

Arbeitsvorschrift

η^2 -[*tert*-Butyl(*tert*-butylimino)boran]bis(η^5 -cyclopentadienyl)hydridoniob **2a**: Eine Lösung von 0.22 g **1a** und 0.23 g Cp_2NbH_3 in 5 mL Toluol wird 90 min auf 85°C erhitzt. Toluol wird bei Raumtemperatur im Vakuum abdestilliert. Bei -80°C kristallisieren aus Pentan, dem eine Spur Toluol zugesetzt worden ist, 0.25 g **2a** (68%; analog dargestelltes **2b**: 73%).

Eingegangen am 23. Dezember 1987 [Z 2556]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

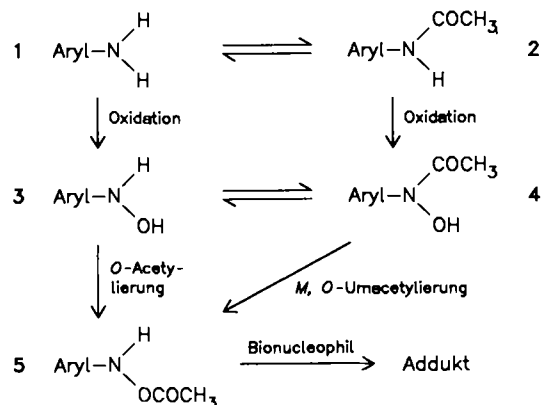
- [1] P. Paetzold, *Adv. Inorg. Chem.* **31** (1987) 123.
[2] a) J. A. Labinger, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 1596; b) J. E. Bercaw, R. S. Threlkel, *ibid.* **103** (1981) 2650; c) J. Sala-Pala, J. Amaudrut, J. E. Guerschais, R. Mercier, J. Douglade, J. G. Theobald, *J. Organomet. Chem.* **204** (1981) 347; d) G. E. Herberich, B. Heßner, H. Mayer, *ibid.* **314** (1986) 123.
[3] P. Paetzold, C. von Plötho, G. Schmid, R. Boese, B. Schrader, D. Bougeard, U. Pfeiffer, R. Gleiter, W. Schäfer, *Chem. Ber.* **117** (1984) 1089; P. Paetzold, E. Schröder, G. Schmid, R. Boese, *ibid.* **118** (1985) 3205.
[4] **2a**: NMR (C_6D_6): $\delta(^1\text{H}) = -8.5$ (1H), 1.05 (9H), 1.08 (9H), 4.65 (10H); $\delta(^{11}\text{B}) = 17.9$; $\delta(^{13}\text{C}) = 29.9$ (q), 33.5 (q), 53.1 (s), 90.7 (d); das erfahrungsgemäß breite BC^{13}C -Singulett ist nicht auffindbar. MS: m/z 363 (66%, M^+), 306 (29%, $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 224 (100%, Cp_2NbH^+), 223 (90%, Cp_2Nb^+) u. a. - **2b**: NMR (C_6D_6): $\delta(^1\text{H}) = -8.25$ (1H), 0.18 (9H), 1.13 (9H), 1.20 (9H), 4.82 (10H); $\delta(^{11}\text{B}) = 10.7$; $\delta(^{13}\text{C}) = 5.1$ (q), 32.3 (q), 32.6 (q), 53.6 (s), 54.9 (s), 91.7 (d). MS: m/z 450 (68%, M^+), 435 (11%, $M^+ - \text{CH}_3$), 393 (60%, $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 336 (40%, $M^+ - 2\text{C}_4\text{H}_9$), 224 (100%, Cp_2NbH^+), 223 (100%, Cp_2Nb^+).
[5] Einkristalle aus Pentan: $a = 29.932(8)$, $b = 8.053(5)$, $c = 15.676(5)$ Å, $\beta = 94.19(3)^\circ$, $V = 3768$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber}} = 1.28$ g cm⁻³, C_2/c (Nr. 15); Kristallgröße $0.9 \times 0.6 \times 0.3$ mm³, Meßbereich $0.01 < \theta < 30^\circ$; 6667 gemessene Reflexe, davon 2874 unabhängig mit $I > \sigma(I)$ und 2117 mit $I > 3\sigma(I)$; anisotrope Temperaturfaktoren für die Nicht-Wasserstoffatome; 196 verfeinerte Parameter; $R = 0.046$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51403, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
[6] a) J. A. Labinger in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1982, Bd. 3, S. 705; b) A. Antiñolo, P. Gómez-Sal, J. M. de Ilarduya, A. Otero, P. Royo, S. M. Carrera, S. G. Blanco, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 975.
[7] D. Männig, H. Nöth, M. Schwartz, S. Weber, U. Wietelmann, *Angew. Chem.* **97** (1985) 979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 998.
[8] T. J. Marks, J. R. Kolb, *Chem. Rev.* **77** (1977) 263.
[9] R. D. Wilson, T. F. Koetzle, D. W. Hart, Å. Kvik, D. L. Tipton, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1775.

