

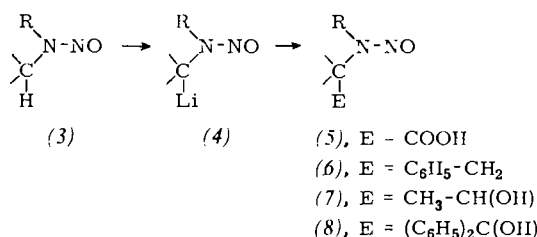
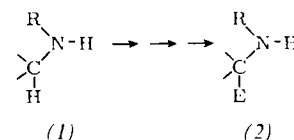
Extrakte werden einmal mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende dunkelrote Öl (6.3 g) wird durch Chromatographie an einer Silicagelkolonne (30 × 4 cm) mit Chloroform/Petroläther ($K_p = 40\text{--}60^\circ\text{C}$) (1:1) gereinigt. Die ersten Fraktionen ergeben ein schwachgelbes Öl (2.6 g, 40%), das schnell kristallisiert und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert werden kann (farblose Blättchen, $F_p = 84\text{--}85^\circ\text{C}$).

Eingegangen am 5. September 1972 [Z 723c]

Metallierung am primären, sekundären und tertiären C-Atom offenkettiger und cyclischer Nitrosamine^[**]

Von Dieter Seebach und Dieter Enders^[*]

Kürzlich berichteten wir über die erfolgreiche Metallierung von Dimethylnitrosamin mit Lithium-diisopropylamid



und anschließende Umsetzung mit CO_2 , Benzylbromid, Acetaldehyd oder Benzophenon zu Produkten vom Typ (5)–(8) bewiesen wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1. Nitrosamine vom Typ (5)–(9) [a]. Die Ausbeuten sind nicht optimiert. Es wurde 10 min bei -80°C mit Lithium-diisopropylamid metalliert, dann das Elektrophil zugegeben, 5–10 Std. bei -80°C gerührt und aufgearbeitet [b].

| Nr. | Nitrosamin Typ (3) | Elektrophil | Produkt Typ | Ausb. [%] | Fp [$^\circ\text{C}$] oder Kp [$^\circ\text{C}/\text{Torr}$] [c] |
|-----|-------------------------------|---------------|-----------------|-----------|---|
| 1 | Methyl-äthyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (7) | 75 | 80/0.1 |
| 2 | Methyl-isopropyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (7) | 85 | 85/0.01 |
| 3 | Methyl-isopropyl-nitrosamin | Benzylbromid | (6) | 90 | [b] |
| 4 | Methyl-tert.-butyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (7) | 95 | 70/0.03 |
| 5 | Methyl-benzyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (9a) + (9b) [e] | 100 | 120–130/0.01 |
| 6 | Methyl-phenyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (7) [d] | 58 | 100/0.001 |
| 7 | Di-n-hexyl-nitrosamin | Benzylbromid | (6) | >95 | [g] |
| 8 | Diisopropyl-nitrosamin | Acetaldehyd | (7) | 40 | 46.5–47 95/0.01 |
| 9 | N-Nitroso-pyrrolidin | Benzylbromid | (6) | 90 | 130/0.001 |
| 10 | N-Nitroso-pyrrolidin | CO_2 | (5) | 20 | >99 (Z.) [h] |
| 11 | N-Nitroso-piperidin [f] | Acetaldehyd | (7) [e] | 90 | 100/0.001 |
| 12 | N-Nitroso-piperidin | Benzylbromid | (6) | 60 | 150/0.01 |
| 13 | N-Nitroso-N'-methyl-piperazin | Acetaldehyd | (7) [e] | 45 | 120/0.001 |
| 14 | N-Nitroso-perhydroazepin | Benzophenon | (8) | 90 | 140 |

[a] Die neuen Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen. Die IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen vereinbar.

[b] Siehe Arbeitsvorschrift.

[c] Badtemperatur bei Kurzwegdestillation.

[d] Es wurde mit Lithium-isopropyl-cyclohexylamid oder Lithium-dicyclohexylamid bei -115°C in einem Gemisch aus THF, Äther und Pentan metalliert.

[e] Diastereomerenmischung.

[f] Metallierungsdauer: 3.5 Std.

[g] Nicht destillierbares Öl. Abspaltung der Nitrosogruppe (HCl in Benzol) ergibt das sek. Amin als Hydrochlorid. Das bei 50°C sintert und oberhalb 80°C schmilzt.

