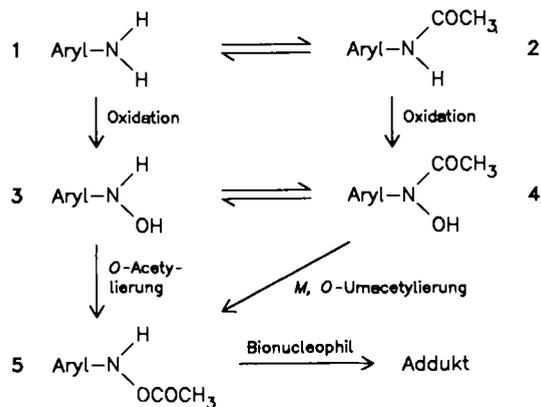


Arbeitsvorschrift

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%).

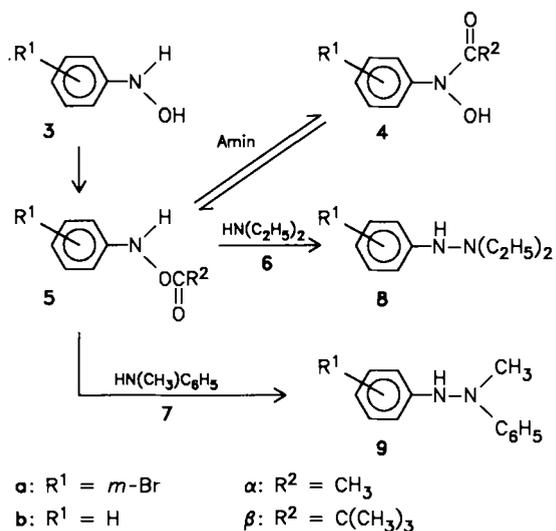
Eingegangen am 23. Dezember 1987 [Z 2556]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [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 Platho, 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): δ (^1H) = -8.5 (1H), 1.05 (9H), 1.08 (9H), 4.65 (10H); δ (^{11}B) = 17.9; δ (^{13}C) = 29.9 (q), 33.5 (q), 53.1 (s), 90.7 (d); das erfahrungsgemäß breite $\text{BC-}^{13}\text{C}$ -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): δ (^1H) = -8.25 (1H), 0.18 (9H), 1.13 (9H), 1.20 (9H), 4.82 (10H); δ (^{11}B) = 10.7; δ (^{13}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, $\beta = 94.19(3)^\circ$, $V = 3768$ Å 3 , $Z = 8$, $\rho_{\text{ber}} = 1.28$ g cm $^{-3}$, $C2/c$ (Nr. 15); Kristallgröße $0.9 \times 0.6 \times 0.3$ mm 3 , 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, A. Kwick, D. L. Tipton, R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1775.



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*-Acylderivate **5a**, **5a β** , **5b α** und **5b β** 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].



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 aromatischen Amins 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*-Acylierung 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“

Tabelle 1. Umsetzungen der *O*-Acylderivate **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] **5a α** 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*-Acylderivate **5**, insbesondere durch die *O*-Acetyl-Ver-

bindungen **5a_a** und **5b_a**, 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	4a_a	<i>m</i> -Br	CH ₃	6	8, 84	55	40	—
2	4a_a	<i>m</i> -Br	CH ₃	7	9, 85	80	68	15
3	4a_β	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	6	8, 92	55	8	—
4	4a_β	<i>m</i> -Br	C(CH ₃) ₃	7	9, 94	80	2	—
5	4b_a	H	CH ₃	6	8, 49	55	30	50
6	4b_a	H	CH ₃	7	9, 62	80	30	35
7	4b_β	H	C(CH ₃) ₃	6	8, 80	55	20	15
8	4b_β	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 **4a_β** mit *Triethylamin* bei 80°C nach 1 h das *O*-Pivaloylhydroxylamin **5a_β** 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 **5b_β** (-25.2 kcal mol⁻¹) gegenüber **4b_β** (-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 **5a_a** mit zwei Moläquivalenten 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 **4a_a** in 98proz. Ausbeute führte. Damit ist auch das Vorliegen eines Gleichgewichts, zumindest zwischen **5a_a** und **4a_a**, bewiesen. Die Bevorzugung der *Acetylhydroxamsäure* gegenüber der *O*-Acetylverbindung wurde wiederum durch die MNDO-Bildungsenthalpien bestätigt: **4b_a** ($\Delta H_f^\circ = -21.0$ kcal mol⁻¹) ist um 5.7 kcal mol⁻¹ stabiler als **5b_a** ($\Delta H_f^\circ = -15.3$ kcal mol⁻¹). Es ist daher nicht verwunderlich, daß sämtliche Versuche, **4a_a** und **4b_a** mit DBU (in *Triethylamin*) in **5a_a** bzw. **5b_a** umzuwandeln, vergeblich waren^[13]. Im Hinblick auf den eingangs erwähnten in-vivo-Befund ist jedoch entscheidend, daß *Acetylhydroxamsäuren* wie **4a_a** und **4b_a** über kleine Gleichgewichtskonzentrationen der aktiven Metabolite **5a_a** bzw. **5b_a** 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:

4a_a: 38373-20-5 / **4a_β**: 114838-67-4 / **4b_a**: 1795-83-1 / **4b_β**: 111750-22-2 / **5a_a**: 114838-63-0 / **5a_β**: 107986-35-6 / **5b_a**: 71825-04-2 / **5b_β**: 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.
- 5a_a**, **5a_β**, **5b_a** und **5b_β** 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 Acetylcyanid 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 **5a_β**: 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.* 23B (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(derivaten) 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* **4b_a** lediglich 6·10⁻³% *O*-Acetylverbindung **5b_a** im Gleichgewicht vor.
- Die aminkatalysierte Umacylierung verläuft intramolekular, wie Kreuzungsexperimente und kinetische Untersuchungen zeigten.