N-Aryl-O-acylhydroxylamine: Herstellung durch O-Acylierung oder N→O-Umacylierung und Umsetzung mit Aminen; Modellreaktionen für Schlüsselschritte im Zusammenhang mit der Carcinogenität aromatischer Amine**

Von Gernot Boche*, Ferdinand Bosold und Stefan Schröder

Für die Umwandlung eines aromatischenamins in den aktiven Metaboliten („ultimate carcinogen“) und dessen entscheidende Weiterreaktion mit Bionucleophilen wird als ein wichtiger Verlauf der folgende diskutiert^[1]:

Nach der Oxidation des Amins **1** zum Hydroxylamin **3** oder des Acetamids **2** zur Hydroxamsäure **4** sollte O-Acetylierung von **3** bzw. N→O-Umacylierung von **4**^[2] zum N-Aryl-O-acetylhydroxylamin **5**, einem aktiven Metaboliten, führen. Von solchen Verbindungen nimmt man an, daß sie im nächsten Schritt als elektrophile Aminierungsreagentien mit Bionucleophilen wie DNA zu „Addukten“



reagieren^[1]. Im folgenden berichten wir über die in-vitro-Herstellung von O-Acylderivaten des Typs **5** aus **3** oder aus Acylhydroxamsäuren wie **4** und über die Umsetzung von **5** mit Nucleophilen.

Zunächst haben wir die O-Acylhydroxylamine **5aα**, **5aβ**, **5bα** und **5bβ** durch O-Acylierung der entsprechenden Hydroxylamine **3** hergestellt^[3-5] und ihre Reaktivität gegenüber den Aminen **6** und **7** überprüft. Dabei entstehen die Hydrazine^[4,6] **8** bzw. **9**. Tabelle 1 faßt die Ergebnisse zusammen^[7].

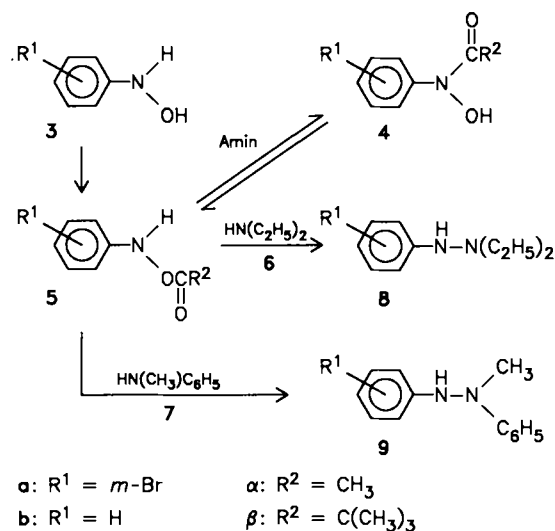


Tabelle 1. Umsetzungen der O-Acyl-Verbindungen **5** mit den Aminen **6** (5: 1.0 M in **6**) oder **7** (5: 0.93 M in **7**) zu den Hydrazinen **8** bzw. **9**.

