

S. M. A. D. Zayed und A. M. Fahmy

Aminomethylierung und Reduktion der Aryloxyacet- und (Arylamino)acethydroxamsäuren

Aus dem National Research Centre, Cairo, U. A. R.

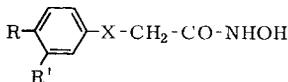
(Eingegangen am 20. Januar 1970)

Darstellung und Eigenschaften der durch Kondensation einiger Aryloxyacet- und (Arylamino)acethydroxamsäuren mit Formaldehyd und sek. Aminen erhältlichen Aminomethylverbindungen werden beschrieben. Weiter wird über die Reduktion der Hydroxamsäuren mit Raney-Nickel und Wasserstoff sowie mit LiAlH_4 berichtet.

Aminomethylation and Reduction of Arylhydroxyaceto- and (Arylamino)-aceto-hydroxamic Acids

Synthesis and properties of aminomethyl compounds obtained by condensation of some arylhydroxyaceto- and (arylamino)aceto-hydroxamic acids with formaldehyde and secondary amines are described. Furthermore a report is given about the reduction of hydroxamic acids with Raney-nickel and hydrogen, and with LiAlH_4 .

Über die fungizide Wirkung verschiedener substituierter Phenoxyacet-¹⁻³) und (Phenylamino)acethydroxamsäuren⁴) haben *Eckstein* und Mitarb. berichtet. Die Frage zu klären, ob es gelingt, durch Aminomethylierung dieser Hydroxamsäuren in Wasser lösliche Verbindungen von biologischer Wirksamkeit zu erhalten, war das Ziel dieser Arbeit. Untersucht wurde die Aminomethylierung der Hydroxamsäuren Ia-e sowie die katalytische Reduktion von Ib und Ic.



Ia, X = O; R = R' = H

b, X = O; R = Cl; R' = H

c, X = NH; R = Cl; R' = H

d, X = NH; R = H; R' = Cl

e, X = NH; R = C_2H_5 ; R' = H

Die Aminoalkylierung von Acet-, Benz- und Benzsulphhydroxamsäuren wurde von *Hellmann* und *Teichmann*⁵) untersucht, wobei Acet- und Benzhydroxamsäure nur definierte stabile Mannich-Basen mit Piperazin ergaben.

¹) *Z. Eckstein* und *T. Urbanski*, Bull. Acad. polon. Sci. Cl. III 4, 627 (1956).

²) *Z. Eckstein* und *E. Czerwinska*, Przemysl. Chem. 38, 213 (1959); C. A. 54, 11362 (1960).

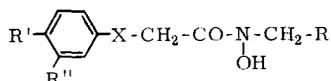
³) *Z. Eckstein* und *R. Kowalik*, Przemysl. Chem. 39, 756 (1960); C. A. 55, 15807 (1961).

⁴) *Z. Eckstein* und *M. Sak*, Bull. Acad. polon. Sci., Ser. Sci. chim. 14, 745 (1966); C. A. 66, 65821 (1967).

⁵) *H. Hellmann* und *K. Teichmann*, Chem. Ber. 89, 1134 (1956).

Wie wir fanden, lassen sich Aryloxyacet- (Ia-b) und (Arylamino)-acethydroxamsäuren (Ic-e) mit 37proz. Formaldehyd-Lösung und sek. Aminen leicht aminomethylieren, wenn man die drei Komponenten ohne Lösungsmittel in molekularem Verhältnis zusammengibt. Die Säuren werden am Stickstoff der NHOH-Gruppe aminomethyliert. Außer einigen öligen Derivaten, die als Pikrate isoliert wurden, sind die Mannich-Basen stabile gut kristallisierende Substanzen. Sie geben mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine tiefviolette Färbung und sind in kaltem wäßrigem Alkali leicht löslich. Durch Kochen mit wäßrigem Alkali wird die Aminomethylgruppe gespalten und die entsprechende Hydroxamsäure, nach Ansäuern, wieder gewonnen. Verbindungen IIh-q geben mit verd. Salzsäure die in Wasser schwer löslichen Hydrochloride. Die Aminomethylderivate IIa-g werden mit kochender Salzsäure zu den ursprünglichen Phenoxyessigsäuren gespalten.

Die hergestellten Aminomethylderivate zeigten schwache fungistatische Eigenschaften gegen die phytopathogenen Pilze *Rhizoctonia Solani* und *Fusarium sp.**.



