

# ANGEWANDTE CHEMIE

87. Jahrgang 1975

Heft 1

Seite 1–42

## Umpolung der Reaktivität von Aminen. Nucleophile $\alpha$ -sek.-Aminoalkylierung über metallierte Nitrosamine<sup>[\*\*]</sup>

Neue synthetische  
Methoden (7)

Von Dieter Seebach und Dieter Enders<sup>[\*]</sup>

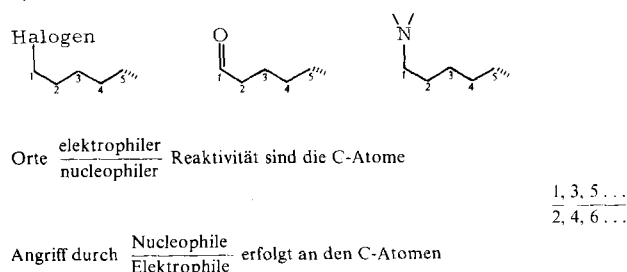
Es gibt prinzipiell zwei Arten von Heteroatomen in organischen Molekülen: Die einen machen das mit ihnen verbundene Kohlenstoffatom zu einem elektrophilen, die anderen zu einem nucleophilen Zentrum. Die Entwicklung von Methoden zum Überwechseln zwischen den beiden darauf beruhenden Kategorien von Reagentien ist eine wichtige Aufgabe der modernen organischen Synthese. Möglichkeiten dieser *Umpolung* der Reaktivität funktioneller Gruppen werden am Beispiel der Amine diskutiert. Eine Methode zur Herstellung von maskierten  $\alpha$ -sek.-Amino-carbanionen besteht darin, daß man das sekundäre Amin nitrosiert, das entstandene Nitrosamin in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff metalliert, mit Elektrophilen umsetzt und entnitrosiert. Für jeden dieser Schritte wird eine Anzahl von Beispielen gegeben, die die große Anwendungsbreite der synthetischen Gesamtoperation (elektrophile Substitution am  $\alpha$ -C-Atom des sekundären Amins) belegen. Erste Anwendungen und ein Verfahren zur Umgehung des Hantierens von Nitrosaminen werden vorgestellt, und zum Schluß wird die Bedeutung der Nitrosamine für die Carcinogenese- und Mutageneseforschung kurz erörtert.

### 1. Einleitung

#### 1.1. Prinzip der Umpolung

Als Chemiker müssen wir uns an gewisse einfache Spielregeln der Natur halten. So lernen wir gleich zu Beginn unserer Ausbildung in Organischer Chemie – je nach Qualität des Lehrers mehr oder weniger explizit –, daß Heteroatome wie die Halogene, Sauerstoff und Stickstoff an einem Kohlenstoffgerüst ein bestimmtes Reaktivitätsmuster erzeugen: Die im Vergleich mit dem Kohlenstoff höhere Elektronegativität (–I-Effekt) dieser Heteroatome und ihre Fähigkeit, eine benachbarte positive Ladung zu stabilisieren (+M-Effekt), führen zu den in Schema 1 angegebenen Angriffspunkten für Reagentien einer bestimmten „Philie“. Nucleophile greifen die ungeradzah-

ligen ( $N^{1,3,\dots}$ -Angriff)<sup>[1]</sup>, Elektrophile die geradzahli- gen C-Atome ( $E^{2,4,\dots}$ -Angriff) der Kette an (Beispiele siehe Tabelle 1).



Schema 1. Polaritätsmuster in heterosubstituierten Kohlenstoffketten.





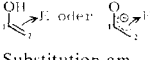




Bei C—C-Verknüpfungsreaktionen zweier oder mehrerer heterosubstituierter Kohlenstoffverbindungen ist damit auch fest-

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

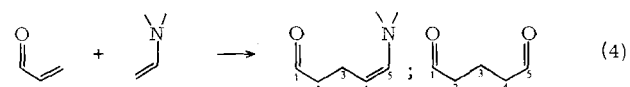
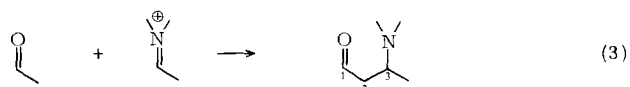
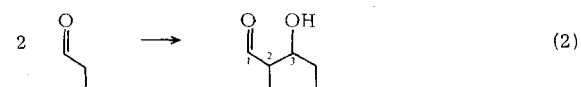
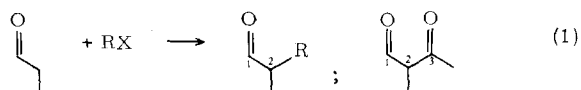
[\*\*] Diese Arbeit enthält wesentliche Teile der Dissertation von D. E.

[\*] Wenn Verwechslungsgefahr mit einem Stickstoffatom besteht, wird das Nucleophil als „Nu“ abgekürzt.

Tabelle 1. Beispiele für die typische Reaktivität von Halogenverbindungen, Carbonylverbindungen und Aminen mit Nucleophilen und Elektrophilen.

Angriff durch Nu oder E am Atom n	Halogenverbindung	Carbonylverbindung	Amin
N <sup>1</sup>	 S <sub>N</sub> -Substitution	 Addition oder Substitution am Carbonyl-C	 Aminoalkylierung
E <sup>2</sup>	 HX-Addition	 Substitution am α-Carbonyl-C	 Enaminreaktionen
N <sup>3</sup>	 S <sub>N</sub> -Substitution	 1,4- oder Michael-Addition	 Vinyloge Mannich-Reaktion

gelegt, welche synthetischen Operationen möglich sind und in welchem *Abstand* die funktionellen Gruppen im Produkt zu stehen kommen. Eine Carbonylverbindung wird von einem Halogenid in 2-Stellung alkyliert [Gl. (1)]; Acylierung, Aldolreaktion und Mannich-Reaktion [Gl. (1)–(3)] führen zu Pro-


































dukten mit den Heteroatomen in 1,3-Stellung; Additionen von Enaminen an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen liefern 1,5-bifunktionelle Verbindungen [Gl. (4)] („ungerader“ Abstand!).

Jeden „Trick“, das vorgegebene Polaritätsmuster von Schema 1 zu durchbrechen, nennen wir eine *Umpolung* der normalen Reaktivität im weitesten Sinne. Wir müssen für die Umpolung fast immer den Preis eines synthetischen Umweges bezahlen, also Extraschritte in Kauf nehmen wie Schutz- und Maskierungsgruppen einführen und entfernen oder Umlagerungen durchführen. Dafür haben wir die Möglichkeit, ein Synthon einer bestimmten Reaktivität, E oder N, an anomalen Positionen einer Kohlenstoffkette anzubringen und Moleküle mit „geradem“ statt „ungeradem“ Abstand der funktionellen Gruppen zu synthetisieren.

Die Umpolung ist so alt wie die organische Synthese, was aus den ersten Beispielen der Tabelle 2 hervorgeht. Erst die enorme Erweiterung der Carbanion- und Carbokationchemie in den letzten zwanzig Jahren und die volle Erkenntnis der Vorteile umgepolter Reagentien haben jedoch eine systemati-

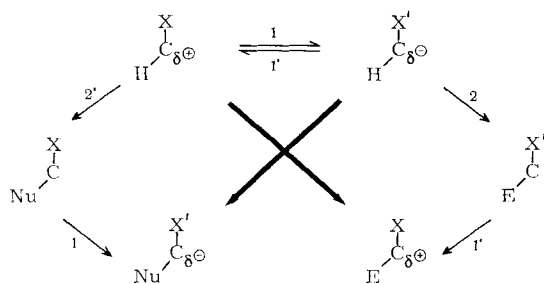
sche Suche nach Umpolungsmethoden in die Wege geleitet. Der untere Teil von Tabelle 2 enthält einige Carbonylumpolungen, über die wir an anderer Stelle ausführlich berichtet haben<sup>[1–3]</sup>.

Tabelle 2. Beispiele für Carbonyl- und Aminumpolungen. Die neu entstandenen Bindungen sind fett gedruckt.

umgepolter Angriff	Reagens	Äquivalent	Produkttyp	Lit.
E <sup>1</sup>				[3, 4]
E <sup>1</sup>	(9)			[4–6]
E <sup>1</sup>				[3, 6]
E <sup>1</sup>	(8)			[3, 6]
N <sup>2</sup>				[3–5]
N <sup>2</sup>				[5, 6]
E <sup>1</sup>				[7]
E <sup>1</sup>				[1, 3]
N <sup>2</sup>				[8]
E <sup>3</sup>				[1–3, 8–11]
N <sup>4</sup>				[3, 12]

## 1.2. Reversible Umpolung

Am synthetisch wertvollsten erweisen sich *reversible Umpolungen*. Ihr Prinzip ist in Schema 2 an einem einfachen E<sup>1</sup>⇌N<sup>1</sup>-Beispiel demonstriert. Eine Verbindung mit positiviertem C-Atom wird durch Abwandlung des Heteroatoms X zu X' im Schritt 1 in ein Derivat überführt, in welchem das ehemals elektrophile C-Atom nucleophil geworden ist. An die Reaktion



Schema 2. Allgemeines Prinzip der reversiblen Umpolung.

mit einem Elektrophil im Schritt 2 schließt sich die Umkehr von Schritt 1, die Regenerierung der ursprünglichen Reaktivität, im Schritt 1' an. Damit hat man letztlich (dicker Pfeil von links oben nach rechts unten) am *positivierten* C-Atom ein *Elektrophil* angebracht.

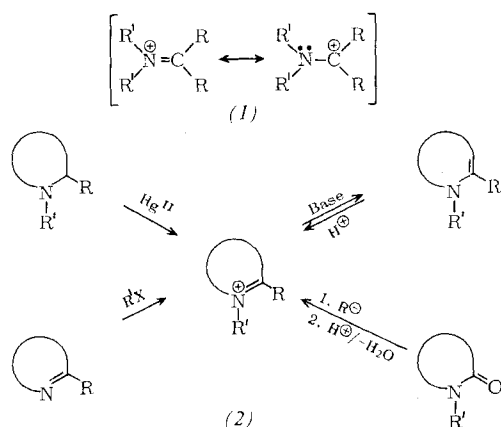
Der Angriff eines Nucleophils am nucleophilen C-Atom (dicker Pfeil von rechts oben nach links unten) ist entsprechend durch die Folge der Schritte 1', 2', 1 möglich. In beiden Fällen steht das vorübergehend umgepolte C-Atom am Ende wieder mit normaler Reaktivität zur Verfügung. Ein häufig angewendetes Beispiel für den ersten Fall ist die Umpolung der Reaktivität von Carbonylverbindungen mit Thioacetalderivaten<sup>[1-3]</sup>, der zweite Fall läßt sich an der Maskierung von  $\alpha$ -Carbonylkationen über Chlornitrone<sup>[8]</sup> illustrieren (s. auch Tabelle 2).

Im folgenden werden die Methoden der Umpolung der Reaktivität von Aminen kurz diskutiert. Anschließend wird eine neue reversible Umpolung für sekundäre Amine im einzelnen beschrieben.

## 2. Möglichkeiten der Umpolung der Aminreaktivität

### 2.1. $\alpha$ -Aminocarbokation versus -carbanion

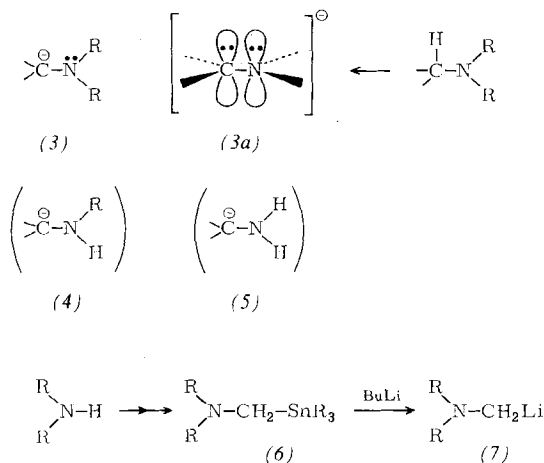
Amine zeigen „notorisch“ elektrophile Reaktivität am  $\alpha$ -C-Atom: Die Mannich-<sup>[13-15]</sup>, Vilsmeier-Haak-<sup>[16]</sup>, Bischler-Napieralski- und Pictet-Spengler-Reaktionen<sup>[17]</sup> laufen über



Immonium-Ionen des Typs (1) ab, Salze von (1) sind in Substanz isolierbar<sup>[18-21]</sup> und sogar im Handel erhältlich<sup>[22]</sup>, und das Dichlorderivat (1),  $R = Cl$ <sup>[16]</sup> und ein Vinylimmonium-Ion (1),  $R = C(CH_3)_2$ <sup>[23]</sup>, sind kürzlich in die organische Synthese eingeführt worden. Wie leicht uns Immonium-Ionen „in die Hände fallen“, ist aus den vier angegebenen Bildungswegen der cyclischen Derivate (2) ersichtlich. *Elek-*

*trophile*  $\alpha$ -Aminoalkylierungen sind in der organischen Synthese und in der Biochemie „gang und gäbe“.

Ganz anders steht es mit *nucleophilen*  $\alpha$ -Aminoalkylierungen, also mit der Zugänglichkeit von  $\alpha$ -Aminocarbocationen (3)–(5); weder die relativ geringe Elektronegativität des Aminstickstoffs noch die mit einem Ketyl-<sup>[24]</sup> oder Äthylen-

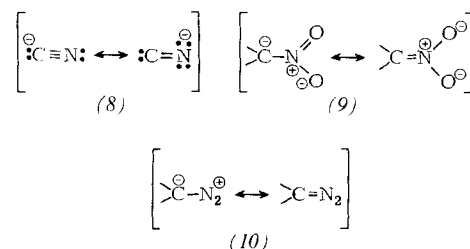


Dianion vergleichbare Anhäufung von Elektronen [siehe (3a)] begünstigen die Bildung eines solchen Carbanionderivates, was aus dem extrem langsamen H/D-<sup>[25]</sup> und H/Li-Austausch<sup>[26-28]</sup> in *tertiären* aliphatischen Aminen hervorgeht. Einmal entstanden, z. B. durch Transmetallierung an den Zinnverbindungen (6), sind  $\alpha$ -Aminomethylolithiumverbindungen (7) bei 0°C in Kohlenwasserstoffen oder Äthern thermodynamisch stabil genug – etwa gegen Wittig-Umlagerung<sup>[29]</sup> –, um als Reagentien zur nucleophilen  $\alpha$ -tert.-Aminomethylierung eingesetzt werden zu können<sup>[26, 27]</sup>. Anionen (4) und (5) von *sekundären* und *primären* Aminen sind überhaupt nur denkbar, wenn am Kohlenstoff stark anionstabilisierende Gruppen gebunden sind, weil es sonst zur Tautomerisierung unter Bildung eines Amid-Anions käme.

Da Amine zu den wichtigsten Substanzklassen in der organischen Chemie gehören und da allenfalls nucleophile *tertiäre*  $\alpha$ -Aminoalkylierungsmittel wie (7) direkt zugänglich sind, hat die Verwendung von *maskierten* Synthons der Anionen (3)–(5) mit umgepolter Reaktivität am  $\alpha$ -N-Kohlenstoffatom große Bedeutung. Die Frage ist also: a) welche Faktoren begünstigen die Ausbildung einer negativen Ladung neben dem Stickstoff? und b) welche dieser Faktoren lassen sich im Sinne von Schema 2 ausnützen, um die Reaktivität vorübergehend umzupolen?








### 2.2. Dipol- und/oder resonanzstabilisierte $\alpha$ -N-Carbanionen

Wie aus den schon in Tabelle 2 aufgeführten „uralten“  $\alpha$ -N-Carbanionen (8) und (9) und den ebenfalls am Kohlenstoff

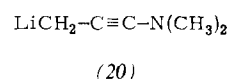
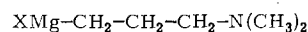
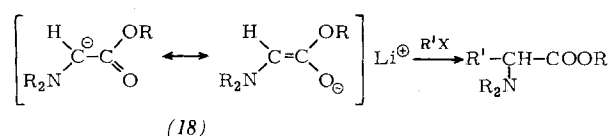


nucleophilen Diazoverbindungen (10) ersichtlich, gibt es Bindungszustände des Stickstoffs, in denen benachbarte C-Atome negativiert sind, und zwar durch Positivierung des Stickstoffs (induktiver Effekt), Hybridisierungseffekte am Kohlenstoff (Stabilitätsreihe  $sp^3-C^\ominus > sp^2-C^\ominus > sp^3-C^\ominus$ , Erhöhung der Elektronegativität des Kohlenstoffs bei erhöhtem s-Charakter) und/oder Resonanzstabilisierung der negativen Ladung.

Tabelle 3. Strukturen (11)–(17) mit negativen Ladungen an stickstoffbenachbarten C-Atomen.

