

- [93] P. W. Reed, Fed. Proc. 36, 673 (1977).  
 [94] C. Malmsten, Life Sci. 18, 169 (1976).  
 [95] F. F. Sun, Biochem. Biophys. Res. Commun. 74, 1432 (1977).  
 [96] C. R. Minick, M. B. Stemerman, W. Insull, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 1724 (1977).  
 [97] R. Ross, J. A. Glomset, Science 180, 1332 (1973).  
 [98] R. Ross, J. A. Glomset, B. Kariya, L. Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 1207 (1974).  
 [99] K. Fisher-Dzoga, R. Chen, R. W. Wissler, Adv. Exp. Med. Biol. 43, 299 (1974).  
 [100] J. L. Marx, Science 196, 1072 (1977).  
 [101] A. M. Lefer, M. L. Ogletree, J. B. Smith, M. J. Silver, K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, Science 200, 52 (1978).  
 [102] R. R. Gorman, S. Bunting, O. V. Miller, Prostaglandins 13, 377 (1977).  
 [103] J. E. Tateson, S. Moncada, J. R. Vane, Prostaglandins 13, 389 (1977).  
 [104] M. Minkes, N. Stanford, M. Chi, G. J. Roth, A. Raz, P. Needleman, P. Majerus, J. Clin. Invest. 59, 449 (1977).  
 [105] B. H. Crane, T. L. Maish, Y. T. Maddox, E. J. Corey, P. W. Ramwell, Proc. Am. Fed. Clin. Res. 1977, 337A.  
 [106] R. A. Johnson, E. G. Nidy, L. Baczyński, R. R. Gorman, J. Am. Chem. Soc. 99, 7738 (1977).  
 [107] R. G. Salomon, M. F. Salomon, D. J. Coughlin, J. Am. Chem. Soc. 100, 660 (1978).  
 [108] R. R. Gorman, G. L. Bundy, D. C. Peterson, F. F. Sun, O. V. Miller, F. A. Fitzpatrick, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 4007 (1977).  
 [109] G. L. Bundy, D. C. Peterson, Tetrahedron Lett. 1978, 41.  
 [110] N. A. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 99, 7362 (1977).  
 [111] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. 96, 5614 (1974).  
 [112] F. C. Huang, M. Zmijewski, G. Girdaukas, C. J. Sih, Biorg. Chem. 6, 311 (1977).  
 [113] J. C. Sih, R. A. Johnson, E. G. Nidy, D. R. Graber, Prostaglandins, im Druck.  
 [114] K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., im Druck.  
 [115] G. L. Bundy, Winter Prostaglandin Conference, Sarasota, Florida, Januar 1978.  
 [116] M. Shibasaki, S. Ikegami, Tetrahedron Lett. 1978, 559.  
 [117] M. Hayashi, persönliche Mitteilung.  
 [118] K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. E. Barnette, J. Chem. Soc. Chem. Commun., im Druck.  
 [119] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, J. Am. Chem. Soc. 99, 7736 (1977).  
 [120] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, J. Am. Chem. Soc., im Druck.  
 [121] C. J. Sih, F. C. Huang, J. Am. Chem. Soc. 100, 643 (1978).  
 [122] J. R. Vane, Winter Prostaglandin Conference, Sarasota, Florida, Januar 1978.  
 [123] A. L. Hyman, B. M. Chocnick, P. J. Kadowitz, W. E. M. Lands, C. G. Crawford, J. Fried, J. Barton, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 5711 (1977).

## ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Messungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Nur in wenigen Ausnahmen waren zusätzlich andere Nitrosamine nachweisbar, deren Auftreten vermutlich auf Verunreinigungen mit anderen Aminen zurückzuführen ist.