IIa, X = O; R' = R'' = H; R = N(CH₃)₂

j, X = NH; R' = Cl; R'' = H; R = 

b, X = O; R' = R'' = H; R = 

k, X = NH; R' = Cl; R'' = H; R = 

c, X = O; R' = R'' = H; R = 

l, X = NH; R' = H; R'' = Cl; R = N(C₂H₅)₂

d, X = O; R' = Cl; R'' = H; R = N(CH₃)₂

m, X = NH; R' = H; R'' = Cl; R = 

e, X = O; R' = Cl; R'' = H; R = N(C₂H₅)₂

n, X = NH; R' = H; R'' = Cl; R = 

f, X = O; R' = Cl; R'' = H; R = 

o, X = NH; R' = CH₃; R'' = H; R = N(C₂H₅)₂

g, X = O; R' = Cl; R'' = H; R = 

p, X = NH; R' = CH₃; R'' = H; R = 

h, X = NH; R' = Cl; R'' = H; R = N(CH₃)₂

q, X = NH; R' = CH₃; R'' = H; R = 

i, X = NH; R' = Cl; R'' = H; R = N(C₂H₅)₂

q, X = NH; R' = CH₃; R'' = H; R = 

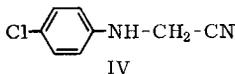
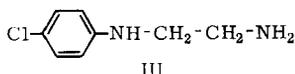
Das NMR-Spektrum von IIg stellt im Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur. Die 4 aromatischen Protonen zeigen Dubletts bei $\tau = 2,78$ und $\tau = 3,14$. Die Signale für die Methylen-Protonen liegen bei $\tau = 5,12$, $\tau = 5,6$.

Im festen Zustand zeigen die IR-Spektren der Mannich-Basen eine Bande für eine durch Wasserstoffbrücken assoziierte OH-Gruppe um 3050 cm^{-1} . Derivate der

*) Die biologischen Ergebnisse werden gesondert veröffentlicht.

{Arylamino}acetylhydroxamsäuren zeigen eine freie NH-Absorption in der Gegend vom 3350 cm^{-1} . Ferner zeigen die Spektren der Basen eine Amid-Bande (I) im Bereich vom $1670\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$, und eine starke Bande um $900 \pm 10\text{ cm}^{-1}$, die auf N-O-Valenzschwingung zurückzuführen ist. In den Hydroxamsäuren Ia-e liegt (N-O)-Absorption bei $930 \pm 35\text{ cm}^{-1}$.

Die katalytische Reduktion von Ic mit LiAlH_4 wurde in Tetrahydrofuran bei niedrigerer Temperatur durchgeführt. Man erhielt eine geringere Ausbeute von N-(4-Chlorphenyl)-äthylendiamin (III), das in Form seines Pikrats isoliert wurde. Daneben ließen sich 4-Chloranilin und N-Methyl-4-chloranilin nachweisen. Das Amin III erhielt man in guter Ausbeute, neben 4-Chloranilin und N-Methyl-4-chloranilin, durch die Reduktion von (4-Chlorphenylamino)acetonitril (IV)⁶⁾ mit LiAlH_4 . Die Reduktionsprodukte lassen sich durch DC auf Kieselgel-G-Schichten*) identifizieren. Unter den selben Bedingungen erwies sich 4-Chlorphenoxyacetylhydroxamsäure als beständig gegen LiAlH_4 .



Unterwirft man die Säure Ic der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel und Wasserstoff, so entsteht das entsprechende Carbonsäureamid, das sich auch durch Oxidation von VI mit Wasserstoffperoxid in schwach alkalischer Lösung darstellen läßt. In analoger Weise entstehen Carbonsäureamide bei der Reduktion von den anderen untersuchten Hydroxamsäuren.

Wir haben Herrn Dr. J. Sonnenbichler, Max-Planck-Institut für Biochemie, München, für die Durchführung und wertvolle Diskussionen der NMR-Spektren zu danken.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmp. sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden in Nujol mit U. R. 10 Zeiss Jena aufgenommen; die NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät 100 MC in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Aminomethylierung der Hydroxamsäuren. Allgemeine Methode

Ein Gemisch von 0,01 Mol Hydroxamsäure und 0,8 g (0,01 Mol) 37proz. Formaldehydlösung wird bei Raumtemperatur mit der ber. Menge des sek.amins versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich stark und kühlt nach einigen Min. wieder ab. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 30 Min. geschüttelt. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wird seinen Eigenschaften entsprechend durch Kristallisation oder Überführung in das Pikrat aufgearbeitet. Die Eigenschaften und analyt. Daten sind in Tab. 1 wiedergegeben.

