

As-Atome befinden ($R_g = 0.086$ für 424 Reflexe). Die Position des Chromatoms ist 25 pm neben einem kristallographischen Symmetriezentrum, so daß die beiden alternativen Orientierungen des Komplexes leicht gegeneinander versetzt sind. Aussagen zur Struktur der Arsabenzolringe sind deshalb nicht möglich. Aus den Lagen der As-Atome läßt sich jedoch schließen, daß entweder die ecliptische *cis*- oder *trans*-Form vorliegt, und aus dem maximal 252 pm betragenden Cr-As-Abstand, daß echte η^6 -Koordination gegeben ist^[11].

Ein erster Hinweis auf die Elektronenstruktur von **3** ist den ESR-Spektren des Radikalkations 3^{\oplus} zu entnehmen: Während sich die in flüssiger Lösung gewonnenen Daten für 3^{\oplus} (Dimethylformamid (DMF)/CHCl₃ = 1 : 1, 30°C, $g = 1.9892$, $a(^{53}\text{Cr}) = 19.3 \cdot 10^{-4} \text{ T}$, Ligand-Hyperfeinstruktur nur teilweise aufgelöst) an die Parameter von Bis(η^6 -aren)chrom(d⁵)-Kationen anschließen^[12], zeigt das in glasartig erstarrter Lösung aufgenommene Spektrum von 3^{\oplus} (DMF/CHCl₃ = 1 : 1, -135°C, $g_{\parallel} = 1.9730$, $g_{\perp} = 1.9980$, $A_{\perp}(^{53}\text{Cr}) \approx 20 \cdot 10^{-4} \text{ T}$) eine *g*-Anisotropie, wie sie für Bis(η^6 -aren)chrom-Anionen typisch ist^[13]. In letzteren ist ein MO mit dominantem π -Liganden-Charakter einfach besetzt. Die ähnliche *g*-Anisotropie spricht somit dafür, daß auch das einfach besetzte HOMO in 3^{\oplus} – im Gegensatz zu dem von Kationen entsprechender carbocyclischer Arenkomplexe – hohe Ligandenanteile hat.

Eingegangen am 30. Dezember 1985,
veränderte Fassung am 17. März 1986 [Z 1600]

CAS Registry-Nummern:

1: 289-31-6 / 3: 101934-66-1 / 3^{\oplus} : 101934-67-2 / Cr: 7440-47-3.