Tabelle 1. Verunreinigung von sekundären und tertiären Aminen mit dem entsprechenden Dialkyl-N-nitrosamin.

| Untersuchtes Amin         | Konzentration<br>[mg/kg] | $\bar{x}$ [a] | n [b] |
|---------------------------|--------------------------|---------------|-------|
| Dimethylamin-Lösung       | 0.65–17.3                | 6.72          | 6     |
| Dimethylamin-Hydrochlorid | 0.21                     |               | 1     |
| Diethylamin               | 0.1 – 7.3                | 1.78          | 6     |
| Dipropylamin              | 1.9 – 13.0               |               | 2     |
| Diisopropylamin           | 0.25– 0.39               |               | 2     |
| Dibutylamin               | 0.3 – 2.95               | 1.34          | 6     |
| Diisobutylamin            | 8.35                     |               | 1     |
| Dipentylamin              | 0.31– 2.6                | 1.4           | 3     |
| Dihexylamin               | 0.4                      |               | 1     |
| Piperidin                 | 1.6 – 2.1                |               | 2     |
| Pyrrolidin                | 3.65–53.0                | 25.65         | 4     |
| Triethylamin              | 0.03 [c]                 |               | 1     |

[a]  $\bar{x}$  = Mittelwert aus mehreren Proben. [b] n = Anzahl der Proben aus verschiedenen Bezugsquellen. [c] Diethylnitrosamin.

## Verunreinigung von Aminen mit N-Nitrosaminen<sup>[\*\*]</sup>

Von Bertold Spiegelhalder, Gerhard Eisenbrand und Rudolf Preußmann<sup>[\*]</sup>

Bei Untersuchungen zur Spurenanalytik krebserzeugender Nitrosamine in Umweltmedien<sup>[1]</sup> haben wir gefunden, daß handelsübliche sekundäre und tertiäre Alkylamine mit den entsprechenden Nitrosaminen verunreinigt sind. Deren Konzentration variierte bei Proben von verschiedenen Herstellern im Bereich von 0.03 bis 53.0 mg/kg. Die Ergebnisse von 35

[\*] Prof. Dr. R. Preußmann, Dr. B. Spiegelhalder, Dr. G. Eisenbrand  
Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg 1

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Zur Analyse wurden 0.5–1 g Amin bei verminderter Druck mit Wasserdampf destilliert. Das mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuerte Destillat wurde mit Dichlormethan extrahiert. Vom eingeengten Extrakt konnten Nitrosamine durch Gaschromatographie (5 m Stahlsäule, 1/8" i.D., 13 % Carbowax 20M TPA auf Gas Chrom Q, Ofentemperatur 205 °C) abgetrennt und mit einem Nitrosamin-spezifischen Chemolumineszenz-Detektor (TEA-Detektor)<sup>[2]</sup> bestimmt werden (Nachweisempfindlichkeit besser als 0.0001 mg/kg). Die Identität der gefundenen Nitrosamine wurde anhand gekoppelter Anwendung von Gaschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie (Varian MAT 311 A) bei einer Auflösung R = 15000 durch Präzisionsmassenbestimmung des Molekülions bestätigt.

Schon eine einmalige Dosis von 1.25 mg Diethylnitrosamin pro kg Körpergewicht ruft bei der Ratte maligne Tumoren

hervor<sup>[4]</sup>. Das Vorkommen selbst geringer Mengen solch extrem potenter carcinogener Nitrosamine<sup>[3]</sup> in handelsüblichen Aminen macht daher – besonders wegen der Flüchtigkeit dieser Stoffe – einen Schutz bei der Handhabung notwendig. Weiterhin können bei Reaktionen mit solchen Aminen die Nitrosamine als Sekundär-Verunreinigungen in die Produkte, z. B. Arzneimittel und Pestizide<sup>[5]</sup>, eingeschleppt werden. Sicherheitsvorkehrungen erscheinen daher dringend geboten. Die Untersuchung der Ursachen dieser Nitrosamin-Verunreinigung sollte auch zu ihrer Verminderung oder Eliminierung führen.

Eingegangen am 8. März 1978 [Z 949]

CAS-Registry-Nummern:

Amine in Tabelle 1 (von oben nach unten): 124-40-3 / 506-59-2 / 109-89-7 / 142-84-7 / 108-18-9 / 111-92-2 / 110-96-3 / 2050-92-2 / 143-16-8 / 110-89-4 / 123-75-1 / 121-44-8.

