 821, 776, 758, 690, 663, 629, 575, 510, 488, 452 cm⁻¹.

C₁₂H₁₆N₂O (204.3) Ber. C 70.56 H 7.90 N 13.71 Gef. C 70.36 H 7.91 N 13.77

8. Umsetzung von metallierten cyclischen Nitrosaminen mit Elektrophilen zu den Produkten **13–17** und Entnitrosierung zu **13-H–16-H**

1-Nitroso-α,α-diphenyl-2-azetidinmethanol (13): 0.86 g (10 mmol) *N*-Nitrosoazetidin (**9**) wurden mit LDA (10.5 mmol) metalliert und nach 7 min mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 7 ml THF versetzt. Es wurde auf –30°C aufgewärmt, bei dieser Temp. 12 h gerührt und dann wie üblich neutralisiert und aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde in CHCl₃ und einigen Tropfen Ethanol gelöst und mit Ether/*n*-Pentan wieder gefällt; farblose Kristalle vom Schmp. 188°C, Ausb. 1.75 g (65%).

α,α-Diphenyl-2-azetidinmethanol-hydrochlorid (13-H · HCl): In die Lösung von 0.45 g (1.68 mmol) **13** in 30 ml Benzol wurde 10 min HCl-Gas und anschließend 30 min Argon eingeleitet. Bei Zugabe von *n*-Pentan fiel das Hydrochlorid aus, es wurde abfiltriert, mit *n*-Pentan gewaschen und getrocknet. Farbloser Feststoff vom Zers.-P. 195°C, Ausb. 0.46 g (100%).

1-Nitroso-2-propylpyrrolidin (14a): 1.00 ml (11 mmol) *N*-Nitrosopyrrolidin (**10**) wurden mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.0 ml (10 mmol) 1-Iodpropan versetzt. Es wurde 10 h bei –78°C gerührt und nach Zugabe von 1.27 ml (22 mmol) Eisessig wie üblich aufgearbeitet. Gelbes, viskoses Öl vom Sdp. 70°C/0.001 Torr, Ausb. 0.73 g (52%).

2-Benzyl-1-nitrosopyrrolidin (14b): 1.00 ml (11 mmol) **10** wurde mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.19 ml (10 mmol) Benzylbromid versetzt. Es wurde 4 h bei -78°C und 12 h bei -20°C gerührt und nach Zugabe von 0.7 ml (12 mmol) Eisessig wie üblich aufgearbeitet. Gelbes, viskoses Öl vom Sdp. $130^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr, Ausb. 1.43 g (75%).

1-Nitroso- α,α -diphenyl-2-pyrrolidinmethanol (14c): 0.9 ml (10 mmol) **10** wurden mit LDA (10.5 mmol) metalliert und nach 10 min mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 8 ml THF versetzt. Es wurde 2 h bei -78°C und 10 h bei -20°C gerührt und nach Zugabe von 0.7 ml (12 mmol) Eisessig wie üblich aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt, 2.6 g ($>90\%$), wurde ohne weitere Reinigung nach Methode B entnitrosiert¹²⁾.

1-Nitroso-2-propylpiperidin (15a): 1.10 ml (10 mmol) *N*-Nitrosopiperidin (**11**) wurden mit LDA (10.5 mmol) unter Zusatz von 4 ml (22 mmol) HMPTA metalliert und nach 1.5 h mit 1.0 ml (10 mmol) 1-Iodpropan versetzt. Es wurde 12 h bei -78°C gerührt und nach Zugabe von 1.27 ml (22 mmol) Eisessig wie üblich aufgearbeitet. Gelbes Öl vom Sdp. $105^{\circ}\text{C}/0.05$ Torr, Ausb. 0.75 g (49%).

2-Propylpiperidinium-chlorid [(*d,l*)-Coniin-hydrochlorid] (15a-H · HCl): 250 mg (1.6 mmol) **15a** wurden in 10 ml mit SO_2 -Gas gesättigtem Ether gelöst und 30 min HCl-Gas in die Lösung geleitet. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der zurückbleibende Kristallbrei aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 215°C (Lit.²²⁾ 213°C), Ausb. 223 mg (90%).