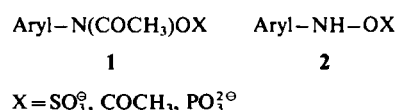
- [1] C. Elschenbroich, J. Schneider, H. Prinzbach, W.-O. Fessner, *Organometallics*, im Druck.
- [2] a) G. E. Herberich, G. Greiß, H. F. Heil, J. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1328; b) G. E. Herberich, G. Greiß, *Chem. Ber.* 105 (1972) 3413; c) G. E. Herberich, M. J. Becker, G. Greiß, *ibid.* 107 (1974) 3780; d) A. J. Ashe III, E. Myers, P. Shu, T. V. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6865; e) L. M. Simmons, P. E. Riley, R. E. Davies, J. J. Lagowski, *ibid.* 98 (1976) 1044; f) P. E. Riley, R. E. Davies, *Inorg. Chem.* 15 (1976) 2735; g) A. J. Ashe III, W. Butler, H. F. Sandford, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7066; h) binäre Übergangsmetallkomplexe der λ^4 -Phosphorin-Anionen 1-R-2,4-R₃-C₅H₂P⁰ weisen η^5 -Koordination auf und sind als 2,6-überbrückte offene Metallocene aufzufassen: T. Dave, S. Berger, E. Bilger, H. Kaletsch, J. Pebler, J. Knecht, K. Dimroth, *Organometallics* 4 (1985) 1565; G. Baum, W. Massa, *ibid.* 4 (1985) 1572; i) η^6 -gebunden liegt ein Phosphabenzol-Derivat in dem gemischten Sandwichkomplex [(1,3,5-Ph₃- η^6 -C₅H₂P)(η^5 -C₅H₅)Mn] vor: F. Nief, C. Charrier, F. Mathey, M. Simalty, *J. Organomet. Chem.* 187 (1980) 277; J. Fischer, A. De Cian, F. Nief, *Acta Crystallogr. Sect. B* 37 (1981) 1067.
- [3] a) J. Deberitz, H. Nöth, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2542; 106 (1973) 2222; *J. Organomet. Chem.* 49 (1973) 453; b) H. Vahrenkamp, H. Nöth, *Chem. Ber.* 105 (1972) 1148; 106 (1973) 2227; H.-G. Biedermann, K. Öfele, J. Tajtelbaum, *Z. Naturforsch. B: Anorg. Chem. Org. Chem.* 31 (1976) 321.
- [4] a) A. J. Ashe III, *Top. Curr. Chem.* 105 (1982) 125; b) R. V. Hodges, J. L. Beauchamp, A. J. Ashe III, W.-T. Chan, *Organometallics* 4 (1985) 457.
- [5] A. J. Ashe III, J. C. Colburn, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8099.
- [6] *Arbeitsvorschrift*: Die Dämpfe von **3** g (36 mmol) Arsabenzol **1** [7] und 0.3 g (5.8 mmol) Chrom werden während 1.5 h auf die Wand eines evakuierten, auf -196°C gekühlten Reaktors kondensiert. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur unter N₂ wird das dunkelrote Cokondensat in 50 mL Tetrahydrofuran aufgenommen und die Lösung über silanisiertes Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel und unumgesetzter Ligand **1**, der auf diese Weise zurückgewonnen werden kann, werden im Hochvakuum abgezogen. Umkristallisation des verbleibenden Rückstandes aus Toluol liefert **3** in Form rotschwarzer, analysenreiner Kristalle (Ausbeute: 290 mg (0.87 mmol), 15% bezogen auf verdampftes Cr). $F_p = 253^\circ\text{C}$ (Zers.); MS (Elektronenstoß-Ionisation, 70 eV): m/z 332 (26%, M⁺), 192 (39, M⁺ - L), 140 (58, L⁺), 52 (100, ⁵²Cr⁺).
- [7] A. J. Ashe III, W.-T. Chan, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1409.
- [8] M. Wünsch, C. Elschenbroich, unveröffentlicht.
- [9] ¹H-NMR-Daten von **5**: $\delta = 9.6$ (H-2,6), 7.8 (H-3,5), 7.5 (H-4) [5]; vgl. auch A. J. Ashe III, R. R. Sharp, J. W. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5451.
- [10] D. R. Wilson, R. D. Ernst, T. H. Cymbaluk, *Organometallics* 2 (1983) 1220.

- [11] Andere Cr-As-Abstände: 252 pm in [(CO)₅CrAs(Me)₂Mn(CO)₅] (H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* 105 (1972) 1486), 238 pm in [C₆H₅As[Cr(CO)₅]₂] (G. Huttner, J. von Seyerl, M. Marsili, H.-G. Schmid, *Angew. Chem.* 87 (1975) 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 434).
- [12] C. Elschenbroich, R. Möckel, U. Zenneck, D. Clack, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 83 (1979) 1008.
- [13] C. Elschenbroich, E. Bilger, J. Koch, J. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4297, zit. Lit.

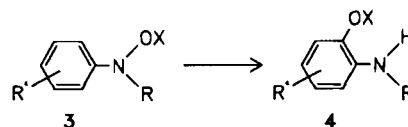
N*-Aryl-*O*-(diphenylphosphinoyl)hydroxylamine: Elektrophile Aminierung von Aminen zu Hydrazinen; zur Cancerogenität aromatischer Amine*

Von Gernot Boche*, Reinhard H. Sommerlade und Ferdinand Bosold

Die Cancerogenität aromatischer Amine Aryl-NH₂ ist auf ihre reaktiven Metaboliten, die *N*-Arylhydroxamsäureester **1** und die *N*-Arylhydroxylaminester **2**, zurückzuführen, die mit nucleophilen Zentren in Nucleinsäuren



und Peptiden^[1,2] reagieren. – Die Umlagerung der Spezies **3a-d** in die *o*-Aminophenol-Derivate **4a-d**^[3a,4,5,6a-c] gilt als Bestätigung dafür^[3a], daß ein Nitrenium(Aminylium)-Ion Aryl-N⁺-R das entscheidende Carcinogen ist^[1]. – Bekannt ist ferner, daß bei der Solvolyse von **3a**, R' = *p*-CH₃, in Methanol^[3b] und von **3e**, R' = *p*-CH₃ oder *p*-OCH₃, in Wasser^[6d,e] das Nucleophil in den Phenylring von **3** eintritt^[8].



3, 4	R	X	Lit.
a	COCH ₃	SO ₂ CH ₃	[3a]
b	H	SO ₂ R''	[4]
c	COC ₆ H ₅	SO ₂ R''	[5]
d	COCH ₃	SO ₃	[6a-c]
e	COCH ₃	COC(CH ₃) ₃	[6d, e]

R' = H, CH₃, CO₂CH₃, CF₃, CN, Cl, Br, OCH₃, NO₂

Im folgenden berichten wir über die Umsetzung der *N*-Aryl-*O*-(diphenylphosphinoyl)hydroxylamine **5**^[9] mit den Aminen **6**. Anders als bei **3a-e** wurde weder eine Umlagerung in *o*-Aminophenol-Derivate noch eine Reaktion des Nucleophils mit dem Phenylring von **5** beobachtet: Es fand ausschließlich elektrophile Aminierung zu den Hydrazinen **7** statt (Tabelle 1)^[10].

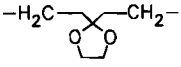
*] Prof. Dr. G. Boche, Dipl.-Chem. R. H. Sommerlade, F. Bosold
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.



5a, R¹ = H; 5b, R¹ = *p*-Cl; 5c, R¹ = *m*-CN; 5d, R¹ = *p*-CH₃

Tabelle 1. Umsetzung der *N*-Aryl-*O*-(diphenylphosphinoyl)hydroxylamine 5a-d mit den Aminen 6 zu Hydrazinen 7 [a].

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]
1	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	45 [b]
2	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	46 [c]
3	H	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	38
4	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	25
5	H	CH(CH ₃) ₂	H	0
6	H	C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅ -(<i>m</i>)	H	94
7	H	C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅ -(<i>p</i>)	H	32
8	H	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>o</i>)	H	83
9	H	C ₅ H ₄ FeC ₅ H ₅	H	54
10	<i>p</i> -Cl	C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅ -(<i>m</i>)	H	97
11	<i>p</i> -Cl	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>o</i>)	H	93
12	<i>m</i> -CN	C ₆ H ₅	H	94
13	<i>p</i> -CH ₃	C ₆ H ₅	H	40
14	H	CH ₃	CH ₃	80
15	H	C ₆ H ₅	CH ₃	56
16	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	85
17	H	H ₂ C=CH=CH ₂	H ₂ C=CH=CH ₂	69
18	H	H ₂ C=C=CH	CH ₃	80
19	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		48
20	H	-H ₂ C-  -CH ₂ -		85
21	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	58
22	H	- <i>rac</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-		60
23	H	-(<i>R</i>)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-		34
24	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60
25	<i>p</i> -Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	87
26	<i>m</i> -CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62

[a] Die Hydrazine 7 wurden ¹H-NMR-spektroskopisch und – sofern neu – durch Elementaranalyse und Massenspektrometrie charakterisiert. [b] Als Azoverbindung isoliert. [c] Als *N*-Benzyliden-*N'*-phenylhydrazin isoliert.

Anmerkungen zu Tabelle 1:

Reaktionen 1–5: Primäre aliphatische Amine 6 liefern die Hydrazine 7 in mäßigen Ausbeuten; Verzweigung am α-C-Atom von 6 verringert die Ausbeute weiter.

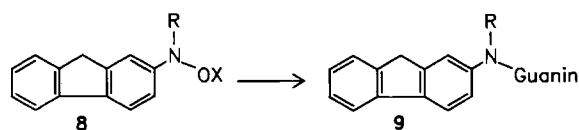
Reaktionen 6–13: Primäre aromatische Amine 6 ergeben die Hydrazine 7 (auch Hydrazoverbindungen genannt) meist in guten Ausbeuten. Da sich Hydrazo-leicht zu Azoverbindungen oxidieren lassen^[11], ist dies ein neuer Zugang zu symmetrischen und unsymmetrischen Azoverbindungen.

Reaktionen 14–26: Mit sekundären Aminen 6 entstehen trisubstituierte Hydrazine 7 mit nahezu beliebigen Substituenten R² und R³. Zusätzlich kann durch Deprotonierung und anschließende Alkylierung gezielt ein vierter Substituent R⁴ eingeführt werden^[12]. Somit lassen sich R², R³ und R⁴ regioselektiv einbauen, wobei auf Schutzgruppenchemie und *N*-Nitrosoverbindungen verzichtet werden kann und keine Hydraziniumsalze entstehen.

Für die Untersuchungen zur Cancerogenität aromatischer Amine kommt den *N*-Aryl-*O*-(diphenylphosphinoyl)-hydroxylaminen 5 und der Reaktion ihres elektrophilen N-Atoms mit Aminen 6 aus folgenden Gründen Bedeutung zu:

1. Die Verbindungen 5 sind die ersten Modelle für das Produkt 8b, das entsteht, wenn die extrem cancerogene *N*-(2-Fluorenyl)acetoxyhydroxamsäure 8a (und ähnliche Ver-

bindungen) im Organismus durch Phosphat aktiviert wird^[13].



