

144. A. Hantzsch: Ueber die Bildung von Hydroxamsäuren aus Säureäthern.

(Eingegangen am 15. März; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. W. Will.)

Hydroxamsäuren entstehen bekanntlich im Allgemeinen aus denselben Körpern durch die Einwirkung von Hydroxylamin, aus welchen durch die Einwirkung von Ammoniak Säureamide gebildet werden; also erstens nach Lossen aus Säurechloriden, wodurch allerdings nur die aromatischen Hydroxamsäuren gewonnen wurden, zweitens nach den in meinem Laboratorium ausgeführten Arbeiten Jeanrenaud's aus einigen aromatischen Säureestern, drittens nach denen C. Hoffmann's aus Fettsäureamiden und viertens nach A. Miolati aus Fettsäureanhydriden. Hierdurch wurden namentlich auch die einfachsten fetten Hydroxamsäuren bekannt, von welchen vordem nur die Oxalhydroxamsäure durch Lossen isolirt worden war. — Diese Parallele war indess bis jetzt insofern noch nicht vollständig, als durchaus nicht alle Säureäther, sondern ausser dem Benzoësäureäther eigentlich nur die aromatischen Orthooxycarbonsäureäther leicht und glatt in dem erwähnten Sinne zur Reaction gebracht werden konnten. Seitdem ist jedoch gefunden worden, dass sich die Fettsäureäther, und zwar nicht nur diejenigen der Monocarbonsäuren, sondern auch die der Dicarbonsäuren durch Hydroxylamin in wässrig alkalischer Lösung, entweder durch Kali oder Ammoniak schon bei gewöhnlicher Temperatur, und zwar nahezu quantitativ und ohne Bildung von Nebenproducten, in Hydroxamsäuren verwandeln lassen. Diese letzteren lassen sich, wie bereits bekannt, aus dem Reactions-gemisch bei ihrer völligen Unlöslichkeit in Aether durch Fällung mit Kupferacetat aus essigsaurer Lösung und Zersetzen ihrer meist schleimigen und daher sehr sorgfältig auszuwaschenden Kupfersalze mit Schwefelwasserstoff isoliren, wobei sie freilich beim Abdampfen des Filtrates vom Schwefelkupfer sich zum Theil zersetzen und daher nur schwierig krystallisiren. Viel zweckmässiger verfährt man indess wenigstens bei der Gewinnung von Dihydroxamsäuren aus Dicarbonsäureäthern so, dass die ursprünglichen Ester mit concentrirtester wässriger Lösung Hydroxylaminlösung und dann mit überschüssigem concentrirten Alkali oder mit Ammoniakgas digerirt werden, wobei die Ester allmählich gelöst und sodann in schwer lösliche Kali- bezw. Ammonsalze verwandelt werden. Letztere werden alsdann durch Uebergiessen mit Salzsäure oder häufig schon mit Essigsäure in die freien Dihydroxamsäuren übergeführt, welche meist durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt werden können. —

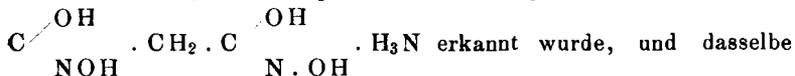
Die soeben beschriebene Methode zur Gewinnung von Dihydroxamsäuren aus Dicarbonsäureäthern ist in Folge eines bis jetzt noch nicht aufgeklärten Irrthumes aufgefunden worden. Zur Zeit, als die