Nr.	5	R ¹	R ²	Amin	Hydrazin [%]	T [°C]	t [h]	Nebenprod. A [%] [a]
1	5aα	<i>m</i> -Br	CH ₃	6	8 , 40	55	0.5 [b]	55
2	5aα	<i>m</i> -Br	CH ₃	6	8 , 16	20	20	77
3	5aα	<i>m</i> -Br	CH ₃	7	9 , 88	80	1 [c]	—
4	5aβ	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	6	8 , 67	55	1 [c]	14
5	5aβ	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	7	9 , 85	20	72	—
6	5bα	H	CH ₃	6	8 , 27	20	5	73
7	5bα	H	CH ₃	7	9 , 90	20	5	—
8	5bβ	H	C(CH ₃) ₃	6	8 , 20	20	16	72
9	5bβ	H	C(CH ₃) ₃	7	9 , 50	20	16	45

[a] A = Azoxyverbindung R¹-C₆H₄-N=N(O⁻)-C₆H₄-R¹ [**5b**, **9**]. [b] **5aα** wurde in **6** gegeben, das auf 55°C erwärmt worden war. [c] Die Reaktionspartner wurden gemeinsam erwärmt.

[*] Prof. Dr. G. Boche, F. Bosold, Dipl.-Chem. S. Schröder
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

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

Die Aminierung von N-Nucleophilen durch die O-Acylhydroxylamine **5**, insbesondere durch die O-Acetyl-Ver-

bindungen **5aa** und **5ba**, liefert somit einen in-vitro-Beleg für die in-vivo-Reaktion dieser Verbindungsklasse mit Bio-nucleophilen^[1, 10].

Des weiteren gelang es, die enzymatische *N*→*O*-Umacylierung **4a**→**5a**^[2] in vitro durch Amin-Katalyse zu simulieren. Dazu wurden die Hydroxamsäuren **4** mit *Diethylamin* **6** ($pK_a = 18.75^{[11]}$) umgesetzt und die intermediär entstandenen *O*-Acylhydroxylamine **5** von demselben Amin zu den Hydrazinen **8** abgefangen. In einer zweiten Versuchsreihe konnten aus den Hydroxamsäuren **4** mit dem weniger basischen *N*-Methylanilin **7** (pK_a ca. $11^{[11]}$) ebenfalls die entsprechenden Hydrazine **9** erhalten werden, allerdings erst, nachdem *Triethylamin* ($pK_a = 18.46^{[11]}$) zur Katalyse der *N*→*O*-Umacylierung hinzugefügt worden war (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Umsetzungen der Hydroxamsäuren **4** mit den Aminen **6** (**4**: 1.0 M in **6**) oder **7** (**4**: 0.83 M in einem 1:1-Gemisch aus **7** und *Triethylamin*) zu den Hydrazinen **8** bzw. **9**.

Nr.	4	R ¹	R ²	Amin	Hydra- zin [%]	T [°C]	t [h]	Neben- prod. E [%] [a]
1	4aa	<i>m</i> -Br	CH ₃	6	8, 84	55	40	—
2	4aa	<i>m</i> -Br	CH ₃	7	9, 85	80	68	15
3	4aβ	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	6	8, 92	55	8	—
4	4aβ	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	7	9, 94	80	2	—
5	4ba	H	CH ₃	6	8, 49	55	30	50
6	4ba	H	CH ₃	7	9, 62	80	30	35
7	4bβ	H	C(CH ₃) ₃	6	8, 80	55	20	15
8	4bβ	H	C(CH ₃) ₃	7	9, 95	80	2	—

[a] E = Edukt.

Ist die Bildungsgeschwindigkeit des *O*-Acylhydroxylamins **5** groß im Vergleich zu seiner Rückreaktion zur Hydroxamsäure **4** und zu einer Weiterreaktion, läßt es sich isolieren. So erhielt man bei der Behandlung der Hydroxamsäure **4aβ** mit *Triethylamin* bei 80°C nach 1 h das *O*-Pivaloylhydroxylamin **5aβ** in 95% Ausbeute^[5c]. Daß das *O*-Pivaloyl-Derivat stabiler als das *N*-Pivaloyl-Derivat ist, wurde durch MNDO-Rechnungen bestätigt: Nach den Bildungsenthalpien ΔH_f° ist **5bβ** (-25.2 kcal mol⁻¹) gegenüber **4bβ** (-20.1 kcal mol⁻¹) um $\Delta\Delta H_f^\circ = 5.1$ kcal mol⁻¹ bevorzugt.