	R	X		R	X
8a	COCH ₃	H	9	COCH ₃	H
8b	COCH ₃	PO ₃ ²⁻			
8c	COCH ₃	SO ₃ ⁻ , COCH ₃			
8d	H	H			
8e	H	COCH ₃			

2. *N*-Arylhydroxamsäureester wie 3a, c-e, 8b, c sind im allgemeinen erheblich stabiler als die entsprechenden Hydroxylamin-Derivate; so ist 3b nicht isolierbar. Mit 5a-d sind nun *N*-Arylhydroxylaminester ohne zweiten Substituenten am N-Atom^[14] leicht zugänglich. Sie interessieren, weil beispielsweise 8a nicht nur durch Veresterung (zu 8b, c etc.), sondern auch durch Desacetylierung zu 8d oder Umacetylierung zu 8e enzymatisch aktiviert wird^[1, 13].

3. Das Cancerogen 8a reagiert mit Guanin-haltigen Substanzen wie Guanosin oder DNA in vivo und in vitro unter vielfältig variierten Bedingungen überwiegend zu Fluorenyl-amino(oder amido)guanin-Derivaten 9, das heißt zu Produkten einer elektrophilen Aminierung. Gerade diese für die Cancerogenität von 8a offenbar wesentliche Reaktion^[1, 13] läßt sich durch die hier beschriebenen Umsetzungen von 5a-d simulieren.

Eingegangen am 10. Februar,
veränderte Fassung am 28. Februar 1986 [Z 1661]

- [1] a) J. A. Miller, *Cancer Res.* 30 (1970) 559; b) E. Krick, *Biochim. Biophys. Acta* 335 (1974) 177; c) E. Miller, *Cancer Res.* 38 (1978) 1479; d) E. C. Miller, J. A. Miller, *Cancer (Amsterdam)* 47 (1981) 2327.
- [2] Reaktionen von *N*-(Acyloxy)purinen mit Nucleophilen: a) U. Wolcke, W. Pfeiderer, T. J. Delia, G. B. Brown, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 981; b) J. C. Parham, M. A. Templeton, *ibid.* 47 (1982) 652, zit. Lit.
- [3] a) P. G. Gassman, J. E. Granrud, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1498; b) *ibid.* 106 (1984) 2448.
- [4] G. T. Tisue, M. Grassmann, W. Lwowski, *Tetrahedron* 24 (1968) 999.
- [5] U. Gessner, A. Heesing, L. Keller, W. Kleine Homann, *Chem. Ber.* 115 (1982) 2865, zit. Lit.
- [6] a) M. Novak, M. Pelecanou, A. K. Roy, A. F. Andronico, F. M. Ploude, T. M. Olefirowicz, T. J. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5623; b) M. Novak, A. K. Roy, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 571; c) M. Pelecanou, M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4499; d) M. Novak, A. K. Roy, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4884; e) M. Novak, M. Pelecanou, L. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 112; siehe auch [7].
- [7] *N*,*O*-Diacyl-*N*-arylhydroxylamine lagern sich radikalisch in *N*,*O*-diacylierte *o*-Aminophenole um: L. Horner, H. Steppan, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 606 (1957) 24, zit. Lit.
- [8] Siehe auch J. D. Scribner, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7383.
- [9] Die Verbindungen 5a-d wurden analog zu anderen *O*-(Diphenylphosphinoyl)hydroxylaminen erhalten: M. Bernheim, G. Boche, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1043; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1010.
- [10] Bisher war lediglich die elektrophile Aminierung von Aminen mit H₂N-Reagentien bekannt: a) F. Raschig, *Chem. Ber.* 40 (1907) 4580; b) Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* 1977, 1; c) R. G. Wallace, *Aldrichimica Acta* 13 (1980) 3; d) W. Klötzer, H. Baldinger, E. M. Karpitschka, J. Knoflach, *Synthesis* 1982, 592.
- [11] K. H. Schünemann in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Band X/3*, Thieme, Stuttgart 1965, S. 377.
- [12] U. Lerch, J. König, *Synthesis* 1983, 157.
- [13] P. D. Lotlikar, M. B. Wasserman, *Biochem. J.* 120 (1970) 661, zit. Lit.
- [14] *O*-Arenecarbonyl-*N*-arylhydroxylamine: S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. M. Marques, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1391; s. auch W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 4581.