

Ergiebige Synthese N-substituierter Arylgyoxylohydroxamsäuren

Efficient Synthesis of N-substituted Arylgyoxylohydroxamic Acids

Annette Burchardt und Detlef Geffken*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 13. Januar 1988

Kürzlich beschrieben wir ein einfaches und ergiebiges Herstellungsverfahren für N-substituierte Hydroxyoxamsäure-ester (Typ **4**, $R^1 = OC_2H_5$)¹⁾, deren Umsetzung mit Metallorganylanen C-2-symmetrisch substituierte Glykoloxyhydroxamsäuren ergibt²⁾. Im Zuge unserer Untersuchungen an 2-Oxocarbonsäuren erarbeiteten wir nun eine allgemeine Synthese für N-substituierte Arylgyoxylohydroxamsäuren **4**, die einerseits als Edukte für C-2-unsymmetrisch substituierte Glykoloxyhydroxamsäuren (Reaktion mit Metallorganylanen) sowie für kernsubstituierte Mandeloxyhydroxamsäuren (NaBH₄-Reduktion) interessieren, andererseits aber auch ein vielfältiges biologisches Wirkungsspektrum erwarten lassen³⁻⁵⁾. Eine rationelle Gewinnung der angestrebten Verbindungen **4** bedingt sowohl die vorübergehende Blockade des Hydroxylamin-Sauerstoffs zur Vermeidung der konkurrierenden O-Acylierung und einer möglichen Nitronbildung an der Ketogruppe als auch eine hohe Aktivierung der Carboxylfunktion der betreffenden Arylgyoxylsäuren **1A**.

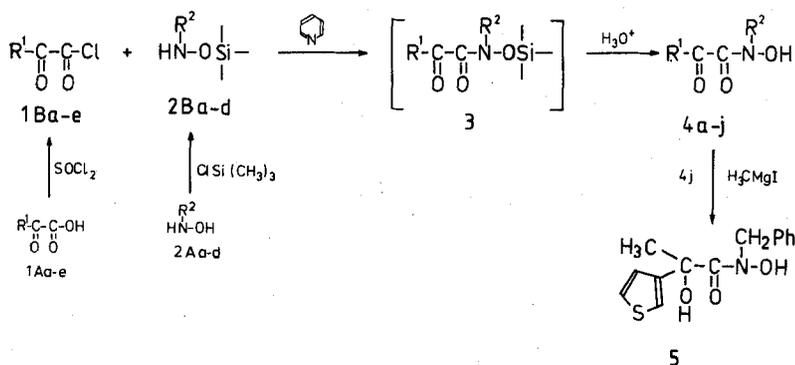
Für die Erfüllung der erstgenannten Bedingung erschien uns die Einführung der Trimethylsilylgruppe in **2A** unter Ausbildung von **2B** analog jüngeren Untersuchungen von *Nakoneczna* und *Chimiak* geeignet⁶⁾, während wir für die Aktivierung von **1A** entweder den Einsatz von *Steglich's* Reagenz⁷⁾ oder die Verwendung der Säurechloride **1B** erwo-

gen, denen letztlich nach enttäuschenden orientierenden Versuchen⁸⁾ mit *Steglich's* Reagenz der Vorzug gegeben wurde.

Überführte man zunächst die Hydroxylamine **2Aa-d** mit Chlortrimethylsilan in Pyridin/Dichlormethan in die nicht isolierten Derivate **2Ba-d** und versetzte alsdann die Mischung mit einer frisch bereiteten Lösung der Glyoxylsäurechloride **1Ba-e**, so fielen nach hydrolytischer Aufarbeitung die Zielverbindungen **4a-j** in Gesamtausbeuten von 46-84 % (ber. auf **1A**) an, wobei nicht nur die glatte Reaktion der 4-Nitrophenylglyoxylsäure **1Ad** hervorzuheben ist, sondern auch die Tatsache, daß entgegen Literaturangaben¹⁰⁾ **1Ad** in befriedigender Ausbeute von 56 % durch Selenoxid-Oxidation von 4-Nitroacetophenon erschlossen werden konnte.

Die durchweg kristallinen Hydroxamsäuren **4a-j** sind beständige Verbindungen, die in Ethanol mit FeCl₃ eine rot-violette Färbung zeigen und deren Konstitution zweifelsfrei durch Elementaranalysen, IR- und ¹H-NMR-Spektren gesichert wird.