*) Die Herstellung erfolgte mit Kieselgel G „Merck“ und der Desaga-Grundausrüstung zur DC Nr. 600.

6) H. U. Daeniker und J. Druey, Helv. chim. Acta 45, 2427 (1962).

Tabelle 1
Analyse der Aminomethylderivate II

Verbindung (analysiert als)	Schmp. ° (umkrist. aus)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen (oben Ber., darunter Gef.)		
			C	H	N
IIa (Pikrat)	159—160,5 (Äthanol)	$C_{17}H_{19}N_5O_{10}$ (453,4)	45,03 45,32	4,22 4,28	15,45 15,23
IIb (Base)	105 (Petroläther)	$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,3)	63,62 63,83	7,63 7,70	10,60 10,43
IIc (Base)	127 (Benzol)	$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266,0)	58,63 58,89	6,81 6,73	10,52 10,40
II d (Base)	120—121 (Benzol)	$C_{11}H_{15}ClN_2O_3$ (258,7)	51,07 50,97	5,84 5,92	10,83 11,05
II d (Pikrat)	167—168 (Äthanol)	$C_{17}H_{19}ClN_5O_{10}$ (487,8)	— —	— —	14,36 14,13
II e (Base)	96 (Benzol-Petroläther)	$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (286,8)	54,45 54,84	6,68 6,72	9,77 9,58
II f (Base)	83—84 (Benzol-Petroläther)	$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$ (298,8)	56,28 56,50	6,41 6,52	9,38 9,63
II f (Pikrat)	175—176 (Äthanol)	$C_{20}H_{22}ClN_5O_{10}$ (527,9)	45,51 45,61	4,20 4,26	13,27 13,16
II g (Base)	136—137 (Benzol)	$C_{13}H_{17}ClN_2O_4$ (300,8)	51,92 52,31	5,70 5,76	9,32 9,06
II g (Pikrat)	150—151 (Äthanol)	$C_{19}H_{20}ClN_5O_{11}$ (529,9)	43,07 43,42	3,81 3,88	13,22 13,33
II h (Base)	123 (Benzol-Petroläther)	$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$ (257,7)	51,26 51,48	6,26 6,32	16,31 16,39
II i (Pikrat)	177—178 (Äthanol)	$C_{19}H_{23}ClN_6O_9$ (514,9)	44,32 44,60	4,50 4,43	16,32 16,22
II j (Pikrat)	163—164 (Äthanol)	$C_{20}H_{23}ClN_6O_9$ (526,9)	45,59 45,82	4,40 4,54	15,95 15,76
II k (Base)	130—131 (Benzol)	$C_{13}H_{18}ClN_3O_3$ (299,8)	52,09 52,32	6,05 5,96	14,02 13,85
II k (Pikrat)	170—171,5 (Äthanol)	$C_{19}H_{21}ClN_6O_{10}$ (528,9)	— —	— —	15,89 15,72
III (Pikrat)	141—141,5 (Äthanol)	$C_{19}H_{23}ClN_6O_9$ (514,9)	44,32 44,62	4,50 4,46	16,32 16,56
II m (Pikrat)	165—167 (Äthanol)	$C_{20}H_{23}ClN_6O_9$ (526,9)	45,59 45,85	4,40 4,56	15,95 15,52
II n (Base)	124 (Benzol)	$C_{13}H_{18}ClN_3O_3$ (299,8)	52,09 52,35	6,05 6,13	14,02 13,72
II n (Pikrat)	150—151 (Äthanol)	$C_{19}H_{21}ClN_6O_{10}$ (528,9)	43,15 43,39	4,00 4,23	15,89 15,58
II o (Base)	68—69,5 (Petroläther)	$C_{14}H_{23}N_3O_2$ (265,4)	63,37 63,63	8,74 8,70	15,84 16,07

Fortsetzung von Tabelle I

Verbindung (analysiert als)	Schmp. ° (umkrist. aus)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen (oben Ber., darunter Gef.)		
			C	H	N
IIo (Pikrat)	193—194 (Äthanol)	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₉ (494,5)	—	—	17,00
			—	—	17,12
IIp (Base)	86 (Petroläther)	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (277,4)	64,95	8,36	15,15
			65,23	8,40	15,28
IIq (Base)	110—111 (Benzol)	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ (279,3)	60,19	7,58	15,04
			60,29	7,42	15,23
IIq (Pikrat)	144—146 (Äthanol)	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₁₀ (508,5)	—	—	16,53
			—	—	16,73

Alkali-Hydrolyse der Mannich-Basen

1 g von IIk wird in 5proz. Natronlauge gelöst, auf 100° für 30 Min. erhitzt und mit 2 n H₂SO₄ angesäuert. Der sich abscheidende Festkörper erwies sich als mit Ic identisch. In gleicher Weise erhält man 4-Chlorphenoxyacethydroxamsäure bei der Behandlung von IIg mit Natronlauge.