 (11)	
X = C:	Isocyanide [7]
X = C<	Schiffsche Basen [30–34], Imine von Pyridoxalphosphat [35]
X = C=S	Isothiocyanate [36]
X = NR	Azoverbindungen [37]; Anion mit R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> reagiert mit Carbonylverbindungen am C, mit Alkylhalogeniden am N
X = N <sub>2</sub>	Azide [38]
X = O	Oxime: Oximate reagieren mit Elektrophilen am O oder N, nicht am C [39], Ausnahme bei intramolekularer Reaktion [40]
 (12)	
X = C<, X' = C<	Azomethinylide [41, 42], Pyridiniumylide [43]
X = C<, X' = O<	Nitrone [38]
X = NR, X' = O<	Azoxyverbindungen [44, 45]
X = X' = O <sup>1 2</sup>	Nitroverbindungen [4, 39]; Anionen reagieren mit Alkylierungsmitteln nicht am C
 (13)	
unstabilisierte [46–49], allyl- [50, 51], benzyl- [52] und enolat-stabilisierte [53–56] Stickstoffylide [57]; vgl. Stevens-Sommelet-Hauser-Umlagerungen [58]; metallierte Aminoxide [38, 59–61]	
 (14)	
X = <	Dianionen von Schiffschen Basen [62]
X = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzyliche und/oder allylische Stabilisierung des Anions notwendig [29, 63, 64]
X = COR	R sollte keine [65] α-Carbonylwasserstoffatome enthalten [66], Anionstabilisierung nötig, z. B. durch C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> [67, 68] oder C≡N [69, 70], Reissert-Verbindungen: Cyanamine nicht zu (14), X = C≡N, metallierbar [71]
X = N=C<	Hydrazone [38], 1-Methyl-pyrazol [72], 1-Methyl-indazol [103]
X = N=NR	Triazene (bisher nicht gelungen [73])
X = N=O	Nitrosamine [71, 74–90]
X = NO <sub>2</sub>	Nitramine [89, 91]
X = POR <sub>2</sub>	Phosphonamide [26, 92]
 (15)	
X = C<	Imidazole, 2-Methyl-indazol [103], 1,3-Dimethyl-pyrazol [104], Nitroolefine [125, 126]
X = O	Formamide [3, 93–97]
X = S	Thioformamide [71, 93, 97, 98]
 (16)	
Aldimine [99–102], Heteroaromaten wie Pyrazole, Imidazole [103, 105–108], Triazole [106–109], Thiazole [103, 110, 111] und Pyridine [112–114]	
 (17)	
X = X' = C<	Pyridinium-, Chinolinium-ylide [115–117]
X = C<, X' = O<	Nitrone [118], Pyridin-N-oxide [119–121]
X/X' = N<	Diazomethane [122–124]

Eine Literaturstudie enthüllt, daß die Erzeugung von negativen Ladungen an stickstoffbenachbarten C-Atomen in Derivaten der Typen (11)–(17) begünstigt ist, was aus H/D-Austausch-, Kondensations- oder Metallierungsexperimenten geschlossen werden kann. Bemerkungen über die einzelnen Typen und Literaturzitate sind in Tabelle 3 jeweils unter den Formeln zu finden. Es ist trivial, daß jegliche zusätzlich aniondelokalisierende Substitution am negativen C-Atom, also Inkorporierung von Allyl- ( $\text{C}^\ominus\text{--C}=\text{C}$ ), Benzyl- ( $\text{C}^\ominus\text{--C}_6\text{H}_5$ , allgemein  $\text{C}^\ominus\text{--Aryl}$  oder  $\text{C}^\ominus\text{--Heteroaryl}$ ), Enolat- ( $\text{C}^\ominus\text{--C}=\text{O}$ ) oder Iminoenolat-Resonanz ( $\text{C}^\ominus\text{--C}=\text{N}$ ,  $\text{C}^\ominus\text{--C}\equiv\text{N}$ ) die Stabilität noch erhöht, ja im Extremfall ausreicht, um ein ambidentes, völlig maskiertes α-N-Anion zu liefern. Hierfür sind lithiierte α-Aminosäureesterderivate (18) ein Beispiel<sup>[127]</sup>, die man als Lithium-enolate und nicht als nucleophile α-Aminoalkylierungsmittel bezeichnen sollte. Diese Fälle werden, obwohl von großer präparativer Bedeutung, in der folgenden Diskussion ebenso ausgeklam-



mert wie Reagentien mit E<sup>3</sup>-Umpolung am Amingerüst (s. Schema 1 und Tabelle 1 und 2), wie etwa (19)<sup>[128–130]</sup> oder (20)<sup>[131]</sup>.

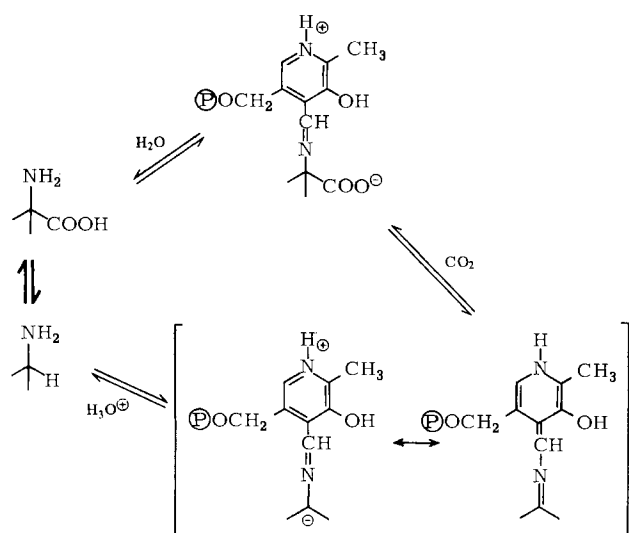
Von den vielen α-N-Anionensystemen (11)–(17) sind einige als maskierte Aminocarbanionen (3)–(5) unbrauchbar, andere werden seit langem für die Aminumpolung eingesetzt<sup>[132]</sup> [Tabelle 2 sowie Systeme (8)–(10)], wieder andere sind erst neuerdings für diesen Zweck entdeckt worden; die allerwenigsten eignen sich aber für eine reversible Umpolung nach dem allgemeinen Schema 2.

### 2.3. Reversible Umpolung in α-Stellung von primären, sekundären und tertiären Aminen

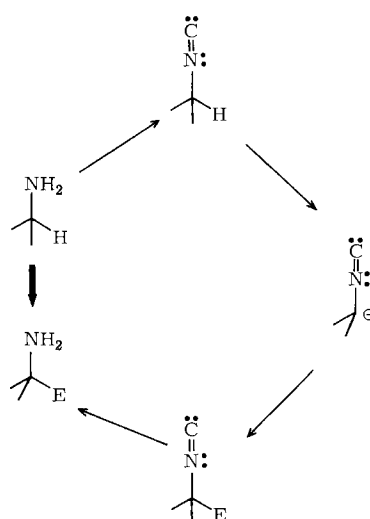
Wie aus Schema 2 ersichtlich, erfordert die reversible Umpolung im wesentlichen folgende drei Schritte: Maskierung der normalreaktiven Verbindung unter Umpolung, Reaktion mit „umgekehrtem Vorzeichen“, Demaskierung.

Wie elegant die Natur dieses Problem für primäre Amine gelöst hat, geht aus Schema 3 hervor, welches die gegenseitige Umpolung von Aminosäuren und biogenen Aminen mit Hilfe eines Pyridoxalphosphatderivates<sup>[35]</sup> skizziert; die Elektrophile H<sup>+</sup> und CO<sub>2</sub> werden darin am α-Amino-C-Atom gegeneinander ausgetauscht.

Für eine Nachahmung in vitro kommen prinzipiell diejenigen Derivate (11), die sich leicht aus primären Aminen herstellen lassen, sowie die Nitroverbindungen vom Typ (12) infrage. Die bisher beste Lösung mit großer Anwendungsbreite ist wohl die von Schöllkopf und seiner Gruppe<sup>[7]</sup> ausgearbeitete Isocyanid-Methode (Schema 4): Für die Überführung von primären Aminen in Isocyanide gibt es eine Vielzahl von milden Methoden; die anschließende Metallierung und die Umsetzung mit Elektrophilen gelingen ausgezeichnet, und die Demaskierung ist ein hydrolytischer Schritt. Im Vergleich

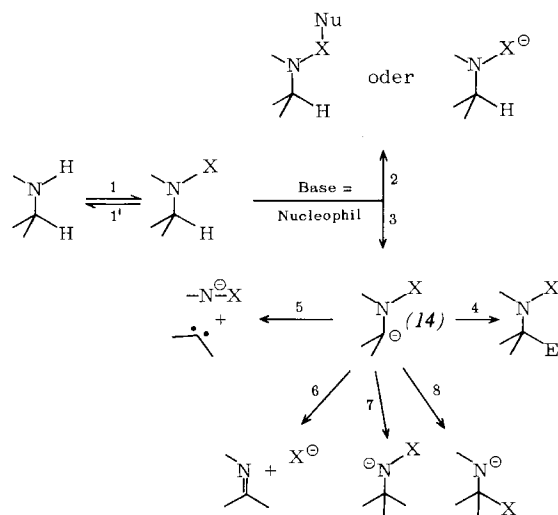


Schema 3. Reversible Umpolung primärer Amine in der Natur. P = Phosphatrest.



Schema 4. Reversible Umpolung primärer Amine über Isocyanide.

dazu erfordert der Weg über Nitroverbindungen für die Maskierung ( $>\text{CH}-\text{NH}_2 \rightarrow >\text{CH}-\text{NO}_2$ ) eine Oxidation<sup>[133]</sup>, die Nitro-Anionen ( $>\text{C}^\ominus-\text{NO}_2$ ) reagieren nur mit bestimm-



Schema 5. Bedingungen für die reversible Umpolung sekundärer Amine über Anionen vom Typ (14).

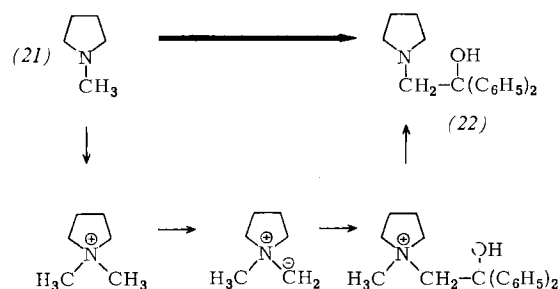
ten Elektrophilen am C-Atom<sup>[4, 39, 134]</sup>, und die reduktive Demaskierung gelingt nur unter recht drastischen Bedingungen<sup>[135]</sup>.

Für die reversible Umpolung von sekundären Aminen bieten sich die Derivate (14) an. Folgende Bedingungen müssen dabei erfüllt sein (siehe Schema 5):

- X muß leicht einföhrbar sein (Maskierung, Schritt 1),
- X muß unter milden Bedingungen absplttbar, d. h. durch H ersetzbar sein (spätere Demaskierung, Schritt 1'),
- X darf weder CH-acide Gruppen enthalten noch von einem Nucleophil leicht angegriffen werden (Schritt 2),
- X muß die  $\alpha$ -Amino-CH-Gruppe genügend acidifizieren [Schritt 3,  $\rightarrow$  (14)],
- (14) muß ein starkes Nucleophil am  $\text{C}^\ominus$ -Atom sein (Schritt 4),
- (14) darf nicht unter  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Eliminierung zerfallen (Schritte 5 und 6), und
- (14) darf sich nicht umlagern (Schritte 7 und 8).

Wir fanden im Verlauf der letzten drei Jahre nur einen Substituenten X, welcher diese Bedingungen erfüllt: die Nitrosogruppe<sup>[71, 79-81, 83, 88-90]</sup>. Damit haben wir erstmalig eine praktikable Methode zur reversiblen Umpolung sekundärer Amine zur Verfügung, deren ausführlicher Beschreibung die weiteren Kapitel dieses Fortschrittsberichtes gewidmet sind.

Für tertiäre Amine gibt es bisher kein ausgearbeitetes, allgemein anwendbares Verfahren zur reversiblen  $\alpha$ -Anionisierung. Ammoniumylide<sup>[46, 47]</sup> und Aminoxide (13)<sup>[59, 60]</sup> sollten sich hierzu eignen. Dies sei an der – denkbaren – Überföhrung von 1-Methyl-pyrrolidin (21) in den Aminoalkohol (22) demonstriert. Von den beteiligten Schritten ist die Quaternisierung trivial, die Hydroxyalkylierung des Ammonium-Ions mit Benzophenon über das Ylid ist nach Wittig<sup>[46, 47]</sup> in 52 %



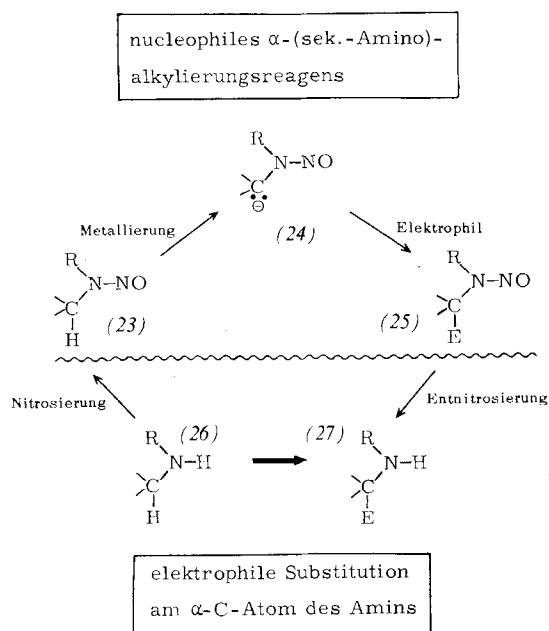
Ausbeute möglich, und für die Absplttung der Methylgruppe zu (22) stehen heute milde und selektive Methoden<sup>[136, 137]</sup> zur Verfügung.

Über radikalische Prozesse lassen sich Amine ebenfalls funktionalisieren<sup>[138]</sup>.

### 3. Metallierte Nitrosamine als maskierte nucleophile $\alpha$ -(sek.-Amino)-alkylierungsreagentien

#### 3.1. Prinzip

Wenn es gelingt, Nitrosamine (23) mit mindestens einem  $\alpha$ -Wasserstoffatom in Metallderivate des Anions (24) zu überföhren und wenn (24) stabil und reaktiv genug ist, um mit Elektrophilen in guten Ausbeuten die substituierten Nitrosamine (25) zu liefern, dann hat man letztlich ein sekundäres



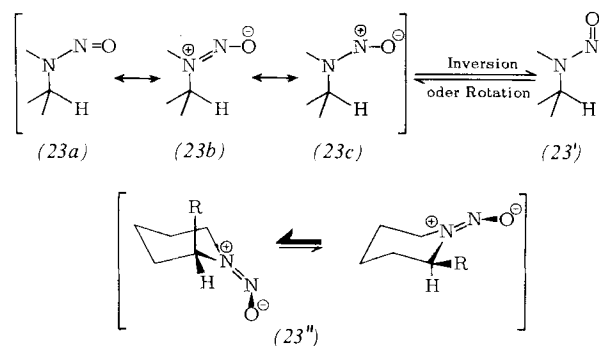
Amin (26) einer elektrophilen Substitution am  $\alpha$ -C-Atom unter Bildung von (27) unterworfen. Die Nitrosierung von Aminen, (26)  $\rightarrow$  (23), und die Entnitrosierung von Nitrosaminen, (25)  $\rightarrow$  (27), sind nämlich altbewährte Methoden der organischen Synthese. Auf Einzelheiten dieser beiden Schritte kann hier nicht eingegangen werden; wir möchten lediglich auf die umfangreiche Literatur auf diesem Gebiet hinweisen<sup>[139–146]</sup> und erwähnen, daß wir die Nitrosierungen<sup>[139, 140]</sup> meist in Eisessig durchgeführt haben und daß wir für die Abspaltung der Nitrosogruppe<sup>[140–146]</sup> entweder Chlorwasserstoff in inertem Lösungsmittel (Benzol, Äther<sup>[141]</sup>) oder Raney-Nickel<sup>[143]</sup> in THF am vorteilhaftesten fanden. Beide Schritte sind in vielen Fällen mit über 95% Ausbeute möglich.

Die Wellenlinie im Formelbild soll nicht nur die letztlich bewirkte elektrophile Substitution von den Einzelschritten trennen, sondern auch eine Gefahrenzone signalisieren: Nitrosamine sind, wie hoffentlich allgemein bekannt, *Carcinogene*. Dieser Aspekt und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen werden in Abschnitt 3.7 behandelt.

In den nächsten Kapiteln werden die Metallierung der Nitrosamine, die Stabilität der Lithionitrosamine und deren Reaktionen mit Elektrophilen sowie einige Beispiele für Umsetzungen (26)  $\rightarrow$  (27) besprochen.

