

# *N*-Aryl-*O*-( $\alpha$ -aminoacyl)hydroxylamine: Modellreaktionen zur Aktivierung von monocyclischen aromatischen Aminen zu ultimativen Carcinogenen durch $\alpha$ -Aminosäuren

Chris Meier und Gernot Boche\*

Fachbereich Chemie der Universität Marburg,  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

Eingegangen am 29. Januar 1990

**Key Words:** Carcinogens, ultimate, activation of aromatic amines to / *N,O*-Trans- $\alpha$ -aminoacylation / Hydroxamic acids,  $\alpha$ -amino-, model reactions of / Aniline, *N*-methyl-, reactions with the model nucleophile

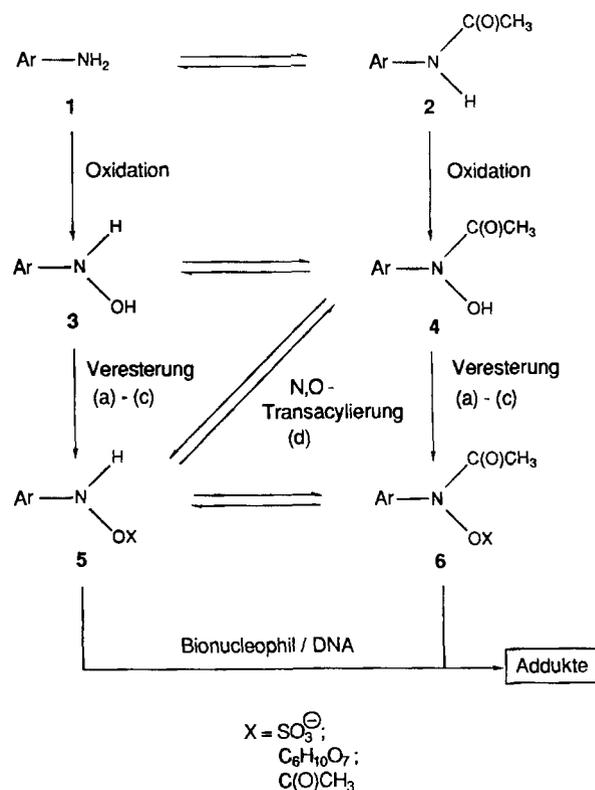
## *N*-Aryl-*O*-( $\alpha$ -aminoacyl)hydroxylamines: Model Reactions for the Activation of Monocyclic Aromatic Amines into Ultimate Carcinogens with $\alpha$ -Amino Acids

The rearrangement of the new  $\alpha$ -aminohydroxamic acids **15** and **18** to the likewise new *N*-( $\alpha$ -aminoacyloxy)arylamines ["*N*-(acyloxy)arylamines"] **19** and **20**, respectively, is observed in amine-catalyzed model reactions. *N*-(acyloxy)arylamines such as **19** and **20** are indicated to be ultimate carcinogens of aromatic amines which are able to react with bionucleophiles such as the DNA bases. The formation of **19** and **20** was proven by trapping these reactive intermediates with the model nu-

cleophile *N*-methylaniline (**21**) to give the hydrazines **22** and – depending on the substituent in **19** and **20** – the so-called *ortho* amination products **23**. Analogous reactions of the aceto- and pivalohydroxamic acids **24** and **25** lead also to the adducts **22** and **23**, respectively, in comparable yields. These results demonstrate that the *O*- $\alpha$ -aminoacylation as shown here may be similarly used in model reactions for the activation of carcinogenic aromatic amines as the *O*-acetylation.

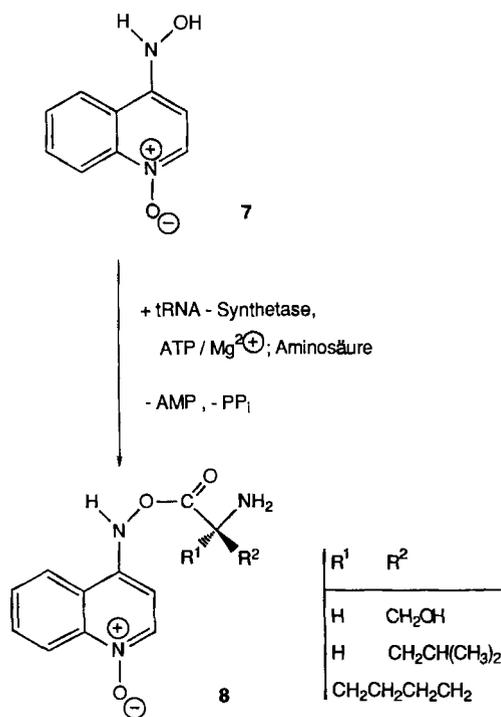
Seit ungefähr 30 Jahren wird die für die Auslösung der Carcinogenese durch aromatische Amine **1** und Amide **2** wichtige Metabolisierung dieser Verbindungen intensiv untersucht<sup>1)</sup>. Als Initialschritt gilt die *in-vivo*-Oxidation zu den Hydroxylaminen **3** bzw. Hydroxamsäuren **4**<sup>2)</sup>. Anschließende Veresterung der Hydroxyl-Gruppe von **3** durch (a) *O*-Sulfonylierung (X = SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>; Sulfotransferase/PAPS)<sup>3a)</sup>, (b) *O*-Glucuronylierung (X = C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>; Glucuronidase/UDP-Gl)<sup>3b)</sup>, (c) *O*-Acetylierung [X = C(O)CH<sub>3</sub>; Transacetylase/*S*-AcCoA]<sup>3c)</sup> bzw. (d) *N,O*-Transacylierung<sup>3d)</sup> von **4** führt zu den Acyloxy-Verbindungen des Typs **5** mit elektrophilem Stickstoff-Atom. In analoger Weise entstehen aus **4** durch die Aktivierungsarten (a)–(c) die Hydroxamsäureester **6**. Anschließende elektrophile Aminierung von Bionucleophilen, wie der DNA-Base Desoxyguanosin, oder von Proteinen, führt zu „Addukten“, die man für die Krebsentstehung verantwortlich macht<sup>4)</sup>. In jüngster Zeit hat sich gezeigt, daß die Hydroxylaminester **5** für die Adduktbildung maßgeblicher sind als die Verbindungen des Typs **6**.

Die Aktivierung durch *O*-Acylierung kann prinzipiell auch durch  $\alpha$ -Aminosäuren erfolgen. Über diese Aktivierungsart ist bislang jedoch nur sehr wenig bekannt geworden. Dies ist insofern verwunderlich, als aktivierte Aminosäuren bei der Proteinbiosynthese im Organismus ubiquitär vorhanden sind. Daß Aminosäuren bei aromatischen Hydroxylaminen in der Tat aktivierend wirken können, beobachteten erstmals Tada und Tada 1974<sup>5)</sup>: 4-(Hydroxyamino)chinolin-1-oxid (**7**) wird durch tRNA-Synthetase, ATP/Mg<sup>2+</sup> als Energiespender und  $\alpha$ -Aminosäuren zum vermutlich entscheidenden „ultimaten“ Carcinogen **8** akti-



viert. Dabei sind die Aminosäuren L-Serin, L-Leucin und L-Prolin am effektivsten. tRNA-Synthetasen sind essentielle Enzyme der Proteinbiosynthese, die Aminosäuren aktivieren und eigentlich an tRNA-Moleküle koppeln. Liegt **7**

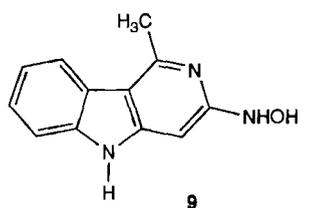
neben t-RNA vor, so tritt die Aminosäure-Kopplung an 7 in Konkurrenz zur Kopplung an die tRNA.



Aminosäure = L-Serin; L-Leucin, L-Prolin

Tada und Tada konnten jedoch die *N*-( $\alpha$ -Aminoacyloxy)-Verbindungen 8 weder isolieren noch direkt nachweisen. Auf ihr intermediäres Auftreten wurde lediglich indirekt durch die Bildung von Adenosin-monophosphat (AMP) und Pyrophosphat (PP<sub>i</sub>) aus ATP geschlossen<sup>5</sup>.