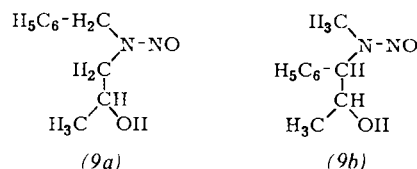
[h] $F_p = 97.5\text{--}107^\circ\text{C}$ [3].

und einige Umsetzungen mit Elektrophilen unter C—C-Verknüpfung^[1]. Wir zogen etwas voreilig den Schluß, daß damit eine allgemeine Methode (1) → (2) zur Kettenverlängerung am α -C-Atom sekundärer Amine zur Verfügung steht.

Wir können jetzt mitteilen, daß die Reaktion tatsächlich eine große Anwendungsbreite hat, was durch H/Li-Austausch (3) → (4) an den verschiedensten Nitrosaminen

Folgendes ist hervorzuheben:

- Bei Methylnitrosaminen (3) kann R = Äthyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Benzyl und Phenyl sein (Tabelle 1, Nr. 1–6).
- Die Metallierung erfolgt bei Methyl-äthyl- und Methyl-isopropylnitrosamin selektiv an der CH_3 -Gruppe, bei Methyl-benzylnitrosamin nicht spezifisch [siehe (9a) + (9b) mit Acetaldehyd].



[*] Prof. Dr. D. Seebach und Dipl.-Chem. D. Enders
 Institut für Organische Chemie
 Fachbereich Chemie der Universität
 63 Gießen, Ludwigstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

3. Auch sekundär^[2] und tertiär (!) gebundener Wasserstoff in (3) läßt sich elektrophil substituieren (Nr. 5, 7, 8).
 4. Fünf- (Nr. 9, 10), sechs- (Nr. 11–13) und siebengliedrige (Nr. 14) cyclische Nitrosamine reagieren unabhängig von der Ringgröße in guten Ausbeuten.

Die Gefahr beim Arbeiten mit den carcinogenen Nitrosaminen läßt sich auf ein Minimum reduzieren, indem man, wie in der folgenden Vorschrift angegeben, die Nitroso-Gruppe nach der Umsetzung ohne vorherige Aufarbeitung abspaltet.

2-Phenyläthyl-isopropylamin aus Methyl-isopropylnitrosamin:

Zu einer Lösung von 34.5 mmol Lithium-diisopropylamid (aus dem Amin und Butyllithium in 100 ml THF) gibt man bei -78°C schnell 33.0 mmol (3.06 ml) Methyl-isopropyl-nitrosamin und 10 min später 35 mmol (4.1 ml) Benzylbromid. Nach drei Stunden entfernt man das Kühlbad und zieht das Lösungsmittel ab. Man löst den Rückstand in 65 ml 7-proz. HBr in Eisessig und läßt 30 min bei Raumtemperatur stehen, worauf das Amin durch vorsichtiges Eintragen unter Kühlung in mit Äther überschichtete wäßrige Natronlauge und Füllen aus der Ätherphase mit gasförmigem Chlorwasserstoff isoliert wird. Ausbeute 4.79 g (79%) Hydrochlorid vom Fp = 162.5 bis 165.5°C ($168-169^{\circ}\text{C}$ ^[4]).

Eingegangen am 21. September 1972 [Z 724a]

[1] D. Seebach u. D. Enders, Angew. Chem. 84, 350 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 301 (1972).

[2] Prof. R. R. Fraser (Ottawa) teilte uns unveröffentlichte Ergebnisse mit, wonach Dibenzylnitrosamin in hohen Ausbeuten über die Lithium-Verbindung derivatisiert werden kann, während cyclische Nitrosamine - im Gegensatz zu unseren Befunden - schlecht oder gar nicht reagieren sollen.

[3] W. Lijinsky, L. Keefer u. J. Loo, Tetrahedron 26, 5137 (1970).

[4] S. L. Shapiro, V. A. Parrino u. L. Freedman, J. Amer. Chem. Soc. 81, 3728 (1959).