2-Allyl-1-nitrosopiperidin (15b): 1.1 ml (10 mmol) **11** wurden mit LDA (10.5 mmol) metalliert und nach 4 h mit 0.9 ml (10 mmol) Allylbromid versetzt. Es wurde noch 3 h bei -78°C und 10 h bei -20°C gerührt und nach Zugabe von 0.7 ml (12 mmol) Eisessig wie üblich aufgearbeitet. Hellgelbes Öl vom Sdp. $90^{\circ}\text{C}/1$ Torr, Ausb. 0.89 g (58%).

Entnitrosierung nach Methode B lieferte (*d,l*)-Coniin¹²⁾.

1-Nitroso-2-pentylpiperidin (15c): 1.10 ml (10 mmol) **11** wurden unter Zusatz von 4 ml (22 mmol) HMPTA mit LDA (10.5 mmol) metalliert und nach 1 h mit 1.3 ml (10 mmol) 1-Iodpenta- versetzt. Es wurde noch 12 h bei -78°C und dann bis zum Erreichen von 0°C gerührt, mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes, viskoses Öl vom Sdp. $100^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr, Ausb. 0.85 g (46%).

2-Benzyl-1-nitrosopiperidin (15d): 1.18 ml (11 mmol) **11** wurden mit LDA (11 mmol) metalliert und nach 3.5 h mit 1.19 ml (10 mmol) Benzylbromid versetzt. Es wurde 3 h bei -78°C und 12 h bei -20°C gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Gebildetes Diisopropylammoniumbromid (ca. 10%) wurde durch Zugabe von viel Ether und Abfiltrieren abgetrennt und der etherlösliche Teil destilliert. Unumgesetztes Benzylbromid ging bei $60^{\circ}\text{C}/10$ Torr über, **15d** bei $150^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr. Ausb. 1.26 g (60%), gelbes, viskoses Öl.

α -Methyl-1-nitroso-2-piperidinmethanol (15e): 1.18 ml (11 mmol) **11** wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 3.5 h mit 0.7 ml (12 mmol) Acetaldehyd versetzt. Nach Aufwärmen auf -20°C wurde 12 h gerührt, mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig versetzt und aufgearbeitet. Gelbes, hochviskoses Öl des Diastereomerengemisches vom Sdp. $100^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr, Ausb. 1.35 g (85%).

α -Ethyl-1-nitroso-2-piperidinmethanol (15f): 1.1 ml (11 mmol) **11** wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 3.5 h mit 0.72 ml (10 mmol) Propionaldehyd versetzt. Es wurde noch 1 h bei -78°C gerührt, dann auf 0°C aufgewärmt und nach Zugabe von 0.7 ml (12 mmol) Eisessig aufgearbeitet. Gelbes, viskoses Öl des Diastereomerengemisches vom Sdp. $105^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr, Ausb. 1.34 g (78%).

²²⁾ E. Lellmann und W. O. Müller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 684 (1890).

α-Ethyl-2-piperidinmethanol (Conhydrin) (**15f-H**): Das Rohprodukt **15f** eines 10-mmol-Ansatzes wurde ohne weitere Reinigung der Entnitrosierungsmethode B unterworfen. Das ölige Rohprodukt wurde durch Destillation (Sdp. 90°C/1 Torr) gereinigt. Man erhielt ölige Kristalle des Diastereomergemisches; Ausb. 0.67 g (48%) (Lit.²³) Schmp. 47°C).

1-(1-Nitroso-2-piperidinyl)cyclohexanol (**15g**): 2.30 ml (22 mmol) **11** wurden mit LDA (23 mmol) metalliert und nach 3.5 h mit 2.0 ml (20 mmol) Cyclohexanon versetzt. Es wurde noch 3 h bei -78°C gerührt, dann wurden nach Aufwärmen auf 0°C 1.3 ml (22 mmol) Eisessig zugegeben. Nach Aufarbeiten gelbes Öl, das langsam kristallisierte. Schwach gelbe Kristalle (Ether) vom Schmp. 106°C, Ausb. 1.34 g (63%).

Entnitrosierung nach Methode B lieferte *1-(2-Piperidinyl)cyclohexanol* (**15g-H**)¹².