Yamazoe et al. zeigten dann später, daß die Bindung des Tryptophan-Pyrolsates *N*-OH-Trp-P-2 (9) an die DNA durch das L-Serin- bzw. L-Prolin-tRNA-Synthetase/ATP/



L-Seryl- oder L-Prolyl-  
tRNA-Synthetase,  
ATP / Mg<sup>2+</sup>,  
L-Serin oder L-Prolin

modifizierte DNA

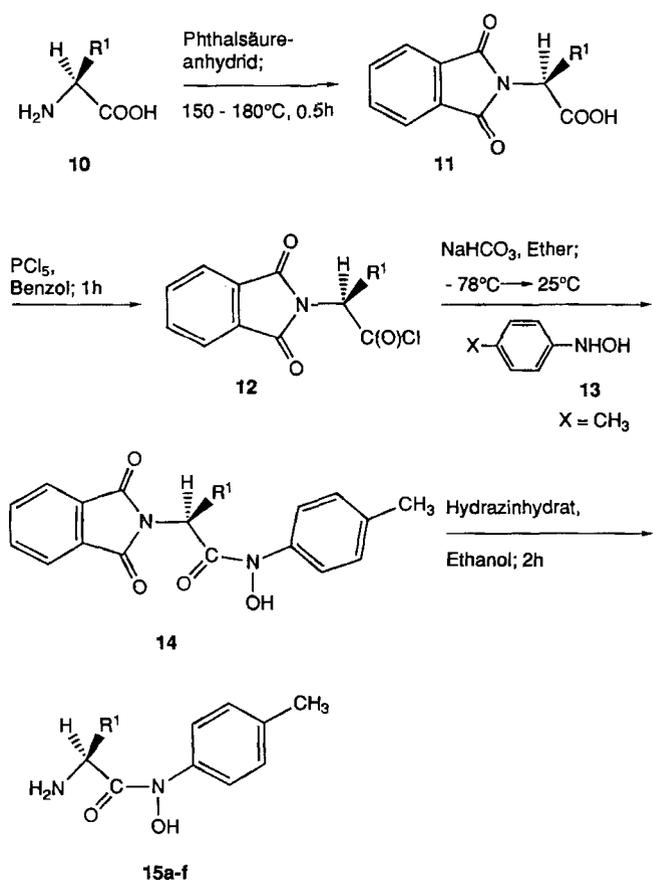
Mg<sup>2+</sup>-System deutlich erhöht wurde, was auf eine ähnliche Aktivierung wie bei 7 hindeutete<sup>6</sup>.

Die aktivierte Form von 9 konnte aber auch von diesen Autoren nicht isoliert werden. Die Adduktbildung wurde durch Autoradiographie der DNA, die durch radioaktiv (<sup>14</sup>C) markiertes *N*-OH-Trp-P-2 (9) modifiziert worden war, nachgewiesen. 9 wurde neben L-Serin auch durch L-Prolin aktiviert. Zu welchen DNA-Addukten die in-vitro-Untersuchungen von Tada et al.<sup>5</sup> bzw. Yamazoe et al.<sup>6</sup> führten, ließ sich ebenfalls nicht klären.

Ein dritter Befund stammt von Hashimoto et al., die für eine weitere Klasse von *N*-substituierten aromatischen Verbindungen, die 4-(Hydroxyamino)azobenzol-Farbstoffe, die Aktivierung zum entscheidenden Metaboliten durch L-Serin und die L-Serin-tRNA-Synthetase aufzeigen konnten<sup>7</sup>. Ultimates Carcinogen bzw. DNA-Addukt wurden aber auch in diesen Untersuchungen nicht isoliert.

Im folgenden berichten wir über die Darstellung der  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren 15 bzw. 18, deren in-vitro-*N,O*-Transacylierung zu den *N*-(Acyloxy)-Verbindungen 19 bzw. 20 sowie der Reaktionen von 19 bzw. 20 mit dem Modellnucleophil *N*-Methylanilin (21) zu Addukten.

Schema 1. Darstellung der *N*-( $\alpha$ -Aminoacyl)hydroxamsäuren 15



	a	b	c	d	e	f
R <sup>1</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Die Darstellung der bisher erstaunlicherweise unbekanntem  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15a–f** erfolgte in 4 Schritten (Schema 1):

1. Schützen der Aminosäuren **10** mit Phthalsäureanhydrid zu **11**;
2. Darstellung der Säurechloride **12**;
3. Kopplung der Säurechloride **12** an das Hydroxylamin **13** zu **14**;
4. Abspalten der Schutzgruppe zu **15a–f**.

Nach dieser Methode haben wir zunächst die von (4-Methylphenyl)hydroxylamin **13** abgeleiteten Hydroxamsäuren **15** mit den Aminosäuren Glycin (**a**), L-Alanin (**b**), L-Valin (**c**), L-Phenylalanin (**d**), L-Leucin (**e**) und L-Isoleucin (**f**) als Acyl-Komponente dargestellt (Tab. 1).

Tab. 1. Darstellung der  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15**

<b>15</b>	Ausb. (%)
<b>a</b>	25
<b>b</b>	20
<b>c</b>	95
<b>d</b>	70
<b>e</b>	60
<b>f</b>	68

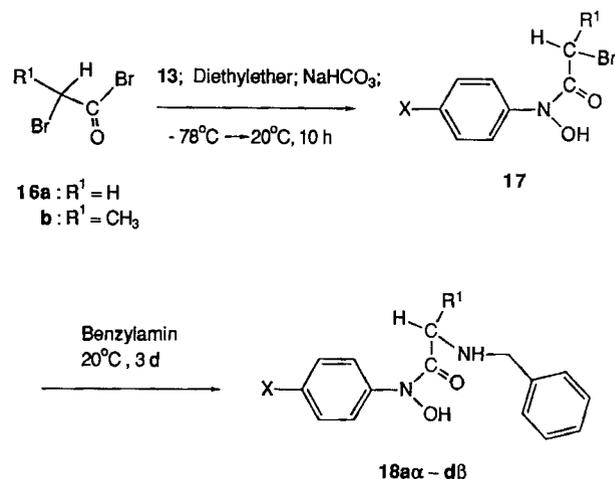
An **15c** wurde die Erhaltung der Stereochemie im  $\alpha$ -Aminosäure-Teil im Verlauf der oben beschriebenen Synthese untersucht. Dazu wurde **15c** durch Umsetzung mit  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)-phenylessigsäure [(+)-MTPA; Mosher-Reagenz] in ein Diastereomerenpaar übergeführt. Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsgemisches konnte ein Diastereomerenverhältnis von 86:14 ermittelt werden. Der spezifische Drehwert der enantiomerenreinen Verbindung **15c** wurde zu  $[\alpha]_D^{25} = +89.86 \pm 0.5$  ( $c = 4.25$ , DMSO) berechnet. Die hier erstmals beschriebene Synthese freier  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15** verläuft also im Fall von **15c** unter weitgehender Erhaltung der Stereochemie. Die  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15a** und **15b** der Aminosäuren Glycin und Alanin ließen sich nur in mäßigen Ausbeuten synthetisieren (25% bzw. 20%).

Die Darstellung der Benzyl-geschützten Hydroxamsäure-Derivate **18** gelang in befriedigenden Ausbeuten (50–70%) auf folgende Weise: Umsetzung der  $\alpha$ -Bromacylbromide **16** mit den entsprechend substituierten Hydroxylaminen **13** führte zu den Acylbromiden **17**, aus denen nach anschließender Substitution des  $\alpha$ -Brom-Atoms durch Benzylamin die  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **18** entstanden (Schema 2). Als  $\alpha$ -Bromacylbromide **16** wurden  $\alpha$ -Bromacetyl bromid ( $R = \text{H}$ ; **16a**) und  $\alpha$ -Brompropionyl bromid ( $R = \text{CH}_3$ ; **16b**) eingesetzt, aus denen Glycin- bzw. Alanin-Derivate entstanden (Tab. 2).

