

Regio- und stereochemischer Verlauf der Reaktionen von substituierten 2-Lithio-*N*-nitrosopiperidinen¹⁾

Bernd Renger, Hans-Otto Kalinowski und Dieter Seebach*

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

Eingegangen am 18. August 1976

Am Beispiel der substituierten Nitrosopiperidine **1a**–**7a** wird gezeigt, daß Lithierung und Umsetzung mit Elektrophilen (D₂O, Alkylhalogenide; Carbonylverbindungen) regio- und stereoselektiv zu den Produkten **1c, d**, **2c, d**, **3c, 4c, d**, **5c, 6c, d** und **7c, d** führt. ¹H- und ¹³C-NMR-Analyse liefern Zuordnungen von Konstitutionen und/oder Konfigurationen, die bei den Benzophenonaddukten **1d**, **2d** und **4d** nicht mit den bisherigen Vorstellungen über die Produktsteuerung bei Nitrosamin-Anionreaktionen übereinstimmen.

Regio- and Stereochemical Course of the Reactions of Substituted 2-Lithio-*N*-nitrosopiperidines¹⁾

It is demonstrated that lithiation and reactions of substituted nitrosopiperidines **1a**–**7a** with electrophiles (D₂O, alkyl halides, carbonyl compounds) leads to the formation of **1c, d**, **2c, d**, **3c, 4c, d**, **5c, 6c, d**, and **7c, d** in a regio- and stereoselective manner. ¹H- and ¹³C n.m.r. analysis allows assignment of the structures and/or configurations which – in the case of the benzophenone adducts **1d**, **2d**, and **4d** – is not in accord with previous models of product control in nitrosamine anion reactions.

Nachdem wir über die Metallierung und Umsetzung von Methylnitrosaminen und von symmetrischen, am Stickstoff zwei Methylgruppen tragenden Nitrosaminen berichtet haben^{2, 3)}, beschreiben wir hier entsprechende Umsetzungen von substituierten Nitrosopiperidinen, bei denen konstitutions- und stereoisomere Produkte entstehen können.

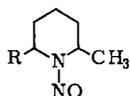
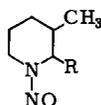
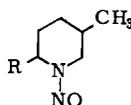
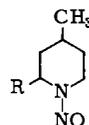
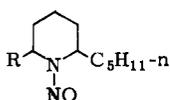
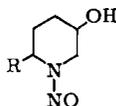
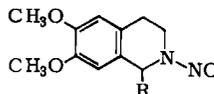
A. Umsetzungen

Wir wählten 2-Methyl- (**1a**), 3-Methyl- (**2a** ≡ **3a**) und 4-Methyl-*N*-nitrosopiperidin (**4a**), 2-*n*-Pentyl-*N*-nitrosopiperidin (**5a**), das 3-Hydroxyderivat **6a** und das Tetrahydroisochinolin **7a**. Da nach den bisherigen Erfahrungen^{2, 3)} die Acidität von Wasserstoffen neben dem Nitrosaminstickstoff von Methyl über Methylen zu Methin abnimmt und benzyliche Wasserstoffe leichter zu abstrahieren sind, war bei **7a** ein einheitlicher Verlauf der Reaktion zu erwarten; aus **1a**, **4a** und **5a** konnten sich verschiedene Stereoisomere, aus **2a/3a** und **6a** verschiedene Konstitutions- und Stereoisomere bilden.

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von B. Renger, Univ. Gießen, 1977.

²⁾ D. Seebach und D. Enders, Chem. Ber. **108**, 1293 (1975).

³⁾ D. Seebach, D. Enders und B. Renger, Chem. Ber. **110**, 1852 (1977), vorstehend.

**1a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = D**d:** R = (C₆H₅)₂C(OH)**2a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = D**d:** R = (C₆H₅)₂C(OH)**3a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = D**d:** R = (C₆H₅)₂C(OH)**4a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = D**d:** R = (C₆H₅)₂C(OH)**5a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = n-C₅H₁₁**6a:** R = H**b:** R = Li, OLi statt OH**c:** R = n-C₃H₇**d:** R = (C₆H₅)₂C(OH)**7a:** R = H**b:** R = Li**c:** R = C₆H₅CH₂**d:** R = 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃CH(OH)

1-H bis 7-H: H statt NO

Wie beim unsubstituierten *N*-Nitrosopiperidin³⁾ beobachteten wir durch Deuterolyse nach 3,5stündiger Metallierungszeit mit Lithium-diisopropylamid (LDA) bei -78°C über 90% Metallierung der drei Methylderivate **1a**, **2a/3a** und **4a**. Aus **1a** und **4a** entstanden dabei über die entsprechenden Lithiumderivate **b** die deuterierten Verbindungen **1c** und **4c**, während **2a/3a** zu etwa gleichen Teilen neben der Methylgruppe (\rightarrow **2b** \rightarrow **2c**) und in 6-Stellung (\rightarrow **3b** \rightarrow **3c**) deuteriert wurde (siehe Diskussion der NMR-Spektren). Bei der Addition der Lithiumderivate der drei Methyl-nitrosopiperidine an Benzophenon isolierten wir mit 30–40% Ausbeute jeweils ein Addukt. In der 2- und 4-Reihe sind das die Derivate **1d** und **4d**, während aus dem 3-Methylderivat nur das 2,3-disubstituierte **2d**, nicht aber **3d** entstand (siehe NMR-Analyse, unten). Aus dem Pentyl-nitrosopiperidin **5a** erhielten wir mit 1-Iodpentan über **5b** in 50proz. Ausbeute das 2,6-dipentylierte Piperidin **5c**. 3-Hydroxy-nitrosopiperidin **6a** ließ sich ohne Schutz der OH-Gruppe mit 2 Äquivalenten LDA – unter Zusatz von HMPTA – zum Dilithiumderivat **6b** metallieren, dessen Alkylierung mit 1-Iodpropan und Umsetzung mit Benzophenon die Produkte **6c** (48%) bzw. **6d** (35%) lieferte. Schließlich wurde das Isochinolin **7a** glatt über **7b** zu **7c** benzyliert und zu **7d** hydroxybenzyliert.