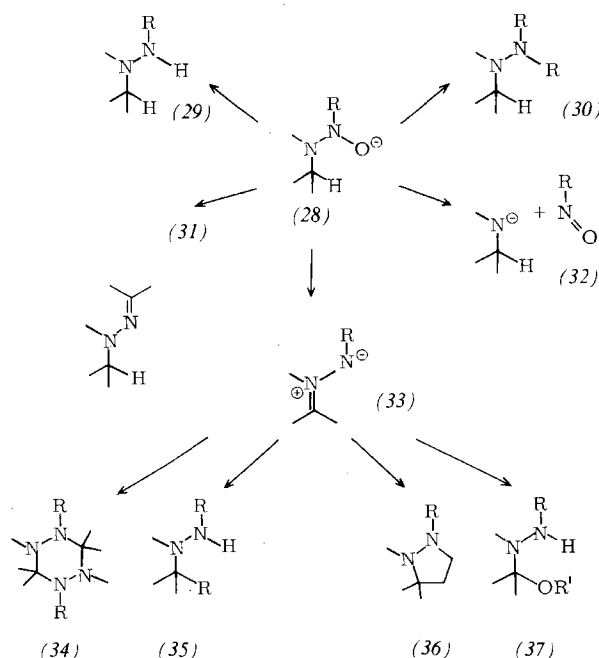
### 3.2. Metallierungen von Nitrosaminen [Schritt (23) $\rightarrow$ (24)]

Wenn man die drei Resonanzformeln (23a)  $\leftrightarrow$  (23b)  $\leftrightarrow$  (23c) eines Nitrosamins betrachtet, fallen mehrere Analogien zu Carbonylverbindungen auf. Neben der „neutralen“ Formel (23a) haben die „aufgerichteten“ Elektronenanordnungen (23b) und (23c) große Bedeutung. Dies geht zum Beispiel aus der mit (23b) vereinbaren Planarität des nitrosierten Stickstoffs<sup>[147]</sup> und aus der hohen ON—N-Rotations- oder O—N-Inversionsbarriere (23)  $\rightleftharpoons$  (23') hervor, die bei Dialkyl-nitrosaminen etwa 23 kcal/mol beträgt<sup>[139, 148–150]</sup>. Auch die starke Bevorzugung des Substituenten R in 1-Nitrosopiperidi-



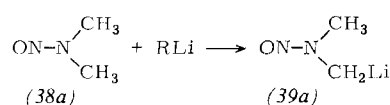
nen (23'') für die axiale Lage läßt sich so deuten<sup>[151–156]</sup>. Konjugationsfähige oder elektronenabziehende Gruppen am nitrosierten Stickstoff wie etwa  $C_6H_5$  oder  $CF_3$  erniedrigen die N—N-Rotationsbarriere beträchtlich<sup>[157, 158]</sup>. Nach CNDO-Berechnungen trägt auch das Nitroso-N-Atom eine positive Partialladung<sup>[159]</sup>. Damit ist zu erwarten, daß dieses Atom extrem leicht von Nucleophilen angegriffen wird (s. auch Weg 2 im Schema 5). Da aber das neben dem positivierten Stickstoff stehende H-Atom wie in einem Carbonylderivat [vgl. (23b)] acidifiziert sein kann, hat jede mit einem Nitrosamin umgesetzte Lewis-Base also die Wahl, am Nitroso-Stickstoff als Nucleophil oder an der  $\alpha$ -CH-Gruppe als Base anzugreifen.

Bis vor kurzem war nur der erste Reaktionstyp bekannt. Das Primäraddukt (28) hat eine ungewöhnlich große Auswahl

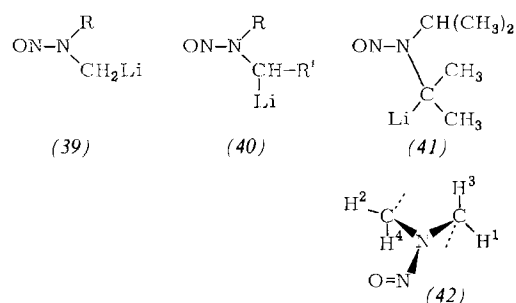


an Folgereaktionswegen zur Verfügung. Alle isolierten Produkte (29)–(32) und (34)–(37) können über (28) erklärt werden. Je nach Art der Gruppe R und nach Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen bilden sich zum Teil „wüste Gemische“<sup>[71, 79, 160–163]</sup> dieser Produkte bei den Umsetzungen mit  $RMgX$  und  $RLi$  ( $R = \text{Alkyl, Aryl, } R_2N$ ). Die Hydrazine (29) und (30) entspringen offensichtlich dem Angriff eines zweiten mols  $R^-$  unter Abspaltung oder Ersatz des Sauerstoffs<sup>[160–162]</sup>. Hydrazone (31) können entstehen<sup>[160, 161]</sup>, wenn R ein  $\alpha$ -Wasserstoffatom mitbringt. Unter  $\beta$ -Eliminie-

rung kann ein Umnitrosierungsprodukt (32) abgespalten werden<sup>[71, 79, 161]</sup>. Schließlich kann – schon im Reaktionsgemisch oder bei der Aufarbeitung – ein Azomethinimin (33)<sup>[42, 164]</sup> auftreten, das zum Hexahydrotetrazin (34) dimerisieren<sup>[79, 161]</sup>, ein zweites R<sup>⊖</sup> zu (35) aufnehmen<sup>[161]</sup>, mit Dipolarophilen zu (36) abgefangen<sup>[162]</sup> oder bei der Aufarbeitung mit Alkoholen zu (37) „neutralisiert“<sup>[161, 162]</sup> werden kann. Die Acidität von Nitrosaminen (23) ohne zusätzlich acidifizierende<sup>[74, 165]</sup> Gruppe haben wohl erstmals *Rademacher* und *Lüttke*<sup>[75, 77]</sup> durch basenkatalysierte Perdeuterierung von Dimethylnitrosamin eindeutig bewiesen. *Keefer* und *Fodor*<sup>[76, 166]</sup> gelang es 1970, mit Natriumhydrid/Methyljodid Dimethylnitrosamin (38a) in geringer Ausbeute zu Äthylmethylnitrosamin zu methylieren. Zwei Jahre später berichteten wir<sup>[79]</sup> über die quantitative Metallierung desselben Nitrosamins zu (39a) mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran bei –80°C und Umsetzungen mit mehreren Elektrophilen. Andere Metallierungsmittel ergaben wegen konkurrierenden Angriffs an der Nitrosogruppe durchweg schlechtere Ausbeuten an (39a).



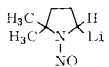



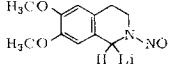


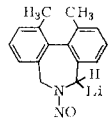
R = CH <sub>3</sub>	60%
R = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	45%
R = t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	10%
R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80%
R = N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	>95%



Da die Metallierung von Dimethylnitrosamin (38a) auch in Gegenwart von überschüssigem Dimethylsulfoxid gelingt, muß der pK<sub>s</sub>-Wert von (38a) unter 34 liegen<sup>[167]</sup>. Inzwischen haben wir zeigen können, daß auch andere primäre sowie sekundäre und tertiäre Li-Derivate (39), (40) und (41) von Nitrosaminen mit LDA erzeugt und in den in Tabelle 4 angegebenen Ausbeuten mit den verschiedensten Elektrophilen (s. Abschnitte 3.4 und 3.5) umgesetzt werden können. Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die Metallierung von Nitrosaminen große Anwendungsbreite besitzt! Die Beispiele (39b), (39c), (39e), (39f) und (40m) zeigen, daß die Aciditätsfolge wie gewöhnlich –CH<sub>3</sub> > –CH<sub>2</sub>– > ≧CH ist. Wegen der größeren thermodynamischen Stabilität des benzyllischen Li-Derivates ist diese Reihenfolge bei Benzylmethylnitrosamin durchbrochen [(39g), (40d), Tabelle 4].

Die Geschwindigkeit, mit der die Nitrosamine bei –80°C mit LDA metalliert werden, ist außerordentlich groß: Bei Methylnitrosaminen kann das Elektrophil wenige Minuten nach dem Metallierungsmittel zugegeben werden; Hexame-

Tabelle 4. Primäre und sekundäre Li-Derivate (39) bzw. (40) von Nitrosaminen [71, 79–81, 88–90], dargestellt mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei –80°C.

Nr.	Li-Derivat R	R'	Ausb. [a] [%] vom Typ (25)
prim.			
(39a)	CH <sub>3</sub>		100
(39b)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		90
(39c)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH		95
(39d)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C		100
(39e)	Cyclohexyl		95
(39f)	Menthyl		90
(39g)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		60 [b]
(39h)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		58 [c]
sek.			
(40a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	90
(40b)	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	100
(40c)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	70
(40d)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65 [b]
(40e)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99 [78]
(40f)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	SCH <sub>3</sub>	95
(40g)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	95
(40h)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	n = 2	75
(40i)		n = 3	90
(40j)		n = 4	90
(40k)		n = 5	90
(40l) [87]			
(40m)		R'' = n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> , R''' = H	70
(40n)		R'' = H, R''' = OLi	50
(40o)			50
(40p)			60
(40q)		R'' = CH <sub>3</sub>	45
(40r)		R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73 [78]
(40s)			98 [78]

[a] Angegeben sind jeweils die höchsten, mit den Li-Derivaten (39) und (40) bisher bei Umsetzungen mit Elektrophilen (s. Tabellen 5–8) erreichten Ausbeuten. Sie sind meist nicht optimiert.

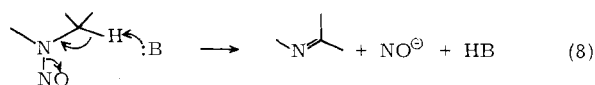
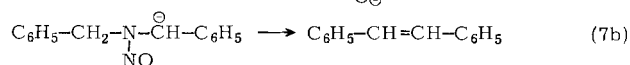
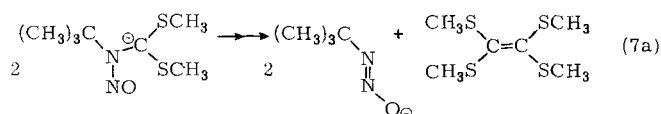
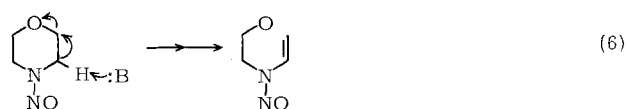
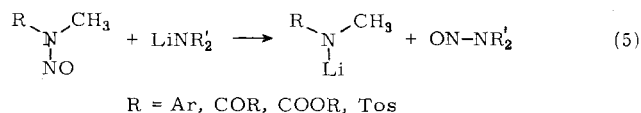
[b] Kinetisch gesteuerte Metallierung (5 min) an CH<sub>3</sub>, thermodynamisch gesteuerte (>60 min) an CH<sub>2</sub>.

[c] Mit Cyclohexyl-isopropylamid bei –110°C metalliert.

thylphosphorsäuretriämid (HMPA) beschleunigt diesen Schritt noch, was wir am Beispiel des 1-Nitroso-piperidins zeigen konnten<sup>[88]</sup>. Sein Li-Derivat (40j) bildet sich nach unseren Erfahrungen am langsamsten von allen in Tabelle 4 angeführten Verbindungen; 3–4 Stunden sind erforderlich. In Gegenwart von vier Äquivalenten HMPA läßt sich diese Zeit auf eine Stunde reduzieren. Gleichzeitig erhöht HMPA die Stabilität von Lithionitrosaminen<sup>[88]</sup> (s. Abschnitt 3.3). Die Stereochemie der Deprotonierung von Nitrosaminen konnten *Fraser et al.*<sup>[178]</sup> am Beispiel des Dibenzoazepinderivates (40s) beweisen: Von den vier Wasserstoffatomen des Vorläufers, von denen, wie in (42) angedeutet, je zwei quasi-axial und quasi-äquatorial angeordnet sind, wird das syn-axiale H<sup>4</sup> durch Basen bevorzugt gegen D ausgetauscht. Damit sind

auch unsere Befunde<sup>[88]</sup> bei der Metallierung von Nitroso-piperidinen zu (40j), (40m), (40n) und (40o) vereinbar (Tabelle 4).

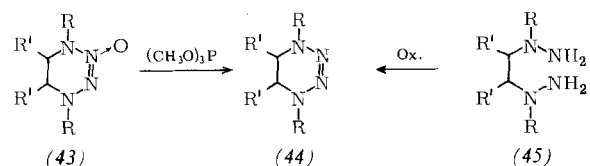
Schwierigkeiten durch die in Schema 5 diskutierten Neben- und Folgereaktionen treten bei unserem Metallierungsverfahren nur in speziellen Fällen auf. Die Umnitrosierung nach Gl. (5) wird zur Hauptreaktion, wenn R wie in Nitrosamiden und Nitrososulfonamiden stark anionstabilisierend ist<sup>[71]</sup>; bei



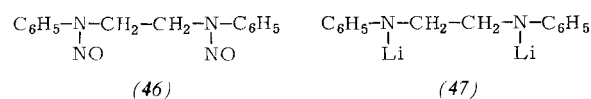
Nitrosomorpholin findet eine Eliminierung nach Gl. (6)<sup>[71]</sup> statt, und das in Gl. (7a) angegebene Thioacetalderivat<sup>[90]</sup> erleidet  $\alpha$ -Eliminierung<sup>[71]</sup>, die vermutlich auch für die Entstehung von Stilben aus metalliertem Dibenzylnitrosamin<sup>[89]</sup> verantwortlich ist [Gl. (7b)]. Für die in Gl. (8) beschriebene, mit anderen Basen beobachtete  $\text{NO}^-$ -Eliminierung<sup>[74, 165]</sup> haben wir bisher bei den Metallierungen von Dialkylnitrosaminen keine eindeutigen Hinweise gefunden.

### 3.3. Dimerisierung von Lithionitrosaminen zu Tetrahydro-v-tetrazinderivaten<sup>[71, 79, 83, 88, 89]</sup>

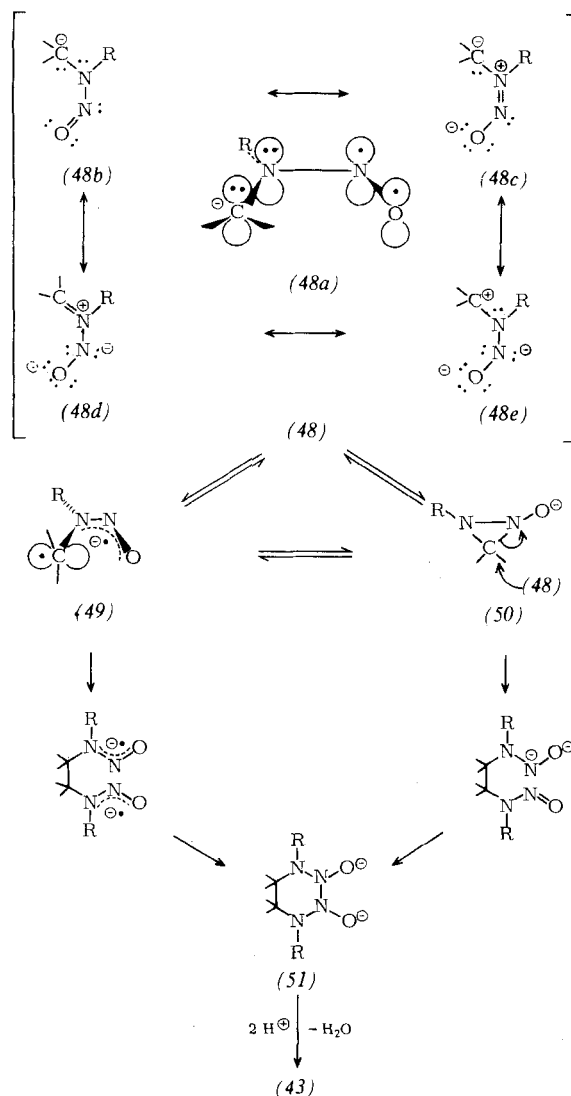
Die Lithiumderivate (39)–(41) sind selbst bei  $-80^\circ\text{C}$  nur kurzlebige Reagentien. So verschwindet das lithiierte Dimethylnitrosamin (39a) mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden in HMPA-freier THF-Lösung (8 h in Gegenwart von vier Äquivalenten des Amids), was wir durch Abfangen des nach



- (a), R = CH<sub>3</sub>, R' = H [aus (39a)]  
 (b), R = Cyclohexyl, R' = H [aus (39e)]  
 (c), R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- [aus (40i)]  
 (d), R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- [aus (40j)]  
 (e), R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- [aus (40k)]  
 (f), R-R' = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- [aus (40q)]



verschiedenen Zeiten noch vorhandenen (39a) mit Benzaldehyd als Elektrophil bewiesen haben. Als einziges Produkt der Zersetzung isolierten wir bisher in bis zu 55 % Ausbeute das Tetrazinoxid (43a). Andere Derivate (39) und (40) liefern entsprechend die Verbindungen (43b)–(43f). Die Struktur dieser neuartigen Heterocyclen wurde spektroskopisch und durch Reduktion zu den sauerstofffreien Tetrahydro-v-tetrazinen (44) bewiesen, die in geringer Ausbeute inzwischen auch durch Oxidation von Bis-hydrazinen (45) zugänglich sind<sup>[168, 169]</sup>. Aus zersetzten Ansätzen von lithiiertem Methylphenylnitrosamin (39h) (s. Tabelle 4) isolierten wir das Dinitrosoderivat (46) (15 %) und Folgeprodukte des Dianilids (47) (30 %). Die Produkte (43), (46) und (47) sind offensichtlich unter C–C-Verknüpfung zwischen den ehemals anioni-



schen C-Atomen der Lithionitrosamine entstanden; (43a)–(43f) sind Dimere minus H<sub>2</sub>O, (46) ist ein Dimeres minus H<sub>2</sub> der ursprünglichen Nitrosamine.