1-Nitroso-α-phenyl-2-piperidinmethanol (**15h**): 3.0 ml (33 mmol) **11** wurden mit LDA (35 mmol) metalliert und nach 3.5 h 3 ml (30 mmol) Benzaldehyd zugegeben. Es wurde noch 2 h bei -78°C gerührt, mit 2 ml (33 mmol) Eisessig versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes Öl, 6.5 g, laut NMR zu 35% unumgesetzte Ausgangsverbindungen, das nach Digerieren mit Pentan teilweise auskristallisierte. Umkristallisation aus Ether lieferte farblose Kristalle eines Diastereomergemisches vom Schmp. 99°C, Ausb. 4.16 g (53%).

α-Phenyl-2-piperidinmethanol (**15h-H**): In die Lösung von 800 mg **15h** in 50 ml Benzol wurde 15 min HCl-Gas eingeleitet. Bei Zugabe von n-Pentan fiel das Hydrochlorid aus. Aus ihm wurde mit KOH-Lösung das nicht wasserlösliche Amin freigesetzt. Es wurde abfiltriert und aus Wasser/wenig Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 146°C (Lit.²⁴); Schmp. des *threo*-Isomeren: 172°C, des *erythro*-Isomeren 141°C).

1-Nitroso-α,α-diphenyl-2-piperidinmethanol (**15i**): 1.1 ml (11 mmol) **11** wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 3.5 h 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 5 ml THF zugegeben. Es wurde noch 12 h bei -78°C gerührt, dann auf -20°C aufgewärmt, mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig versetzt und aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde zur Entfernung des überschüssigen Benzophenons mit Pentan gewaschen und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 176°C (Lit.²⁵) 179°C), Ausb. 0.96 g (32%).

α,α-Diphenyl-2-piperidinmethanol (**15i-H**): In die Lösung von 800 mg **15i** in 50 ml Benzol wurde 15 min HCl-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde im Rotavapor entfernt. Aus dem Rückstand wurde das Amin mit KOH-Lösung freigesetzt, abfiltriert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 82°C (Lit.²⁶) 79°C), Ausb. 0.61 g (85%).

1-Nitroso-α,α-diphenylperhydro-2-azepinmethanol (**16**): 1.41 g (11 mmol) *N*-Nitrosoperhydroazepin (**12**) wurden mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 20 min mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon in 5 ml THF versetzt. Es wurde noch 1.5 h bei -78°C gerührt und dann 12 h in eine Kühltruhe (-20°C) gestellt. Nach Zugabe von 0.7 ml (12 mmol) Eisessig und der üblichen Aufarbeitung wurde das kristalline Rohprodukt mit n-Pentan gewaschen und aus CHCl₃/Ether umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 158.5°C (in Lit.²) fälschlicherweise mit 140°C angegeben). Ausb. 2.63 g (85%).

α,α-Diphenylperhydro-2-azepinmethanol-hydrochlorid (**16-H·HCl**): In die Lösung von 1 g **16** in 50 ml Benzol wurde 15 min HCl-Gas eingeleitet. Bei Zugabe von n-Pentan fiel das Hydrochlorid aus. Es wurde abfiltriert und aus CHCl₃/wenig Ethanol/Ether/n-Pentan umkristallisiert; farbloser Feststoff vom Zers.-P. 271°C, Ausb. 0.90 g (90%).

²³ A. Ladenburg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **22**, 2583 (1879).

²⁴ K. E. Crook und S. H. McElvain, J. Am. Chem. Soc. **52**, 4006 (1930); H. Wollweber und R. Hiltmann, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 284 (1973).

²⁵ G. D. Searle & Co. (Erf. K. J. Rorig), US-Pat. 3 128 276 (7. April 1964) [C. A. **60**, 14480e(1964)].

²⁶ C. H. Tilford, R. S. Shelton und M. G. van Campen, J. Am. Chem. Soc. **70**, 4001 (1948).

4, α -Dimethyl-1-nitroso-2-piperazinmethanol (17): 1.2 ml (11 mmol) *N*-Methyl-*N'*-nitrosopiperazin wurden bei -96°C in 30 ml THF mit LDA (11.5 mmol) metalliert und nach 4–5 min mit 1.8 ml einer 50proz. Lösung von Acetaldehyd in THF (16 mmol) versetzt. Es wurde noch 3 h bei -96°C gerührt, bei -60°C mit 1.2 ml (20 mmol) Eisessig in 5 ml THF neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes Öl vom Sdp. $120^{\circ}\text{C}/0.001$ Torr (Diastereomerenmischung), Ausb. 0.85 g (45%).