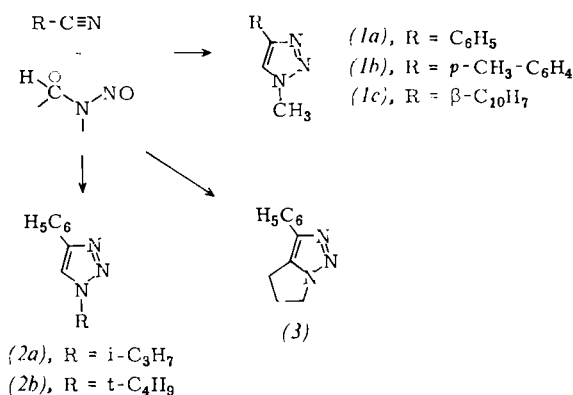
Reaktion metallierter Nitrosamine mit Nitrilen. Eine neue Methode zur Darstellung von v-Triazolen^[**]

Von Dieter Seebach und Dieter Enders^[*]

Bei der Umsetzung metallierter Nitrosamine^[1] mit Nitrilen entstehen in Ausbeuten von 40–70% v-Triazole^[2]. So erhält man aus Benzonitril und metalliertem Dimethylnitrosamin das 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3-triazol (1a) vom Fp = 122°C (123°C ^[3]). Variation der Nitrilkomponente liefert entsprechend das p-Tolyl- (1b) [Fp = 134°C] und das β -Naphthylderivat (1c) [Fp = 180°C]; aus metalliertem Methylisopropyl-nitrosamin, Methyl-tert.-butyl-nitrosamin und N-Nitrosopyrrolidin bilden sich mit Benzonitril die Triazole (2a) [Fp = 43.5°C], (2b) [Fp = 96.4°C] bzw. (3) [Fp = 156°C]. In den NMR-Spektren der Verbindungen (1) und (2) erscheint ein charakteristisches Singulett für das Proton in 5-Stellung bei $\delta = 7.5-7.9$

[*] Prof. Dr. D. Seebach und Dipl.-Chem. D. Enders
 Institut für Organische Chemie
 Fachbereich Chemie der Universität
 63 Gießen, Ludwigstraße 21

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.



ppm; (3) zeigt CH_2 -Multipletts bei $\delta = 2.95, 3.12$ und 4.36 ppm.

Da eine große Vielfalt von Nitrosaminen metalliert werden kann^[1], macht diese Methode die – als Vorläufer für Azirine interessanten^[4] – di- und trisubstituierten Triazole allgemein zugänglich. Enolisierbare Nitrile eignen sich für die hier beschriebene Umsetzung nicht^[5]. Untersuchungen über den Mechanismus der Reaktion und die Photolyse und Thermolyse der Produkte sind im Gange.

1-Methyl-4-phenyl-1,2,3-triazol (1a)

Zu einer Lösung von 23 mmol Lithium-diisopropylamid in 70 ml wasserfreiem THF (aus 3.22 ml Diisopropylamin und 14.2 ml 1.6 M n-Butyllithium in n-Hexan) gibt man unter Rühren bei -78°C 1.62 ml (22 mmol) reines Dimethylnitrosamin und 10 min später 1.03 ml (10 mmol) Benzonitril. Nach 10 Std. bei Trockeneistemperatur versetzt man mit einer Lösung von 1.32 ml Eisessig (23 mmol) in 5 ml THF. Die Aufarbeitung mit Methylchlorid liefert ein kristallines Rohprodukt, welches aus CCl_4 oder Ligroin umkristallisiert wird; farblose Kristallnadeln vom Fp = 122°C , Ausbeute 1.15 g = 72%.

Eingegangen am 21. September 1972 [Z 724b]

[1] D. Seebach u. D. Enders, Angew. Chem. 84, 350, 1186 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 301, Nr. 12 (1972).

[2] v-Triazole werden bisher hergestellt a) aus 1,2-Dicarbonylverbindungen und Hydrazinen oder Hydroxylamin/Hydrazinen, b) aus α -Diazocarbonylverbindungen und prim. Aminen, c) aus Nitrilen und Diazoverbindungen und d) aus Acetylenen und Aziden (wichtigste Methode); F. R. Benson u. W. L. Savell, Chem. Rev. 46, 1 (1950).

[3] H. Hoberg, Liebigs Ann. Chem. 707, 147 (1967).

[4] C. W. Rees et al., Chem. Commun. 1971, 532, 1518, 1519.

[5] Acetonitril liefert z. B. kein Triazol mit Lithium-dimethylnitrosamin.

Der Primärschritt der Halogenierung des Cyclooctatetraens

Von Rolf Huisgen und Johann Gasteiger^[*]

Das von Reppe, Schlichting, Klager und Toepel^[1] isolierte Dichlorid (4) des Cyclooctatetraens und das entsprechende Dibromid (12) sind Resultate vielstufiger, für Chlorierung und Bromierung übereinstimmender Reaktionsfolgen. Wir erhielten die Dichloride (3) bis (5) kristallin und klärten

[*] Prof. R. Huisgen und Dr. J. Gasteiger
 Institut für Organische Chemie der Universität
 8 München 2, Karlstraße 23