ersten Versuche über stereoisomere Oxime begonnen werden sollten, erschien es von Interesse, die Producte der Einwirkung von Hydroxylamin auf Oxalessigäther unter den verschiedensten Bedingungen zu untersuchen. Denn da damals nur in einigen spärlichen Fällen die Existenz stereoisomerer Oximidoverbindungen bereits angedeutet zu sein schien, war es umso mehr bemerkenswerth, dass die als Oxim der Oxalessigsäure von Piutti erhaltene Oximidoätherbernsteinsäure von derjenigen verschieden war, welche Ebert aus Succinylobernsteinäther gewonnen hatte. Beide mussten derselben Structurformel $\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{CNOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ entsprechen. Ich versuchte daher schon vor drei Jahren mit meinem damaligen Privatassistenten, Hrn. Dr. C. Hoffmann, ob sich nicht dieses Ebert'sche Oxim auch aus Oxalessigäther erhalten liesse, und machte dabei die Beobachtung, dass ein von Kahlbaum als Oxalessigäther bezogenes Präparat durch wässrige Hydroxylaminlösung und Einleiten von Ammoniak nahezu vollständig in ein gut krystallisirendes Ammonsalz verwandelt wurde, welches die Reactionen der Hydroxamsäuren zeigte. Dieses auch analysirte Salz wurde in eine ganze Reihe ebenfalls gut charakterisirter Derivate übergeführt, deren empirische Zusammensetzung ebenfalls ermittelt wurde. Die weitere Untersuchung dieser Reihe wurde indess vorläufig zurückgestellt, weil inzwischen die einfacheren stereoisomeren Ketoxime der Benzolreihe entdeckt worden waren. Als dann geraume Zeit nachher diese Versuche zuerst von Hrn. Dr. C. Landsteiner und sodann von Hrn. Dr. P. Schatzmann wieder aufgenommen werden sollten, und das ursprüngliche Ausgangsmaterial verbraucht war, konnte das vordem in grossen Mengen erhaltene Ammonsalz weder aus dem neuen von Kahlbaum bezogenen noch aus selbst bereitetem Oxalessigäther erhalten werden; nur einige Proben lieferten hierbei Spuren einer krystallinischen Fällung. Dieselbe konnte daher nur einem Begleiter des Oxalessigäthers entstammen, und es wurde also vermuthet, dass der zuerst bezogene »Oxalessigäther« besonders reich an demselben gewesen sei. Hr. Dr. Bannow war so freundlich, mir erhebliche Mengen von Vorläufen und Nachläufen der Oxalessigäther-Fabrication zur Verfügung zu stellen; die von Hrn. Dr. Schatzmann ausgeführte Fractionirung erwies in dem Vorlaufe die Anwesenheit nicht unerheblicher Mengen des bei 198° siedenden Malonsäureäthers, der sowohl durch die Analyse (Ber. C = 52.5, H = 7.5, Gef. C = 52.6, H = 7.5) als auch durch die der aus ihm dargestellten Malonsäure identificirt wurde. Schon damals wurde aber daneben noch als zweites wesentliches Nebenproduct ein zwischen 140 und 150° siedendes Oel erhalten, welches entsprechend der Vermuthung von W. Wislicenus¹⁾ durch

¹⁾ Siehe die vorangehende Abhandlung.

Ueberführung in Oxim und Hydrazon als Brenztraubenäther erkannt wurde. Hiermit ist also zugleich bestätigt worden, dass in Uebereinstimmung mit der vorausgehenden Arbeit von W. Wislicenus in der That Malonsäureäther und Brenztraubenäther die Hauptbestandtheile des Vorlaufes vom käuflichen Oxalessigäther bilden.

Hr. Dr. Schatzmann constatirte ferner, dass der Malonsäureäther unter den oben angedeuteten Bedingungen wirklich in ein Salz verwandelt wird, welches später als Malondihydroxamsaures Ammon



erkannt wurde, und dasselbe Salz aus einem unreinen (Malonsäureätherhaltigen) Oxalessigäther in kleiner Menge entsteht. Allein die Vermuthung, dass der zuerst bezogene »Oxalessigäther« vielmehr Malonsäureäther gewesen sei, konnte deshalb nicht bestätigt werden, weil das Malondihydroxamsaure Ammon jenem ursprünglichen Hoffmann'schen Salz zwar sehr ähnlich, dennoch aber deutlich von ihm verschieden war. Ich glaubte daher schliesslich, das Räthsel könne nur dadurch gelöst werden, dass irrthümlich statt Oxalessigäther Oxaläther vorgelegen habe und veranlasste deshalb Hrn. Urbahn zum nochmaligen Studium der von Lossen bereits untersuchten Einwirkung von Hydroxylamin auf Oxaläther. Auch hier entstand ein dem wieder aufzusuchenden sehr ähnliches Salz: das Oxaldihydroxamsaure Ammon; es muss also vorläufig dahingestellt bleiben, was es mit diesem als »Oxalessigäther« bezogenen Präparat für eine Bewandniss gehabt hat. Die beim Suchen nach demselben gemachten Beobachtungen haben aber danach die günstigsten Bedingungen kennen gelehrt, unter welchen Säureäther in Hydroxamsäuren verwandelt werden.

Oxalester und Hydroxylamin: Oxaldihydroxamsäure

(nach Versuchen des Hrn. Urbahn).

Oxaldihydroxamsäure ist von Lossen bereits gemäss der Gleichung



erhalten worden, jedoch nur in ungenügender Ausbeute und zwar durch Aufkochen einer alkoholischen Hydroxylaminlösung mit Oxaläther, und Zerlegen ihres zuerst angeschiedenen Hydroxylaminsalzes mit Salzsäure. Bequemer und auch nahezu quantitativ entsteht sie beim Schütteln von Oxalester mit einer wässrigen, neutralen Hydroxylaminlösung, welche in diesem einzigen Falle nicht einmal alkalisch zu sein braucht. Der Oxalester löst sich in einer mit Natron, oder besser mit Ammoniak gerade neutral gemachten, aber noch schwach sauren, concentrirten Hydroxylaminlösung leicht und unter bedeutender

Erwärmung auf, und ist dadurch bereits vollständig in Oxaldihydroxamsäure übergegangen. Ein Theil derselben krystallisirt alsdann bereits direct aus, in Form des Natron-, bezw. Ammonsalzes, die Hauptmenge wird durch Einleiten von Ammoniakgas in das letztere, schwer lösliche Salz verwandelt. Dasselbe wird durch Auswaschen vom theilweise mitgerissenen Salmiak möglichst befreit und mit Essigsäure digerirt, wodurch es vollständig in die freie Säure übergeführt wird. Letztere wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt.

Analyse. Ber. für $C_2H_4N_2O_4$.

Procente C = 20.0 H = 3.3 N = 23.3

Gef. » C = 20.0 H = 3.7 N = 22.7

Dieser von Lossen bereits gegebenen ausführlichen Beschreibung ist nur hinzuzufügen, dass der Schmelz- bezw. Zersetzungspunkt wohl in Folge eines Druck- oder Schreibfehlers zu 105° angegeben ist, während es wohl 165° heissen sollte. Denn schon die direct gewonnene Säure schmilzt gegen 155° , die reinste umkrystallisirte Säure bei 165° .

Uebrigens muss erwähnt werden, dass die in Wasser schwerst löslichen Partien der vermittels des Ammonsalzes gefällten Oxaldihydroxamsäure bei gleich bleibendem Stickstoffgehalt (gef. 23.3 und 23.2) regelmässig erheblich weniger Kohlenstoff (gef. 17.4, 17.7, 17.6 pCt.) und mehr Wasserstoff (gef. 5.3, 6.0, 5.5 pCt.) enthielten. Ueber die Ursache dieser Erscheinung kann nur so viel gesagt werden, dass Oxalsäure nie vorhanden war; denn auch die directe Fällung gab mit Chlorcalcium zwar eine intensive, aber in Essigsäure und auch in viel siedendem Wasser klar lösliche Fällung.

Man kann die Oxaldihydroxamsäure statt durch Ammoniakgas, auch durch Natron in Gestalt ihres ebenfalls schwer löslichen Natronsalzes isoliren. Nur wird letzteres nicht wie das Ammonsalz schon durch Essigsäure, sondern erst durch Salzsäure zersetzt und liefert nicht eine dichte, sondern eine schleimige, schlecht zu filtrirende und daher abzupressende Säure. So wurden z. B. aus 10 g Oxalester über 5 g reine, umkrystallisirte Oxaldihydroxamsäure vom Schmp. 165° gewonnen. (Ber. N 23.3, Gef. N 23.8.) — Die grosse Explosibilität der Alkalisalze hat Lossen auch bereits hervorgehoben; dieselbe wurde in schlagender Weise dadurch illustriert, dass bei dem Versuche, den Zersetzungspunkt des Natriumsalzes zu bestimmen, die kleine Menge, welche höchstens einige Milligramm betrug, plötzlich so heftig detonirte, dass das Schwefelsäurebad vollständig zertrümmert wurde.

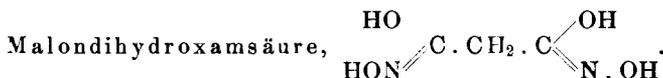
Zur Darstellung der Oxalhydroxamsäure empfiehlt es sich nicht, wie es anfangs analog dem Verfahren zur Darstellung der Malonhydroxamsäure geschah, den Ester mit Hydroxylaminchlorhydrat zu

versetzen und direct Ammoniak bis zur Sättigung einzuleiten. Das hierbei ausfallende Ammonsalz ist viel weniger rein und kaum zur Gewinnung reiner Säure tauglich; wahrscheinlich ist ihm das durch partielle Amidbildung entstandene Ammonsalz der Oxaminhydroxamsäure, $\text{CONH}_2 \cdot \text{COH} : \text{NOH}$, H_3N , beigemischt; wenigstens lassen sich die Analysen einer durch wiederholtes Umkrystallisiren gereinigten Fraction nur mit dieser Auffassung in Uebereinstimmung bringen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$.

Procente: C 19.9, H 5.8, N 34.47.
Gef. » » 19.9, 20.2, 19.7, » 5.7, 5.6, 5.9, » 33.3.

Malonsäureäther und Hydroxylamin:



(Nach Versuchen von HHrn. Schatzmann und Urbahn.)

Malonsäureäther verwandelt sich, wie übrigens alle anderen Ester mit Ausnahme des Oxaläthers, nur durch alkalisches, bezw. ammoniakalisches Hydroxylamin in die Hydroxamsäure.

1 Mol. Malonsäureäther und eine concentrirte wässrige Lösung von 2 Mol. salzsaurem Hydroxylamin wird unter Kühlung mit Ammoniakgas so lange behandelt, bis der Ester in ein weisses, mikrokrySTALLINISCHES Pulver verwandelt worden ist. Dasselbe wird abgeseigt, bis zum Verschwinden der Chlorreaction ausgewaschen, und ist alsdann reines

malondihydroxamsaures Ammon, $\text{CH}_2(\text{COH} : \text{NOH})_2, \text{NH}_3$.

Analyse: Ber. für $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$.

Procente: C 23.8, H 6.0, N 27.8.
Gef. » » 24.0, » 6.1, » 27.7.

Dieses Salz löst sich in kaltem Wasser nur schwer auf, immerhin aber leichter, als oxaldihydroxamsaures Ammon. Es schmilzt unter Zersetzung bei 141° . Die wässrige Lösung reagirt nicht nur stark alkalisch, sondern giebt auch, besonders bei gelindem Erwärmen, leicht Ammoniak ab, lässt sich aber vorsichtig unverändert umkrystallisiren. Durch Uebergiessen mit Essigsäure verwandelt es sich, indem es zum Theil vorübergehend gelöst wird, in die freie

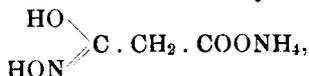
Malondihydroxamsäure.

Dieselbe bildet ein sandig-körniges Pulver und lässt sich durch Umkrystallisiren aus lauwarmem Wasser in grösseren, stark glänzenden dicken Prismen gewinnen. In Alkohol löst sie sich kaum, in Aether gar nicht. Bei $154 - 155^\circ$ schmilzt sie unter stürmischer Zersetzung. Die Reaction ist nur schwach sauer.

Die typischen Reactionen der Hydroxamsäuren: Dunkelrothe Färbung mit Eisenchlorid und Bildung eines schleimigen grünen Kupfersalzes durch Kupferacetat, kommen auch der Malondihydroxamsäure zu. Das Kupfersalz löst sich in überschüssigem Kupferacetat auf, merkwürdiger Weise aber nicht bei Anwesenheit von Chlornatrium oder Chlorammonium. Ausserdem fällt sie bezw. ihr Ammonsalz Bleiacetat. Silbernitrat wird erst beim Kochen reducirt. Man kann die Säure auch aus dem Ammonsalz durch Ueberführung in das Blei- oder Kupfersalz, und Zerlegen dieser gut ausgewaschenen Salze mit Schwefelwasserstoff gewinnen. Doch hält sie hierbei nicht nur leicht etwas Salz zurück, sondern krystallisirt auch in Folge der beim Eindunsten des Schwefelwasserstoff-Filtrates sich bildenden Zeretzungsproducte nur schlecht, so dass diese Methode gegenüber der obigen keineswegs empfohlen werden kann.

Durch längeres Kochen des ursprünglichen malondihydroxamsauren Ammoniums in wässriger Lösung und Krystallisation des Rückstandes aus verdünntem Alkohol erhielt Schatzmann ein neues Ammonsalz vom Schmp. 181°; dasselbe ist zufolge der Analyse das

Ammonsalz der Malonmonohydroxamsäure,



Analyse: Ber. für $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$.

Proc.: C 26.5, H 5.9, N 20.5.

Gef. » » 26.5, » 6.0, » 20.2,

entsteht also unter Abspaltung von Hydroxylamin aus dem Salz der Dihydroxamsäure, indess in so geringer Menge, bezw. unter so grossen Verlusten bei seiner Reinigung, dass es nicht näher untersucht wurde.

Die freie Malondihydroxamsäure wird durch längeres Kochen mit Wasser vollständig zersetzt; es wird Hydroxylamin abgespalten, in Ammoniak übergeführt und als solches in dem zähen, sauren Rückstande fixirt.

Ueber die von Hrn. Urbahn studirte Einwirkung von Bernsteinäther auf Hydroxylamin, welche im Wesentlichen ebenso wie die bisher besprochenen Reactionen verläuft, wird später berichtet werden.

Essigäther und Hydroxylamin liefern ganz analog die schon von C. Hoffmann und A. Miolati beschriebene Acethydroxamsäure. Der Ester löst sich zwar nicht in einer neutralen, wohl aber sehr rasch beim Schütteln mit einer 1 Mol. freies Natron enthaltenden Hydroxylaminlösung; die augenblicklich entstandene Acethydroxamsäure wurde durch Ueberführung in ihr Kupfersalz und Zersetzung desselben mit Schwefelwasserstoff identificirt. Auf diese Weise dürften auch die homologen fetten Hydroxamsäuren am bequemsten dargestellt werden.