Über den Verlauf dieser Reaktion kann man allenfalls interessante Spekulationen anstellen, die eng mit der wichtigen Frage nach der Struktur der Lithionitrosamine (39)–(41) zusammenhängen. Wenn man aus der Stereochemie der Deprotonierung [s. dazu (42)] schließt<sup>[178]</sup>, daß das entstehende Anion die planare cis-Form (48) bevorzugt, sollte das mit sechs Elektronen besetzte  $\pi$ -System (48a) vorliegen, das man im



VB-Bild durch die vier Mesomerieformeln (48b)–(48e) beschreiben kann. Die Dimerisierung von (48) als 1,3-Dipol sollte nicht über das Kopf-Kopf-Produkt (51) zum beobachteten Tetrazin (43) führen. Durch eine 90°-Drehung des C-Atoms unter Entkopplung des  $\pi$ -Systems<sup>[170]</sup> zu (49) oder durch einen Ringschluß zu (50), für den es einen experimentellen Hinweis gibt<sup>[165]</sup>, läßt sich dagegen die Entstehung der Tetrazinoxide (43) – wie aus dem Formelbild ersichtlich – erklären. Radikalanionen von Nitrosaminen, wie sie darin formuliert sind, bilden sich sehr leicht durch Alkalimetallreduktion<sup>[171]</sup>. Für das Vorliegen von Radikalen in Lösungen von Lithionitrosaminen sprechen die ESR-Spektren von Lithiodimethylnitrosamin (Abb. 1). Eine Deutung der Spektren und eine endgültige Aussage über die Bildungsweise der v-Tetrazine stehen noch aus.

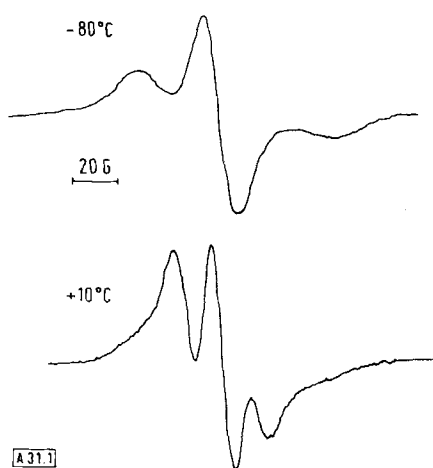


Abb. 1. ESR-Spektren einer Lithiodimethylnitrosaminlösung bei  $-80$  und  $+10^{\circ}\text{C}$ . Die Veränderung beim Übergang zu höheren Temperaturen ist reversibel. Das Metallierungsgemisch (THF/Hexan/Lithiumdiisopropylamid) zeigt vor Zugabe des Nitrosamins kein Signal. Perdeuteriertes Dimethylnitrosamin erzeugt dasselbe Spektrum (aufgenommen mit einem Varian E-4-Spektrometer).

### 3.4. Reaktionen von Lithionitrosaminen mit Elektrophilen [Schritt (24) $\rightarrow$ (25)]

Aus dem vorigen Abschnitt ist ersichtlich, daß alle Reaktionen von Lithiumderivaten der Nitrosamine mit Elektrophilen bei oder unterhalb von  $-80^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden müssen. Nur wenn die Lithiumverbindungen schneller mit dem Elektrophil reagieren als zerfallen, kann mit guten Ausbeuten an Produkten der allgemeinen Struktur (25) gerechnet werden. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die auch gegen andere Lithiumreagentien recht trägen Epoxide<sup>[172]</sup> als Elektrophile nicht erfolgreich eingesetzt werden können. Additionen an Carboonylgruppen laufen dagegen außerordentlich rasch ab (s. Abschnitt 3.4.2,  $\alpha$ -Hydroxyalkylierungen und Darstellung von Aminoäthanol) und gelingen sogar bei Temperaturen um  $0^{\circ}\text{C}$  unter Basenkatalyse ( $t\text{-BuOK}$ )<sup>[71, 85, 88, 89]</sup> oder bei noch höherer Temperatur mit  $\alpha$ -zinnsubstituierten Nitrosaminen<sup>[71]</sup> (s. Abschnitt 3.4.2).

#### 3.4.1. Alkylierungen

In Tabelle 5 sind die bisher durchgeführten Alkylierungen der primären und sekundären Lithionitrosamine (39) und (40) zusammengestellt. Es bilden sich die substituierten Deri-

vate (52) mit  $\text{R}'=\text{H}$  [aus (39)] und  $\text{R}'=\text{Alkyl}$  oder Aryl [aus (40)] in Ausbeuten zwischen 60 und über 95 %. Die Ausbeuten der Umsetzungen mit primären Alkyljodiden liegen vor allem bei den lithiierten cyclischen Nitrosaminen (40i), (40j), (40m), (40n) und (40r) an der unteren Grenze dieses Bereiches (oder noch niedriger), während Allylierung, Methoxymethylierung und Benzylierung praktisch quantitativ verlaufen.

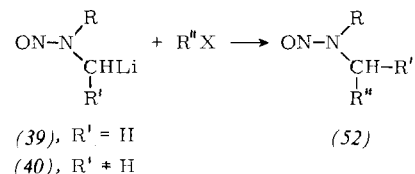


Tabelle 5. Alkylierungen von Lithionitrosaminen (39) und (40) der Tabelle 4 zu den Produkten (52) [allgemeiner Typ (25)].

Nr.	R'X	Ausb. [%] an (52)	Lit.
(39a)	$\text{CH}_3\text{J}$	75	[79]
(39a)	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{J}$	75	[79]
(39a)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	90	[88]
(39a)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	> 95	[79]
(39c)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	95	[80]
(39d)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	> 95	[71]
(39d)	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}$	93	[71]
(40b)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	> 95	[80]
(40c)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	70	[71]
(40e)	$\text{CH}_3\text{J}$	91	[78]
(40e)	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$	85	[78]
(40f)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	95	[90]
(40i)	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$	60	[88]
(40i)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	90	[80]
(40j)	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$	60	[88]
(40j)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{J}$	60	[88]
(40j)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	60	[88]
(40j)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	60	[80]
(40m)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{J}$	60	[88]
(40p)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	60	[89]
(40n)	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{J}$	40	[88]
(40r)	$\text{CH}_3\text{J}$	46	[78]
(40s)	$\text{CH}_3\text{J}$	98	[78]

Cyclisierungen durch Alkylierung mit Dihalogalkanen sind ebenfalls möglich und werden im Abschnitt 3.5.4 erwähnt.

#### 3.4.2. Umsetzungen mit Aldehyden und Ketonen ( $\alpha$ -Hydroxyalkylierung)

Für diese der Aldoladdition entsprechende, in Gl. (9) allgemein formulierte Reaktion haben wir etwa 50 Beispiele. Die Struktur der Produkte vom Typ (53) läßt sich je nach der eingesetzten Nitrosamin- und Carbonylkomponente in weiten Grenzen variieren. Die primären und sekundären Lithionitrosamine (39) und (40) liefern mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden und mit aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatischen Ketonen Addukte vom Typ (54), (55) und (56), die in den Tabellen 6 und 7 (Abschnitt 3.5.3) zusammengestellt sind. Die  $\alpha$ -verzweigten Derivate (56) mit zwei Chiralitätszentren fallen dabei als Diastereomergemische an. Das Produkt der Verknüpfung an einem Methinkohlenstoffatom in der Nitrosaminkomponente ist in Formel (57) [aus (41) und Acetaldehyd] gezeigt. Die Enolatbildung tritt selbst bei Umsetzungen mit leicht enolisierbaren Carbonylverbindungen wie Diphenylacetaldehyd, Aceton, Cyclohexanon, 3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -

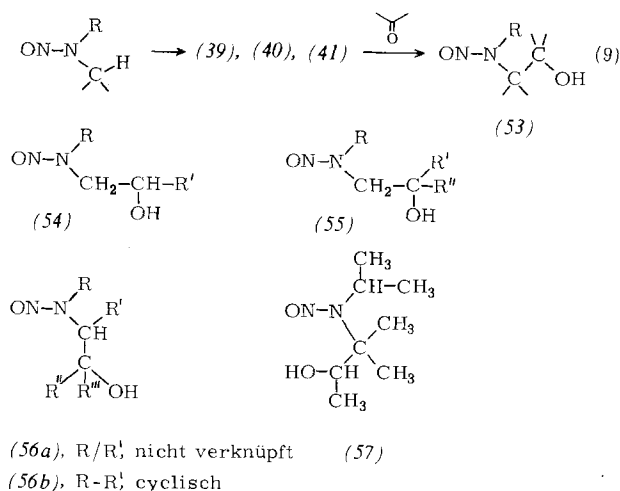


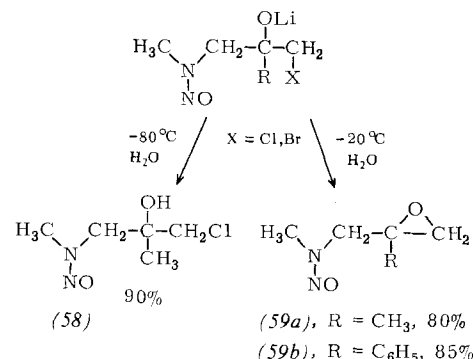
Tabelle 6. Umsetzungen von primären und sekundären Lithionitrosaminen (39) und (40) mit Aldehyden und Ketonen unter Hydroxyalkylierung zu den Produkten (54)–(56) [71, 79, 80, 88–90] (weitere Beispiele siehe auch Tabelle 7, Abschnitt 3.5.3). Die Ausbeuten beziehen sich auf destillierte oder umkristalisierte Produkte [allgemeiner Typ (25)].

Nr.	Carbonylderivat	Produkttyp	Ausb. [%]
(39a)	n-Butanal	(54)	80
(39a)	Benzylaldehyd	(54)	> 95
(39a)	Aceton	(55)	70
(39a)	3β-Hydroxy-16α,17α-epoxy-5-pregnen-20-on	(55)	80 [a]
(39a)	Cyclohexanon	(55)	95
(39a)	Cyclohexanon	(55)	85
(39a)	d,l-Campher	(55)	70
(39a)	(-)-Fenchon	(55)	80 [b]
(39b)	Acetaldehyd	(54)	75
(39c)	Acetaldehyd	(54)	85
(39d)	Acetaldehyd	(54)	95
(39d)	Diphenylacetaldehyd	(54)	80
(39d)	3,4-Methylenedioxybenzaldehyd	(54)	95
(39d)	Aceton	(55)	90
(39e)	Benzophenon	(55)	95
(39g)	Acetaldehyd	(54)	60 [c]
(39h)	Acetaldehyd	(54)	60
(40d)	Acetaldehyd	(56a)	65 [c]
(40e)	Benzaldehyd	(56a)	62 [78]
(40f)	Benzaldehyd	(56a)	90
(40f)	Cyclohexanon	(56a)	80
(40j)	Acetaldehyd	(56b)	90
(40j)	Propionaldehyd	(56b)	90
(40j)	Benzaldehyd	(56b)	70
(40j)	Aceton	(56b)	78
(40n)	Benzophenon	(56b)	50
(40n)	Aceton	(56b)	50
(40o)	Benzophenon	(56b)	50
(40p)	3,4-Dimethoxybenzaldehyd	(56b)	60
(40q)	Acetaldehyd	(56b)	45

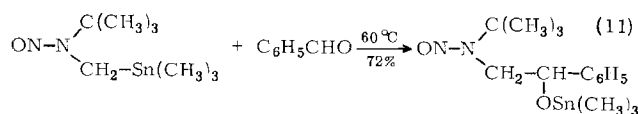
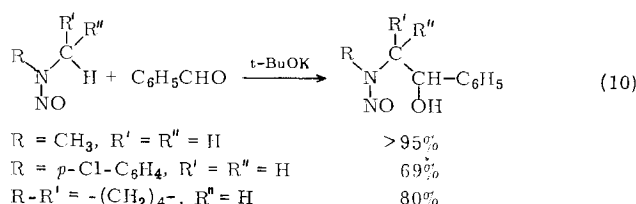
[a] Unscharf schmelzendes analysenreines Diastereomerenmisch; aus dem NMR-Spektrum kein Anhaltspunkt für Verschiebung des Epoxidringes.  
 [b] Optische Reinheit des eingesetzten Fenchons: 82%.  
 [c] Siehe Tabelle 4, Fußnote [b].

epoxy-5-pregnen-20-on und Campher gegenüber der Carbonyladdition in den Hintergrund. Auch sterisch stark abgeschirmte Carbonylgruppen wie die des Fenchons reagieren glatt. Halogenketone wie Chloraceton und Bromacetophenon werden ausschließlich am Carbonylatom angegriffen; protoniert man

die primär gebildeten Lithiumalkoholate bei der Umsetzungstemperatur, erhält man Nitrosaminochlorhydrine wie (58), beim Aufwärmen entstehen unter Lithiumhalogenid-Eliminierung die Epoxynitrosamine (59). Man darf die Lithionitrosamine also als ausgeprägte *Carbonylophile* bezeichnen (vgl. auch Acylierungen, Abschnitt 3.4.4).

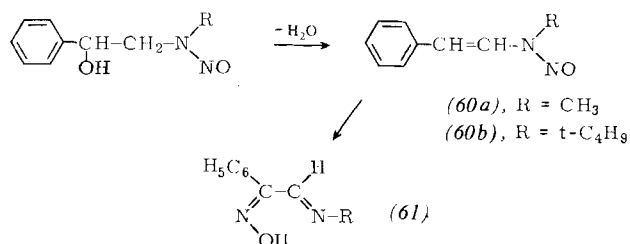


Beispiele<sup>[85, 88]</sup> für die in situ-Erzeugung von Nitrosamin-Anionen und Addition an einen nicht enolisierbaren Aldehyd sind in Gl. (10) angegeben. Der schon oben gezogene Vergleich (siehe Abschnitt 3) von Nitrosaminen mit Carbonylverbindungen drängt sich erneut auf, wenn man die durch bloßes Mischen



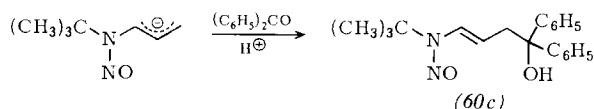
der Komponenten und Erwärmen auf 60°C erzielte<sup>[71]</sup> Carbonyladdition [Gl. (11)] betrachtet, einen Reaktionstyp, der mit α-Silyl-<sup>[173]</sup> und α-Stannyl-carbonylderivaten<sup>[174]</sup> lange bekannt ist<sup>[175]</sup>. Nach dieser Modifikation sollten auch gegen „scharfe“ Organolithiumverbindungen empfindliche Carbonylderivate einer nucleophilen Aminoalkylierung [s. (26) → (27) und Abschnitt 3.5] zugänglich sein; außerdem sollte die Reaktivität von Aldehyden, Ketonen und Estern gegenüber α-Stannyl-nitrosaminen sehr verschieden sein, so daß eine *selektive* Umsetzung mit polyfunktionellen Molekülen gelingen müßte.

Addukte vom Typ (54) an aromatische Aldehyde lassen sich zu den interessanten, bisher kaum bekannten<sup>[176, 177]</sup> Ennitrosaminen (60) dehydratisieren. Die praktisch quantitativ in der *trans*-Form anfallenden Verbindungen (60a) und (60b)



gehen beim Erhitzen, Belichten oder Behandeln mit Chlorwasserstoffgas in Benzol unter 1,3-Verschiebung der Nitrosogruppe in Iminooxime (61) über<sup>[71]</sup>.

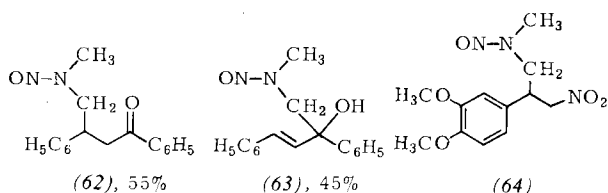
Ein Ennitrosamin (60c) erhielten wir auch bei der Umsetzung von metalliertem Allyl-tert.-butyl-nitrosamin mit Benzophe-



non. Alle anderen bisher eingesetzten Elektrophile addieren sich an dieses Allyl-Anion in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom<sup>[88]</sup>.