Untersuchungen zur Stereochemie der Alanin-Derivate **18a $\beta$ –d $\beta$**  wurden bisher nicht durchgeführt.

Schröder und Bosold<sup>8)</sup> konnten 1988 zeigen, daß die eingangs erwähnte *N,O*-Transacylierung der Hydroxamsäuren **4** (proximate Carcinogene; *N*-Acyl = *N*-Acetyl, *N*-Pivaloyl,

Schema 2. Darstellung der *N*-benzylierten *N*-( $\alpha$ -Aminoacyl)hydroxamsäuren **18**



<b>13, 17, 18</b>	X	$R^1$
<b>a<math>\alpha</math></b>	Cl	H
<b>a<math>\beta</math></b>	Cl	$\text{CH}_3$
<b>b<math>\alpha</math></b>	H	H
<b>b<math>\beta</math></b>	H	$\text{CH}_3$
<b>c<math>\alpha</math></b>	$\text{CH}_3$	H
<b>c<math>\beta</math></b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
<b>d<math>\alpha</math></b>	$\text{CH}_3\text{O}$	H
<b>d<math>\beta</math></b>	$\text{CH}_3\text{O}$	$\text{CH}_3$

Tab. 2. Darstellung der (*N*<sup>z</sup>-Benzyl- $\alpha$ -amino)-*N*-arylhydroxamsäuren **18a $\alpha$ –d $\alpha$**  (der Aminosäure Glycin) **18a $\beta$ –d $\beta$**  (der Aminosäure Alanin)

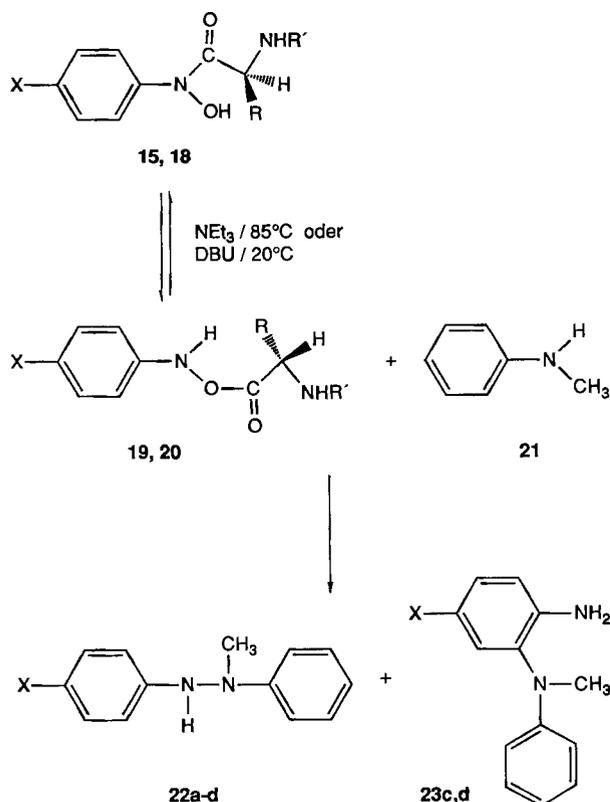
<b>18</b>	Ausb. (%)
<b>a<math>\alpha</math></b>	50
<b>b<math>\alpha</math></b>	60
<b>c<math>\alpha</math></b>	40
<b>d<math>\alpha</math></b>	40
<b>a<math>\beta</math></b>	50
<b>b<math>\beta</math></b>	60
<b>c<math>\beta</math></b>	40
<b>d<math>\beta</math></b>	40

*N*-Benzoyl) in die *O*-acylierten Isomere **5** (ultimate Carcinogene) durch Amin-Katalyse mit z. B. Triethylamin ( $\text{NET}_3$ ;  $\text{p}K_B = 18.46^{9)}$  oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU;  $\text{p}K_B = 24.32^{9)}$  gelingt. Damit konnte der *in vivo* ablaufende enzymatische *N,O*-Acyl-Transfer *in vitro* simuliert werden. Lassen sich nun auch die hier neu synthetisierten  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15** bzw. **18** durch die genannten Basen in die entsprechenden *O*-( $\alpha$ -Aminoacyl)-*N*-arylhydroxylamine **19** bzw. **20** umlagern?

Der Nachweis der erfolgreichen Umlagerung von **15** bzw. **18** in **19** bzw. **20** wurde durch Zusatz von *N*-Methylanilin (**21**) als Modellnucleophil erbracht. Mit ihm ließen sich die reaktiven *O*-( $\alpha$ -Aminoacyl)-Verbindungen **19** und **20** *in situ* zu den Hydrazinen **22** und den *ortho*-Aminierungs-Produkten

ten **23** abfangen (Schema 3). Die Reaktionsbedingungen der Umsetzungen und die Ausbeuten von **22** und **23** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Schema 3. Basenkatalysierte *N,O*-Transacylierung und Adduktbildung an *N*-Methylanilin (**21**)



Neben der *N,O*-Transacylierung des  $\alpha$ -Aminoacyl-Restes konnte bei den in Tab. 3 aufgeführten Umsetzungen noch ein charakteristischer Substituenteneffekt beobachtet werden. Diesen erkennt man an der Entstehung der *ortho*-Aminierungs-Produkte **23**.

1. **23** entsteht nur bei den donorsubstituierten Verbindungen **15c, d** und **18c $\alpha$ –d $\beta$**  (*p*-Methyl-, *p*-Methoxy-Substituenten; Rkt. 1–4 und 13–20, Tab. 3). Bei den *p*-Chlor-Verbindungen **18a $\alpha$ ,  $\beta$**  (Rkt. 5–8, Tab. 3) sowie den unsubstituierten Verbindungen **18b $\alpha$ ,  $\beta$**  (Rkt. 9–12, Tab. 3) konnte ein *ortho*-Aminierungs-Produkt **23** nicht isoliert werden.

2. Das Ausmaß der Bildung von **23** ist von der Donorstärke des Substituenten abhängig, wie sie etwa durch die Hammett-Parameter  $\sigma_p$ <sup>10</sup> wiedergegeben wird. Der stärkere Donorsubstituent *p*-Methoxy ( $\sigma_p = -0.24$ ; Rkt. 17–20, Tab. 3) führt mit 30–35% zu deutlich mehr *ortho*-Aminierungs-Produkt **23** als der schwächere Donor *p*-Methyl ( $\sigma_p = -0.14$ ; Rkt. 1–4 und 13–16, Tab. 3) mit ca. 8%. Dabei bleibt die Ausbeute an **22** etwa konstant.

Obwohl der genaue Reaktionsverlauf, der ausgehend von **9** bzw. **20** zur Bildung der Addukte **22** und **23** führt, derzeit unklar ist, könnte dem Entstehen von **23** für den Modellcharakter der Umsetzungen Bedeutung zukommen. So liefert auch das starke Carcinogen 2-Naphthylamin DNA-Ad-

Tab. 3. Basenkatalysierte Umlagerung der  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15, 18** und deren in-situ-Reaktion mit *N*-Methylanilin (**21**) als Modellnucleophil zu den Hydrazinen **22** und *ortho*-Aminierungsprodukten **23**