Es ist wichtig festzuhalten, daß in allen Fällen die Bildung von jeweils nur einem C–C-Verknüpfungsprodukt beobachtet wurde. Dies geht aus den scharfen Schmelzpunkten der kristallinen Nitrosamine **1d**, **2d**, **4d**, **6d**, **7c** und **7d** sowie deren spektroskopischen Daten hervor. Auch die durch Entnitrosierung^{2,3,4)} erhaltenen Amine – im folgenden durch ein hinter die Formelnummer gesetztes H gekennzeichnet – **1d-H**, **2d-H**, **4d-H**, **5c-H** und **6c-H** oder deren Hydrochloride sind nach diesen Kriterien einheitlich. Die Rohprodukt-¹H-NMR-Spektren zeigen, daß neben den angegebenen Produkten praktisch ausschließlich Ausgangsnitrosamin und -elektrophil vorliegen; dies wurde in den meisten

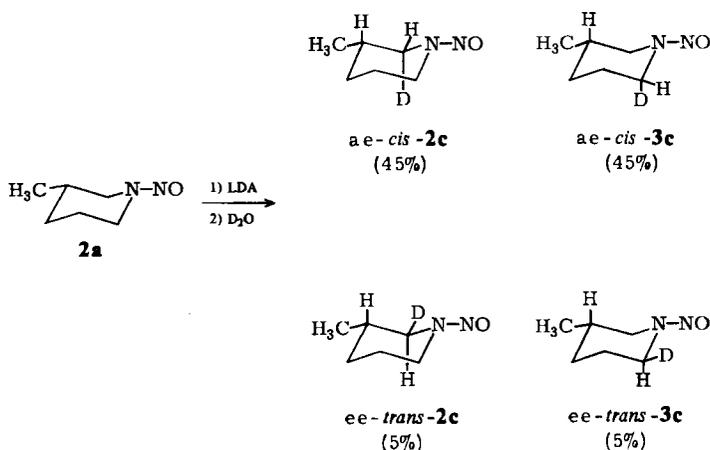
⁴⁾ D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger und D. Seebach, Synthesis 1976, 548.

Fällen auch durch die Rückgewinnung dieser Komponenten in der erwarteten Menge bei chromatographischen Reinigungen bestätigt (siehe exp. Teil).

B. Konstitutions- und Konfigurationszuordnungen durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Zur Bestimmung der oben angegebenen Konstitutionen und der zugehörigen Konfigurationen analysierten wir die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowohl der Nitrosamine als auch der daraus erhaltenen sekundären Amine.

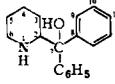
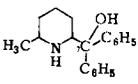
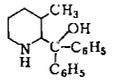
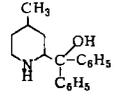
Deuteriumverbindungen 2c und 3c: *E*- und *Z*-Isomeres von **2a** (\equiv **3a**) liegen bei Raumtemperatur etwa 1:1 vor. Das ^1H -NMR-Spektrum wurde bereits analysiert⁵⁾. Es zeigt die α -axialen und -äquatorialen Wasserstoffe für beide Rotameren getrennt, wodurch wir den Deuterierungsgrad an den einzelnen Positionen bestimmen konnten. Danach liegen die vier Isomeren *ae-cis-2c*, *ae-cis-3c*, *ee-trans-2c* und *ee-trans-3c* etwa im Verhältnis 45:45:5:5 vor, das heißt, die Metallierung fand zu etwa gleichen Teilen an den 2- und 6-Stellungen statt, und die Abstraktion der α -axialen Wasserstoffe war im Verhältnis 9:1 bevorzugt.



Benzophenonaddukte 1d, 2d, 4d und 8: Zur Aufklärung der Benzophenonaddukte aus 2-, 3- und 4-Methyl-nitrosopiperidin verglichen wir zunächst die ^{13}C -NMR-Spektren der entnitrosierten Verbindungen **8-H** (Addukt von unsubstituiertem Piperidin an Benzophenon³⁾), **1d-H**, **2d-H**^{5a)} und **4d-H**. Diese sind wie die zugehörigen ^1H -NMR-Spektren durch das Wegfallen der *E/Z*-Isomerie wesentlich einfacher als die der Nitrosamine. Die chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Atome dieser vier Aminoalkohole sind in der Tabelle zusammen mit denen der zugehörigen Piperidine angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe der „off resonance“-Spektren und der aus der Literatur bekannten Substituenteneinflüsse. Die auffälligste Tatsache dieser ^{13}C -NMR-Spektren ist die magnetische Nichtäquivalenz der aromatischen C-Atome in den Benzophenonaddukten (unterer Teil der Tab.), über die wir schon in anderem Zusammenhang be-

⁵⁾ X. L. Chow und C. J. Colon, Can. J. Chem. 46, 2827 (1968).

Tabelle: ^{13}C -NMR-Verschiebungen (δ [ppm], bezogen auf TMS) einiger Benzophenonaddukte. Werte in runden Klammern () sind die Verschiebungen in den Ausgangspiperidinen⁶⁾ ohne Hydroxydiphenylmethyl-Substituent. Werte in eckigen Klammern [] wurden durch Addition der für eine axiale Methylgruppe (an der entsprechenden Ringstellung) in der Literatur^{6, 7, 8)} angegebenen Inkremente berechnet, die Werte in geschweiften Klammern {} entsprechend für eine äquatoriale Methylgruppe