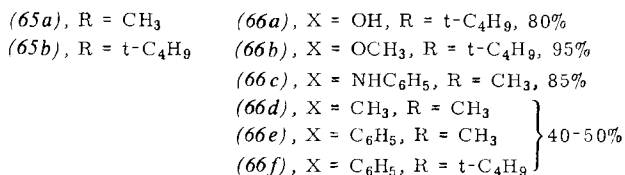
### 3.4.3. Reaktion mit $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen und mit Nitroolefinen (Michael-Addition)

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, bilden sich aus den Lithionitrosaminen (39a) und (40f) mit Cyclohexanon nach Hydrolyse 85 bzw. 80% des 1,2-Adduktes<sup>[79, 90]</sup>. Durch NMR- und IR-analytischen Vergleich der Ausgangs-, Roh- und Reinprodukte kann man die Entstehung von mehr als Spuren des 1,4-Adduktes ausschließen. Anders ist es beim Benzylidenacetophenon, aus dem sich mit Lithiodimethylnitrosamin sogar etwas mehr Michael-Produkt (62) als Allylalkohol (63) bildet; die Gesamtausbeute ist praktisch quantitativ. Aus  $\beta$ -Nitro-3,4-dimethoxystyrol und demselben Nitrosamin-Anion konnten wir schließlich das Produkt (64) der konjugierten Addition in 75% Ausbeute isolieren<sup>[89]</sup>.



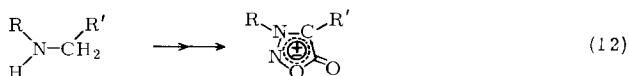
### 3.4.4. Acylierungen und Carboxylierung (nitrosierte $\alpha$ -Aminoketone und Aminosäurederivate)

Die hohe *Carbonylphilie* der lithiierten Nitrosamine wird störend, wenn man sie mit Säurechloriden zu acylieren versucht: Bei der 1:1-Umsetzung von Benzoylchlorid mit Lithiodimethylnitrosamin entsteht – bezogen auf letzteres – in 80% Ausbeute das Bisaddukt (65a)<sup>[79]</sup> [ähnlich (65b) zu 45% aus (39d)<sup>[71]</sup>]. Durch Modifikation der Reaktionsbedingun-



gen (Säurechlorid im Überschuß vorlegen) und Verwendung anderer Acylierungsmittel (Carbonsäuremethylester, Kohlendioxid, Phenylisocyanat, Phenylisothiocyanat) erhält man jedoch mäßige bis sehr gute Ausbeuten an  $\alpha$ -Aminosäurederivaten oder  $\alpha$ -Aminoketonen (66)<sup>[71]</sup>. Die Carboxylierung mit CO<sub>2</sub> ist für eine Reihe weiterer Nitrosamin-Anionen [(40e)<sup>[78]</sup>, (40i)<sup>[80]</sup>, (40r)<sup>[78]</sup> und (40s)<sup>[78]</sup>] beschrieben

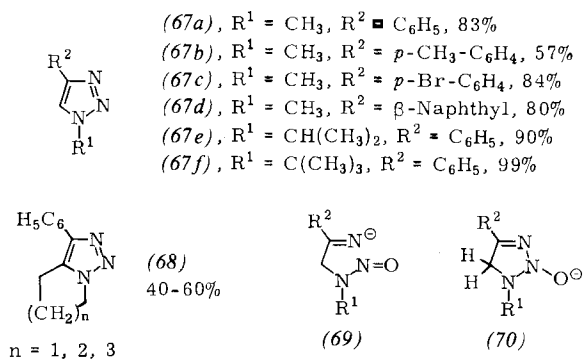
worden. Durch Abspaltung der Nitrosogruppe<sup>[71, 78]</sup>, die auch als Schutzgruppe in der Peptidsynthese verwendet wird<sup>[178]</sup>, sind so *N*-substituierte Aminosäuren zugänglich. Dies ist ein erstes Beispiel für die elektrophile Substitution am sekundären Amin (26)  $\rightarrow$  (27), mit E = COOH, und eine Imitation der biochemischen gegenseitigen Umwandlung von Aminosäuren und primären Aminen nach Schema 3 (siehe auch Anwendungen, Abschnitt 3.5). Da Nitrosoaminosäurederivate leicht in Sydnone übergehen<sup>[179, 180]</sup>, eröffnet der Weg über metallierte Nitrosamine einen Zugang zu dieser Substanzklasse [Gl. (12)].



Ester und Ketone (66) sind formal Analoga von 1,3-Dicarbonylverbindungen und sollten basenkatalysierte Kondensationsreaktionen an der CH<sub>2</sub>-Gruppe eingehen.

### 3.4.5. v-Triazole durch Umsetzung mit Nitrilen<sup>[71, 81, 89]</sup>

Als Acylierungsmittel kommen allgemein außer den im vorigen Abschnitt erwähnten Carbonsäurederivaten auch Nitrile infrage. Enolisierbare aliphatische Nitrile wie Acetonitril konnten wir nicht mit den Nitrosamin-Anionen umsetzen. Mit aromatischen Nitrilen entstehen dagegen die v-Triazole (67) und (68) in den angegebenen Ausbeuten, wenn man das metallierte Nitrosamin in doppeltem Überschuß einsetzt. Bei 1:1-Umsetzung erhält man nur 35–55% dieser Heterocyklen. Durch Probenentnahme aus den Reaktionsgemischen konnten wir zeigen, daß das Nitril nur langsam reagiert. Gibt man bei der Darstellung von (67a) nach 30min bei –78°C Essigsäure zu, werden neben 65% unumgesetztem Benzonitril 25% Triazol und 6% Acylierungsprodukt (66e) isoliert. Neben den

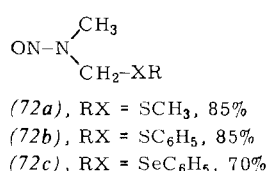
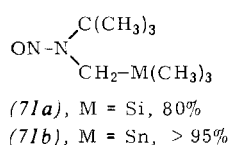


v-Triazolen treten nach längeren Reaktionszeiten nur die Zersetzungsprodukte (43) auf. Danach dürften sich die Triazole über (69) und (70) bilden. Ob die bessere Ausbeute bei der 2:1-Umsetzung lediglich mit konkurrierendem Zerfall (s. Abschnitt 3.3) zusammenhängt oder durch Protonabstraktion an der CH<sub>2</sub>-Gruppe von (70) durch überschüssiges Lithiumderivat verursacht wird, haben wir noch nicht geklärt. Diese v-Triazolsynthese ist zur Darstellung neuartiger Triazole wie (68) geeignet.

### 3.4.6. Reaktionen mit Hetero-Elektrophilen<sup>[71, 90]</sup>

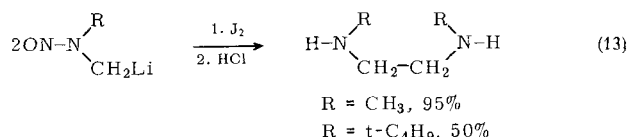
Einige heterosubstituierte Nitrosamine sind schon erwähnt worden [siehe Tabelle 4: (40f), (40g); Tabelle 5 und 6: Umsetzungen von (40f); Gl. (7) und (11)]. Wir erhielten die

Derivate (71)–(73) durch Umsetzung der entsprechenden Nitrosamin-Anionen mit Trimethylchlorsilan und -stannan, mit Disulfiden oder Diseleniden in hohen Ausbeuten. Das Sulfoxid (74) ist durch Metaperjodat-Oxidation von (73)



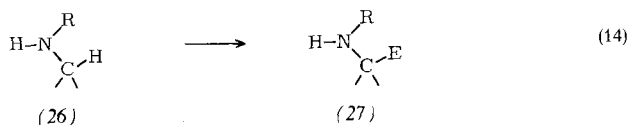
quantitativ zugänglich. Eine Verwendung des Zinnderivates (71b) ist in Gl. (11) beschrieben. Die schwefel- oder selen-substituierten Nitrosamine (72)–(74) kann man auch als *N,S*- bzw. *N,Se*-Acetale des Formaldehyds auffassen. *N,O*-Acetale dieses Typs wurden kürzlich auf einem anderen Weg dargestellt<sup>[181–184]</sup>.

Bei der Umsetzung metallierter Nitrosamine mit Chlor, Brom und Jod konnten wir bisher keine  $\alpha$ -Halogennitrosamine isolieren<sup>[71]</sup>. Jod führt zur oxidativen Kupplung, die man zur Synthese von Äthylendiaminen ausnutzen kann, wofür Gl. (13) zwei Beispiele gibt<sup>[71, 79, 89]</sup>.



### 3.5. Anwendungsbeispiele

Die Abschnitte 3.3 und 3.4 haben gezeigt, daß man über metallierte Nitrosamine die Nitrosoderivate höher substituierter sekundärer Amine herstellen kann. Es wurde schon in Abschnitt 3.1 erwähnt, daß sekundäre Amine und Nitrosamine leicht ineinander überführt werden können. Damit ist die elektrophile Substitution (26) → (27) [Gl. (14)] am  $\alpha$ -C-Atom von sekundären Aminen auf einfache Weise möglich. Beispiele

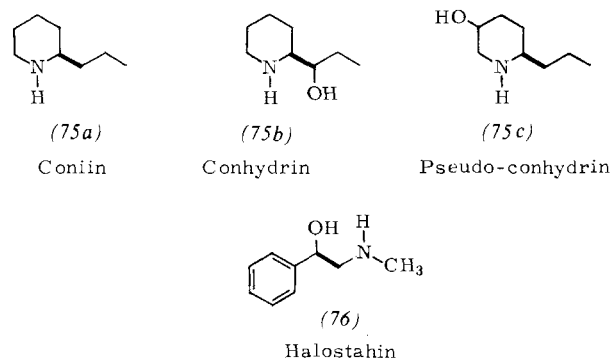


für die Anwendung zur Synthese von Aminosäuren und Äthylendiaminen sind bereits in Abschnitt 3.4.4 sowie in Gl. (13) angegeben worden.

#### 3.5.1. Entnitrosierung von Produkten der Tabellen 5 und 6 zu einfachen Alkaloiden

Einige der in den Tabellen 5 und 6 enthaltenen Produkte der Alkylierung oder Hydroxyalkylierung von Lithionitrosaminen (39) und (40) sind Nitrosoderivate von einfachen Alkaloiden. Durch Entnitrosierung<sup>[140–146]</sup> haben wir die Schierling-Alkaloide (75)<sup>[185]</sup> und das Halostahin (76)<sup>[186]</sup>

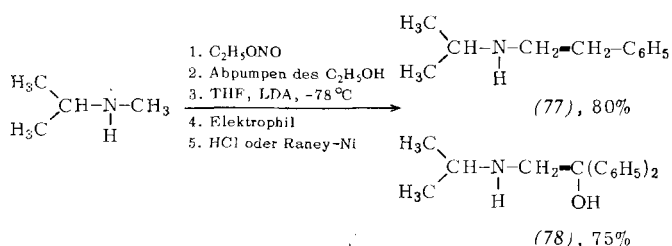
hergestellt<sup>[71, 88]</sup>. In den Formelbildern sind, wie auch in der folgenden Diskussion, jeweils die neu entstandenen C—C-Bindungen durch Fettdruck hervorgehoben. Die Einfachheit des neuen Verfahrens läßt sich am Beispiel von (75c) demonstrieren, das wir aus den kommerziell zugänglichen Verbindungen 3-Hydroxypiperidin und *n*-Propyljodid hergestellt haben<sup>[88]</sup>; die Synthese mit „klassischen“ Methoden ist ungleich aufwen-



diger und weniger ergiebig<sup>[187]</sup>. Vor allem auf dem Gebiet der Alkaloidsynthese sind zahlreiche Anwendungen der metallierten Nitrosamine abzusehen (s. auch Abschnitt 3.5.4).

#### 3.5.2. Eintopfsubstitution nach Gleichung (14)

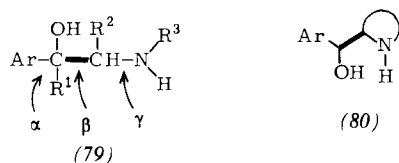
Es ist für einen erfolgreichen Einsatz dieser Methode der elektrophilen Substitution in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff sekundärer Amine wichtig, daß man das Hantieren der carcinogenen (s. Abschnitt 3.7) Nitrosamine völlig vermeiden und damit die Gefährdung beim Experimentieren auf ein Minimum reduzieren kann. Wir haben daher ein Verfahren ausgearbeitet, welches es gestattet, ein sekundäres Amin in einen Kolben einzuwiegen und bei der Aufarbeitung ein substituiertes sekundäres Amin zu isolieren. Hierzu stellen wir eine eingestellte Standardlösung von Äthylnitrit in wasserfreiem Tetrahydrofuran her, von der ein Aliquot mit einem zu nitrosierenden Amin in einem Kolben unter Intertgasatmosphäre vereinigt wird. Nach 10–50h bei 20°C hat sich quantitativ das Nitrosamin gebildet, das vom mitentstandenen Äthanol durch Abpumpen des letzteren mit dem Lösungsmittel befreit wird. Anschließend löst man in THF, metalliert wie üblich (Abschnitt 3.2; LDA = Lithiumdiisopropylamid) und setzt mit dem Elektrophil um. Nach Aufwärmen wird im Reaktionsgemisch,



also ohne Isolierung des Nitrosamins, mit Chlorwasserstoffgas oder Raney-Nickel entnitrosiert und dann erst aufgearbeitet<sup>[188]</sup>. So haben wir zum Beispiel aus Methylisopropylamin und Benzylbromid bzw. Benzophenon Phenäthylisopropylamin (77) bzw. den Aminoalkohol (78) in hohen Ausbeuten hergestellt.

### 3.5.3. 2-Amino-1-aryläthanoole aus aromatischen Carbonylverbindungen und sekundären Aminen

Nach dieser Modifikation lassen sich zahlreiche 2-Amino-1-aryläthanoole darstellen, eine Substanzklasse mit außerordentlich breitem pharmakologischem Wirkungsspektrum<sup>[189]</sup>. Bei der Darstellung von Verbindungen des Typs (79) wird norma-



erweise<sup>[190]</sup> die  $\alpha$ -Bindung zum aromatischen Ring durch Acylierung hergestellt; einige der verwendeten Acylierungsmittel enthalten schon die N-Funktion<sup>[191, 192]</sup> meist wird diese jedoch durch Knüpfung der  $\gamma$ -C—N-Bindung erst anschließend eingeführt<sup>[193–196]</sup>. Aus metallierten Nitrosaminen und

Tabelle 7. Arylaminoäthanoole vom Typ (79) und (80). Die angegebenen Ausbeuten sind Gesamtausbeuten, bezogen auf eingesetzte Carbonylkomponente, enthalten also den Additions- und den Entnitrosierungsschritt [71, 88].

Ausgangskomponenten	Produkt	Ausb. [%]	Fp [°C] [a]
Benzaldehyd, Isopropylmethyl-nitrosamin		74	
Benzaldehyd, Diäthylnitrosamin		72	162–166 [b]
Benzaldehyd, Di-n-hexyl-nitrosamin		80	162–164 [b]
p-Methyl-benzaldehyd, Isopropylmethyl-nitrosamin		64	157–159
4-Methoxy-3-methyl-benzaldehyd, Isopropylmethyl-nitrosamin		65	127–129
Acetonacetal des 3-Hydroxymethyl-4-hydroxy-benzaldehyds, tert.-Butylmethyl-nitrosamin		88	155 [c]
3,4-Dimethoxy-benzaldehyd, Dimethylnitrosamin		66	118–124
3,4-Methylenedioxy-benzaldehyd, Dimethylnitrosamin		66	138 [c]
Benzophenon, Dimethylnitrosamin		70	
Benzophenon, 1-Nitrosoazetidin		75	195 [c]
Benzophenon, 1-Nitrosopiperidin		40	84 [d]
Benzophenon, 1-Nitroso-3-methyl-piperidin		35	103 [d]
Benzophenon, 1-Nitroso-perhydro-azepin		77	271 [c]

- [a] Fp der Hydrochloride.  
 [b] Diastereomerenmisch.  
 [c] Zersetzungspunkt.  
 [d] Fp des Amins.

aromatischen Aldehyden und Ketonen kann man Verbindungen (79) unter Bildung der  $\beta$ -C—C-Bindung herstellen. Einige Beispiele und die Gesamtausbeuten, bezogen auf eingesetzte Carbonylkomponente, sind in Tabelle 7 zusammengestellt; es ist klar, daß sich dieses Verfahren auch zur Darstellung cyclischer Derivate (80) eignet, die nach anderen Methoden nur unter größerem Aufwand zugänglich sind<sup>[197, 198]</sup>.