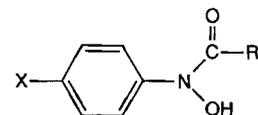
Rkt.	Edukt <sup>a)</sup>	Amin	t [h]	Produkte		Nebenprodukte <sup>b)</sup> (%)
				<b>22</b> (%)	<b>23</b> (%)	
1	<b>15c</b>	NEt <sub>3</sub>	14	c(22)	c(7)	14
2	<b>15c</b>	DBU	14	c(31)	c(8)	10
3	<b>15d</b>	NEt <sub>3</sub>	14	c(19)	c(5)	18
4	<b>15d</b>	DBU	14	c(32)	c(9)	23
5	<b>18a<math>\alpha</math></b>	NEt <sub>3</sub>	8	a(20)	—	21
6	<b>18a<math>\alpha</math></b>	DBU	7	a(24)	—	45
7	<b>18a<math>\beta</math></b>	NEt <sub>3</sub>	8	a(19)	—	14
8	<b>18a<math>\beta</math></b>	DBU	7	a(25)	—	39
9	<b>18b<math>\alpha</math></b>	NEt <sub>3</sub>	14	b(33)	—	15
10	<b>18b<math>\alpha</math></b>	DBU	14	b(22)	—	30
11	<b>18b<math>\beta</math></b>	NEt <sub>3</sub>	12	b(33)	—	44
12	<b>18b<math>\beta</math></b>	DBU	12	b(20)	—	41
13	<b>18c<math>\alpha</math></b>	NEt <sub>3</sub>	20	c(24)	c(8)	15
14	<b>18c<math>\alpha</math></b>	DBU	20	c(29)	c(9)	20
15	<b>18c<math>\beta</math></b>	NEt <sub>3</sub>	14	c(22)	c(8)	12
16	<b>18c<math>\beta</math></b>	DBU	14	c(27)	c(8)	21
17	<b>18d<math>\alpha</math></b>	NEt <sub>3</sub>	14	d(28)	d(30)	10
18	<b>18d<math>\alpha</math></b>	DBU	14	d(30)	d(35)	9
19	<b>18d<math>\beta</math></b>	NEt <sub>3</sub>	14	d(28)	d(30)	Spuren
20	<b>18d<math>\beta</math></b>	DBU	12	d(30)	d(35)	3

<sup>a)</sup> Siehe Tab. 1 und 2. — <sup>b)</sup> Als Nebenprodukte entstanden die entsprechenden Aniline, symmetrischen Azo- und Azoxy-Verbindungen sowie ein nicht weiter charakterisierter teeriger Rückstand.

dukte mit Desoxyguanosin, und zwar sowohl am Naphthyl-Stickstoff-Atom als auch am aromatischen Kern in *ortho*-Position zur Amin-Gruppe. Läßt man *N*-Acetoxy-2-aminonaphthalin mit *N*-Methylanilin (**21**) als Modellnucleophil für Desoxyguanosin reagieren, so erhält man ein ähnliches Resultat<sup>11</sup>. Man muß somit die Frage stellen, ob immer dann „*ortho*-Produkte“ entstehen, wenn das zugrunde liegende aromatische Amin carcinogen ist.

Wie sieht nun ein Vergleich der Aktivierung eines monocyclischen aromatischen Hydroxylamins zu einem elektrophilen Aminierungs-Reagenz des Typs **5, 19** oder **20** durch eine  $\alpha$ -Aminoacyl-Gruppe mit der Aktivierung durch die biologisch ebenfalls relevante *Acetyl*-Gruppe aus?

Wir haben dazu die donorsubstituierten Acetohydroxamsäuren **24a** bzw. **25a** unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit Amin-Katalysator und *N*-Methylanilin (**21**) um-



	X	R
<b>24a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>24b</b>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>25a</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>25b</b>	OCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

gesetzt wie die *N*-( $\alpha$ -Aminoacyl)-Verbindungen **15** bzw. **18**. Die Ergebnisse der Umsetzungen von **24a** bzw. **25a** (Rkt. 21–24) sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tab. 4. Umsetzungen donorsubstituierter Aceto- bzw. Pivalohydroxamsäuren **24a**, **25a** bzw. **24b**, **25b** mit *n*-Methylanilin (**21**)

Rkt.	Edukt	Amin	t [h]	Produkte		Nebenprodukte <sup>a)</sup> (%)
				22 (%)	23 (%)	
21	<b>24a</b>	NEt <sub>3</sub>	14	c(38)	c(11)	20
22	<b>24a</b>	DBU	20	c(37)	c(9)	17
23	<b>25a</b>	NEt <sub>3</sub>	14	d(28)	d(30)	15
24	<b>25a</b>	DBU	14	d(32)	d(33)	Spuren
25	<b>24b</b>	NEt <sub>3</sub>	9	c(35)	c(13)	10
26	<b>24b</b>	DBU	8	c(41)	c(14)	12
27	<b>25b</b>	NEt <sub>3</sub>	7	d(21)	d(28)	13
28	<b>25b</b>	DBU	8	d(26)	d(34)	Spuren

<sup>a)</sup> Gleiche Nebenprodukte wie in Tab. 3 angegeben.

Wie man Tab. 4 entnehmen kann, entstehen aus **24a** bzw. **25a** die gleichen Produkte, nämlich die Hydrazine **22c** und **22d** sowie die *ortho*-Aminierungsprodukte **23c** und **23d**, wie aus den  $\alpha$ -Amino-hydroxamsäuren **15** bzw. **18** (Tab. 3). Dies zeigt, daß die *O*- $\alpha$ -Aminoacylierung für die Aktivierung von aromatischen Hydroxylaminen von gleicher Qualität ist wie die *O*-Acetylierung. Es ist somit nicht überraschend, daß auch die Pivalohydroxamsäuren **24b** bzw. **25b** zu ähnlichen Ergebnissen führen<sup>12)</sup>, siehe dazu die Rkt. 25–28 in Tab. 4. In der nachfolgenden Arbeit berichten wir über Reaktionen der hier beschriebenen  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15** bzw. **18** mit Bionucleophilen.

**Fazit:** Die hier beschriebenen *O*-( $\alpha$ -Aminoacyl)-*N*-arylhydroxylamine **19** bzw. **20** lassen sich in vitro durch *N*,*O*-Transacylierung aus den bislang unbekanntem  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15** bzw. **18** darstellen und in situ mit dem Modellnucleophil *N*-Methylanilin (**21**) zu den Addukten **22** und **23** abfangen<sup>13)</sup>. Bei diesen elektrophilen Aminierungsreaktionen wird ein markanter Substituenteneffekt beobachtet: Neben den Hydrazinen **22a–d** entstehen bei den donorsubstituierten 4-Methyl- und 4-Methoxy-Verbindungen **15c**, **15d**, **18c** und **18d** die „*ortho*“-Addukte **23c** und **23d** in 8- bzw. 35proz. Ausbeute. Ein Vergleich mit den entsprechenden Reaktionen der Acetohydroxamsäuren **24a** und **25a** zeigt, daß die erstmals in vitro simulierte *O*- $\alpha$ -Aminoacylierung gleich effektiv ist und zu ähnlich reaktiven *N*-(Acyloxy)arylaminen führt wie die *O*-Acetylierung.

C. M. dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Stipendium. Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie*, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und der *BASF AG* gefördert.

## Experimenteller Teil

IR: Bruker FT-IR IFS 88. – NMR: Bruker AC 300 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C); Standard: TMS (intern). – MS: Varian MAT CH 7a (EI, HR), Varian MAT 711 (FD). – Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid.

## Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15**

**Darstellung der *N*-Phthaloyl-Aminosäuren **11**** erfolgte nach Reese<sup>14a)</sup> und Sheehan et al.<sup>14b)</sup>. Die Umsetzungen von **11** zum Säurechlorid **12** wurden nach einer allgemeinen Vorschrift von Sheehan et al.<sup>15)</sup> durchgeführt. Zur Kopplung von **12** an das Hydroxylamin **13**<sup>16)</sup> wurde wie folgt verfahren: **13** (5.00 mmol) wurde in trockenem Diethylether (10 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (7.50 mmol) versetzt und auf –78°C abgekühlt. Innerhalb von 20 min tropfte man eine etherische Lösung des *N*-Phthaloyl-L- $\alpha$ -Aminosäurechlorids **12** (5.00 mmol; in 15 ml) unter Rühren zu und ließ ca. 12 h unter langsamer Erwärmung auf Raumtemp. rühren. Die auf diese Weise erhaltene Suspension wurde dreimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren im Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Zur Reinigung kristallisierte man aus Dichlormethan/Petrolether um. Die Ausbeuten lagen bei 60–90%.

**Abspaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe: **14**** (5.00 mmol) wurde in Ethanol (15 ml) gelöst und mit 1 M ethanolischer Hydrazinhydrat-Lösung (10.0 mmol) versetzt, und das Gemisch wurde 2–3 h unter Rückfluß erhitzt. Während dieser Zeit wurde der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt (Fließmittel: Diethylether). Nachdem das Edukt abreagiert war, ließ man auf Raumtemp. abkühlen und filtrierte das ausgefallene Phthalohydrazid ab. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Diethylether gelöst. Zur vollständigen Abtrennung des Phthalohydrazids und sonstiger Nebenprodukte wurde das Gemisch durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Fließmittel: Diethylether/Methanol (9:1)].

**Glycin-*N*-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (**15a**):** Ausb. 225 mg (25%), Schmp. 142–143°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3310 cm<sup>-1</sup>, 3210, 2940, 1650, 1600, 1510, 1460, 830. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 2.28 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). – <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 20.34, 49.71, 119.93, 128.09, 133.95, 138.97. – MS (FD) (70 eV):  $m/z$  (%) = 180 (100) [M<sup>+</sup>]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 180 (5.56) [M<sup>+</sup>], 122 (100) [M<sup>+</sup> – 58].

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. 180.0898 Gef. 180.0892 (MS)

**Alanin-*N*-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (**15b**):** Ausb. 194 mg (20%), Schmp. 123–125°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3310 cm<sup>-1</sup>, 3220, 2940, 1640, 1505, 1450, 830. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 1.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.48 (d, 2H). – <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 18.55, 20.29, 51.44, 120.19, 128.17, 133.85, 138.98, 173.85. – MS (FD):  $m/z$  (%) = 194 (100) [M<sup>+</sup>]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 194 (100) [M<sup>+</sup>].

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. 194.1055 Gef. 194.1059 (MS)

**Valin-*N*-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (**15c**):** Ausb. 1050 mg (95%), Schmp. 133–134°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3300 cm<sup>-1</sup>, 3200, 2980, 1650, 1605, 1515, 1440, 1015, 825. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 0.82 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.98 (oct, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). – <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 16.58, 20.41, 30.60, 64.87, 120.66, 128.75, 133.20, 139.39, 174.23. – MS (FD):  $m/z$  (%) = 222 (100) [M<sup>+</sup>]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 222 (5.80) [M<sup>+</sup>].

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. 222.1368 Gef. 222.1364 (MS)

**Phenylalanin-*N*-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (**15d**):** Ausb. 945 mg (70%), Schmp. 140–141°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3460 cm<sup>-1</sup>, 3300, 3200, 2930, 1610, 1520, 1450, 835, 755, 705. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 2.29 (s, 3H), 2.65 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.01 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.24 (m<sub>c</sub>, 5H), 7.48 (d, 2H). – <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 20.48, 39.87, 54.48, 120.51, 126.03,

128.00, 128.80, 129.42, 133.89, 138.88, 139.46, 173.72. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 270 (100) [ $M^+$ ].

$C_{16}H_{18}N_2O_2$  Ber. 270.1368 Gef. 270.1364 (MS)

*Leucin-N-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (15e)*: Ausb. 708 mg (60%), Schmp. 91–92°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3300  $cm^{-1}$ , 3200, 2980, 2960, 1650, 1510, 1450, 830. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 0.88 (dd, 6H), 1.23 ( $m_c$ , 1H), 1.51 ( $m_c$ , 1H), 1.82 ( $m_c$ , 1H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.50 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 20.32, 21.38, 23.27, 24.11, 43.03, 49.86, 120.28, 128.63, 133.60, 139.33, 174.80. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 236 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 236 (5.70) [ $M^+$ ].

$C_{13}H_{20}N_2O_2$  Ber. 236.1524 Gef. 236.1520 (MS)

*Isoleucin-N-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (15f)*: Ausb. 802 mg (68%), Schmp. 106–107°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3300  $cm^{-1}$ , 3200, 3080, 3050, 2980, 2960, 2890, 1650, 1515, 1450, 1165, 970, 830. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 0.82 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.00 ( $m_c$ , 1H), 1.48 ( $m_c$ , 1H), 1.65 ( $m_c$ , 1H), 2.27 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.48 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 11.23, 15.80, 20.60, 23.45, 37.98, 55.96, 121.16, 128.61, 134.57, 139.03, 173.19. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 236 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 236 (10.76) [ $M^+$ ], 123 (16.99), 112 (18.53), 106 (24.88), 99 (47.27), 86 (100), 56 (41.69).

$C_{13}H_{20}N_2O_2$  Ber. 236.1524 Gef. 236.1519 (MS)

*Darstellung der (N $^{\alpha}$ -Benzyl- $\alpha$ -amino)-N-arylhydroxamsäuren 18*: Durch Umsetzung der Hydroxylamine **13**<sup>16</sup> mit den  $\alpha$ -Bromacylbromiden **16** entstanden die  $\alpha$ -Bromhydroxamsäuren **17**. Die Darstellung von **17** erfolgte in Analogie zu der Kopplung der *N*-Phthaloylaminosäurechloride **12** an die Hydroxylamine **13** (siehe unter: Darstellung der  $\alpha$ -Aminohydroxamsäuren **15**). Die anschließende Aminobenzilylierung von **17** zu *N $^{\alpha}$ -Benzyl- $\alpha$ -aminohydroxamsäuren 18* gelang nach folgender generellen Methode: 10.0 mmol **17** wurden in Diethylether (30 ml) gelöst und innerhalb von 30 min unter Eiskühlung mit Benzylamin (3.82 ml, 35.0 mmol) versetzt. Nach ca. 30 min entstand ein farbloser Niederschlag. Das Gemisch wurde 3 d bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde Wasser (10 ml) hinzugefügt, wodurch sich der Niederschlag zum Teil auflöste, und mit verd. Kaliumhydroxid-Lösung bis pH = 10 versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit ca. 60-ml-Portionen Diethylether ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde neutralisiert, wobei das Produkt zum Teil ausfiel. Anschließend schüttelte man erneut gut mit Diethylether aus. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt fiel dabei in allen Fällen als farbloser Feststoff an. Zur Reinigung kristallisierte man aus Diethylether/Petrolether um. Die Ausbeuten lagen zwischen 40 und 60%.

*(N $^{\alpha}$ -Benzylglycin)-N-(4-chlorphenyl)hydroxamsäure (18a $\alpha$ )*: Ausb. 1454 mg (50%), Schmp. 162–164°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3460  $cm^{-1}$ , 3300, 1665, 1495, 835, 755, 705. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 3.60 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 7.32 ( $m_c$ , 5H), 7.43 (d, 2H), 7.69 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 49.79, 52.28, 120.86, 126.64, 127.96, 128.12, 128.13, 128.37, 140.39, 171.12. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 290 (21.26) [ $M^+$ ,  $^{35}Cl$ ], 292 (8.81) [ $M^+$ ,  $^{37}Cl$ ], 127 (19.00), 120 (99.89), 106 (57.33), 91 (100).

$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$  (290.93) Ber. C 61.87 H 5.16 N 9.62  
Gef. C 61.85 H 5.12 N 9.55

*(N $^{\alpha}$ -Benzylglycin)-N-phenylhydroxamsäure (18b $\alpha$ )*: Ausb. 1664 mg (65%), Schmp. 153–154°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3450  $cm^{-1}$ , 3292, 3029, 2938, 2854, 1660, 1592, 1496, 1452, 755, 692. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 3.57 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 ( $m_c$ ,

5H), 7.56 (t, 2H), 7.63 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 49.82, 52.38, 119.73, 124.53, 126.63, 127.93, 128.16, 128.42, 140.51, 141.52, 170.92. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 256 (6.96) [ $M^+$ ], 239 (16.01), 120 (42.01), 106 (18.61), 91 (100).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256.13) Ber. C 70.33 H 6.24 N 10.93  
Gef. C 70.41 H 6.18 N 10.66

*(N $^{\alpha}$ -Benzylglycin)-N-(4-methylphenyl)hydroxamsäure (18c $\alpha$ )*: Ausb. 1080 mg (40%), Schmp. 147–148°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3440  $cm^{-1}$ , 3380, 1660, 1500, 820, 750, 695. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 2.28 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.30 ( $m_c$ , 5H), 7.51 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 20.34, 49.61, 52.29, 119.76, 126.53, 127.82, 128.07, 128.75, 134.35, 139.03, 140.45, 172.35. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 270 (5.98) [ $M^+$ ], 120 (46.84), 106 (26.84), 91 (100).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$  Ber. 270.1368 Gef. 270.1353 (MS)

*(N $^{\alpha}$ -Benzylglycin)-N-(4-methoxyphenyl)hydroxamsäure (18d $\alpha$ )*: Ausb. 1144 mg (40%), Schmp. 122–123°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3450  $cm^{-1}$ , 3290, 3040, 3020, 2850, 1655, 1595, 1510, 1400, 1305, 1255, 1090, 1040, 830, 740, 705. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 3.64 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.28 ( $m_c$ , 5H), 7.52 (s, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 49.46, 52.36, 55.14, 113.53, 122.16, 126.54, 127.84, 128.06, 134.62, 140.38, 156.47, 170.19. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 286 (5.53) [ $M^+$ ], 123 (41.41), 120 (47.76), 106 (56.01), 91 (100).