Die exemplarisch an **4j** vorgenommene Reaktion mit Methylmagnesiumiodid erbrachte erwartungsgemäß die 2-Hydroxycarbohydroxamsäure **5** in 69 % Ausbeute. Über die Umwandlung der übrigen 2-Oxo-carbohydroxamsäuren **4** mit Metallorganylanen oder Natriumborhydrid wird zu späterer Zeit berichtet werden.



2A, B	R ²	4	R ¹	R ²	1A, B
a	CH ₃	a	C ₆ H ₅	CH ₃	a
b	c-C ₆ H ₁₁	b	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	
c	CH ₂ C ₆ H ₅	c	C ₆ H ₅	CH(C ₆ H ₅) ₂	
d	CH(C ₆ H ₅) ₂	d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	b
		e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	
		f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	
		g	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	c
		h	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	
		i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	d
		j	3-Thienyl	CH ₂ C ₆ H ₅	e

Für großzügige Chemikalienspenden danken die Verfasser der Firma Bayer AG, Leverkusen.

Experimenteller Teil

1) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Arylglyoxylohydroxamsäuren 4a-j

25 mmol des betreffenden Hydroxylamins **2A** werden in 30 ml absol. Pyridin und 50 ml absol. Dichlormethan gelöst, die Mischung wird auf -10°C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 32 ml Chlortrimethylsilan versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 15 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend bei -10°C mit einer frisch bereiteten Lösung des Arylglyoxylsäurechlorids **1B** (aus 25 mmol **1A** und 6.0 g SOCl_2 in 75 ml absol. Benzol durch 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß) in 30 ml absol. Dichlormethan versetzt. Man läßt über Nacht stehen, dampft i. Vak. ein, rührt bei Zimmer-temp. 30 min mit 30 ml 6N-HCl, sättigt mit NaCl und extrahiert erschöpfend (bis zum Ausbleiben der FeCl_3 -Reaktion in der wäßrigen Phase) mit Ether. Die vereinigten org. Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, i. Vac. eingedampft und die Rückstände durch Umkristallisation gereinigt.

N-Methyl-phenylglyoxylohydroxamsäure (4a)

Ausb. 55 %. – Schmp. 94°C (Benzol/PE). – IR (KBr): 1670 und 1600 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.33 (s, NCH_3), 7.53–8.07 (m, 5 arom. H). – $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ (179.2) Ber. C 60.3 H 5.06 N 7.8 Gef. C 60.5 H 5.12 N 7.7.

N-Benzyl-phenylglyoxylohydroxamsäure (4b)

Ausb. 63 %. – Schmp. 91°C . (Benzol). – IR (KBr): 1670 und 1640 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 4.90 (s, NCH_2), 7.43–8.00 (m, 10 arom. H). – $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (255.3) Ber. C 70.6 H 5.13 N 5.5 Gef. C 70.6 H 5.17 N 5.5.

N-(Diphenylmethyl)-phenylglyoxylohydroxamsäure (4c)

Ausb. 84 %. – Schmp. 147°C (Benzol/PE). – IR (KBr): 1680 und 1620 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.80 (s, NCH), 7.30–7.80 (m, 15 arom. H). – $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (331.4) Ber. C 76.1 H 5.17 N 4.2 Gef. C 76.1 H 5.16 N 4.1.

4-Methoxy-*N*-methyl-phenylglyoxylohydroxamsäure (4d)

Ausb. 47 %. – Schmp. 112°C (Benzol/PE). – IR (KBr): 1660 und 1615 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 2.93 (s, NCH_3), 3.90 (s, OCH_3), 7.03–7.20 (m, 2 arom. H), 7.73–7.90 (m, 2 arom. H). – $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.2) Ber. C 57.4 H 5.30 N 6.7 Gef. C 57.4 H 5.30 N 6.6.

N-Cyclohexyl-4-methoxy-phenylglyoxylohydroxamsäure (4e)

Ausb. 46 %. – Schmp. 118°C (Ether/PE). – IR (KBr): 1670 und 1620 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.00–1.95 (m, CH_2 , 10 H), 3.45–4.40 (m, NCH), 3.87 (s, OCH_3), 6.95–7.10 (m, 2 arom. H), 7.90–7.98 (m, 2 arom. H). – $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277.3) Ber. C 65.0 H 6.91 N 5.1 Gef. C 64.9 H 7.10 N 4.9.