### 3.5.4. Cyclisierungen über metallierte Nitrosamine

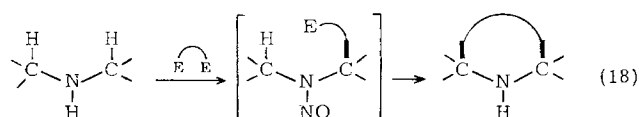
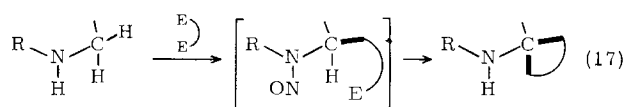
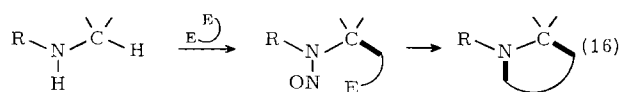
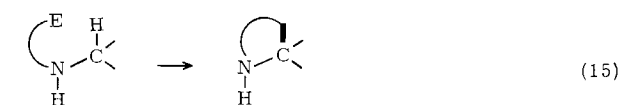
Im Prinzip sollten heterocyclische oder stickstoffsubstituierte carbocyclische Verbindungen nach den verallgemeinerten Gleichungen (15)–(18) über metallierte Nitrosamine zugänglich sein. Die fett gedruckten Bindungen der Ringe bilden sich dabei jeweils neu. Die Cyclisierung nach Gl. (15) ist nur mit solchen elektrophilen Zentren E möglich, die die Metallierungsbedingungen beim Entfernen des  $\alpha$ -Stickstoff-CH-Protons überleben. Dasselbe gilt natürlich für den Cyclisierungsschritt in Gl. (17) und (18). Umsetzungen mit bifunktionell elektrophilen Verbindungen nach Gl. (16)–(18) sind begünstigt, wenn die beiden elektrophilen Zentren verschieden reaktiv sind, wie zum Beispiel bei 1-Chlor-n-jod-alkanen oder

Tabelle 8. Cyclisierungen über metallierte Nitrosamine nach den allgemeinen Gleichungen (15)–(18).

Ausgangsstoffe	Gl.	Produkt(e)	Lit.
	(15)		[85]
Dibenzyl-nitrosamin, 1,3-Dibrompropan	(16)		[78]
Dibenzyl-nitrosamin, 1,4-Dibrombutan	(16)		[78]
1-Nitrosopyrrolidin, 1-Brom-3-jod-propan	(16)		[88]
1-Nitrosopiperidin, 1-Chlor-4-jod-butan	(16)		[88]
Dimethylnitrosamin,	(16)		[89]
[siehe (64)] [a]			
Methyl-tert.-butyl-nitrosamin, 1-Chlor-4-jod-butan	(17)		[88]
Dimethylnitrosamin, 1-Brom-3-jod-propan	(18)		[88]

[a] Entnitrosierung von (64) und Pictet-Spengler-Reaktion mit dem entstandenen Nitroamin liefern zunächst den Bicyclus, der durch Reduktion der Nitrogruppe und erneuten Pictet-Spengler-Ringschluß in den Tricyclus überführt wurde (V. Ehrig [89]).

$\omega$ -Halogen-aldehyden und -ketonen. Bei der Reaktion (16) wird das noch offenkettige Primäraddukt entnitrosiert, worauf das nun nucleophile Stickstoffatom des sekundären Amins

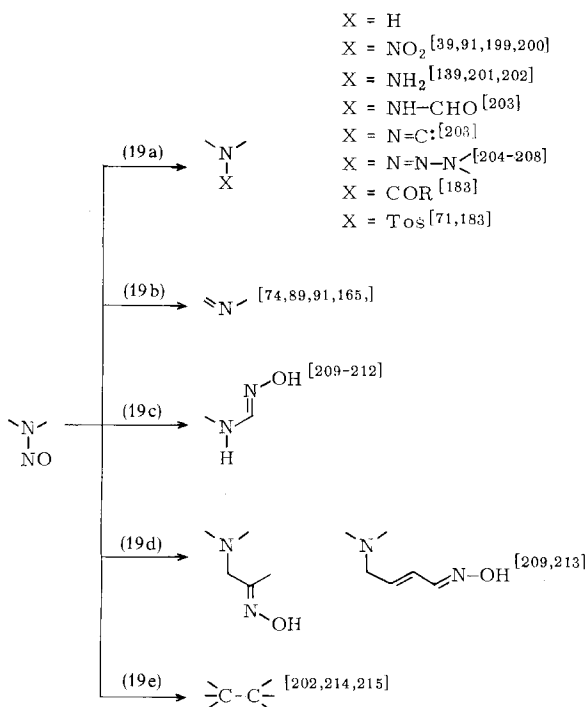


mit der elektrophilen Funktion in der eingeführten Seitenkette eine C—N-Bindung bildet und damit den Ring schließt.

Erste Beispiele für die Darstellung cyclischer Verbindungen unter Beteiligung von wenigstens einem Nitrosamin-C—C-Verknüpfungsschritt in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff sind in Tabelle 8 zu finden. Die noch nicht optimierten Ausbeuten liegen zwischen 30 und 80 %.

### 3.6. Zur Chemie der Nitrosamine

Nitrosamine können nicht nur zu den zugrundeliegenden sekundären Aminen entnitrosiert werden [Gl. (19a),  $X = \text{H}$ ]<sup>[39, 139–146]</sup>, sondern gehen auch viele andere Reaktionen ein. Folgereaktionen mit Basen oder Nucleophilen sind bereits in Abschnitt 3.2 erwähnt worden [Produkte (29)–(32) und (34)–(37)]. Einige weitere synthetisch wertvolle Umwandlungen<sup>[139]</sup> sind in den Gleichungen (19a)–(19e) zusammengestellt. Wie man aus Gl. (19a) sieht, führt die Oxidation zu Nitraminen, die Reduktion zu Hydrazinen oder deren



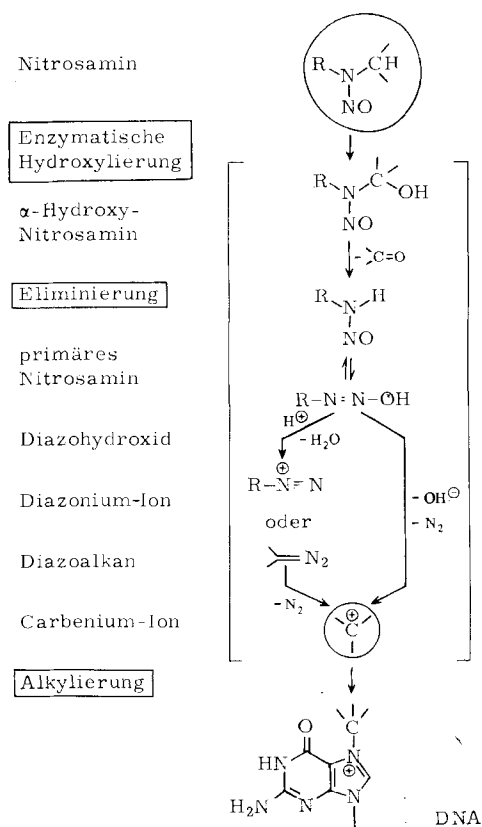
Derivaten, der Ersatz der NO-Gruppe durch COR zu Carbonsäureamiden, durch  $\text{RSO}_2$  zu Sulfonamiden. Basische Eliminierung von HNO oder – nach Oxidation zum Nitramin – von  $\text{HNO}_2$  liefert nach Gl. (19b) Azomethine, Photolyse nach Gl. (19c) Hydroximsäureamide, Photoaddition an Olefine oder 1,3-Diene nach Gl. (19d) Aminooxime. Schließlich kann man in bestimmten Fällen nach Gl. (19e) formal  $\text{N}_2\text{O}$  zu stickstofffreien Verbindungen abspalten. Die Substitution in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff von Nitrosaminen über Metallderivate (39)–(41) hat somit nicht nur für die Herstellung von Aminen präparative Bedeutung.

### 3.7. Carcinogene und mutagene Wirkung von Nitrosaminen<sup>[216–222]</sup>

Die meisten bisher getesteten Nitrosamine sind außerordentlich potente Carcinogene und/oder Mutagene. Ihr Vorkommen in der Umwelt<sup>[223]</sup>, z.B. in Zigarettenrauch, in nitritgepökeltem Fleisch und in geräuchertem Fisch, ist bewiesen. Die Wirkung ist nur bei solchen Nitrosaminen vorhanden, die an einem der Kohlenstoffatome in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff mindestens ein Wasserstoffatom tragen. Wie aus den Tierversuchen hervorgeht, haben Nitrosamine im Gegensatz zu anderen gefährlichen Verbindungen, mit denen der Chemiker täglich experimentiert, eine vergleichsweise geringe Toxizität. Die Tierversuche zeigen aber auch, daß in bestimmten Fällen eine einmalige hohe Dosis krebserzeugend sein kann. Die Gewebeveränderung aufgrund einer einmaligen oder über ein längeres Zeitintervall verteilten und dann vollständig gestoppten Verabreichung tritt erst nach einer Induktionszeit zutage. Bei Versuchstieren mit etwa 800 Tagen mittlerer Lebenserwartung beträgt diese Periode mitunter mehrere hundert Tage. Die Behandlung von schwangeren Tieren kann dazu führen, daß sich bei den Nachkommen im späteren Leben Carcinome entwickeln, ohne daß diese Tiere selbst jemals nach der Geburt mit Nitrosaminen in Berührung gekommen wären<sup>[224]</sup>.

Nitrosamine zeichnen sich gegenüber anderen Klassen von teilweise ebenso wirksamen Carcinogenen und Mutagenen dadurch aus, daß sie auffallend organspezifisch oder organotrop sind. Ein Nitrosamin erzeugt bei Ratten je nach seiner Struktur und unabhängig von der Applikationsart (Inhalieren, intravenöse oder subcutane Injektion, orale Inkorporierung oder Diffusion durch die Haut) mit – wie die Krebsforscher sagen – hoher „Ausbeute“ ein Carcinom in einen ganz bestimmten Organ, während andere, selbst eng benachbarte Gewebe verschont bleiben. Diese Struktur/Organ-Korrelation macht Nitrosamine zu den bedeutendsten heute bekannten Reagentien der Krebs- und Mutageneseforschung. Sie werden zum einen aus experimentellen Gründen bevorzugt, also zum gezielten Studium von Veränderungen in einem bestimmten Gewebetyp, der auch „natürlich“ von Krebs befallen wird, was wichtig für das Auffinden von neuen Methoden zur Früherkennung und zur Heilung ist. Zum anderen besteht die Hoffnung, daß man durch die Aufklärung der Ursachen der organspezifischen Wirkung der Nitrosamine der Frage nach der Entstehung des Krebses einen Schritt näher kommt. Schließlich besteht – eben wegen der beobachteten Organspezifität – die Möglichkeit, daß man ein Nitrosaminderivat findet, welches gezielt Krebsgewebe mutiert und damit carcinostatisch wirkt. In der Tat werden zur Zeit in mehreren Ländern Nitrosoderi-

vate, vor allem Nitrosamide, zur Chemotherapie von Krebs bereits klinisch eingesetzt.



Schema 6. Alkylierungstheorie der Carcinogenese mit Nitrosaminen.

Die gegenwärtig bevorzugte Theorie der Carcinogenese und Mutagenese durch Nitrosamine ist in Schema 6 kurz skizziert. Danach werden Nitrosamine durch Hydroxylasen in  $\alpha$ -Stellung hydroxyliert. Das entstehende  $\alpha$ -Hydroxynitrosamin zerfällt in eine Carbonylverbindung und ein Diazohydroxid<sup>[225]</sup>, Vorläufer von Diazo- und Diazoniumderivaten, die wie alle anderen Alkylierungsmittel, etwa die „tagtäglich“ in der organischen Synthese verwendeten Verbindungen Methyljodid und Dimethylsulfat, carcinogen sind.

Neuere Untersuchungen über den Metabolismus von Nitrosaminen in vivo zeigen, daß an den Alkylketten auch  $\omega$ -Oxidation zu Alkoholen und Carbonsäuren,  $\beta$ -Oxidation zu Ketonen sowie Kettenverkürzungen eintreten<sup>[226–229]</sup>.

Die Ergebnisse von Tierversuchen lassen sich nicht a priori auf den Menschen übertragen. Uns haben nach Vorträgen über dieses Gebiet zahlreiche ältere Kollegen angesprochen, die sich bester Gesundheit erfreuten, jedoch vor vielen Jahren mit großen Mengen von Nitrosaminen und -amiden ohne jede Vorsichtsmaßnahme gearbeitet haben (niedermolekulare Nitrosamine wurden vorübergehend z. B. als polare Lösungsmittel in industriellem Maßstab verwendet<sup>[230]</sup>).

Welche Konsequenzen ergeben sich aus dem oben Gesagten für die Arbeit des Chemikers mit Nitrosaminen? Der Chemiker ist gewohnt und sollte dazu ausgebildet werden, gefährliche Substanzen mit einem Minimum an Risiko zu handhaben. Er muß seine Arbeitstechnik prinzipiell immer so einrichten, daß die Inkorporierung von Chemikalien vermieden wird. Wieviele der täglich in einem Laboratorium verwendeten Verbindungen eine gefährliche Langzeitwirkung haben, läßt sich heute nicht einmal erraten. Wir führen alle Arbeiten mit

Nitrosaminen in einem speziell reservierten, voll ausgerüsteten, mit verstärkten Motoren versehenen Abzug durch, in dem sich ein HBr-Eisessig-Bad zur Reinigung aller benutzten Geräte befindet<sup>[231]</sup>. Bei allen Manipulationen werden Einweghandschuhe getragen. Die niedermolekularen, synthetisch nicht so interessanten, flüchtigen Nitrosamine sind kommerziell zugänglich und müssen stets im Abzug gehalten werden<sup>[232]</sup>. Flüssigkeiten und Lösungen werden mit Spritzen gehandhabt. Wenn immer möglich, wird das beschriebene Eintopfverfahren (Abschnitt 3.5.2) angewendet.

#### 4. Schlußbemerkungen

Trotz intensiver Suche ist es bisher nicht gelungen, eine andere acidifizierende Gruppe zu finden, die es erlaubt, sekundäre

Amine über Anionen vom Typ  $\text{>C}^{\ominus}\text{-N}^{\oplus}(\text{R})\text{X}$  (14) reversibel in

nucleophile Aminoalkylierungsmittel umzuwandeln. Es ist leicht vorherzusagen, daß auf der weiteren Suche nach neuartigen Reagentien mit umgepolter Reaktivität noch viele wertvolle Ergebnisse und Erkenntnisse gewonnen werden können, die vielleicht einmal dazu führen, daß wir der zum Beispiel in Schema 3 demonstrierten Virtuosität analoger biochemischer Prozesse näherkommen und lernen, unser Ziel auf intelligentere und gewaltlosere Weise als bisher zu erreichen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Vorhaben SE 158/7), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma Schunk und Ebe, Gießen, für großzügige Unterstützung unserer Arbeit über metallierte Nitrosamine.

Eingegangen am 9. Juli 1974 [A 31]

- [1] D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 639 (1969).
- [2] E. J. Corey u. D. Seebach, Angew. Chem. 77, 1134, 1135 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 1075, 1077 (1965); D. Seebach, Synthesis 1969, 17; D. Seebach, E. J. Corey u. A. K. Beck, Chem. Ber. 107, 367 (1974).
- [3] D. Seebach u. M. Kolb, Chem. Ind. (London) 1974, 687, und dort zit. Lit.
- [4] J. E. McMurry et al., J. Org. Chem. 38, 4367 (1973); 39, 258, 259 (1974).
- [5] Neue Beispiele: D. Seebach u. H. F. Leitz, Angew. Chem. 81, 1047 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 983 (1969); Angew. Chem. 83, 542 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 500 (1971); D. Seebach u. V. Ehrig, Angew. Chem. 86, 446 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 401 (1974); D. Seebach et al., Chem. Ber. 108 (1975), im Druck.
- [6] Siehe Lehrbücher der Organischen Chemie: Nitroaldolreaktion; Kolbe-Synthese von Carbonsäuren; Cyanhydrinsynthese; Aminosäuresynthese nach Strecker; prim. Amine aus Nitrilen; Aziridine als verkappte  $\beta$ -Aminokationen.
- [7] U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 763 (1970); Chem. Ber. 106, 3383 (1973) und dort zit. frühere Arbeiten in dieser Reihe.
- [8] A. Eschenmoser et al., Helv. Chim. Acta 55, 2187, 2198, 2205 (1972); 56, 2950, 2961, 2975 (1973). Beispiel für  $E^3$ -Reaktion s. [40].
- [9] M. Braun u. D. Seebach, Angew. Chem. 86, 279 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 277 (1974); K.-H. Geiß, B. Seuring, R. Pieter u. D. Seebach, Angew. Chem. 86, 484 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 479 (1974).
- [10] B. M. Trost, Fortschr. Chem. Forsch. 41, 1 (1973); Accounts Chem. Res. 7, 85 (1974).
- [11] D. A. Evans u. G. C. Andrews, Accounts Chem. Res. 7, 147 (1974).
- [12] D. Seebach, M. Kolb u. B.-Th. Gröbel, Angew. Chem. 85, 42 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 69 (1973).
- [13] B. Reichert: Die Mannich-Reaktion. Springer, Berlin 1960.
- [14] H. Hellmann u. G. Opitz:  $\alpha$ -Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- [15] M. Tramontini, Synthesis 1973, 703.
- [16] H. Viehe u. Z. Janousek, Angew. Chem. 85, 837 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 806 (1973) und dort zit. Lit.
- [17] W. M. Whaley u. T. R. Govindachari, Org. React. 6, 74, 151 (1951).
- [18] H. Böhme et al., Chem. Ber. 90, 2003 (1957); 93, 1305 (1960); 104, 31, 2018 (1971).

