

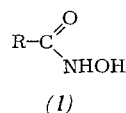
Die Chemie der Hydroxamsäuren und *N*-Hydroxyimide

Von Ludwig Bauer und Otto Exner^[*]

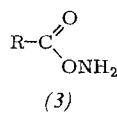
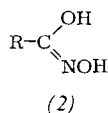
Dieser Fortschrittsbericht behandelt in erster Linie Probleme der Struktur und der Reaktionen der Hydroxamsäuren und *N*-Hydroxyimide und gibt außerdem einen kurzen Überblick über einige der biologischen Wirkungen dieser Verbindungen. Besondere Bedeutung unter den Reaktionen hat die Lossen-Umlagerung von *O*-acylierten Hydroxamsäuren, die zu Isocyanaten oder deren Folgeprodukten führt.

1. Einleitung

Die Chemie der Hydroxamsäuren begann 1869, als *H. Lossen* im Laboratorium von *W. Lossen* Oxalohydroxamsäure als Produkt der Reaktion von Äthyloxalat mit Hydroxylamin isolierte^[1]. Später erhielt *W. Lossen* bei der Umsetzung von Benzoylchlorid mit Hydroxylamin ein Gemisch aus Mono-, Di- und Tribenzoyl-Derivaten; es folgte eine Zeit mühseliger Strukturuntersuchungen, die durch den Kampf gegen Polymorphie, Stereoisomerie und Tautomerie gekennzeichnet waren^[2]. Forscher wie *A. Werner*, *Lauder W. Jones* und *C. D. Hurd* ebneten mit ihren Pionierleistungen den Weg zum besseren Verstehen der Strukturen und Reaktionen in der Hydroxamsäurechemie. Ohne spektroskopische Daten war die Struktur der Oxo-Form (1) schwierig zu beweisen; viele Experimen-



(1a), R = C₆H₅



tatoren glaubten an die Richtigkeit der Hydroxamsäure-Struktur (2) der Hydroxamsäuren und an eine geometrische Isome-

rie wie bei den Oximen. Mit seinem Übersichtsartikel brachte *Yale* 1943 etwas Ordnung in die inzwischen veröffentlichten Befunde über die Hydroxamsäuren^[3]. In den letzten 30 Jahren wurde die Chemie der Hydroxamsäuren und der anderen Acyl-Derivate des Hydroxylamins sehr viel verständlicher^[4], insbesondere dank der Entwicklung der spektroskopischen Methoden.

Hydroxamsäuren nehmen in den Lehrbüchern nur einen relativ geringen Platz ein. Eine Ausnahme bildet die Lossen-Umlagerung, die zu Isocyanaten führt; sie wird üblicherweise bei den verwandten Umlagerungen nach *Hofmann*, *Curtius*, *Schmidt* und *Tiemann* mit abgehandelt^[4]. Die Komplexbildung von Hydroxamsäuren mit Metall-Ionen ist Grundlage einiger analytischer Bestimmungsmethoden^[5]. Der bekannteste dieser Komplexe ist der mit Fe³⁺, auf dessen schöner Purpurfarbe die empfindliche qualitative und quantitative Bestimmung von Carbonsäuren und ihren Derivaten beruht^[6, 7].

Dieser schnelle Farbttest hat immer noch einen gewissen Wert beim präparativen Arbeiten mit Hydroxamsäuren. Er ist eindeutig bei Hydroxamsäuren der Struktur (1); schon das Vorhandensein einer NH- oder einer OH-Gruppe in einem Hydroxamsäure-Derivat kann allerdings für eine Rotfärbung mit dem Fe³⁺-Ion ausreichen.

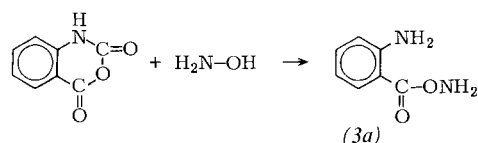
2. Struktur der Hydroxamsäuren

Bei der Monoacylierung von Hydroxylamin können formal *N*- und *O*-Derivate (1) bzw. (3) entstehen. Man kennt Vertreter beider Reihen; thermodynamisch kontrollierte Reaktionen ergeben allerdings normalerweise nur (1).