N-Benzyl-4-methoxy-phenylglyoxylohydroxamsäure (4f)

Ausb. 66 %. – Schmp. 144°C (Ether). – IR (KBr): 1660 und 1610 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 3.87 (s, OCH_3), 4.83 (s, NCH_2), 7.00–7.87 (m, 9 arom. H). – $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (285.3) Ber. C 67.4 H 5.30 N 4.9 Gef. C 67.4 H 5.26 N 4.9.

4-Chlor-*N*-methyl-phenylglyoxylohydroxamsäure (4g)

Ausb. 77 %. – Schmp. 102°C (Benzol/PE). – IR (KBr): 1680 und 1630 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.33 (s, NCH_3), 7.60–7.96 (m, 4 arom. H). – $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (213.6) Ber. C 50.6 H 3.77 N 6.6 Gef. C 50.7 H 3.80 N 6.6.

N-Benzyl-4-chlor-phenylglyoxylohydroxamsäure (4h)

Ausb. 66 %. – Schmp. 135° (Ether/PE). – IR (KBr): 1680 und 1625 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 4.87 (s, NCH_2), 7.40–8.07 (m, 9 arom. H). – $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (289.7) Ber. C 62.2 H 4.17 N 4.8 Gef. C 62.2 H 4.14 N 4.9.

N-Benzyl-4-nitro-phenylglyoxylohydroxamsäure (4i)

Ausb. 57 %. – Schmp. 162°C (Benzol). – IR (KBr): 1685 und 1620 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 4.96 (s, NCH_2), 7.46 (s, 5 arom. H), 8.00–8.50 (m, 4 arom. H). $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (300.3) Ber. C 60.0 H 4.03 N 9.3 Gef. C 59.8 H 3.96 N 9.2.

N-Benzyl-(3-thienyl)glyoxylohydroxamsäure (4j)

Ausb. 66 %. – Schmp. 101°C (Benzol/PE). – IR (KBr): 1660 und 1630 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.87 (s, NCH_2), 7.37–8.33 (m, 8 arom. H). – $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (261.3) Ber. C 59.8 H 4.24 N 5.4 Gef. C 59.9 H 4.24 N 5.2.

2) *N*-Benzyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)propiohydroxamsäure (5)

15 mmol **4j** werden in 50 ml absol. Ether gelöst und unter Rühren tropfenweise mit Methylmagnesiumiodid (aus 2.0 g Mg und 10.65 g Iodmethan) versetzt. Nach 2stdg. Erwärmen wird unter Eiskühlung mit verd. HCl zersetzt, mit NaCl gesättigt und 5× mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. verdampft. Ausb. 69 %. – Schmp. 128°C (Ether/PE). – IR (KBr): 1630 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.80 (s, CH_3), 4.80 (s, NCH_2), 6.96–7.26 (m, 8 arom. H). – $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (277.3) Ber. C 60.6 H 5.45 N 5.1 Gef. C 60.7 H 5.57 N 5.0.

Literatur

- 1 D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 383 (1987).
- 2 D. Geffken und T. Lauterbach, Chem. Ztg. 109, 190 (1985).
- 3 W. C. Randall, K. B. Streeter, E. L. Cresson, H. Schwam, S. R. Michelson, P. S. Anderson und E. Cragoe, Jr., J. Med. Chem. 22, 608 (1979).
- 4 J. M. Domagala und T. H. Haskell, J. Org. Chem. 46, 134 (1981).
- 5 K. Shozo und T. Suyama, Jpn. Pat. 60 136, 578; 20. Juli 1985; C. A. 104, 68 748 (1985).
- 6 L. Nakonieczna und A. Chimiak, Synthesis 1987, 418.
- 7 Steglichs Reagenz = 4,6-Diphenylthieno-[3,4-d]1,3-dioxol-2-on-5,5-dioxid; O. Hollitzer, A. Seewald und W. Steglich, Angew. Chem. 88, 480 (1976).
- 8 Analog einer Vorschrift für *N*-Alkoxyarylglyoxylsäureamide⁹⁾.
- 9 D. Geffken, G. Groll und R. Gleixner, Chem. Ztg. 111, 245 (1987).
- 10 G. Oehme, G. Fischer und A. Schellenberger, Chem. Ber. 100, 425 (1967); Abänderung der dort für 4-Nitrophenylglyoxylsäure gegebenen Vorschrift: Reaktionstemp. $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$.

[KPh 458]