Im Gegensatz dazu sind bei den in vivo vorkommenden *Acetyl*-Verbindungen die *Hydroxamsäure*-Isomere stabiler. Dies zeigte die Umsetzung von **5aa** mit zwei Moläquv. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), dem effektivsten Amin-Katalysator ($pK_a = 24.32^{[11][12]}$), in *Triethylamin*, die nach 10 min bei 20°C zu **4aa** in 98proz. Ausbeute führte. Damit ist auch das Vorliegen eines Gleichgewichts, zumindest zwischen **5aa** und **4aa**, bewiesen. Die Bevorzugung der *Acetylhydroxamsäure* gegenüber der *O*-Acetylverbindung wurde wiederum durch die MNDO-Bildungsenthalpien bestätigt: **4ba** ($\Delta H_f^\circ = -21.0$ kcal mol⁻¹) ist um 5.7 kcal mol⁻¹ stabiler als **5ba** ($\Delta H_f^\circ = -15.3$ kcal mol⁻¹). Es ist daher nicht verwunderlich, daß sämtliche Versuche, **4aa** und **4ba** mit DBU (in *Triethylamin*) in **5aa** bzw. **5ba** umzuwandeln, vergeblich waren^[13]. Im Hinblick auf den eingangs erwähnten in-vivo-Befund ist jedoch entscheidend, daß *Acetylhydroxamsäuren* wie **4aa** und **4ba** über kleine Gleichgewichtskonzentrationen der aktiven Metabolite **5aa** bzw. **5ba** mit Nucleophilen zu Addukten reagieren können^[14].

Fazit: Die hier beschriebenen *N*-Aryl-*O*-acylhydroxylamine **5** lassen sich in vitro durch *O*-Acylierung der Hydroxylamine **3** und durch *N*→*O*-Umacylierung aus den

Hydroxamsäuren **4** gewinnen; mit Aminen reagieren sie zu Hydrazinen wie **8** und **9**. Damit konnten Reaktionen in vitro nachvollzogen werden, die für die Carcinogenität aromatischer Amine von prinzipieller Bedeutung sind.

Eingegangen am 11. Februar,
vereinigte Fassung am 20. April 1988 [Z 2617/2618]

CAS-Registry-Nummern:

4aa: 38373-20-5 / **4aβ**: 114838-67-4 / **4ba**: 1795-83-1 / **4bβ**: 111750-22-2 / **5aa**: 114838-63-0 / **5aβ**: 107986-35-6 / **5ba**: 71825-04-2 / **5bβ**: 114838-64-1 / **6**: 109-89-7 / **7**: 100-61-8 / **8a**: 114838-65-2 / **8b**: 39837-50-8 / **9a**: 114838-66-3 / **9b**: 37682-91-0 / **Aa**: 23377-24-4 / **Ab**: 495-48-7.