- [19] A. Ahond et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 5622 (1968).
- [20] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 83, 355 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 330 (1971).
- [21] H. Volz u. H. H. Kiltz, *Liebigs Ann. Chem.* 752, 86 (1971).
- [22] Fluka AG, Chemische Fabrik, CH-9470 Buchs (Schweiz), Katalog-Nr. 40769 (1972).
- [23] J. Marchand-Brynaert u. L. Ghosez, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 2870 (1972); L. Ghosez et al., *Angew. Chem.* 86, 272, 273 (1974); *Angew. Chem. internat. Edit.* 13, 267 (1974).
- [24] D. Seebach u. K.-H. Geiß, *Angew. Chem.* 86, 202 (1974); *Angew. Chem. internat. Edit.* 13, 202 (1974) und dort zit. Lit.
- [25] A. I. Shatenstein et al., *Tetrahedron Lett.* 1966, 4161.
- [26] D. J. Peterson, *J. Organometal. Chem.* 9, 373 (1967); *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 4027 (1971); *Organometal. Chem. Rev. A* 7, 295 (1972).
- [27] D. J. Peterson u. J. F. Ward, *J. Organometal. Chem.* 66, 209 (1974).
- [28] A. R. Lepley u. W. A. Khan, *J. Org. Chem.* 31, 2061 (1966).
- [29] Siehe aber: J. J. Eisch u. C. A. Kovacs, *J. Organometal. Chem.* 30, C 97 (1971).
- [30] Th. Kauffmann et al., *Angew. Chem.* 82, 138 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 163 (1970); *Angew. Chem.* 84, 261, 262 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 290, 291 (1972).
- [31] Th. Cuvigny u. P. Hullot, *C. R. Acad. Sci. C* 272, 862 (1971); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2985, 2989.
- [32] T. Durst u. M. J. Le Belle, *Can. J. Chem.* 50, 3196 (1972); G. A. Koppel, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4233.
- [33] D. H. Hunter u. S. K. Sim, *Can. J. Chem.* 50, 678 (1972).
- [34] G. Dauphin et al., *Tetrahedron* 28, 1055 (1972); R. D. Guthrie u. J. L. Hedrick, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 2973 (1973).
- [35] P. Karlson: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme, Stuttgart 1970; E. Leistner u. J. D. Spenser, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 4715 (1973) und dort zit. Lit.
- [36] D. Hoppe, *Angew. Chem.* 84, 956 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 933 (1972); *Angew. Chem.* 85, 909 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* 12, 923 (1973).
- [37] Th. Kauffmann et al., *Angew. Chem.* 82, 987 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 961 (1970).
- [38] Bisher unseres Wissens nicht unter diesem Aspekt untersucht.
- [39] a) Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1968, Band 10/4, S. 217; b) H. Feuer: The Chemistry of the Nitroso and Nitro Groups. Interscience, New York 1969, Band 1.
- [40] A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta* 41, 2103 (1958); *Chimia* 19, 538 (1965).
- [41] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75, 604, 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 565, 633 (1963).
- [42] C. G. Stuckwisch, *Synthesis* 1973, 469 und dort zit. Lit.
- [43] F. Kröhnke, *Angew. Chem.* 65, 609 (1953).
- [44] R. B. Woodward u. C. E. Wintner, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2689.
- [45] R. A. Moss u. G. M. Love, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4701.
- [46] G. Wittig u. H. Welterling, *Liebigs Ann. Chem.* 557, 193 (1947).
- [47] G. Wittig u. W. Tochtermann, *Chem. Ber.* 94, 1692 (1961).
- [48] W. v. E. Doering u. A. K. Hoffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 521 (1955).
- [49] A. C. Cope u. A. S. Mehta, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1949 (1963).
- [50] M. Saunders u. E. H. Gold, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 3376 (1966).
- [51] V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* 55, 2233 (1972).
- [52] G. Wittig u. G. Felletschin, *Liebigs Ann. Chem.* 555, 133 (1944); G. Wittig u. K. Nagel, *Chem. Ber.* 83, 106 (1950); S. H. Pine, J. Cheney, B. Catto u. J. D. Petersen, *J. Org. Chem.* 39, 130 (1974).
- [53] W. D. Ollis et al., *Chem. Commun.* 1971, 1493, 1494.
- [54] N. A. Bailey et al., *Chem. Commun.* 1971, 1429.
- [55] Y. Hata u. M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3827.
- [56] L. M. Mauder u. J. V. Turner, *J. Org. Chem.* 38, 2915 (1973).
- [57] Übersichten: G. Wittig, *Angew. Chem.* 63, 15 (1951); A. W. Johnson: Ylid Chemistry. Academic Press, New York 1966, S. 251ff.; W. K. Musker, *Fortschr. Chem. Forsch.* 14, 295 (1970).
- [58] S. H. Pine, *Org. React.* 18, 403 (1970).
- [59] G. Wittig u. R. Polster, *Liebigs Ann. Chem.* 599, 1 (1956).
- [60] Zum Teil erfolgreiche Versuche der Metallierung von Aminoxiden sind zur Zeit in unserem Laboratorium im Gange: D. Seebach, T. Hassel u. D. Enders, noch unveröffentlicht.
- [61] Siehe auch die Polonovski-Reaktion: H. Volz u. L. Ruchti, *Liebigs Ann. Chem.* 763, 184 (1972) und dort zit. Lit.
- [62] R. E. Ludd u. C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* 36, 1607 (1971); J. G. Smith u. R. H. Turle, *ibid.* 37, 126 (1972).
- [63] H. Ahlbrecht u. G. Rauchschalbe, *Synthesis* 1973, 417.
- [64] G. M. Rubottom et al., *Tetrahedron Lett.* 1972, 3591.
- [65] Außer bei intramolekularen Prozessen: J. C. Sheehan u. A. K. Bose, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 5158 (1950); B. G. Chatterjee et al., *J. Org. Chem.* 30, 4101 (1965); *Tetrahedron* 23, 487 (1967); *Z. Naturforsch.* 24b, 1120 (1969); 26b, 771 (1971); vgl. auch H. Greuter u. H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 57, 281 (1974).
- [66] P. Beak u. R. Farney, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 4771 (1973).
- [67] T. Durst, R. Van Den Elzen u. M. J. Le Belle, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 9261 (1972); R. R. Fraser et al., *Can. J. Chem.* 51, 1109 (1973).
- [68] J. G. Smith u. G. E. F. Simpson, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3295; 1973, 1947.
- [69] D. W. Bayne, G. Tennant u. T. M. W. Spence, *J. C. S. Chem. Comm.* 1972, 849.
- [70] F. D. Popp, *Advan. Heterocycl. Chem.* 9, 1 (1968); A. J. Birch, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon u. P. S. P. Varma, *Tetrahedron Lett.* 1972, 4789; M. Shamma: The Isoquinoline Alkaloids. Organic Chemistry Vol. 25. Academic Press, New York 1972, S. 54; G. Stork et al., noch unveröffentlicht.
- [71] D. Seebach u. D. Enders, bisher unveröffentlichte Versuche, 1972–1974; *Chem. Ber.* 108 (1975), im Druck; D. Enders, Universität Gießen, Diplomarbeit (1972), Dissertation (1974).
- [72] R. G. Micetich, *Can. J. Chem.* 48, 2006 (1970).
- [73] R. R. Fraser, G. Boussard, I. D. Postescu, J. J. Whiting u. Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.* 51, 1109 (1973).
- [74] W. Kirmse u. L. Horner, *Chem. Ber.* 89, 1674 (1956); H. U. Daeniker, *Helv. Chim. Acta* 47, 33 (1964).
- [75] P. Rademacher, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1966.
- [76] L. K. Keefer u. C. H. Fodor, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5747 (1970).
- [77] P. Rademacher u. W. Lüttke, *Spectrochim. Acta* 27, 715 (1971).
- [78] R. R. Fraser et al., *Tetrahedron Lett.* 1971, 2515; *Can. J. Chem.* 51, 1109 (1973).
- [79] D. Seebach u. D. Enders, *Angew. Chem.* 84, 350 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 301 (1972).
- [80] D. Seebach u. D. Enders, *Angew. Chem.* 84, 1186 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 1101 (1972).
- [81] D. Seebach u. D. Enders, *Angew. Chem.* 84, 1187 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 1102 (1972).
- [82] M. I. Shevchuk, E. M. Volynskaya u. A. V. Dombrovskii, *Zh. Obshch. Khim.* 41, 1999 (1971); *Chem. Abstr.* 76, 34355d (1972); *J. Gen. Chem. USSR* 41, 2019 (1971).
- [83] D. Seebach, D. Enders, B. Renger u. W. Brügel, *Angew. Chem.* 85, 504 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* 12, 495 (1973).
- [84] P. S. Portoghese u. D. L. Larson, *J. Med. Chem.* 16, 420 (1973).
- [85] A. Walser u. G. Silverman, *J. Heterocycl. Chem.* 10, 883 (1973).
- [86] P. Thieme, BASF, Ludwigshafen, unveröffentlichte Versuche, 1973.
- [87] W. T. Comer, Mead-Johnson-Co., Evansville, Indiana (USA), unveröffentlichte Versuche, 1973; wir danken Dr. Comer für die Mitteilung seiner Ergebnisse.
- [88] D. Seebach u. B. Renger, unveröffentlichte Versuche, 1973/74; B. Renger, Diplomarbeit, Universität Gießen 1973.
- [89] D. Seebach, A. K. Beck, R. Dach, H. Daum, V. Ehrig, T. Hassel, H. Hartmann u. R. Pieter, unveröffentlichte Versuche 1972–1974.
- [90] D. Seebach u. D. Enders, *J. Med. Chem.* 17, 1225 (1974).
- [91] A. H. Lamberton et al., *J. Chem. Soc.* 1954, 2391; 1955, 3997; 1956, 921; 1961, 1797.
- [92] P. Savignac u. Y. Leroux, *J. Organometal. Chem.* 57, C 47 (1973).
- [93] U. Schöllkopf et al., *Angew. Chem.* 79, 819, 990 (1967); 85, 861 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 805, 970 (1967); 12, 836 (1973).
- [94] E. J. Corey u. L. S. Hegedus, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 1233, 4926 (1969); S. Fukuoka et al., *J. Org. Chem.* 36, 2721 (1971).
- [95] P. Jutzi u. F. W. Schröder, *Angew. Chem.* 83, 334 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 339 (1971).
- [96] R. R. Fraser u. P. R. Hubert, *Can. J. Chem.* 52, 185 (1974).
- [97] D. Enders u. D. Seebach, *Angew. Chem.* 85, 1104 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* 12, 1014 (1973) und dort zit. Lit.
- [98] W. Lubosch, Diplomarbeit, Universität Gießen 1974.
- [99] H. M. Walborsky et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 7778 (1969); 92, 6675 (1970); *Tetrahedron Lett.* 1971, 4965.
- [100] N. Koga, G. Koga u. J. S. Anselme, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3309.
- [101] F. Millic, *Chem. Rev.* 72, 101 (1972).
- [102] E. Müller u. V. Nespital, *Chem.-Ztg.* 96, 529 (1972); Y. Yamamoto, K. Kondo u. I. Moritani, *Tetrahedron Lett.* 1974, 793.