[*] Prof. Dr. L. Bauer
College of Pharmacy, University of Illinois (Medical Center)
P. O. Box 6998, Chicago, Illinois 60680 (USA)
Prof. Dr. O. Exner
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften
CS-16610 Prag 6 (Tschechoslowakei)

2.1. *O*-Acylhydroxylamine (3)

Seit 1942 ist bekannt, daß die Hydroxylaminolyse von Isotensäureanhydrid zu *O*-(2-Aminobenzoyl)hydroxylamin (3a) führt^[8], das als erster Vertreter des Verbindungstyps (3) identifiziert wurde, obwohl bei der klassischen Wöhler-Synthese nebeneinander *N*-Hydroxyharnstoff (1), R = NH₂ und „Isohydroxyharnstoff“ (3), R = NH₂ entstehen. Letzterem wurde mit chemischen Methoden die *O*-Carbamoylhydroxylamin-Struktur zugeordnet^[9a], die kürzlich röntgenographisch bestätigt werden konnte^[10].



Acylierungen von Hydroxylaminen liefern häufig das Primärprodukt (3) einer kinetisch kontrollierten Reaktion, das sich, insbesondere unter der katalytischen Wirkung von Hydroxylamin (α -Effekt)^[9, 11], rasch in die thermodynamisch stabile Hydroxamsäure (1) umlagert. Das Vorliegen des Strukturtyps (3) kann zwar durch weitere Acylierung und anschließende Lossen-Umlagerung^[8, 9a] bewiesen werden, doch ist heute die Unterscheidung zwischen (1) und (3) IR-spektroskopisch viel leichter möglich. Die Frequenz der Streckschwingung der Carbonylgruppe in (3) liegt sehr viel höher (1760–1730 cm⁻¹) als beim stärker amidartigen C=O in (1) (1670–1640 cm⁻¹)^[9b, 12, 13c]. Synthesen für *O*-Acylhydroxylamine (3) werden auch weiterhin untersucht, und es sind geistreiche Methoden zur Darstellung dieser Stoffklasse entworfen worden^[9, 13].

2.2. Hydroxamsäuren („*N*-Acylhydroxylamine“) (1)

Hydroxamsäuren besitzen im festen Zustand die Struktur (1), wie aus Röntgen-Analysen des kristallinen Acetohydroxamsäure-halbhydrats^[14] und des *N*-Hydroxyharnstoffs^[15] hervorgeht. Alle Spektren deuten auf (1) als vorherrschende Form auch in Lösung. Die tautomere Hydroximsäure-Form (2) konnte in Lösung noch nicht einmal in Spuren aufgefunden werden. UV-Studien an Hydroxamsäuren und Monoalkyl-Derivaten des Typs (4) und (5) sprechen für die Struktur (1)^[16], die auch durch die Frequenz der C=O-Streckschwingung in den IR-Spektren^[12, 17] bestätigt wird. Ferner sind die ESR-

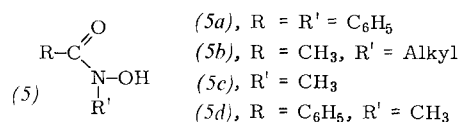


(4b), R = CH₃, R' = Alkyl

(4c), R' = CH₃

(4d), R = C₆H₅, R' = CH₃

(4e), R = C₆H₅, R' = Alkyl

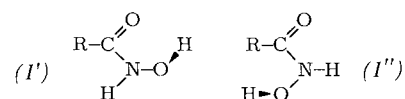


^[18], Massen-^[19] und NMR-Spektren^[20] der Hydroxamsäuren mit Struktur (1) im Einklang.

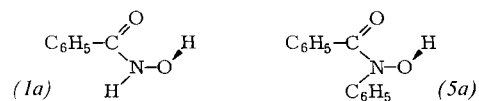
Kürzlich gelang der direkte Beweis für die NH-Gruppe in (1): Das NMR-Spektrum von *p*-Nitrobenzohydroxam^[15N]-säure in Dimethylsulfoxid zeigt eine große Spin-Spin-Kopplungskonstante zwischen ¹⁵N und H, J_{N-H} = 102 Hz^[20d].

Aus Vergleichen wird geschlossen, daß Thiohydroxamsäuren in der Thioacyl-hydroxylamin-Form R-CS-NHOH vorliegen, und zwar sowohl in Lösung als auch im festen Zustand^[20e, 20g]. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Amidoxime hauptsächlich als Amino-Oximino-Tautomere R-C(=NOH)NH₂ auftreten^[20h]. Alle derartigen Moleküle bilden starke Wasserstoffbrücken aus.