C-Atom	 8-H	 1d-H	 2d-H	 4d-H
2	61.8 (47.9)	54.5 (48.3) [55.3] [62.2]	68.3 (56.0) {68.9} [67.2]	61.5 (47.9) {61.8} [56.4]
3	25.7 (27.7)	25.7 (27.5) [25.7] {25.7}	32.1 (33.3) {30.9} [27.6]	34.2 (36.9) {34.9} [30.9]
4	24.3	18.9 (26.2) [18.1] {24.7}	35.4 (34.9) {33.2} [29.9]	31.0 (32.6) {30.9} [25.4]
5	25.7 (27.7)	29.8 (36.3) [29.1] {33.4}	26.1 (27.9) [25.7] [19.5]	34.2 (36.9) {34.9} [30.9]
6	46.7 (47.9)	47.3 (53.6) [44.8] {52.1}	46.5 (47.9) {46.7} [46.7]	46.1 (47.9) {46.7} [41.2]
CH ₃		18.6 (23.4)	21.3 (19.9)	22.5 (23.0)
7	78.6	78.3	79.3	78.4
8	146.6 144.4	146.6 144.5	147.4 145.0	146.0 143.8
9	128.5 128.9	128.5 127.9	128.5 127.8	128.4 127.9
10	126.1 126.5	126.1 125.6	126.0	125.9 125.6
11	126.9 126.1	126.8 126.5	126.7 126.4	126.7 126.2

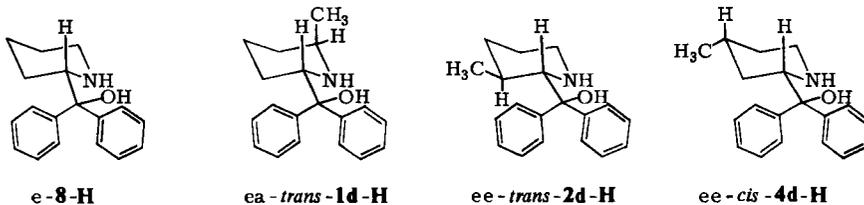
richteten⁹⁾. Geht man davon aus, daß die sperrigen Diphenylhydroxymethylgruppen in *allen* vier Verbindungen äquatorial stehen, so kann man aus den Verschiebungen des nicht methylierten Derivates 8-H mit Hilfe des an Cyclohexan-^{7, 8)} und Piperidin-derivaten⁶⁾ gewonnenen Inkrementensystems die Verschiebungsänderungen vorausberechnen, welche durch Einführung einer axialen bzw. äquatorialen Methylgruppe in einer bestimmten Ringstellung resultieren. Die so berechneten Verschiebungen sind ebenfalls in der Tabelle angegeben und stimmen ausgezeichnet mit den gemessenen überein, wenn man die im Formelbild angegebene Konfigurationszuordnung trifft. Der Befund, daß es sich beim Benzophenonaddukt des 3-Methylpiperidins um das

⁶⁾ H. Booth und D. V. Grittigh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1973, 842.

⁷⁾ J. B. Stothers, *Carbon-13-NMR-Spectroscopy*, Academic Press, New York 1972.

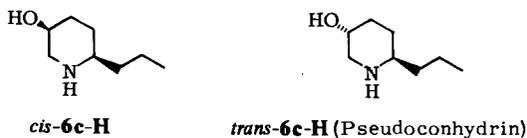
⁸⁾ G. J. Martini, M. L. Martini und S. Odier, *Org. Mag. Reson.* 7, 2 (1975).

⁹⁾ H. O. Kalinowski, B. Renger und D. Seebach, *Angew. Chem.* 88, 256 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 15, 234 (1976).



2,3- (**2d**) und nicht um das 2,5-Isomere handelt, ist überraschend. Er wird zusätzlich durch folgende $^1\text{H-NMR}$ -Daten gestützt: (a) Das Dublett der Methylgruppe von **2d-H** liegt bei $\delta = 0.2$ ppm; diese extreme Hochfeldverschiebung rührt offensichtlich daher, daß die Methylgruppe im Anisotropiebereich der unmittelbar benachbarten Phenylgruppen sitzt. (b) Das eindeutig zuzuordnende Signal des Wasserstoffs in 2-Stellung von **2d-H** erscheint als 11-Hz-Dublett (*trans*-Kopplung mit *einem* vicinalen Nachbarn), während es in den drei anderen Verbindungen dieser Reihe zum Dublett eines Dubletts aufgespalten ist. Auch die ebenfalls in der Tabelle angegebenen ^{13}C -Verschiebungen der Methylgruppen sind mit den angegebenen Zuordnungen vereinbar: das axiale C in *trans-1d-H* erscheint wie üblich⁷⁾ bei höherem Feld als die äquatorialen C-Atome von *trans-2d-H* und *cis-4d-H*.

5-Hydroxy-2-propylpiperidin (6c-H): Die Zuordnung dieses Derivates gelang durch Vergleich mit einer authentischen Probe¹⁰⁾ des Alkaloids Pseudoconhydrin (*trans-6c-H*). Während die Schmelzpunkte der Hydrochloride der beiden Proben sehr nahe beieinander liegen, unterscheiden sich die der freien Amine um 40°C; die IR-Spektren der Hydrochloride sind sehr ähnlich; die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind im Signalthabitus ähnlich, in der chemischen Verschiebung verschieden; das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum unserer Probe läßt sich nach der Inkrementenmethode nur mit der *cis*-2,5-disubstituierten Verbindung (siehe exp. Teil) vereinbaren. Damit ist sichergestellt, daß unsere Probe das *cis*-Isomere (**6c-H**) von Pseudoconhydrin ist.



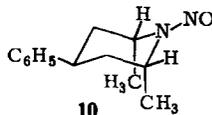
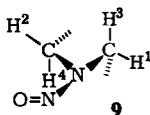
Die Spektren der anderen aus **1a**–**7a** erhaltenen Produkte sind im exp. Teil angegeben.

C. Diskussion

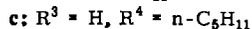
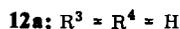
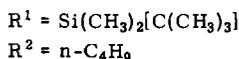
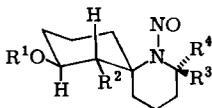
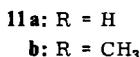
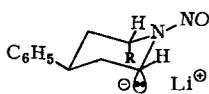
Um den sterischen und regiochemischen Verlauf der Reaktionen zu diskutieren, die zu den im vorigen Abschnitt bewiesenen Konstitutionen und Konfigurationen führen, müssen zunächst unabhängige Befunde anderer Arbeitsgruppen erwähnt werden. Wie

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. K. Irmischer, Fa. Merck, Darmstadt, für die Überlassung einer authentischen Probe.

Fraser et al.¹¹⁾ fanden, verhält sich die Acidität der vier verschiedenen Wasserstoffe in einem sterisch fixierten System **9** wie unter der Formel angegeben.

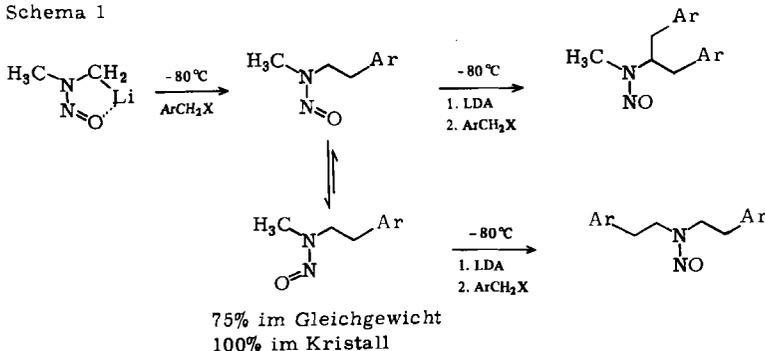


$$H^1 : H^2 : H^3 : H^4 = 1 : 10^3 : 10^2 : 10^5$$



E/Z-Stellungsäquivalente Wasserstoffe (H¹ und H², bzw. H³ und H⁴) unterscheiden sich danach um drei Zehnerpotenzen, während die *E*- und *Z*-ständigen *ea*-Paare (H¹ und H³, bzw. H² und H⁴) um zwei Zehnerpotenzen differieren. Diese relativen kinetischen Aciditäten sind unabhängig vom verwendeten Solvens und Gegenion¹¹⁾ und dürften die thermodynamischen Stabilitäten der zugehörigen Carbanionen widerspiegeln. Zusammen mit der großen Rotationsbarriere der N–N-Bindung in Nitrosaminen (ca. 23 kcal/mol) ergibt sich damit, daß die Deprotonierungen zu und die Reaktionen von metallierten Nitrosaminen hoch regio- und stereoselektiv ablaufen. Ein Beispiel ist die Herstellung von symmetrisch und unsymmetrisch doppelt benzyliertem Dimethylnitrosamin nach Barton et al.¹²⁾, Schema 1:

Schema 1



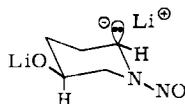
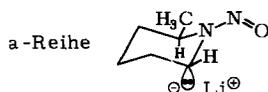
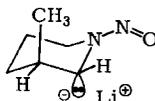
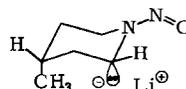
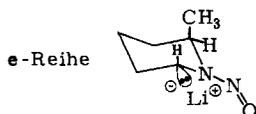
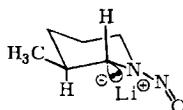
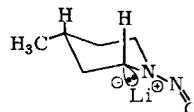
Das monobenzylierte Produkt liegt nach der Reaktion bei -78°C ausschließlich in der *Z*-Form vor und wird an der *Z*-ständigen CH₂-Gruppe metalliert und nochmals benzyliert; im Kristall liegt die sterisch günstigere *E*-Form vor, welche – bei tiefer

¹¹⁾ 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 (1972); R. R. Fraser und L. K. Ng, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5895 (1976).

¹²⁾ D. H. R. Barton, R. D. Brachs, A. A. L. Gunatilaka und D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 579.

Temperatur in Lösung gebracht und metalliert – nur das symmetrische Produkt liefert. Ein weiteres Beispiel ist die zweifache Methylierung von 1-Nitroso-4-phenylpiperidin¹³⁾, die ausschließlich zum *trans-trans*-Derivat **10** führt, also über die Li-Verbindungen **11a** und **b** abläuft. Schließlich bildete sich beim Versuch der Verwendung eines metallierten Nitrosamins in der Histrionicotoxin-Synthese aus **12a** – wiederum ausschließlich – das Diastereomere **12b** und nicht das gewünschte Epimere **12c**¹⁴⁾. Diese Versuche demonstrieren, daß Reaktionen von Nitrosamin-Anionen mit hoher Regio- und Stereoselektivität ablaufen.

Damit ist verständlich, warum das Deuterium in unseren Verbindungen **2c** und **3c** axial steht. Auch die Bildung des *cis*-5-Hydroxy-2-propylpiperidins (**6c-H**) über *cis*-**6b** ist mit obigen Beobachtungen vereinbar. Nicht klar ist auf den ersten Blick, warum die entnitrosierten Benzophenon-Addukte **1d-H**, **2d-H** und **4d-H**, die im Abschnitt B NMR-spektroskopisch abgeleiteten Konfigurationen haben. Sie müßten aus den Li-Derivaten *ea-trans*-**1b**, *aa-trans*-**2b** bzw. *aa-cis*-**4b** mit axialem Lithium (a-Reihe) oder aus den Konformeren *ae-trans*-**1b**, *ee-trans*-**2b** bzw. *ee-cis*-**4b** mit äquatorialem Lithium (e-Reihe) entstanden sein.

*cis*-**6b***ea-trans*-**1b***aa-trans*-**2b***aa-cis*-**4b***ae-trans*-**1b***ee-trans*-**2b***ee-cis*-**4b**

Natürlich wissen wir nicht, ob die a-Reihe oder die e-Reihe zu den beobachteten Produkten geführt hat. Aus den obigen Befunden beim H/D-Austausch an **2a** steht aber fest, daß *aa-trans*-**2b** nur in geringem Ausmaß vorliegt, und in Analogie zu den Reaktionen von **11** würde man erwarten, daß das 4-Methylderivat bevorzugt in der *trans*-Konfiguration mit äquatorialem CH₃ und axialem Li vorliegt und nicht als *aa-cis*-**4b**. Deshalb nehmen wir an, daß die Benzophenonderivate aus den Li-Verbindungen der e-Reihe entstanden sind. Möglicherweise wählt das sperrige Elektrophil diese in einem Gleichgewicht nachgelieferten Isomeren aus. Bei Benzophenonreaktionen muß man allerdings

¹³⁾ R. R. Fraser, T. B. Grindley und S. Passannati, Can. J. Chem. **53**, 2473 (1975).

¹⁴⁾ G. Widiger, D. Enders und E. J. Corey, unveröffentlichte Versuche, Harvard Univ. 1975.

ergaben ein gelbes Öl, das beim Aufbewahren bei -30°C kristallisierte. Aus Ether/Pentan schwach gelbe Nadeln, Schmp. 45°C , Ausb. 7.2 g (56%).

NMR (CDCl_3): $\delta = 1.3-1.7$ (m, CH_2), 3.4–4.5 (kompl. Bereich, NCH_2 , >CH), 3.6 ppm (s, OH). – IR (Film): 3380 (OH), 2940, 2860 (CH aliph.), 1420 (NNO), 1080 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (130.2) Ber. C 46.14 H 7.75 Gef. C 45.95 H 7.80

Die unbefriedigende Ausb. dieser „konventionellen“ Nitrosierung veranlaßte uns, **6a** direkt im Metallierungskolben durch Umsetzung von 3-Piperidinol mit einem Überschuß Ethylnitrit in THF darzustellen^{2,3)}, wobei sich das Nitrosamin laut ^1H -NMR-Spektren entnommener Proben quantitativ bildete.

6,7-Dimethoxy-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (7a): Zur Lösung von 18.2 g (80 mmol) 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-chlorid in 450 ml Wasser/Eisessig (2:1) wurde unter Rühren eine Lösung von 48 g NaNO_2 in 200 ml Wasser getropft. Man rührte noch 1 h, machte unter Eiskühlung mit 320 g NaOH in 400 ml Wasser alkalisch und erhielt nach der Aufarbeitung 16.5 g (93%) gelbes Öl, das allmählich durchkristallisierte. Farblose Kristalle vom Schmp. $97-98^{\circ}\text{C}$ (Ethanol), Ausb. nach Umkristallisation 14 g (78%).

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.8-3.1$ (2t, CH_2 benzyl. E und Z), 3.8–4.2 (m, $\text{NCH}_2\text{-E}$), 3.9 (s, OCH_3), 4.5 (t, $J = 7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{-Z}$), 4.75 (s, $\text{NCH}_2\text{-Aryl, Z}$), 5.3 (s, $\text{NCH}_2\text{-Aryl, E}$), 6.65 ppm (m, 2 arom. H). – IR (KI): 3060, 3000 (CH arom.), 2960, 2900 (CH aliph.), 1615 (CH arom.), 1445 (NNO), 970 (CH arom.) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.65 H 6.34 N 12.93

2. *Metallierung der Nitrosamine 1a–7a zu den Lithiumderivaten 1b–7b*: Die Nitrosamine **1a–5a** werden mit Hilfe einer Spritze zu einer Lösung der äquivalenten Menge Lithium-diisopropylamid (LDA) in THF³⁾ (40 ml THF je 10 mmol LDA) getropft. Zur Darstellung von **6b** wird entweder eine Lösung von **6a** in THF (5 ml je 10 mmol) zur doppelten äquivalenten Menge einer LDA-Lösung oder aber die getrennt hergestellte Lösung des Metallierungsmittels zum Nitrosamin gegeben. Das Isochinolinnitrosamin **7a** wurde bei -78°C in THF gelöst und die kalte Lösung zum Metallierungsmittel getropft. Die Metallierungsdauer beträgt bei den methyl-substituierten Piperidinen **1a–4a** 3.5 h, bei **5a** und **6a** nach Zugabe von 2 Äquiv. HMPTA 2.5 h (vgl. unsubstituiertes Piperidin³⁾). **7b** bildet sich quantitativ schon nach einer Metallierungsdauer von 3 min.

3. *Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung mit Elektrophilen und Aufarbeitung*: Zu den Lösungen der lithiierten Nitrosamine **1b–7b** spritzt man unter starkem Rühren 1 Äquiv. des Elektrophils (im Falle des Benzophenons eine THF-Lösung, 5 ml/10 mmol). Nach Beendigung der Reaktion (s. Einzelbeschreibungen) wird mit 1 Äquiv. Eisessig oder Wasser versetzt, in einen Scheidetrichter mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml bei 10 mmol-Ansatz) gegossen und dreimal mit CH_2Cl_2 (bei Ansätzen mit HMPTA Ether; 50 ml bei 10 mmol-Ansatz) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bleiben die Rohprodukte als gelbe bis braune Öle zurück, die gelegentlich kristallisieren.

4. Allgemeine Entnitrosierungsvorschrift

Methode A (Entnitrosierung mit HCl-Gas): s. allg. Vorschrift in Lit.²⁾

Methode B (Reduktive Entnitrosierung mit Raney-Nickel): s. allg. Vorschrift in Lit.³⁾ und ⁴⁾.

5. *Umsetzung der substituierten N-Nitrosopiperidine mit D_2O und Elektrophilen sowie Entnitrosierung zu den Aminen*

2-Deuterio-3-methyl-1-nitrosopiperidin (2c) und **6-Deuterio-3-methyl-1-nitrosopiperidin (3c)**: 1.3 g (11 mmol) 3-Methyl-1-nitrosopiperidin (**2a** \equiv **3a**) wurden metalliert (s. 1), mit 0.20 ml (11.5 mmol)

D₂O versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes Öl, 1.03 g (80%), das durch Destillation (80°C/0.02 Torr) gereinigt wurde.

¹H-NMR ([D₆]Benzol): δ = 0.6–0.8 (2d, *J* = 7 Hz, CH₃); 0.8–1.6 (m, CH₂, CH), 2.1 (d von d, H_{ax}², *Z*); 2.35 (m, H_{ax}⁶, *E*), 2.9 (d von d, H_{ax}², *E*), 3.3 (m, H_{ax}⁶, *Z*), Integrationsverhältnis: 1 : 1 : 1 : 1, Gesamtint. 1.1 H; 4.3 (m, H_{eq}², *E* und H_{eq}⁶, *Z*), 4.65 ppm (m, H_{eq}², *Z* und H_{eq}⁶, *E*), Int. verh. 1 : 1, Gesamtint. = 1.9 H.

Deuterolyse unter Zusatz von 2 Äquiv. HMPTA ergab das gleiche Deuterierungsverhältnis.

6t-Methyl-1-nitroso- α,α -diphenyl-2*r*-piperidinmethanol (**1d**): 0.56 g (4.4 mmol) 2-Methyl-1-nitrosopiperidin (**1a**) wurden metalliert und mit 0.80 g (4.4 mmol) Benzophenon umgesetzt. Man rührte 6 h bei –78°C und 4 h bei –30°C, stoppte die Reaktion durch Zugabe von 0.1 ml Wasser und arbeitete wie üblich zu 1.38 g eines gelben Öls auf. Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Ether 2 : 1) lieferte als erste Fraktion 430 mg (54%) des eingesetzten Benzophenons zurück. Aus den leicht gelben Nitrosaminfraktionen gewann man durch Kristallisation aus Ether/Pentan 270 mg (47%) des eingesetzten 2-Methylnitrosamins zurück sowie das analysenreine **1d**. Farblose Nadeln vom Schmp. 136°C, Ausb. 430 mg (33%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2 und 1.5 (2d, *J* = 6 Hz, CH₃, *E* und *Z*), 1.4–2.2 (m, CH₂), 3.0 und 4.1 (2s, OH, *E* und *Z*), 4.3–6.4 (kompl. Bereich, H² und H⁶), 7.1–7.7 ppm (m, C₆H₅). – IR: 3500, 3460 (OH), 1545 (CH arom.), 1442, 1430 (NNO), 1377 (CH₃), 1050 (CO), 758, 747 (CH arom.) cm⁻¹.

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.4) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03 Gef. C 72.83 H 6.73 N 8.99

In einem 5-mmol-Ansatz (0.65 g **1a**) konnten durch Einsatz eines fünffachen Überschusses an Benzophenon 680 mg **1d** (40%) gewonnen werden. Durch Chromatographie wurden dabei 3.62 g Benzophenon und 210 mg **1a** zurückgewonnen.

6t-Methyl- α,α -diphenyl-2*r*-piperidinmethanol (**1d-H**): Durch die heiße Lösung von 800 mg (2.6 mmol) **1d** in 250 ml Benzol wurden 20 min trockenes HCl-Gas geleitet. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der weiße Rückstand in Methanol/KOH/Wasser aufgenommen und die Lösung dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels blieb ein gelbes Öl zurück, das beim Stehenlassen kristallisierte. Farblose Kristalle (aus Methanol/Wasser) vom Schmp. 120.5°C, Ausb. 575 mg (81%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 6 Hz, CH₃), 1.05–1.7 (m, CH₂, CH), 3.3 (m, H_{eq}⁶), 3.85 (d von d, *J* = 4 und 7 Hz, H_{ax}²), 7.1–7.8 ppm (m, C₆H₅). – IR: 3400 (NH), 3320 (OH), 3082, 3059, 3021 (CH arom.), 2920, 2841 (CH aliph.), 1595 (CH arom.), 1370 (CH₃), 1068 (CO), 747, 705, 695 (CH arom.) cm⁻¹. – ¹³C-NMR: s. Tab.

C₁₉H₂₃NO (281.4) Ber. C 81.10 H 8.24 N 4.98 Gef. C 81.18 H 8.30 N 4.95

3t-Methyl-1-nitroso- α,α -diphenyl-2*r*-piperidinmethanol (**2d**): 1.3 g (10.5 mmol) 3-Methyl-1-nitrosopiperidin (**2a** ≡ **3a**) wurden metalliert und mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon umgesetzt. Man ließ noch 3 h bei –78°C rühren, dann auf 0°C aufwärmen, versetzte mit 0.2 ml (12 mmol) Wasser und arbeitete wie üblich auf. Gelbes Öl (3.0 g, 96%), aus dem durch zweimaliges Waschen mit Pentan 1.1 g Benzophenon und 600 mg **2a** herausgelöst wurden. Der zurückbleibende Kristallbrei (1.24 g, 43%) wurde aus CH₂Cl₂ umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 174°C, Ausb. 1.09 g (35%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 und 1.0 (2d, *J* = 6 Hz, CH₃, *E* und *Z*), 1.1–1.9 (m, CH₂), 2.2 (m, H³ und H_{ax}⁶), 3.6 und 3.8 (2s, OH, *E* und *Z*), 4.4 (m, H_{eq}²), 5.2 und 5.8 (2br. s, H², *Z* und *E*), 7.0–7.5 ppm (m, C₆H₅). – IR (KI): 3320 (OH), 3060 (CH arom.), 2939 (CH aliph.), 1597 (CH arom.), 1450 (NNO), 1360 (CH₃), 1055 (CO), 750, 705, 696 (CH arom.) cm⁻¹.

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.4) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03 Gef. C 73.42 H 7.24 N 9.03

3t-Methyl- α,α -diphenyl-2r-piperidinmethanol (2d-H): In die siedende Lösung von 760 mg **2d** in 100 ml Ether leitete man 20 min trockenes HCl und danach 30 min Argon ein. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde in siedendem Wasser gelöst, mit KOH das Amin freigesetzt und abgesaugt. Feine farblose Nadeln vom Schmp. 103°C (Methanol/Wasser), Ausb. 540 mg (79%).

¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.2 (d, J = 6 Hz, CH₃), 0.8–2.0 (m, CH, OH, NH), 2.4–3.0 (m, H_{ax}⁶ und H_{eq}⁶), 3.3 (d, J_{trans} = 11 Hz, H_{ax}²), 7.0–7.7 ppm (m, C₆H₅). – ¹³C-NMR: s. Tab. – IR (KI): 3420 (NH), 3300 (OH), 3082, 3060, 3020 (CH arom.), 2960, 2850 (CH aliph.), 1595 (CH arom.), 1371 (CH₃), 1061 (CO), 755, 705, 700 (CH arom.) cm⁻¹.

C₁₉H₂₃NO (281.4) Ber. C 81.10 H 8.24 N 4.98 Gef. C 80.42 H 8.25 N 4.77

4c-Methyl-1-nitroso- α,α -diphenyl-2r-piperidinmethanol (4d): 1.3 g (10.5 mmol) 4-Methyl-1-nitrosopiperidin (**4a**) wurden metalliert. Dann wurde mit 1.82 g Benzophenon umgesetzt, noch 4 h bei –78°C und 6 h bei 0°C gerührt, mit 0.2 ml (12 mmol) Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Gelbes Öl (2.9 g, 94%). Säulenchromatographie (SiO₂, Benzol) trennte unumgesetztes Benzophenon (1.1 g, 61%) und Nitrosaminfraktion (1.6 g). Kristallisation der letzteren aus Ether/Pentan lieferte farblose Nadeln von **4d**, Schmp. 169°C, und 500 mg **4a** zurück. **4d** (950 mg, 30%) konnte ohne weitere Reinigung zu **4d-H** umgesetzt werden. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (d, J = 7 Hz, CH₃), 1.4–1.9 (m, CH₂), 2.4–2.9 (m, H_{ax}⁶), 3.6 und 4.0 (2 s, OH, E und Z), 4.4–5.4 (m, H_{eq}⁶, H², H⁴), 7.1–7.7 ppm (m, C₆H₅). – IR (KI): 3400 (OH), 3060 (CH arom.), 2960 (CH aliph.), 1595 (CH arom.), 1445 (NNO), 1380 (CH₃), 1060 (CO), 755, 745, 695 (CH arom.) cm⁻¹.

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310.4) Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03 Gef. C 73.70 H 7.13 N 8.86

4c-Methyl- α,α -diphenyl-2r-piperidinmethanol (4d-H): In die heiße Lösung von 950 mg rohem **4d** in 100 ml Benzol wurden 20 min HCl sowie 30 min Argon eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde in Methanol aufgenommen und mit wäbr. Kalilauge das Amin freigesetzt. Farblose Nadeln vom Schmp. 121°C (Methanol/Wasser), Ausb. 590 mg (66%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (d, J = 7 Hz, CH₃), 1.0–1.8 (m, CH₂, CH, NH), 2.75 (m, H_{ax}⁶), 3.0 (m, H_{eq}⁶), 3.65 (m, H_{ax}²), 4.4 (br. s, OH), 7.1–7.8 ppm (m, C₆H₅). – ¹³C-NMR: s. Tab. – IR (KI): 3420 (NH), 3320 (OH), 3085, 3065, 3030 (CH arom.), 2950, 2930, 2915 (CH aliph.), 1595 (CH arom.), 1373 (CH₃), 1061 (C–OH), 752, 706, 697 (CH arom.) cm⁻¹.

C₁₉H₂₃NO (281.4) Ber. C 81.10 H 8.24 N 4.98 Gef. C 81.28 H 8.28 N 4.93

1-Nitroso-2,6-dipentylpiperidin (5c): 1.84 g (10 mmol) 1-Nitroso-2-pentylpiperidin (**5a**)³⁾ wurden in Gegenwart von HMPTA metalliert und mit 1.3 ml 1-Iodpentan umgesetzt. Nach 20 h bei –78°C gab man 0.7 ml (12 mmol) Eisessig zu und arbeitete mit Pentan/Wasser (zur Entfernung von HMPTA mehrmals waschen) auf. Man isolierte ein gelbes Öl (1.62 g, 70%), laut ¹H-NMR ein Gemisch von **5c** und wenig 1-Iodpentan, das nicht unzersetzt destillierbar war und ohne weitere Reinigung zu **5c-H** entnitrosiert wurde.

2,6-Dipentylpiperidin-hydrochlorid (5c-H·HCl): 1.00 g des Rohproduktes vorstehender Umsetzung wurden in 60 ml THF nach Variante B mit 3 g frisch dargestelltem Raney-Nickel entnitrosiert. Aufarbeitung lieferte das Amin als gelbes Öl (700 mg, 80%), das in Pentan gelöst und mit trockenem HCl-Gas als Hydrochlorid gefällt wurde. Farblose Kristalle vom Schmp. 160°C (CCl₄), Ausb. 700 mg (65%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–1.2 (m, CH₃), 1.2–1.6 (m, Pentyl-CH₂), 1.8–2.3 (m, 3-, 4-, 5-H₂), 3.0 ppm (m, H² und H⁶). – IR (KI): 2955, 2945, 2860 (CH aliph. NH₂), 1470, 1455 (NH₂) cm⁻¹.

[C₁₅H₃₂N]Cl (260.5) Ber. C 68.73 H 12.30 N 5.34 Gef. C 68.94 H 12.24 N 5.34

6c-Propyl-3r-piperidinol-hydrochlorid (6c-H·HCl): 1.51 g (11.6 mmol) 1-Nitroso-3-piperidinol (**6a**) wurden in Gegenwart von HMPTA metalliert (s. oben, 2.) und mit 1.15 ml (11.5 mmol)

1-Iodpropan umgesetzt. Nach 20 h bei -78°C und 1 h bei 0°C gab man 1.4 ml (24 mmol) Eisessig zu und zog ohne vorherige Aufarbeitung das Lösungsmittel ab. Der verbleibende viskose, gelbe Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgenommen und mit 1.0 g Raney-Nickel und 2.0 g Hydrazinhydrat⁴⁾ 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ether/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde getrocknet, und mit HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt. 1.53 g braunes Öl, das nach Versetzen mit Aceton kristallisierte. Farblose Nadeln vom Schmp. 137 bis 138°C (Aceton) (Lit.⁴⁾ 139°C), Ausb. 1.10 g (52%).

IR (KI): 3400 (OH), 2950, 2800 (CH aliph., NH_2), 1560 (NH_2), 1365 (CH_3), 1030 (C–O) cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, CH_3), 1.2–2.2 (m, CH_2), 3.1 (m, $\text{H}_{\text{ax}}^{\oplus}$ und $\text{H}_{\text{eq}}^{\oplus}$), 3.5 (m, $\text{H}_{\text{eq}}^{\oplus}$), 4.2 (m, CH), 5.0 (br. s, OH), 8.9 (br. s, NH_2). – ¹³C-NMR (CDCl_3): 13.9 (endständige CH_3) [13.1], 18.7 (CH_2 der Propylgruppe β zum Ring) [18.1], 23.2 (C^{β}) [21.0], 29.0 (C^{α}) [26.7], 35.4 (CH_2 der Propylgruppe α zum Ring) [35.4], 50.2 (C^2) [48.6], 57.2 (C^6) [55.0], 61.8 (C^3) [60.7]. Die Zahlen in eckigen Klammern sind die aus den bekannten Verschiebungen des Coniins¹⁸⁾ (2-Propylpiperidin) durch Einsetzen der Inkremente (a) für den Übergang alkylsubstituierter Piperidine zu deren Hydrochloriden⁷⁾ und (b) für den Übergang von alkylsubstituierten Cyclohexanen zum *cis*-1-Hydroxy-4-alkylcyclohexan⁷⁾ berechneten Werte. Die gute Übereinstimmung bestätigt die getroffene Zuordnung.

6-(Hydroxydiphenylmethyl)-1-nitroso-3-piperidinol (**6d**): 1.40 g (11.5 mmol) **6a** wurden in Gegenwart von HMPTA metalliert und mit 1.82 g (10 mmol) Benzophenon umgesetzt. Nach 1 h bei -78°C und Aufwärmen auf 0°C wurde mit 0.2 ml Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Aus dem gelben, öligen Rohprodukt kristallisierten nach Versetzen mit Methanol/Wasser 1.10 g (35%) farblose Nadeln, Schmp. 182°C [aus CH_2Cl_2 Ausb. 1.02 g (33%)].

¹H-NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 1.4$ –2.3 (m, CH_2), 3.2–3.6 (m, $\text{H}_{\text{ax}}^{\oplus}$ E und Z), 4.1 (t, $J_{\text{gem}} = 10$ Hz, $J_{\text{trans}} = 12$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}^{\oplus}$), 4.3–4.7 (m, H^3), 5.05 und 5.2 (2d, $J = 4$ Hz, OH E und Z), 5.6 und 5.9 (2d, $J = 8$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}^{\oplus}$ E und Z), 6.1 und 6.2 (2s, benzyl. OH), 7.0–7.7 ppm (benzyl. CH). – IR (KI): 3400 (OH), 3060 (CH arom.), 2960, 2940 (CH aliph.), 1595 (CH arom.), 1449 (NNO), 752, 703 (CH arom.) cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.4) Ber. C 69.21 H 6.45 N 8.97 Gef. C 69.29 H 6.51 N 8.93

Zerfall von **1d**: 240 mg (1.0 mmol) reines, umkristallisiertes, DC-einheitliches **1d** wurden in 5 ml THF bei -78°C mit der äquivalenten Menge LDA in das Li-Alkoholat übergeführt. Die erst farblose Lösung wurde nach 10 min grün, später gelb. Sie wurde für 24 h bei -30°C aufbewahrt und dann mit 0.1 ml Wasser versetzt. Die Aufarbeitung (s. o., Darstellung von **1d**) ergab 210 mg eines gelben Öls, das laut DC (SiO_2 , Ether/Pentan 1:1) neben **1d** Benzophenon ($R_F = 0.47$) und 2-Methyl-1-nitrosopiperidin (**1a**) ($R_F = 0.29$) enthält. Laut ¹H-NMR handelte es sich um eine Mischung aus 90% **1d**, 10% Benzophenon (bestimmt aus der Integration der *o*-H des Benzophenons bei $\delta = 7.8$ ppm) und 10% **1a** (aus Dublett der Z- CH_3 -Gruppe).

1-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7c**): 2.06 g (10 mmol) 6,7-Dimethoxy-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7a**) wurden in Gegenwart von 20 mmol HMPTA wie üblich metalliert. Nach Zugabe von 1.18 ml (10 mmol) Benzylbromid wurde 14 h bei -78°C weitergerührt, anschließend in Wasser gegossen und mit Benzol extrahiert, worauf die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen wurde. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein kristalliner Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Benzol/Pentan 1.8 g (71%) **7c** vom Schmp. 121.5 – 122.5°C ergab.

¹⁸⁾ E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran und F. M. Schell, Acc. Chem. Res. **7**, 46 (1974).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.2$ (m, 7H arom.), 6.5 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.3 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (s, OCH_3), 3.65 (s), 3.6 (s), 2.5–4.1 ppm (m). – IR (KI): 2950, 2825 (CH aliph.), 1610 (CH arom.), 1430 (NNO), 970, 895, 750 (CH arom.) cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.4) Ber. C 69.21 H 6.45 Gef. C 69.39 H 6.38

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinmethanol (7d): 2.06 g (10 mmol) **7a** wurden in Gegenwart von HMPTA (s. o.) metalliert. Nach Zugabe von 1.66 g (10 mmol) Veratrumaldehyd in 10 ml THF wurde bei -78°C über Nacht gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieb ein schaumiger Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Benzol 2.0 g (58%) kristallines Produkt vom Schmp. $153-156^\circ\text{C}$ ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.8-6.0$ (m, 5H arom.), 5.8 (d, $J = 4$ Hz, CH-Ar), 5.2 (d, $J = 4$ Hz), 3.85 (s, OCH_3 , 6H), 3.75 (s, OCH_3), 3.65 (s, OCH_3), 5.2–2.0 ppm (m, übrige H). – IR (KI): 2940, 2830 (CH aliph.), 1610 (CH arom.), 1450 (NNO), 1030 (C–O), 785 (CH arom.) cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388.4) Ber. C 61.84 H 6.23 Gef. C 61.60 H 6.27

[382/76]