Säurehydrolyse

a) 1 g IIk wird mit 10 ml n HCl 1 Std. auf 100° gekocht. Nach dem Abkühlen wird die entstehende Substanz aus Dioxan-Wasser umkristallisiert. Man erhält das Hydrochlorid, Schmp. 178—180°.

C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ Cl ₂ (336,2)	Ber.: C 46,44	H 5,69	N 12,50
	Gef.: C 46,62	H 5,75	N 12,33

b) 1 g IIg wird mit 10 ml n HCl 1 Std. auf 100° erhitzt. Das Gemisch ergibt nach dem Abkühlen 4-Chlorphenoxyessigsäure.

Reduktion von (4-Chlorphenylamino)-acethydroxamsäure (Ic) mit LiAlH₄

Zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH₄ in 50 ml Tetrahydrofuran, tropft man innerhalb von 30 Min. unter Rühren und Kühlen (0—5°) eine Lösung von 3 g Ic in 50 ml Tetrahydrofuran. Nach 2stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad 5 Std. erhitzt. Überschüssiges LiAlH₄ wird mittels Essigester zerstört. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 200 ml Wasser zugegeben, das Gemisch mit Äther extrahiert und de N-(4-Chlorphenyl)-äthylendiamin (III), 4-Chloranilin und N-Methyl-4-chloranilin als Reduktionsprodukte identifiziert. III beträgt etwa 40% der gesamten Produktion und wurde als Pikrat isoliert. Tiefrohe Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 196—197°.

C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₇ (339,8)	Ber.: C 42,06	H 3,53	N 17,52
	Gef.: C 42,30	H 3,31	N 17,70

Reduktion von Ic mit Wasserstoff und Raney-Nickel

Zu einer Lösung von Ic in 50 ml absol. Äthanol wird nach Zugabe von 1 g Raney-Nickel, bei Raumtemp. mit Wasserstoff unter 2 atü 3 Std. geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion gibt das Reaktionsgemisch keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Man filtriert vom

Katalysator und dampft das Lösungsmittel ab. Das entstehende Carbonsäureamid wird aus Wasser umkristallisiert; Ausbeute 90%, Schmp. 122° (Lit. Schmp. 125°⁷). — Analog werden die Hydroxamsäuren Ib und Id-e zu den entsprechenden Carbonsäureamiden hydriert.

Reduktion von IV mit LiAlH₄

Zu einer Suspension von 4,9 g LiAlH₄ in 200 ml über Natrium getrocknetem Äther, läßt man eine Lösung von 20 g (4-Chlorphenylamino)-acetonitril (IV) in 100 ml Äther innerhalb von 2 Std. tropfenweise unter mechanischem Rühren bei 0–5° zufließen. Das Gemisch wird für eine weitere Std. bei 0° gehalten, anschließend überschüssiges LiAlH₄ mit Wasser zerstört und die alkalische Lösung mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man 4,5 g N-Methyl-4-chloranilin (Sdp.₂ 88–94°; Lit. Sdp.₇₈₈ 242°⁸); das Amin III geht in einer Ausbeute von 8,5 g bei Sdp.₁ 143–148° über.

Das Nitril IV und Wasserstoffperoxid

2 g von IV werden mit 50 ml 10proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Das Gemisch wird mit 5proz. Natronlauge schwach alkalisiert und dann 1 Std. unter Rühren bei 60° gehalten. Nach dem Abkühlen saugt man die ausgeschiedene Substanz ab. Das Amid ergibt farblose Kristalle aus Wasser; Ausbeute etwa 85% d. Th.; Schmp. 122°.

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie erfolgt aufsteigend bei 20° auf Platten der Größe 20 × 20 cm. Die Komponenten lassen sich auf einer Trennstrecke von 17 cm trennen. Als Elutionsmittel dienen folgende Lösungsmittelsysteme:

Benzol: Petroläther: Methanol (6:3:1); Benzol: Essigester: Äthanol (9:2:0,75); Benzol: Methanol (3:1).

⁷) A. L. Lumiere und F. Perrin, Bull. Soc. chim. (France) 30, 967 (1903).

⁸) J. Halberkann, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 1847 (1921).