$C_{16}H_{18}N_2O_3$  Ber. 286.1478 Gef. 286.1484 (MS)

*(N $^{\alpha}$ -Benzylalanin)-N-(4-chlorphenyl)hydroxamsäure (18a $\beta$ )*: Ausb. 2463 mg (81%), Schmp. 135–136°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3440  $cm^{-1}$ , 3310, 1670, 1600, 1495, 1460, 830, 750, 705. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 1.17 (d, 3H), 3.47 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 7.15 ( $m_c$ , 1H), 7.27 ( $m_c$ , 4H), 7.36 (d, 2H), 7.65 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 18.42, 50.85, 53.50, 121.38, 126.54, 127.80, 128.07, 128.19, 128.30, 140.33, 140.38, 174.47. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 304 (4.01) [ $M^+$  -  $^{35}Cl$ ], 91 (100).

$C_{16}H_{17}ClN_2O_2$  Ber. 304.0979 ( $Cl^{35}$ ) Gef. 304.0990 (MS)  
Ber. 306.0949 ( $Cl^{37}$ ) Gef. 306.0953 (MS)

*(N $^{\alpha}$ -Benzylalanin)-N-phenylhydroxamsäure (18b $\beta$ )*: Ausb. 1242 mg (46%), Schmp. 144–145°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3440  $cm^{-1}$ , 3260, 1640, 1595, 1490, 1455, 755, 725, 695. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 1.18 (d, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.79 ( $m_c$ , 4H), 7.35 ( $m_c$ , 4H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 18.56, 50.90, 53.52, 120.26, 124.55, 126.54, 127.82, 128.10, 128.34, 140.53, 141.69, 174.42. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 270 (3.84) [ $M^+$ ], 134 (80.97), 91 (100).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$  Ber. 270.1360 Gef. 270.1364 (MS)

*(N $^{\alpha}$ -Benzylalanin)-N-(4-methoxyphenyl)hydroxamsäure (18c $\beta$ )*: Ausb. 1704 mg (60%), Schmp. 98–99°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400  $cm^{-1}$ , 3290, 1640, 1600, 1500, 1450, 830, 740, 695. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 1.19 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.21 ( $m_c$ , 5H), 7.49 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 18.51, 20.32, 50.88, 53.30, 120.31, 126.44, 127.82, 128.13, 128.75, 133.99, 139.12, 140.37, 174.16. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 284 (6.55) [ $M^+$ ], 134 (100), 106 (7.21), 91 (85.55).

$C_{17}H_{20}N_2O_2$  Ber. 284.1524 Gef. 284.1519 (MS)

*(N $^{\alpha}$ -Benzylalanin)-N-(4-methoxyphenyl)hydroxamsäure (18d $\beta$ )*: Ausb. 1350 mg (45%), Schmp. 94–96°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3290  $cm^{-1}$ , 3080, 2960, 2860, 1640, 1605, 1500, 1450, 835, 735, 700. —  $^1H$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 1.45 (d, 3H), 3.45 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.86 (q, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.17 ( $m_c$ , 5H), 7.43 (d, 2H). —  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]$ DMSO):  $\delta$  = 18.60, 51.60, 53.20, 55.20, 113.51,

122.70, 126.50, 127.80, 128.10, 134.90, 140.50, 156.70, 174.00. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 300 (9.03) [ $M^+$ ], 134 (95.75), 91 (100).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$  Ber. 300.1473 Gef. 300.1470 (MS)

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aceto- und Pivalohydroxamsäuren 24a, b, 25a, b:** 20.0 mmol des donorsubstituierten Hydroxylamins **13** wurden in 100 ml trockenem Diethylether mit Natriumhydrogencarbonat (2.52 g, 30.0 mmol) versetzt und auf  $-60^\circ\text{C}$  abgekühlt. Innerhalb von 30 min tropfte man Acetylchlorid (1.45 ml, 20.5 mmol) bzw. Pivaloylchlorid (2.52 ml, 20.5 mmol), gelöst in Diethylether (20 ml), zu und ließ während ca. 12 h unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen. Das Gemisch wurde anschließend viermal mit red. Natriumhydroxid-Lösung (pH = 10–11) ausgeschüttelt. Die gesammelten wäßrigen Phasen neutralisierte man mit verd. Salzsäure. Dabei fielen die Hydroxamsäuren als Öle aus, die durch Ausschütteln mit Diethylether in die organische Phase übergeführt wurden. Die etherischen Phasen engte man im Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Das zurückbleibende Öl wurde aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert. Die Ausbeuten lagen zwischen 45 und 88%.

**N-(4-Methylphenyl)acetohydroxamsäure (24a):** Ausb. 2.31 g (70%), Schmp.  $72^\circ\text{C}$ . — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3200  $\text{cm}^{-1}$ , 3030, 2940, 1640, 1510, 1390, 1310, 1100, 820. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.23 (s, 4H), 8.87 (s, 1H). — MS (FD):  $m/z$  (%) = 165 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 165 (15) [ $M^+$ ], 123 (100), 106 (89), 91 (14), 43 (73).

$C_9H_{11}NO_2$  (165.04) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48  
Gef. C 65.17 H 6.64 N 8.42

**N-(4-Methylphenyl)pivalohydroxamsäure (24b):** Ausb. 3.64 g (88%), Schmp.  $117^\circ\text{C}$ . — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3170  $\text{cm}^{-1}$ , 2960, 1600, 1510, 1400, 1365, 1080, 840. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 7.20 (s, 4H), 9.04 (s, 1H). — MS (FD):  $m/z$  (%) = 207 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 207 (4.23) [ $M^+$ ], 123 (21.12), 106 (19.00), 57 (100).

$C_{12}H_{17}NO_2$  (207.06) Ber. C 69.54 H 8.26 N 6.76  
Gef. C 69.59 H 8.20 N 6.72

**N-(4-Methoxyphenyl)acetohydroxamsäure (25a):** Ausb. 1.81 g (50%) farbloses Öl. — IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3200  $\text{cm}^{-1}$ , 3000, 2930, 1640, 1600, 1520, 1450, 1260, 840. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.19 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 10.57 (s, 1H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.90, 55.10, 113.40, 122.70, 134.80, 158.00, 169.80. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 181 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 181 (25.42) [ $M^+$ ], 139 (63.91), 122 (100), 43 (66.77).

$C_9H_{11}NO_3$  Ber. 181.0739 Gef. 181.0741 (MS)

**N-(4-Methoxyphenyl)pivalohydroxamsäure (25b):** Ausb. 2.00 g (45%), Schmp.  $97-98^\circ\text{C}$ . — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3190  $\text{cm}^{-1}$ , 3020, 2990, 2880, 1620, 1600, 1520, 1260, 1080, 1040, 850. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.11 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 9.40 (s, 1H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.70, 38.79, 55.70, 114.40, 130.44, 132.60, 160.50, 174.86. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 223 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 223 (10.72) [ $M^+$ ], 122 (23.46), 85 (26.75), 57 (100).