- a) J. A. Miller, *Cancer Res.* 30 (1970) 559; b) E. Kriek, *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; e) S. S. Thorgeirsson in H. Greim, R. Jung, M. Kramer, H. Marquard, F. Oesch (Hrsg.): *Biochemical Basis of Chemical Carcinogenesis*, Raven Press, New York 1984, S. 47.
- a) G. Booth, *Biochem. J.* 100 (1966) 745; b) F. A. Beland, W. T. Allaben, F. E. Evans, *Cancer Res.* 40 (1980) 834; c) W. T. Allaben, C. C. Weiss, N. F. Fullerton, F. A. Beland, *Carcinogenesis (London)* 4 (1983) 1067; d) C. M. King, N. R. Traub, Z. M. Lortz, M. R. Thissen, *Cancer Res.* 39 (1979) 3369; e) V. C. Marheva, N. A. Ebner, R. D. Schon, P. E. Hanna, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 18, zit. Lit.; f) siehe [1e], zit. Lit.; g) W. Lenk, Vortrag beim 2nd European Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics, Frankfurt, 21. März-3. April 1987.
- 5aa**, **5aβ**, **5ba** und **5bβ** sowie weitere *N*-Aryl-*O*-acylhydroxylamine wurden durch Acylierung von Hydroxylaminen **3** mit Acetyl- oder Pivaloylcyanid hergestellt.
- Alle neuen Verbindungen wurden C,H,N-analytisch, massen- und IR-spektroskopisch oder durch ihr 400MHz-¹H-NMR-Spektrum charakterisiert.
- Zur Synthese von *N*-Aryl-*O*-acylhydroxylaminen gibt es wegen ihrer Bedeutung für die Carcinogenität aromatischer Amine viele Versuche, jedoch nur wenig erfolgreiche: a) *N*-Acetoxy-2,4-dinitrophenylamin: W. Borsche, *Chem. Ber.* 56 (1923) 1494; A. C. Huggett, J. L. Cone, S. S. Thorgeirsson, P. P. Roller, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4933; b) die *O*-Acylierung von Arylhydroxylaminen **3** mit Arylcarbonyl- oder Acetylcyaniden ist bislang das wichtigste allgemeine Verfahren: S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. M. Marques, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1391; A. M. Lobo, M. M. Marques, S. Prabhakar, H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1113; *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2925; c) *N*-(3-Bromphenyl)-*O*-pivaloylhydroxylamin **5aβ**: M. Novak, L. H. Rovin, M. Pelecanou, J. J. Mulero, R. K. Lagerman, *ibid.* 52 (1987) 2002; siehe auch: d) T. R. Juneja, H. Dannenberg, *Tetrahedron* 31 (1975) 701; e) E. S. Hand, W. W. Paudler, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 1063; f) Y. Kawazoe, O. Ogama, G.-F. Hung, *Tetrahedron* 36 (1980) 2933; g) L. Christensen, P. E. Iversen, *Acta Chem. Scand. B33* (1979) 352; h) Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7636; i) T. R. Juneja, A. Ojha, R. L. Gupta, *Indian J. Chem.* 23 B (1984) 60; j) M. Demeunynck, M.-F. Lhomme, J. Lhomme, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1171; k) M. Demeunynck, N. Tohme, M.-F. Lhomme, J. M. Mellor, J. Lhomme, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3539.
- a) Hydrazine wurden auch bei Umsetzungen von *N*-Aryl-*O*-(diphenylphosphinoyl)hydroxylaminen mit Aminen beobachtet; siehe G. Boche, R. H. Sommerlade, F. Bosold, *Angew. Chem.* 98 (1986) 563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 562; b) siehe auch [5h].
- ortho*-Umlagerungsprodukte, wie sie bei *N*-Aryl-*O*-acylhydroxylaminen häufig auftreten, oder Produkte, bei denen das Amin in den Phenylring eingetreten ist [8], wurden unter den obigen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.
- Siehe [5b, c], zit. Lit.
- Das Auftreten der Azoxyverbindungen **A** ist bei Umsetzungen von Arylhydroxylamin(derivat)en hinlänglich bekannt; siehe auch P. A. Smith: *Open Chain Nitrogen Compounds*, Vol. 2, W. A. Benjamin, Menlo Park 1966, S. 4.
- P. D. Lotlikar, M. B. Wasserman, *Biochem. J.* 120 (1970) 661, zit. Lit.
- Die pK_a -Werte von *Diethylamin* und *Triethylamin* jeweils in *Acetonitril* findet man bei J. F. Coetzee, G. R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 5005. Der pK_a -Wert für *N*-Methylanilin in *Acetonitril* wurde bislang nicht ermittelt, so daß er aus demjenigen für Anilin (10.56) abgeschätzt werden mußte; wir danken Herrn Dr. R. Schwesinger, Universität Freiburg, für seine Mithilfe. Den pK_a -Wert für DBU in *Acetonitril* teilte R. Schwesinger mit, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1164.
- Zur Katalyse durch DBU vgl. [3].
- Nimmt man an, daß $\Delta\Delta H_f^\circ = 5.8$ kcal mol⁻¹ dem ΔG° -Wert bei 25°C entspricht, liegen neben *Acetylhydroxamsäure* **4ba** lediglich 6·10⁻³% *O*-Acetylverbindung **5ba** im Gleichgewicht vor.
- Die aminkatalysierte Umacylierung verläuft intramolekular, wie Kreuzungsexperimente und kinetische Untersuchungen zeigten.