9. Cyclisierungen zu 11 und 18–20

N-Nitrosopiperidin (11): 0.80 ml (11 mmol) *N*-Nitrosodimethylamin wurden mit LDA (11.5 mmol) unter Zusatz von 5.0 ml (20 mmol) HMPTA metalliert. Nach 10 min versetzte man mit 2.56 g (10 mmol) 1-Brom-3-iodpropan und rührte 8 h bei -78°C . Dann wurde mit einer getrennt hergestellten Lösung von 11.5 mmol LDA in THF nochmals metalliert und weitere 12 h bei -78°C gerührt, mit 1.27 ml (22 mmol) Eisessig versetzt und mit Ether/NaCl-Lösung aufgearbeitet. Gelbes Öl vom Sdp. $90^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr, Ausb. 0.62 g (54%). Das Produkt war NMR- und IR-spektroskopisch mit authent. 11 identisch.

N-*tert*-Butyl-*N*-nitrosocyclopentylamin (18): 2.7 g (22 mmol) *N*-Methyl-*N*-nitroso-*tert*-butylamin wurden mit LDA (23 mmol) unter Zusatz von 5 ml HMPTA metalliert und nach 10 min mit 4.36 g (20 mmol) 1-Chlor-4-iodbutan versetzt. Es wurde noch 4 h bei -78°C gerührt und dann mit 1.4 ml (25 mmol) Eisessig versetzt. Die Aufarbeitung mit Ether/Pentan/NaCl-Lösung lieferte ein gelbes Öl, das nach sorgfältiger Trocknung zu einer bei -78°C gerührten Lösung von 23 mmol LDA gespritzt wurde. Man ließ 4 h bei -78°C rühren, dann auf 0°C aufwärmen und versetzte mit 1.4 ml (25 mmol) Eisessig. Die Aufarbeitung lieferte einen Feststoff, der aus Pentan umkristallisiert wurde; hellgelbe Kristalle vom Schmp. 89°C , Ausb. 2.27 g (80%).

1-Azabicyclo[3.3.0]octan (Pyrrolizidin) (19): 1.0 ml (11 mmol) *N*-Nitrosopyrrolidin (10) wurden mit LDA metalliert. Nach 20 min wurde mit 2.7 g (10 mmol) 1-Chlor-3-iodpropan versetzt, noch 8 h bei -78°C gerührt, mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das gelbe, ölige Rohprodukt wurde in 30 ml Ether, gesättigt mit SO_2 , gelöst und 3 h HCl-Gas eingeleitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde aus dem Rückstand das Amin freigesetzt und als Pikrat identifiziert: Schmp. 254°C (Lit.²⁷⁾ 257°C), Ausb. 0.70 g Amin, roh (46%); 0.80 g Pikrat (21%).

1-Azabicyclo[4.4.0]decan (Chinolizidin) (20): 1.1 ml (11 mmol) *N*-Nitrosopiperidin (11) wurden mit LDA (11.5 mmol) unter Zusatz von 3.7 ml (20 mmol) HMPTA metalliert. Nach 2 h wurde mit 2.0 g (9 mmol) 1-Chlor-4-iodbutan versetzt, nach 12 h Rühren bei -78°C mit 0.7 ml (12 mmol) Eisessig die Reaktion gestoppt und mit Ether/NaCl-Lösung aufgearbeitet. Das gelbe, ölige Rohprodukt wurde in Benzol aufgenommen und 20 min HCl-Gas eingeleitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand dreimal mit Ether gewaschen und danach mit KOH das Amin freigesetzt. Mit 1 g *p*-Toluolsulfonylchlorid wurde 10 min geschüttelt und dann das tertiäre Amin mit Wasserdampf abdestilliert. Aus dem Destillat wurde es mit KOH/Ether ausgeschüttelt. Farbloses Öl, Ausb. 0.23 g (18%); Pikrat: Schmp. 195°C (Lit.²⁸⁾ 197°C).

²⁷⁾ V. Prelog und S. Heinbach, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 1101 (1939).

²⁸⁾ V. Prelog und K. Božicevic, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 1103 (1939).