$C_{12}H_{17}NO_3$  (223.09) Ber. C 64.59 H 7.61 N 6.27  
Gef. C 64.35 H 7.85 N 6.27

**Allgemeine Vorschrift zu den Modellreaktionen mit N-Methylanilin (21)**

a) **Mit Triethylamin als Umlagerungsbasis:** 1.00 mmol der umzulagernden  $\alpha$ -Amino-N-arylhydroxamsäure **15, 18** wurde in N-Methylanilin (**21**) (2.00 ml, 18.5 mmol) gelöst und mit Triethylamin (2.00 ml, 27.17 mmol) versetzt. Dieses Gemisch erhitzte man 10–20 h unter Rückfluß, wobei das Abreagieren der Hydroxam-

säure **15, 18** mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt wurde [Fließmittel: Diethylether/Petrolether (1:1)]. Nachdem das Edukt abreagiert war, wurde das überschüssige Triethylamin i. Wasserstrahlpumpenvak. entfernt. Das überschüssige N-Methylanilin (**21**) destillierte man mit Hilfe einer Kugelrohrdestillationsapparatur i. Wasserstrahlpumpenvak. bei ca.  $90-100^\circ\text{C}$  ab. Der zurückbleibende braune, zähflüssige Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und durch eine kurze Kieselgel-Chromatographie-Säule (Fließmittel: Diethylether) „filtriert“. Es blieb in allen Fällungen ein brauner, teeriger Rückstand auf dem Kieselgel zurück, der nicht weiter untersucht wurde. Das etherische Eluat wurde zur Trockene eingengt und durch Cyclochromatographie (Chromatotron, Modell 7924T, Harrison, Research, USA; Silicagel 60 PF 256) getrennt. Als Fließmittel wurde ein nicht kontinuierlicher Gradient aus Petrolether und Diethylether verwendet.

b) **Mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Umlagerungsbasis:** 1.00 mmol der umzulagernden  $\alpha$ -Amino-N-arylhydroxamsäure **15, 18** wurde in N-Methylanilin (**21**) (2.00 ml, 18.5 mmol) und Triethylamin (2.00 ml, 27.1 mmol) gelöst. Zu dieser Lösung gab man DBU (0.30 ml, 2.00 mmol) und rührte dieses Gemisch 12–14 h bei Raumtemp. Die Umfarbung erfolgte wie unter a) beschrieben. **22a** und **22b:** Charakterisierung siehe Lit.<sup>17)</sup>

**N-Methyl-N'-(4-methylphenyl)-N-phenylhydrazin (22c):** Ausb. 50.8 mg (24%) gelbes Öl. — IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3310  $\text{cm}^{-1}$ , 3020, 2920, 2860, 1600, 1510, 1450, 810, 745, 690. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.19 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.31 (t, 2H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.64, 39.77, 112.82, 112.96, 118.85, 129.24, 129.57, 130.02, 145.25, 151.12. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 212 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 212 (62) [ $M^+$ ], 197 (11), 106 (100), 77 (43).

$C_{14}H_{16}N_2$  (212.13) Ber. C 79.21 H 7.60 N 13.19  
Gef. C 79.35 H 7.70 N 13.43

**4-Methyl-2-(N-methylanilino)anilin (23c):** Ausb. 16.9 mg (8%) gelbbraunes Öl. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3449  $\text{cm}^{-1}$ , 3362, 3088, 3022, 2920, 2863, 2810, 1621, 1596, 1510, 1497, 1474, 1451, 814, 751, 693. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.21 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.20 (dd, 2H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.54, 38.93, 113.48, 116.29, 117.73, 128.07, 128.53, 129.19, 129.45, 134.82, 140.57, 149.09. — MS (EI):  $m/z$  (%) = 212 (100) [ $M^+$ ], 197 (18.95), 196 (27.55).

$C_{14}H_{16}N_2$  Ber. 212.1299 Gef. 212.1306 (MS)

**N-(4-Methoxyphenyl)-N'-methyl-N-phenylhydrazin (22d):** Ausb. 54.7 mg (24%) orangegelbes Öl. — IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3431  $\text{cm}^{-1}$ , 3368, 3053, 3002, 2935, 2909, 2835, 1602, 1508, 1465, 1251, 1036, 909, 839, 734, 694. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.12 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.75 (m<sub>c</sub>, 3H), 6.97 (d, 2H), 7.20 (m<sub>c</sub>, 2H), 7.21 (d, 2H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.67, 55.66, 112.97, 114.07, 114.98, 118.81, 129.20, 141.37, 151.19, 153.00. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 232 (100) [ $M^+$ ].

$C_{14}H_{16}N_2O$  (228.12) Ber. C 72.41 H 8.62 N 12.07  
Gef. C 72.27 H 8.50 N 12.01

**4-Methoxy-2-(N-methylanilino)anilin (23d):** Ausb. 70.7 mg (31%) braunes Öl. — IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3439  $\text{cm}^{-1}$ , 3355, 3060, 2995, 2947, 2905, 2812, 1596, 1499, 1451, 1344, 1275, 1212, 1037, 812, 752, 694. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.23 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.69 (m<sub>c</sub>, 3H), 6.77 (m<sub>c</sub>, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.23 (dd, 2H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 38.67, 55.75, 113.22, 113.46, 113.66, 117.14, 117.79, 129.11, 135.02, 137.39, 148.68, 153.30. — MS (FD):  $m/z$  (%) = 228 (100) [ $M^+$ ]; MS (EI):  $m/z$  (%) = 228 (100) [ $M^+$ ], 213 (25.52), 212 (14.63), 106 (8.82).

$C_{14}H_{16}N_2O$  Ber. 228.1262 Gef. 228.1272 (MS)

## CAS-Registry-Nummern

10a: 56-40-6 / 10b: 54-41-7 / 10c: 72-18-4 / 10d: 63-91-2 / 10e: 61-90-5 / 10f: 73-32-5 / 11a: 4702-13-0 / 11b: 4192-28-3 / 11c: 6306-54-3 / 11d: 5123-55-7 / 11e: 2419-38-7 / 11f: 29588-88-3 / 12a: 6780-38-7 / 12b: 4306-25-6 / 12c: 5511-73-9 / 12d: 32150-91-7 / 12e: 3183-10-6 / 12f: 126926-31-6 / 14a: 126901-02-8 / 14b: 126901-03-9 / 14c: 126901-04-0 / 14d: 126901-05-1 / 14e: 126901-06-2 / 14f: 126901-07-3 / 15a: 126901-08-4 / 15b: 126901-09-5 / 15c: 126875-70-5 / 15d: 126875-71-6 / 15e: 126901-10-8 / 15f: 126901-11-9 / 16a: 598-21-0 / 16b: 563-76-8 / 17a $\alpha$ : 126901-12-0 / 17a $\beta$ : 126901-13-1 / 17b $\alpha$ : 126901-14-2 / 17b $\beta$ : 126901-15-3 / 17c $\alpha$ : 126901-16-4 / 17c $\beta$ : 126901-17-5 / 17d $\alpha$ : 126926-32-7 / 17a $\beta$ : 126901-18-6 / 18a $\alpha$ : 126875-72-7 / 18a $\beta$ : 126901-19-7 / 18b $\alpha$ : 126875-74-9 / 18b $\beta$ : 126901-20-0 / 18c $\alpha$ : 126875-76-1 / 18c $\beta$ : 126901-21-1 / 18d $\alpha$ : 126875-78-3 / 18d $\beta$ : 126901-22-2 / 21: 100-61-8 / 22a: 124784-03-8 / 22b: 37682-91-0 / 22c: 124784-04-9 / 22d: 126901-23-3 / 23c: 126901-24-4 / 23d: 126901-25-5 / 24a: 27451-21-4 / 24b: 111750-21-1 / 25a: 66682-84-6 / 25b: 126901-26-6 / Benzylamin: 100-46-9 / Pivaloylchlorid: 3282-30-2 / Phthal säureanhydrid: 85-44-9 / (4-Chlorphenyl)hydroxylamin: 823-86-9 / Phenylhydroxylamin: 100-65-2 / (4-Methylphenyl)hydroxylamin: 623-10-9 / (4-Methoxyphenyl)hydroxylamin: 4546-20-7