- [1] G. Eisenbrand, C. Janzowski, J. Kann, B. Spiegelhalder, R. Preußmann, S. Int. Meet. Analysis and Formation of *N*-Nitroso Compounds, Durham, N.C. 1978; IARC Sci. Publ., im Druck.
- [2] D. H. Fine, F. Rusch, D. Lieb, D. P. Rounbehler, Anal. Chem. 47, 1188 (1975).
- [3] H. Druckrey, R. Preußmann, S. Ivankovic, D. Schmäh, Z. Krebsforsch. 67, 103 (1967); R. Preußmann: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/6, Springer, Berlin 1975, S. 421; P. N. Magee, R. Montesano, R. Preußmann: Chemical Carcinogens, Am. Chem. Soc. Monograph No. 173, Washington 1976, S. 491.
- [4] U. Mohr, J. Hilfrich, J. Nat. Cancer Inst. 49, 1729 (1972).
- [5] S. Cohen, G. Zweig, W. Boutayan, S. Int. Meet. Analysis and Formation of *N*-Nitroso Compounds, Durham, N.C. 1978; IARC Sci. Publ., im Druck.

## Einfache Herstellung von Cyclooctatetraen aus 1,5-Cyclooctadien durch Metallierung und Oxidation

Von Wolfgang Gausing und Günther Wilke<sup>[\*]</sup>

Die Metallierung von Olefinen gewinnt an Interesse, insbesondere sei hier die Bildung des Trimethylenmethan-Dianions aus Isobuten<sup>[11]</sup> sowie des Cycloheptatrienyl-Trianions aus verschiedenen C<sub>7</sub>-Di- und Triolefinen<sup>[21]</sup> erwähnt. 1,4-Cyclooctadien wird durch Lithiierung und Protopolyse in Bicyclo[3.3.0]oct-2-en umgewandelt<sup>[31]</sup>.

Wir berichten nun über die Metallierung von 1,5-Cyclooctadien (1), 1,3-Cyclooctadien (2), 1,3,5-Cyclooctatrien (4) und dessen 1,3,6-Isomer (5). Zu erwarten war, daß das 1,5-Dien (1) mit *n*-Butyllithium-Tetramethylmethylenediamin<sup>[4]</sup> (BuLi-TMEDA) im Verhältnis 1:1 zum Allyl-Anion (3) reagiert. Bei der Protopolyse des Produktes erhielten wir jedoch neben (1) und seinen Isomeren auch die Triene (4) und (5) sowie Wasserstoff. Offensichtlich enthielt das Produkt Li<sub>2</sub>(C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>)<sup>[5a]</sup> und LiH.

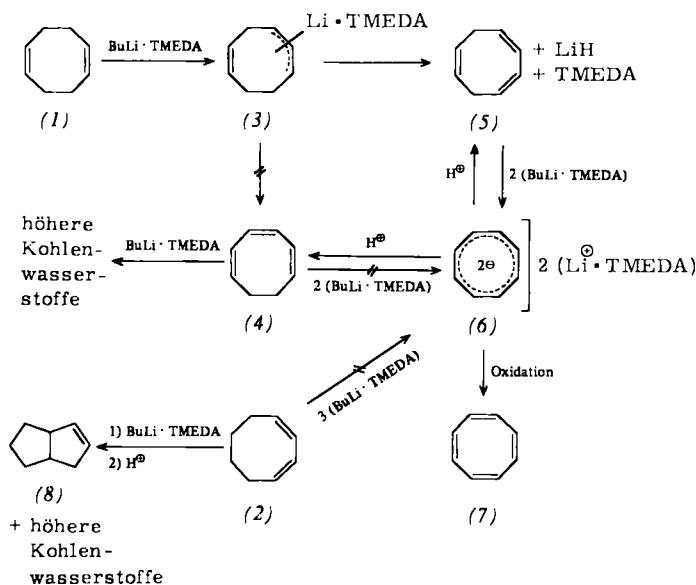
Setzt man (1) mit BuLi-TMEDA im Verhältnis 1:3 um, so bilden sich praktisch quantitativ LiH und kristallines Li<sub>2</sub>(C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>)·2TMEDA (6), das bei der Oxidation mit CdCl<sub>2</sub><sup>[5b]</sup> in 90–95 % Ausbeute (bezogen auf (1)) Cyclooctatetraen (7) ergibt<sup>[6]</sup>.