- [103] B. A. Tertov et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1969, 560; 1970, 1435, 1554; 1971, 1238; 1972, 1552; *Chem. Abstr.* 71, 124328y (1969); 75, 5785t (1971); 76, 34326v (1972); 78, 58308h (1973); *Zh. Org. Khim.* 9, 2207 (1973); *Chem. Abstr.* 80, 48065d (1974).
- [104] D. E. Butler u. S. M. Alexander, *J. Org. Chem.* 37, 215 (1972).
- [105] W. W. Paudler, C. I. P. Chao u. L. S. Helmick, *J. Heterocycl. Chem.* 9, 1157 (1972).
- [106] Th. Kauffmann et al., *Angew. Chem.* 84, 828 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 846 (1972).
- [107] T. Ogawa, M. Yasui u. M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* 36, 1441 (1972).
- [108] W. Döpke u. U. Mücke, *Z. Chem.* 13, 104 (1973).
- [109] H. Reimlinger et al., *Chem. Ber.* 104, 3940, 3965 (1971); E. M. Burgess u. J. P. Sanchez, *J. Org. Chem.* 39, 940 (1974).
- [110] H. Gilman u. J. A. Beel, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2328 (1949); vgl. auch [7] und A. I. Meyers u. H. W. Adickes, *Tetrahedron Lett.* 1969, 5151.
- [111] P. Jutzi u. H.-J. Hoffmann, *Chem. Ber.* 106, 594 (1973).
- [112] D. W. Adamson u. J. W. Billingham, *J. Chem. Soc.* 1950, 1039.
- [113] W. Flitsch u. E. Gerstmann, *Chem. Ber.* 102, 1309 (1969).
- [114] F. Marsais et al., *C. R. Acad. Sci. C* 275, 1535 (1972).
- [115] S. Hünig et al., *Chem. Ber.* 99, 2017 (1966); 102, 3176 (1969).
- [116] J. A. Zoltewicz, C. L. Smith u. G. M. Kauffmann, *J. Heterocycl. Chem.* 8, 337 (1971).
- [117] Ylide anderer Heterocyclen s. auch: R. A. Olofson, W. R. Thompson u. J. S. Michelman, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1865 (1964); R. B. Woodward u. D. J. Woodman, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 3169 (1966).
- [118] A. Todd et al., *J. Chem. Soc.* 1959, 2116.
- [119] R. A. Abramovitch et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 1537 (1967); *J. Org. Chem.* 37, 1690, 3584 (1972); *J. Heterocycl. Chem.* 9, 1367 (1972).
- [120] J. A. Zoltewicz u. G. M. Kauffmann, *Tetrahedron Lett.* 1967, 337; *J. A. Zoltewicz u. L. S. Helmick, J. Amer. Chem. Soc.* 92, 7547 (1970).
- [121] S. A. Krueger u. W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* 37, 4188 (1972).
- [122] B. Beutler, B. Zeeh u. E. Müller, *Chem. Ber.* 102, 2636 (1969).
- [123] U. Schöllkopf u. H. Frasneli, *Angew. Chem.* 82, 290 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 301 (1970).
- [124] O. J. Scherer u. M. Schmidt, *Z. Naturforsch.* 20b, 1009 (1965); D. Seyferth u. T. C. Flood, *J. Organometal. Chem.* 29, C 25 (1971).
- [125] Bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Vgl. W. M. Jones u. C. D. Broadus, *J. Org. Chem.* 26, 2316 (1961).
- [126] D. E. Pearson u. C. A. Buehler, *Chem. Rev.* 74, 45 (1974).
- [127] K. Rühlmann et al., *Angew. Chem.* 80, 797 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 809 (1968); *Z. Chem.* 10, 392, 393 (1970).
- [128] G. Maahs u. P. Hegenberg, *Angew. Chem.* 78, 927 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 888 (1966).
- [129] W. Ried u. D. P. Schäfer, *Chem. Ber.* 102, 4193 (1969).
- [130] G. Rosseels et al., *Synthesis* 1970, 302.
- [131] E. J. Corey u. D. E. Cane, *J. Org. Chem.* 35, 3405 (1970).
- [132] Viele praktikable Methoden sind in einem hervorragenden Buch zusammengestellt (s. dort
- $$C \rightarrow X \rightarrow C-CH_2-N \leftarrow \text{und} \rightarrow C=O \rightarrow \rightarrow (OH)-CH_2-N \leftarrow :$$
- J. Mathieu u. J. Weill-Raynal: Formation of C—C-Bonds. Thieme, Stuttgart 1973, Band I.
- [133] Nur bei tertiär gebundener Aminogruppe leicht möglich. N. Kornblum, *Org. React.* 12, 101 (1962); *Org. Synth.* 43, 87 (1963).
- [134] Siehe auch: M. Stiles u. H. L. Finkenbeiner, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 505 (1959); N. Kornblum et al., *ibid.* 92, 5783, 5784 (1970); 93, 4316 (1971).
- [135] Dies schmälert nicht die Nützlichkeit von Nitroalkanen und Nitroolefinen für die in der Einleitung genannten einfachen Umpolungen.
- [136] T.-S. Ho, *Synthesis* 1972, 702 und dort zit. Lit.
- [137] R. O. Hutchins u. F. J. Dux, *J. Org. Chem.* 38, 1961 (1973).
- [138] Siehe z. B. J. K. Kochi: *Free Radicals*. Wiley, New York 1973, Band I und II.
- [139] Übersichtsartikel über Nitrosamine: A. L. Fridman, F. M. Mukhametshin u. S. S. Novikov, *Russ. Chem. Rev.* 40, 34 (1971).
- [140] Nitrosierung sekundärer Amine und Entnitrosierung: Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1958, Band 11/2, S. 178–181; Band 11/1, S. 957–959.
- [141] Beispiele für Entnitrosierung mit HCl-Gas in Benzol: P. Quitt, R. O. Studer u. K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* 47, 166 (1964); F. H. C. Stewart, *Austr. J. Chem.* 22, 2451 (1969); K.-F. Hebenbrock u. K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.* 765, 78 (1972).
- [142] Entnitrosierung mit HBr/HOAc: R. Preussmann u. G. Eisenbrand, *Arzneim.-Forsch.* 20, 1513 (1970).
- [143] Beispiele für Entnitrosierung mit Raney-Nickel: E. Lorz u. R. Baltzly, *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 93 (1951); M. Harfenist u. E. Magnieu, *ibid.* 79, 2215 (1957).
- [144] Entnitrosierung mit Übergangsmetallcarbonyl-Verbindungen: H. Alper u. J. T. Edward, *Can. J. Chem.* 48, 1543 (1970); H. Alper, *Organometal. Chem. Synth.* 1, 69 (1970/71); A. Tanaka u. J.-P. Anselme, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3567.
- [145] Photochemische Entnitrosierung: Y. L. Chow, *Accounts Chem. Res.* 6, 354 (1973); s. auch R. Preussmann u. D. Daiber, *Z. Anal. Chem.* 206, 344 (1964).
- [146] Elektrochemische Entnitrosierung: H. Lund, *Acta Chem. Scand.* 11, 990 (1957).
- [147] W. Costain u. E. G. Cox, *Nature* 160, 826 (1947); P. Rademacher, R. Stolevik u. W. Lüttke, *Angew. Chem.* 80, 842 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 806 (1968).
- [148] G. J. Karabatsos u. R. A. Taller, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 4373 (1964).
- [149] H. W. Brown u. D. P. Hollis, *J. Mol. Spectrosc.* 13, 305 (1964).
- [150] J. T. D'Agostino u. H. H. Jaffé, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5160 (1970).
- [151] R. K. Harris u. R. A. Spragg, *J. Mol. Spectrosc.* 23, 158 (1967).
- [152] Y. L. Chow, C. J. Colón u. J. N. S. Tam, *Can. J. Chem.* 46, 2821 (1968).
- [153] H. Paulsen, K. Todt u. H. Ripperger, *Chem. Ber.* 101, 3365 (1968).
- [154] H. C. Beyerman, S. van den Bosch, J. H. Breuker u. L. Maat, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 90, 755 (1971).
- [155] L. Keefer, W. Lijinsky u. W. Gaffield, *Tetrahedron Lett.* 1972, 779.
- [156] L. Maat u. H. C. Beyerman, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 92, 156 (1973).
- [157] C. E. Looney, W. D. Phillips u. E. L. Reilly, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 6136 (1957).
- [158] S. Andreades, *J. Org. Chem.* 27, 4163 (1962).
- [159] C. Nagata u. A. Imamura, *Gann* 61, 169 (1970).
- [160] H. Wieland et al., *Ber. Deut. Chem. Ges.* 44, 898 (1911); 48, 1112, 1117 (1915).
- [161] P. R. Farina, Dissertation, University of New York, Buffalo 1970; *Tetrahedron Lett.* 1970, 4971.
- [162] P. R. Farina u. H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* 38, 4259 (1973).
- [163] C. J. Michejda u. R. W. Schlunz, *J. Org. Chem.* 38, 2412 (1973).
- [164] Aus Alkoxydiazoniumsalzen bildet sich dieser Dipol (33), R = OAlkyl, ebenfalls sehr leicht: S. Hünig, *Rev. Chim. (Bukarest)* 7, 935 (1962); *Chem. Ber.* 102, 2093, 2109, 2889, 3159, 3176 (1969); 104, 1088, 1104, 1118 (1971).
- [165] D. H. R. Barton et al., *J. Chem. Soc. C* 1971, 2184.
- [166] Siehe auch W. Lijinsky, L. Keefer u. J. Loo, *Tetrahedron* 26, 5137 (1970).
- [167] H. F. Ebel: *Die Acidität der CH-Säuren*. Thieme, Stuttgart 1969.
- [168] S. F. Nelsen u. R. Fibiger, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 8497 (1972).
- [169] P. Kreher u. H. Wißmann, *Chem. Ber.* 106, 3097 (1973).
- [170] Nach Berechnungen von R. Gleiter, Darmstadt, ist die stabilste Anordnung des Dimethylnitrosamin-Anions die in (48) angegebene planare Form. Wir danken Herrn Prof. Gleiter für sein Interesse an diesem Problem und für die Mitteilung der Ergebnisse.
- [171] G. R. Stevenson u. C. J. Colón, *J. Phys. Chem.* 75, 2704 (1971).
- [172] D. Seebach, E. J. Corey u. A. K. Beck, *Chem. Ber.* 107, 367 (1964), dort [14].
- [173] L. Birkofer, A. Ritter u. H. Wieden, *Chem. Ber.* 95, 971 (1962); P. L. Creger, *Tetrahedron Lett.* 1972, 79.
- [174] J. G. Noltes, F. Verbeek u. H. M. J. C. Creemers, *Organometal. Chem. Synth.* 1, 57 (1970/71); Y. Odie u. M. Pereyre, *J. Organometal. Chem.* 55, 273 (1973).
- [175] Verwendung von Bor-enolaten für diesen Zweck: T. Mukaiyama, K. Inomata u. M. Muraki, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 967 (1973).
- [176] N. N. Ogimachi u. H. Kruse, *J. Org. Chem.* 26, 1642 (1961).
- [177] R. Preussmann, Dissertation, Universität Freiburg 1966; *Chem. Ber.* 95, 1571 (1962).
- [178] P. Quitt, R. O. Studer u. K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* 47, 166 (1964).
- [179] W. Baker u. W. D. Ollis, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 11, 15 (1957).
- [180] F. H. C. Stewart, *Chem. Rev.* 64, 129 (1964).
- [181] Th. Curtius u. R. Jay, *Ber. Deut. Chem. Ges.* 23, 744 (1890).
- [182] R. Kotani et al., *Tetrahedron* 25, 4743 (1969).
- [183] K. Eiter, K.-F. Hebenbrock u. H.-J. Kabbe, *Liebigs Ann. Chem.* 765, 55, 78 (1972).
- [184] D. Swern et al., *Tetrahedron Lett.* 1973, 2671.
- [185] Übersicht: E. Leete, *Accounts Chem. Res.* 4, 100 (1971).
- [186] G. P. Men'shikov u. G. M. Borodina, *J. Gen. Chem. USSR* 17, 1569 (1947); *Chem. Abstr.* 42, 2245a (1948); und dort zit. Lit.

- [187] E. Brown, J. Lavone u. R. Dhal, *Tetrahedron* 29, 455 (1973).
- [188] Für den Nachweis von Nitrosaminen gibt es sehr empfindliche Tests [F. Feigl, V. Anger u. O. Frehden, *Mikrochemie* 15, 181, 183 (1934); F. Feigl: *Spot Tests in Organic Analysis*, Elsevier, New York 1956; H. P. Nagasawa u. P. S. Fraser, *J. Med. Chem.* 16, 583 (1973)], so daß man sich vor der „sorglosen“ Aufarbeitung ohne Vorsichtsmaßnahmen von der Abwesenheit von Nitrosaminen im Reaktionsgemisch überzeugen kann.
- [189] Siehe z.B. die Übersichten über Catecholamine: H. Blaschko u. E. Muscholl: *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Band 33; Catecholamine. Springer, Berlin 1972, und das Sonderheft über Catecholamine des Brit. Med. Bull. 29, 91 (1973).
- [190] Ausnahme:  $\text{Ar}-\text{COCl} + \text{CN}^- \rightarrow \text{Ar}-\text{CO}-\text{CN} \rightarrow \text{Reduktion}$ ; siehe z.B. A. M. Z. Kazi et al., *J. Indian Chem. Soc.* 49, 397 (1972).
- [191] Aus Aryllithiumverbindung und Oxalylamid, z.B.: C. Temple, J. D. Rose u. J. A. Montgomery, *J. Pharm. Sci.* 61, 1297 (1972); E. Campaigne, G. Showronski u. R. B. Rogers, *Synth. Commun.* 3, 325 (1973).
- [192] Bei Aminoacetonitrilen als Acylierungsmitteln, z.B.: J. van Dijk u. H. D. Moed, *Rcc. Trav. Chim. Pays-Bas* 92, 1281 (1973).
- [193] Durch Substitution am  $\alpha$ -Halogenketon, z.B.: S. D. Brown, J. E. Hodgkins u. M. G. Reinecke, *J. Org. Chem.* 37, 773 (1972); K. Wetterlin, *J. Med. Chem.* 15, 1182 (1972); P. Pratesi, F. Grana u. L. Villa, *Farm. Ed. Sci.* 28, 753 (1973); D. Ehlers et al., *J. Prakt. Chem.* 315, 1169 (1973).
- [194] Über die Ringöffnung von Epoxiden mit Aminen siehe z.B.: W. S. Emerson, *J. Amer. Chem. Soc.* 67, 516 (1945).
- [195] Durch Oximierung des Arylketons, siehe z.B. [190].
- [196] Über Aziridine siehe z.B.: K. N. Campbell, B. Knapp-Campbell u. E. P. Chaput, *J. Org. Chem.* 8, 99 (1943).
- [197] Zur Verwendung von 2-Lithiumpyridinen, die - da die Produkte sich zu Piperidinen reduzieren lassen - ebenfalls verkappte  $\alpha$ -Aminoalkylierungsmittel sind, siehe z.B.: K. Schreiber u. G. Adam, *Liebigs Ann. Chem.* 666, 176 (1963).
- [198] Beispiele für Darstellung cyclischer Aminoäthanol über die intramolekulare Ringöffnung eines Epoxids durch eine Aminogruppe: E. J. Corey et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 2476, 2488 (1970); J. W. Huffman u. S. N. Singh, *J. Heterocycl. Chem.* 10, 463 (1973).
- [199] A. H. Lamberton, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 5, 75 (1951).
- [200] W. D. Emmons, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 3468 (1954).
- [201] P. A. S. Smith: *Open Chain Nitrogen Compounds*, Benjamin, New York 1965, 1966, Band 1 und Band 2 (Kap. 15).
- [202] C. G. Overberger, J. P. Anselme u. J. G. Lombardino: *Organic Compounds with N-N-Bonds*, Ronald Press, New York 1966.
- [203] H. Brederick et al., *Liebigs Ann. Chem.* 686, 92 (1965).
- [204] E. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.* 190, 67 (1878).
- [205] H. Wieland u. H. Fressel, *Liebigs Ann. Chem.* 392, 133 (1912); s. auch H. Wieland: *Die Hydrazine*, Enke, Stuttgart 1913.
- [206] L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* 221, 297 (1883).
- [207] L. Knorr u. H. W. Brownsdon, *Ber. Deut. Chem. Ges.* 35, 4474 (1902).
- [208] F. Effenberger u. P. Fischer, *Tetrahedron* 26, 3029 (1970).
- [209] Übersicht über die Photochemie von Nitrosaminen: Y. L. Chow, *Accounts Chem. Res.* 6, 354 (1973).
- [210] E. Burgess u. J. L. Lavanish, *Tetrahedron Lett.* 1964, 1221.
- [211] Y. L. Chow, *Tetrahedron Lett.* 1964, 2333.
- [212] Y. L. Chow, *Can. J. Chem.* 45, 53 (1967).
- [213] Y. L. Chow et al., *Can. J. Chem.* 43, 2711 (1965); 45, 2559 (1967); 48, 1664 (1970); 50, 1065 (1972).
- [214] C. G. Overberger et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 687 (1969).
- [215] R. W. Gleason u. J. F. Paulin, *J. C. S. Chem. Comm.* 1973, 98.
- [216] P. N. Magee u. J. M. Barnes, *Brit. J. Cancer* 10, 114 (1956).
- [217] R. Preussmann, Dissertation, Universität Freiburg 1966.
- [218] H. Druckrey et al., *Z. Krebsforsch.* 69, 103 (1967).
- [219] P. N. Magee u. J. M. Barnes, *Advan. Cancer Res.* 10, 163 (1967).
- [220] H. Druckrey et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 163, 676 (1969).
- [221] Siehe auch Lit. in [39b].
- [222] N. P. Sen: *Toxic Constituents of Animal Foodstuffs*, Academic Press, New York 1974, Band 5, S. 131.
- [223] K. Heyns: *Getreide, Mehl, Brot* 27, 249 (1973).
- [224] H. Druckrey: *Transplacental Carcinogenesis*, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1973, S. 45, und dort zit. Lit.
- [225] Leitet man bei tiefer Temperatur in Lösungen von Lithionitrosaminen Sauerstoff ein oder gibt man Peroxide (Di-tert.-butyl-, Bis(trimethylsilyl)peroxid) zu, so tritt entweder schon beim Aufwärmen oder beim Versuch des Einengens von Aufarbeitungslösungen plötzliche, heftige Gasentwicklung ein. Aus der Struktur der Zerfallsprodukte, die wir zur Zeit aufzuklären versuchen, sollte hervorgehen, ob tatsächlich die in Schema 6 postulierten  $\alpha$ -Hydroxy-nitrosaminderivate gebildet worden sind.
- [226] M. Okada et al., *Gann* 63, 391, 637 (1972); 65, 13, 69 (1974).
- [227] L. Blattmann u. R. Preussmann, *Z. Krebsforsch.* 79, 3 (1973).
- [228] F. W. Krüger et al., *Z. Krebsforsch.* 76, 147 (1971); 79, 90 (1973); 80, 189 (1973).
- [229] R. Schoental, *Brit. J. Cancer* 28, 436 (1973), dort zit. Lit.
- [230] D. Daiber, Med. Dissertation, Universität Freiburg 1966.
- [231] G. Eisenbrand u. R. Preussmann, *Arzneim.-Forsch.* 20, 1513 (1970).
- [232] Der MAK-Wert für Dimethylnitrosamin wurde in den USA auf Null festgesetzt: *Chem. Eng. News* 51, Nr. 2, S. 4 (1973).

## Mechanismen der photochemischen Luftverschmutzung<sup>[1]</sup>

Von J. N. Pitts, Jr. und B. J. Finlayson<sup>[\*]</sup>

Ausgewählte Aspekte der Chemie der photochemischen Luftverschmutzung werden diskutiert und wesentliche, ungelöste Probleme umrissen. Zu den reaktiven Spezies gehören  $\text{NO}_2$ ,  $\text{O}_3$ ,  $\text{O}(^3\text{P})$ ,  $\text{O}(^1\text{D})$ ,  $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ , OH und  $\text{HO}_2$ . Die Informationen über Kinetik und Mechanismus ihrer wichtigsten Bildungs- und Abbaureaktionen werden herangezogen, um den photochemischen Smog mit dem Computer und in der Smogkammer zu simulieren.

### 1. Einleitung

Die photochemische Luftverschmutzung gelangte durch die von ihr verursachten Ernteschäden im Gebiet um Los Angeles in den vierziger Jahren erstmals in das öffentliche Bewußtsein<sup>[1a]</sup>. Die Besonderheit dieses neuen Smogtyps war das Auftreten von Oxidantien<sup>[2]</sup> im Gegensatz zum wohlbekannten „London-Smog“, der vorwiegend  $\text{SO}_2$  und Schwebstoffe ent-

hält<sup>[3]</sup>. Haagen-Smit et al.<sup>[4-7]</sup> konnten zeigen, daß sich der Smogschaden durch Einwirkung einer Mischung aus Crackbenzin oder Olefinen und Ozon auf Getreide reproduzieren ließ, und daß Ozon bei der Bestrahlung von Gemischen aus Stickstoffdioxid und organischen Stoffen (Olefinen, Alkanen, Alkoholen, Carbonylverbindungen, Säuren) oder auch verdünnten Autoabgasen entsteht.

Seither sind diese Experimente unter den verschiedensten Bedingungen reproduziert worden. Abbildung 1 zeigt typische Konzentrations-Zeit-Profile<sup>[8-10]</sup> für Reaktanden und Hauptprodukte bei der UV-Bestrahlung ( $\lambda \geq 290 \text{ nm}$ ) einer Mischung

[\*] Prof. Dr. J. N. Pitts, Jr. und Dr. B. J. Finlayson  
Department of Chemistry and Statewide Air Pollution Research Center  
University of California, Riverside, Calif. 92502 (USA)