Aufgrund der Analogie mit Amiden kann man erwarten, daß im Hydroxamsäuremolekül (1) die Atome Sauerstoff, Kohlenstoff und Stickstoff der —C(O)—NO-Gruppierung in einer Ebene liegen; für die OH-Gruppe kommen a priori zwei unterschiedliche räumliche Stellungen zur C=O-Gruppe in Frage: (1') und (1''). Die NH—OH-Gruppe ist mit Sicherheit nicht eben^[14, 15, 21a]; Benzohydroxamsäure (1a) in Dioxan wird z. B. durch (1') annähernd richtig beschrieben^[21a]. Diese Folgerung ergibt sich aus dem Vergleich der gemessenen Dipolmomente von Benzohydroxamsäure und geeigneten Derivaten mit den aus Bindungsmomenten und -winkeln berechneten Dipolmomenten^[121].



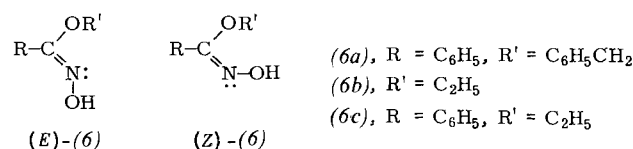
Eine ähnliche Konformation wird für das *N*-Phenyl-Derivat (5a) angenommen^[23]. Im Kristall ist keine intramolekulare Wasserstoffbrücke O—H...O vorhanden^[14], wahrscheinlich wegen ungünstiger sterischer Verhältnisse; in verdünnten Lösungen wurde eine solche jedoch IR-spektroskopisch nachgewiesen. Damit erklärt sich auch die niedrige C=O-Frequenz^[12, 17c].



Versuche zum Nachweis einer eingeschränkten Drehbarkeit um die C—N-Bindung in (1) als Folge eines partiellen Doppelbindungscharakters blieben erfolglos. Eine leicht gehinderte Rotation um die C—N-Bindung wurde im Falle der hochsubstituierten Verbindung (10a) (s. Abschnitt 3) beobachtet^[20b]. In einer neueren NMR-spektroskopischen Untersuchung ergab sich für Formhydroxamsäureester HCO—N(R)OR' deutlich eingeschränkte Drehbarkeit um die C—N-Bindung bei niedrigen Temperaturen. Mit Hilfe der Fernkopplungskonstanten konnte die Konfiguration der Rotameren gesichert werden^[20g].

Zur Untersuchung der Drehbarkeit um die N—O-Bindung wurden die NMR-Spektren von 1-Isopropoxy-2-pyridon (4a), einem cyclischen Hydroxamsäureester, herangezogen; dabei wurde eine Rotationsschwelle gefunden^[22].

Da in (1) weder Tautomerie noch eine partielle Doppelbindung ($C\cdots N$) nachweisbar sind, wird durch die Konfigurationen der $N-OH$ -Gruppe kein Strukturproblem geschaffen. Ein Konfigurationsproblem entsteht aber, sobald fixierte $C=N$ -Bindungen auftreten, wie in Struktur (6): als (*E*)- und



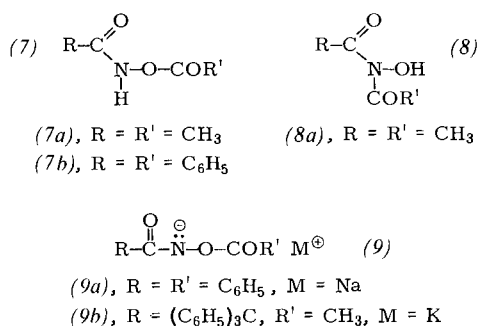
(*Z*)-Isomere des Typs (6) durch Dipolmomentmessungen unterscheidbar wurden^[26], erwiesen sich die Literaturzuordnungen als falsch, was auch röntgenographisch bestätigt werden konnte^[24]. Dipolmoment- oder NMR-Untersuchungen waren auch bei der Zuordnung der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der verwandten *S*-Alkyl-thiohydroximsäureester $\text{RC}(=\text{NOH})\text{SR}'$ ^[25a, 25b] und der *O*-Methyl-arenohydroximsäurechloride $\text{ArC}(=\text{NOCH}_3)\text{Cl}$ ^[25c] von Nutzen.

3. Nomenklatur

Verbindungen vom Typ (1) können nach der IUPAC-Regel C-451.3 als Hydroxam- oder ggf. Carbohydroxamsäuren benannt werden. