

257. Das Hydrierprodukt eines β -Nitro-*N*-nitrosoamins ist kein 1,2,3-Triazolidin, sondern ein β -Hydroxylamino-*N*-nitrosoamin

von Notker Egger¹⁾, Lienhard Hoesch²⁾ und André S. Dreiding

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, 8057 Zürich

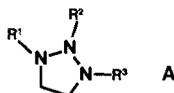
(22.IX.82)

The Product of Hydrogenation of a β -Nitro-*N*-nitrosoamine Is Not a 1,2,3-Triazolidine, but a β -Hydroxylamino-*N*-nitrosoamine

Summary

It is shown, by spectroscopy, that the product of catalytic hydrogenation of *N*,2-dimethyl-2-nitro-*N*-nitrosopropylamine (**1**) consists of a 5:1 mixture of (*E*)- and (*Z*)-2-hydroxylamino-*N*,2-dimethyl-*N*-nitrosopropylamine (**3**) and does not contain – as had been claimed – any 1,2-dihydroxy-1,2,3-triazolidine (**2**). Thus there is still no evidence for the existence of the N(OH)N(OH) functionality. The structure of intermediates on the way to **1** are also revised.

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit unserem Interesse an 1,2,3-Triazolidinen **A** [1] stiessen wir in der Literatur auf nur ein Beispiel [2] dieser Substanzklasse: Für das Produkt der katalytischen Hydrierung des β -Nitro-*N*-nitrosoamins **1**

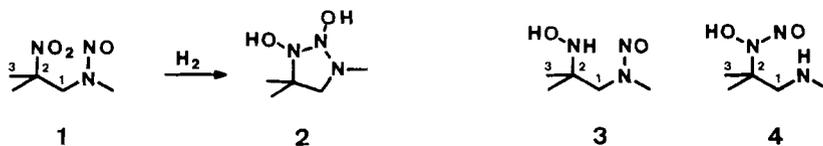


wurde aufgrund seiner Elementaranalyse und seines (nicht angegebenen) ¹H-NMR-Spektrums die Struktur des 1,2-Dihydroxy-1,2,3-triazolidins **2** vermutet, das mit den isomeren offenkettigen *N*-Nitroso-Verbindungen **3** und **4** im Gleichgewicht stehen soll. Diese Interpretation impliziert eine spontane, d. h. sowohl kinetisch wie thermodynamisch begünstigte N,N-Verknüpfung zwischen einer (HONH)- und einer (O=N)-Funktion unter Ausbildung einer (N(OH)N(OH))-Funktion, wie sie bisher nicht bekannt war. Da die Existenz einer solchen Funktion, insbesondere die Abwesenheit einer Tendenz, sich unter Wasserabspaltung in die wohlbekannte (N=N(O))-Funktion (vgl. [3]) umzuwandeln, für die Polyazan-Chemie³⁾ von besonderem Interesse wäre, haben wir die in [2] beschriebenen Resultate überprüft.

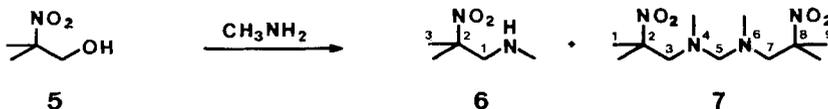
¹⁾ Aus der geplanten Dissertation von *N. E.*

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Institut für Pflanzenbiologie der Universität Zürich, Zollikerstr. 107, 8008 Zürich.

³⁾ Für die Definition des Begriffes Polyazan als Kette von zwei oder mehr gesättigten Stickstoffatomen siehe [4].



2. Synthese von 1. – Die Reaktion des Nitroalkohols **5** mit Methylamin nach dem allgemeinen in [6] beschriebenen Verfahren lieferte das auf andere Weise schon früher hergestellte [5] [6] Amin **6** (40%), Sdp. $28^\circ/0,05$ Torr. Als Nebenprodukt entstand das Aminal **7** (4%), Smp. 82° .



Bei der Bildung von **6** und **7** dürfte **5** zuerst in einer *retro*-Aldolreaktion in 2-Nitropropan und Formaldehyd zerfallen (vgl. [6] [7]), letzterer mit Methylamin bzw. mit bereits entstandenem Amin **6** die entsprechenden Aminomethanole bilden, von denen das erste schliesslich über eine *Mannich*-Reaktion mit 2-Nitropropan in das Amin **6** und das zweite mit dem Amin **6** in das Aminal **7** übergeführt wird.

Die Bildung des Aminals **7** auf dem oben vorgeschlagenen Weg wird durch die folgenden zwei Experimente gestützt: 1) Der Umsatz von 2 Mol-Äquiv. Nitroamin **6** mit 1 Mol-Äquiv. wässrigem Formaldehyd ergab das Aminal **7** (82%). 2) Die Reaktion von je 2 Mol-Äquiv. Methylamin, Formaldehyd und 2-Nitropropan, gefolgt nach einiger Zeit von 1 weiteren Mol-Äquiv. Formaldehyd, lieferte direkt das Aminal **7** (76%).

Das Amin **6** zeigt im IR.-Spektrum die (N–H)-Bande und im 1H -NMR.-Spektrum ein mit D_2O austauschbares Einprotonensignal bei 1,10 ppm. Das Aminal **7** besitzt ähnliche Spektraleigenschaften wie das Amin **6**, zeigt jedoch – im Gegensatz zu einigen Angaben in [2] – im IR.-Spektrum keine (N–H)-Bande, im 1H -NMR.-Spektrum kein mit D_2O austauschbares Signal, dafür aber ein Singulett bei 3,03 ppm (für 2 H–C(5)) und im ^{13}C -NMR.-Spektrum ein Triplett bei 83,60 ppm (für C(5)).

Die Nitrosierung desamins **6** lieferte das *N*-Nitrosoamin **1** (66%). Wir fanden, dass auch das Aminal **7** unter denselben Bedingungen zu **1** führt und sogar in etwas besserer Ausbeute (77%). In [2] wurde die kristalline Verbindung, Smp. 82° (19%), nicht als Aminal **7**, sondern fälschlicherweise als Amin **6** angesprochen und wohl auch als vermeintliches Amin nitrosiert. *Eine einfache Methode zur Herstellung von 1 ist somit die Reaktionssequenz 2-Nitropropan \rightarrow 7 \rightarrow 1.* Die katalytische Hydrierung von **1** verlief wie in [2] beschrieben. Die Struktur der Produkte wird im folgenden Abschnitt besprochen.

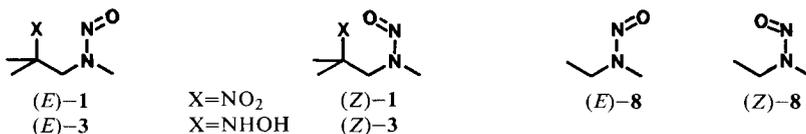
3. Struktur von 3. – Dem Produkt der Hydrierung des Nitrosoamins **1**, Smp. 80° , ordnen wir aufgrund der folgenden Argumente die Konstitution des β -Hydroxylamino-*N*-nitrosoamins **3** zu: Es besitzt die typischen (siehe [8]) spektroskopischen Eigenschaften eines Dialkylnitrosoamins wie auch das β -Nitro-*N*-nitrosoamin **1**. Beide Verbindungen **1** und **3** zeigen die charakteristischen UV.-Absorptionen bei ca. 350 und ca. 230 nm ($(n \rightarrow \pi^*)$ - bzw. $(\pi \rightarrow \pi^*)$ -Übergang) und die erwarteten IR.-Banden bei ca. 1470 und ca. 1055 cm^{-1} ((NO)- bzw. (N–NO)-Strettschwingung).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (vgl. *Tabelle*) von **1** und **3** erscheinen jeweils die Signale der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren im Verhältnis 3:1 bzw. 5:1, wie sie für Nitrosoamine wegen der behinderten Rotation um die (N–NO)-Bindung charakteristisch sind [9]. Frisch zubereitete $^1\text{H-NMR}$ -Lösungen von kristallinem **3** zeigen ausschliesslich, jene von kristallinem **1** hauptsächlich (Verhältnis 12:1) Signale der (*E*)-Form; in beiden Fällen wird erst beim Stehenlassen in Lösung ein Gleichgewicht der Stereoisomeren erreicht, wie es in der *Tabelle* angegeben ist. Die Konfiguration der

Tabelle. $^1\text{H-NMR}$ -Signale (δ -Werte) der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren von **1**, **3** und der Referenzverbindung **8** [9], sowie deren Verhältnis nach Einstellung des Gleichgewichtes in CDCl_3 -Lösung.

	<i>(E)</i> -Isomer			<i>(Z)</i> -Isomer			<i>(E):(Z)</i>	Lit.
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$	CH_2N	CH_3N	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$	CH_2N	CH_3N		
1 ^{a)}	1,66	4,67	2,98	1,51	4,15	3,74	3:1	--
3 ^{a)}	1,14	4,20	3,19	1,06	3,71	3,89	5:1	--
8 ^{b)}		4,15	2,93		3,52	3,71	73:27	[9]

^{a)} In CDCl_3 . ^{b)} In CCl_4 .



Stereoisomeren der beiden Nitrosoamine **1** und **3** wurde aufgrund des in [9] gefundenen Effekts zugeordnet. Dieser Effekt besagt, dass die zum Amin-N-Atom α -ständigen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei höherem Feld absorbieren, wenn sie *cis* zum Nitroso-O-Atom liegen als wenn sie *trans* dazu angeordnet sind. In der *Tabelle* sind die chemischen Verschiebungen dieser α -Protonen für die Stereoisomeren von **1** und **3** mit denjenigen einer ausgewählten Referenzsubstanz aus [9], nämlich von (*E*)- und (*Z*)-**8**, verglichen.

Weiterhin zeigt das $^{15}\text{N-NMR}$ -Spektrum von **3** – nach Erreichen des (*E*, *Z*)-Gleichgewichtes – Signale bei 162,3 und 160,1 ppm für das jeweilige Nitroso-N-Atom und bei –139,1 ppm für das Amin-N-Atom beider Stereoisomeren, chemische Verschiebungen, wie man sie auch bei anderen Nitrosoaminen findet [10], und ausserdem noch zwei Signale bei –239,4 und –236,4 ppm im Absorptionsbereich der N-Atome von Hydroxylaminen⁴⁾.

Während die offenkettige Struktur **3** mit allen Spektraldaten des Hydrierproduktes von **1** vereinbar ist, ist dies für die cyclische Struktur **2** nicht der Fall: Die Existenz von zwei im $^1\text{H-NMR}$ beobachtbaren Isomeren von **2** könnte nur auf relativ langsamer Inversion an mindestens zwei der N-Atome von **2** beruhen, was der $^1\text{H-NMR}$ -Äquivalenz der geminalen Methylgruppen und der Methylen-H-Atome widerspricht, und dies gar in beiden Isomeren. Ausserdem wäre eine so starke UV.-Absorption bei 234 nm bei einer Triazan-Struktur wie **2** kaum zu erwarten.

⁴⁾ Für 2-Hydroxylamino-2-methylpropan (= *N-t*-Butylhydroxylamin) [11], erhalten durch katalytische Reduktion von 2-Methyl-2-nitropropan, fanden wir ein $^{15}\text{N-NMR}$ -Signal bei –230,4 ppm. *N*-Hydroxypiperidin zeigt ein Signal bei –242,6 ppm (private Mitteilung von L. Kozerski).

Bei dem in [2] erwähnten Produkt der Hydrierung handelt es sich also weder um ein 1,2,3-Triazolidin mit der 1,2-Dihydroxy-triazan-Funktion (wie **2**) noch um ein β -(*N*-hydroxy-*N*-nitrosoamino)-amin (wie **4**), sondern um 2-Hydroxylamino-*N*,2-dimethyl-*N*-nitrosopropylamin (**3**). Dies bedeutet, dass – mindestens in diesem Fall – eine *N,N*-Verknüpfung unter Ausbildung der (N(OH)N(OH))-Funktion entweder aus kinetischen oder aus thermodynamischen Gründen nicht stattfindet.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken der Firma Sandoz AG, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Siehe [12]. Beim ^{15}N -NMR.-Spektrum diene externes CH_3NO_2 als Standard.

2. *Herstellung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,8-dinitro-4,6-diazanonan (7)*. – 2.1. *Aus 2-Nitropropan, Methylamin und Formaldehyd*. In Anlehnung an [6] wurden 15,5 g 40proz. wässriges Methylamin (0,2 mol) in einem Wasserbad von ca. 18° so langsam mit 16,7 g 36proz. Formalin (0,2 mol) versetzt, dass die Innentemp. 25° nicht überstieg. Nach 2 Tagen Schütteln bei RT. wurden auf gleiche Art weitere 8,35 g (0,1 mol) Formalin zugetropft, wobei sich ein kräftiger Niederschlag bildete, der nach 1 Std. Schütteln abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen wurde und nach Umkristallisation aus 500 ml Pentan/Äther 3:1 20,9 g (76%) analysenreines **7** als farblose, glänzende Nadeln lieferte, Smp. 82–83°. – IR. (KBr): 2995*m*, 2968*m*, 2850*m*, 2790*m*, 1535*s* (NO_2), 1468*m*, 1460*m*, 1402*m*, 1390*m*, 1372*m*, 1346*m*, 1330*m*, 1040*s*. – ^1H -NMR. (90 MHz, CDCl_3): 3,03 (*s*, 2 H, 2 H–C(5)); 2,87 (*s*, 4 H, 2 H–C(3) und 2 H–C(7)); 2,25 (*s*, 6 H, 2 CH_3N); 1,55 (*s*, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$ und $(\text{CH}_3)_2\text{C}(8)$). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, CDCl_3): 88,9 (*s*, C(2) und C(8)); 83,6 (*t*, C(5)); 64,1 (*t*, C(3) und C(7)); 42,1 (*qa*, 2 CH_3N); 24,3 (*qa*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$ und $(\text{CH}_3)_2\text{C}(8)$). – MS. (70 eV): 146 (7, $M^+ - 130$), 145 (100), 99 (21), 98 (21), 85 (13), 72 (28).

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (276,34) Ber. C 47,81 H 8,75 N 20,27% Gef. C 48,05 H 9,02 N 20,49%

2.2. *Aus N,2-Dimethyl-2-nitropropylamin (6) und Formaldehyd*. Zu 2,65 g (20 mmol) **6** wurden im Wasserbad bei ca. 18° 0,85 g 36proz. Formalin (10 mmol) innert 15 Min. getropft, wobei sich ein fester Brei bildete, der nach 4 Std. Schütteln, Filtration, Waschen mit kaltem H_2O und Umkristallisation aus Pentan/Äther 3:1 2,28 g (82%) **7** in farblosen Nadeln lieferte. Smp. und spektroskopische Eigenschaften sind mit denjenigen des in 2.1 erhaltenen **7** identisch.

3. *Herstellung von N,2-Dimethyl-2-nitropropylamin (6) aus Methylamin und 2-Methyl-2-nitro-1-propanol (5)*. Gemäss [2] wurden 200 g 40proz. wässriges Methylamin (2,6 mol) mit 250 g (2,1 mol) **5** umgesetzt. Nach Extraktion mit Benzol, Eindampfen und Lösen in Benzol/Petroläther fielen bei –20° 21 g (7%) farblose Kristalle aus, Smp. 75–82°. Dreimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 3:1 lieferte 12,4 g (4%) analysenreines **7** in langen Plättchen, Smp. 81,5–83° (in [2] wird der Verbindung mit Smp. 80–81° (19%) die Aminstruktur **6** zugeordnet). – IR. und ^1H -NMR.: identisch mit **7** aus 2.1.

Der Rückstand aus den eingedampften Mutterlaugen wurde destilliert, wobei bei 28°/0,05 Torr ([5]: 64–65°/9 Torr) 112,7 g (41%) **6** als farbloses Öl erhalten wurden. – IR. (CHCl_3): 3340*w*, br. (NH), 2980*m*, 2945*m*, 2855*m*, 2805*m*, 1545*s* und 1535*s* (NO_2), 1470*s*, 1455*m*, 1398*m*, 1372*s*, 1348*s*, 1105*m*. – ^1H -NMR. (90 MHz, CDCl_3): 2,96 (*s*, 2 H, 2 H–C(1)); 2,46 (*s*, 3 H, CH_3N); 1,60 (*s*, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$); 1,10 (*s*, 1 H, austauschbar mit D_2O , HN). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, CDCl_3): 88,1 (*s*, C(2)); 59,7 (*t*, C(1)); 36,6 (*qa*, CH_3N); 23,6 (*qa*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$). – MS. (70 eV): 86 (3, $M^+ - 46$), 41 (100). – N-Bestimmung: *s*. [6].

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (132,17) Ber. C 45,44 H 9,15% Gef. C 45,38 H 9,15%

4. *Herstellung von N,2-Dimethyl-2-nitro-N-nitrosopropylamin (1)*. – 4.1. *Aus N,2-Dimethyl-2-nitropropylamin (6)*. In leichter Modifikation der Angaben von [2] wurde eine Lösung von 2,64 g (20 mmol) **6** in 9 ml H_2O bei 0° zuerst mit 1,5 ml konz. HCl-Lösung, dann innert 10 Min. mit 1,45 g (21 mmol)

NaNO₂ in 3 ml H₂O so rasch versetzt, dass die Innentemp. 5° nicht überstieg. Dann liess man 2,5 Std. bei RT. rühren, wobei sich ölige Tropfen bildeten, die allmählich in schwachgelbe Festkörper übergingen. Ausschütteln mit 4mal 8 ml CH₂Cl₂ lieferte nach Eindampfen der org. Phase 2,48 g (77%) ¹H-NMR.-reines **1** als gelbes Öl, nach Kristallisation aus 3,8 ml 2-Propanol/H₂O 3:1 2,12 g (66%) **1** in groben, farblosen Quadern, Smp. 42–43,5° ([2]: 42,5–43,5°). – UV. (Äthanol): 354 (90), 229 (6800), 210 S (5900). – IR. (KBr): 3000m, 2940w, 2865w, 1545s (NO₂), 1465s (NN=O), 1448m, 1428m, 1403m, 1388m, 1345s, 1336s, 1140m, 1053m (N–NO). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃, in der Lösung stellte sich nach 2 Tagen ein Gleichgewicht von (*E*)-**1** und (*Z*)-**1** im Verhältnis 3:1 ein; in einer frisch zubereiteten Lösung war dieses Verhältnis 12:1). *Daten von* (*E*)-**1**: 4,67 (s, 2 H, 2 H–C(1)); 2,98 (s, 3 H, CH₃N); 1,66 (s, 6 H, (CH₃)₂C). *Daten von* (*Z*)-**1**: 4,15 (s, 2 H, 2 H–C(1)); 3,74 (s, 3 H, CH₃N); 1,51 (s, 6 H, (CH₃)₂C). – MS. (70 eV): 161 (14, M⁺), 85 (8), 84 (9), 73 (79), 70 (29), 42 (100).

C₅H₁₁N₃O₃ (161,16) Ber. C 37,26 H 6,88 N 26,07% Gef. C 37,30 H 6,79 N 26,00%

4.2. Aus 2, 4, 6, 8-Tetramethyl-2, 8-dinitro-4, 6-diazanonan (**7**). Beim Umsatz von 2,61 g (9,5 mmol) **7** mit 1,38 g (20 mmol) NaNO₂ unter genau gleichen Bedingungen wie in 4.1 beschrieben bildete sich sofort nach der Nitritzugabe ein Festkörper. Aufarbeitung wie in 4.1 lieferte 2,80 g (91%) ¹H-NMR.-reines **1**, nach Kristallisation 2,37 g (77%) **1** in langen Plättchen, Smp. 42–43,5° ([2]: 88% roh, Smp. rein 42,5–43,5°), identisch mit in 4.1 erhaltenem **1**.

5. Herstellung von 2-Hydroxylamino-N, 2-dimethyl-N-nitrosopropylamin (**3**). Nach [2] wurden 3,2 g (20 mmol) **1** in 15 ml trockenem Methanol in Gegenwart von 300 mg 10proz. Pd/C 4 Std. bei 35–55° unter 100 bar H₂ hydriert. Filtration, Eindampfen und Umkristallisation aus 8 ml Benzol/Petroläther lieferten in 2 Ernten 1,96 g (67%) **3** in farblosen, langen Plättchen, Smp. 79–80,5° ([2]: 38%, 80,5–81,5°). – UV. (C₂H₅OH): 350 (90), 234 (6500). – IR. (KBr): 3280m und 3250m br. (NH und OH), 2980m, 2940m, 1472m (NN=O), 1422s, 1386m, 1378m, 1367m, 1335s, 1250m, 1148m, 1060s (N–NO). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃; in der Lösung stellte sich nach 2 Tagen ein Gleichgewicht von (*E*)-**3** und (*Z*)-**3** im Verhältnis 5:1 ein; in einer frisch zubereiteten Lösung erschienen nur die Signale von (*E*)-**3**). *Daten von* (*E*)-**3**: 5,60 (br. s, 2 H, austauschbar mit D₂O, HN und HO); 4,20 (s, 2 H, 2 H–C(1)); 3,19 (s, 3 H, CH₃N); 1,14 (s, 6 H, (CH₃)₂C). *Daten von* (*Z*)-**3**: 5,60 (br. s, 2 H, austauschbar mit D₂O, HN und HO); 3,89 (s, 3 H, CH₃N); 3,71 (s, 2 H, 2 H–C(1)); 1,06 (s, 6 H, (CH₃)₂C). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃, die Pikhöhen der entsprechenden Signale von (*E*)-**3** und (*Z*)-**3** haben ein Verhältnis von ca. 5:1). *Daten von* (*E*)-**3**: 59,0 (t, C(1)); 58,5 (s, C(2)); 34,8 (qa, CH₃N); 22,9 (qa, (CH₃)₂C(2)). *Daten von* (*Z*)-**3**: 59,5 (s, C(2)); 50,8 (t, C(1)); 41,6 (qa, CH₃N); 23,4 (qa, (CH₃)₂C(2)). – ¹⁵N-NMR. (20 MHz, CDCl₃, Cr(acac)₃-Zusatz): 162,3 (NO von (*E*)-**3**); 160,1 (schwach, NO von (*Z*)-**3**); – 139,1 (Amin-N von (*E*)- und (*Z*)-**3**); – 236,4 (schwach, NHOH von (*Z*)-**3**); – 239,4 (NHOH von (*E*)-**3**). – MS. (70 eV): 115 (3), 87 (4), 85 (6), 74 (100), 73 (14), 70 (11). Analyse: s. [2].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Egger, L. Hoesch & A. S. Dreiding, in Vorbereitung.
- [2] H. L. Wehrmeister, US Pat. 4148803 (1979); Chem. Abstr. 91, 50345 (1979).
- [3] F. R. Sullivan, E. Luck & P. Kovacic, J. Org. Chem. 39, 2967 (1974).
- [4] IUPAC, 'Nomenclature of Organic Chemistry', 1979 edition, Pergamon Press, Oxford – New York – Toronto – Sydney – Paris – Frankfurt 1979, S. 213 and 373; L. Hoesch, Habilitationsschrift Universität Zürich, 1982.
- [5] V. M. Belikov, Yu. N. Belokon, M. M. Dolgaya & N. S. Martinkova, Tetrahedron 26, 1199 (1970).
- [6] M. Senkus, J. Am. Chem. Soc. 68, 10 (1946).
- [7] J.-E. Vik, Acta Chem. Scand., Ser. B 28, 509 (1974).
- [8] D. Barton & W. D. Ollis, 'Comprehensive Organic Chemistry', Bd. 2, Pergamon Press, Oxford – New York – Toronto – Sydney – Paris – Frankfurt 1979, S. 364; A. L. Fridman, F. M. Mukhameishin & S. S. Novikov, Russ. Chem. Rev. 40, 34 (1971).
- [9] G. J. Karabatos & R. A. Taller, J. Am. Chem. Soc. 86, 4373 (1964).
- [10] J. P. Guesnard & G. J. Martin, Org. Magn. Reson. 12, 263 (1979).
- [11] O. Exner & B. Kakac, Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 1656 (1963).
- [12] L. Hoesch, Helv. Chim. Acta 64, 38 (1981).