- <sup>1)</sup> F. F. Kadlubar, F. A. Beland, *EHP, Environ. Health Perspect.* **49** (1983) 1; E. C. Miller, *Cancer Res.* **38** (1978) 1479; S. S. Thorgeirsson, E. K. Weisburger, C. M. King, J. D. Scribner, *Natl. Cancer Inst. Monograph 58: Carcinogenic and Mutagenic N-Substituted Aryl-Compounds*, US Government Printing Office, Washington DC 1981, E. Kriek, *Biochim. Biophys. Acta* **355** (1974) 177.
- <sup>2)</sup> J. C. Cramer, J. A. Miller, E. C. Miller, *J. Biol. Chem.* **235** (1960) 885; J. A. Miller, E. C. Miller, *EHP, Environ. Health Perspect.* **49** (1983) 3; J. W. Gorrod, L. A. Damani in *Biological Oxidation of Nitrogen in Organic Molecules*, VCH Verlagsgesellschaft/Ellis Horwood, Weinheim/Chichester 1985; S. S. Thorgeirsson in *Biochemical Basis of Chemical Carcinogenesis*, (H. Grein, R. Jung, M. Kramer, H. Marquardt, F. Oesch, Hrsg.), S. 47–56, Raven Press, New York 1984; F. P. Guengerich, *Cancer Res.* **48** (1988) 2946; S. Mita, K. Ishui, Y. Yamazoe, T. Kamataki, R. Kato, T. Sugimura, *Cancer Res.* **41** (1981) 3610; Y. Yamazoe, T. Kamataki, R. Kato, *Cancer Res.* **41** (1981) 4518.
- <sup>3)</sup> PAPS: 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat: R. D. Sekura, E. S. Lyon, C. J. Marcus, J. L. Wang in *Enzymatic Basis of Detoxification* (W. B. Jacobs, Hrsg.), Bd. 2, S. 199, Academic Press, New York 1980; C. C. Lai, J. A. Miller, E. C. Miller, A. Liem, *Carcinogenesis* **6** (1985) 1037; J. H. N. Meerman, A. B. D. van Doorn, J. J. Mulder, *Cancer Res.* **40** (1980) 3772. — <sup>3b)</sup> UDP-Gl: Glucuronyl-uridin-diphosphat: F. F. Kadlubar, L. E. Unruh, T. J. Flammang, D. Sparks, R. K. Mitchum, G. J. Mulder, *Chem. Biol. Interact.* **33** (1981) 129; E. Kriek, J. G. Westra, M. Welling in *Biological Oxidation of Nitrogen in Organic Molecules* (J. W. Gorrod, L. A. Damani, Hrsg.), S. 376, VCH Verlagsgesellschaft/Ellis Horwood, Weinheim/Chichester 1985. — <sup>3c)</sup> S-AcCoA: S-Acetyl-Coenzym A: T. J. Flammang, F. F. Kadlubar, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **25** (1984) 474; Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 7636; R. Kato, A. Sairo, A. Shinohara, Y. Yamazoe, T. Kamataki, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **25** (1984) 475; K. Saito, Y. Yamazoe, T. Kamataki, R. Kato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **116** (1983) 141. — <sup>3d)</sup> C. M. King, W. T. Allaben in *Enzymatic Basis of Detoxification* (W. B. Jacobs, Hrsg.), Bd. 2, S. 187, Academic Press, New York 1980; F. A. Beland, W. T. Allaben, F. E. Evans, *Cancer Res.* **40** (1980) 834; W. T. Allaben, C. M. King, *J. Biol. Chem.* **259** (1984) 12128; W. Lenk, *Lecture at the 2nd European Meeting of the International Soc. for the Study of Xenobiotics (ISSX)*, Frankfurt/Main, 29. März – 3. April 1987; D. W. Hein, *Biochim. Biophys. Acta* **948** (1988) 37.
- <sup>4)</sup> E. Kriek, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **20** (1965) 793; F. A. Beland, D. T. Beranek, K. L. Dooley, R. H. Heflich, F. F. Kadlubar, *EHP, Environ. Health Perspect.* **49** (1983) 125.
- <sup>5)</sup> M. Tada, M. Tada, *J. Jpn. Cancer Soc. (Gann)* **65** (1974) 281; M. Tada, M. Tada, *Nature* **255** (1975) 510.
- <sup>6)</sup> Y. Yamazoe, M. Tada, T. Kamataki, R. Kato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **102** (1981) 432; Y. Yamazoe, M. Shimada, T. Kamataki, R. Kato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **107** (1982) 165; S. Mita, Y. Yamazoe, T. Kamataki, R. Kato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **105** (1982) 1396; Y. Yamazoe, M. Shimada, A. Shinohara, K. Saito, T. Kamataki, R. Kato, *Cancer Res.* **45** (1985) 2495.
- <sup>7)</sup> Y. Hashimoto, M. Degawa, H. K. Watanabe, M. Tada, *J. Jpn. Cancer Soc. (Gann)* **72** (1981) 937.
- <sup>8)</sup> G. Boche, F. Bosold, S. Schröder, *Angew. Chem.* **100** (1988) 965; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 973; siehe dazu auch: C. Meier, G. Boche, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1693.
- <sup>9)</sup> Die pK<sub>a</sub>-Werte von Triethylamin und DBU in Acetonitril wurden bestimmt von: J. F. Coetzee, G. R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 5005; R. Schwesinger, *Angew. Chem.* **89** (1987) 1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1164.
- <sup>10)</sup> Die Hammett-Werte  $\sigma_p$  der Cl-, H- und CH<sub>3</sub>-Substituenten stammen aus der Publikation: O. Exner, in *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances* (N. B. Chapman, J. Shorter, Hrsg.), S. 439–540, Plenum, New York 1978. Der  $\sigma_p$ -Wert des CH<sub>3</sub>O-Substituenten stammt aus: T. Matsui, H. C. Ko, L. G. Hepler, *Can. J. Chem.* **52** (1974) 2906.
- <sup>11)</sup> M. Famulok, F. Bosold, G. Boche, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 321.
- <sup>12)</sup> Kinetische Untersuchungen der Reaktionen von 4-Chlor-N-pivaloyloxyanilin, N-Pivaloyloxyanilin und 4-Methyl-N-pivaloyloxyanilin bzw. N-(4-Cyanphenyl)-O-(diphenylphosphinoyl)hydroxylamin mit den Modellnucleophilen N,N-Dimethylanilin bzw. N-Methylanilin (21) deuten auf einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus: M. Novak, K. A. Martin, J. L. Heinrich, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 5430 und R. Ulbrich, M. Famulok, G. Boche, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1689.
- <sup>13)</sup> Es sei hier erwähnt, daß 4-CH<sub>3</sub>O-substituierte monocyclische Arylhydroxamsäureester des Typs 6 mit Modellnucleophilen wie Indol, Pyrrol und Kresol ebenfalls zu Addukten führten: T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **23** (1978) 1983.
- <sup>14)</sup> <sup>14a)</sup> L. Reese, *Liebigs. Ann. Chem.* **242** (1887) 1. — <sup>14b)</sup> J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 2470.
- <sup>15)</sup> J. C. Sheehan, V. S. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1959) 1856.
- <sup>16)</sup> Die Darstellung der Hydroxylamine erfolgte nach: <sup>16a)</sup> C. P. Brink, A. Crumbliss, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 1171 (4-Cl- und 4-CH<sub>3</sub>-substituierte Hydroxylamine). — <sup>16b)</sup> O. Kamm, C. S. Marvel in *Org. Synth.*, Coll. Vol. 1, S. 445, J. Wiley & Son, New York 1941 (Phenylhydroxylamin). — <sup>16c)</sup> A. Rising, *Chem. Ber.* **37** (1904) 43 [(Methoxyphenyl)hydroxylamin].
- <sup>17)</sup> M. Famulok, F. Bosold, H. George, A. Heimbel, C. Meier, S. Schröder, G. Boche, Publikation in Vorbereitung.

[37/90]