Um diesen neuen Syntheseweg zum Cyclooctatetraen für präparative Zwecke zu vereinfachen, haben wir auch andere Metallierungs- und Oxidationsmittel probiert. Als besonders geeignet erwies sich im ersten Schritt die Umsetzung von (1) mit Phenylnatrium in Gegenwart von TMEDA und im zweiten die Oxidation mit trockenem Sauerstoff. Neben (7)

[\*] Prof. Dr. G. Wilke, Dipl.-Chem. W. Gausing  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim-Ruhr

entsteht dabei ein Gemisch von Natrium-peroxid und -hyperoxid<sup>[7]</sup>.

Zur Klärung des Reaktionsablaufs trugen die Ergebnisse der Umsetzungen von (2), (4) und (5) mit *n*-Butyllithium bei: Unter gleichen Bedingungen lassen sich weder 1,3-Cyclooctadien noch 1,3,5-Cyclooctatrien in nennenswertem Ausmaß in (6) überführen, während 1,3,6-Cyclooctatrien glatt in diesem Sinne reagiert; (2) und (4) addieren das BuLi-Reagens, daneben entsteht aus (2) auch Bicyclo[3.3.0]oct-2-en (8). Dies läßt darauf schließen, daß (1) mit BuLi-TMEDA zunächst (3) bildet, das unter Abspaltung von LiH und TMEDA in (5) übergeht. Zweifache Metallierung von (5) ergibt das Zwischenprodukt (6).



## Arbeitsvorschrift

Zu 0.31 mol C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sup>[8]</sup> in 150 ml oleinfreiem Pentan und 95 ml TMEDA gibt man 12 ml (10.6 g, 98 mmol) (1) und röhrt 20 h unter Rückfluß. Anschließend leitet man während ca. 24 h bei –5°C einen schwachen Strom von trockenem O<sub>2</sub> über das gut gerührte Gemisch. Nach Filtration<sup>[7]</sup> wird die Lösung im Vakuum destilliert, mit 5 N HCl von TMEDA befreit, neutralisiert und getrocknet. Bei der GC-Analyse findet man, bezogen auf das quantitativ umgesetzte (1), 1.5 % (163 mg, 1.5 mmol) (8) und 78.5 % (8 g, 76.9 mmol) (7). Der restliche Anteil von (1) ist im Destillationsrückstand als Oligomerisationsprodukt enthalten.

Eingegangen am 14. März 1978 [Z 959]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 111-78-4 / (2): 1700-10-3 / (4): 1871-52-9 / (5): 3725-30-2 / (7): 629-20-9 / (8): 5549-09-7.

- [1] J. Klein, A. Medlik, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 275.
- [2] J. J. Bahl, R. B. Bates, W. A. Beavers, C. R. Launer, J. Am. Chem. Soc. 99, 6126 (1977).
- [3] R. B. Bates, D. A. McCombs, Tetrahedron Lett. 1969, 977.
- [4] Vgl. A. W. Langer, Adv. Chem. Ser. 130, 1 (1974).
- [5] a) T. J. Katz, J. Am. Chem. Soc. 82, 3784 (1960); b) T. A. Antkowiak, H. Shechter, ibid. 94, 5361 (1972).
- [6] Wie kürzlich beschrieben, kann (1) durch Umsetzung mit Kalium und nachfolgende Oxidation in schlechter Ausbeute in (7) umgewandelt werden: W. J. Evans, A. L. Wayda, C.-W. Chang, W. M. Cwirla, J. Am. Chem. Soc. 100, 333 (1978).
- [7] Vorsicht! NaO<sub>2</sub> zerstellt sich bei Einwirkung von Wasser spontan unter O<sub>2</sub>-Entwicklung. In trockenem Zustand sind die Filtrationsrückstände wärme- und stoßempfindlich.
- [8] J. F. Nobis, L. F. Moormeier, Ind. Eng. Chem. 46, 539 (1954).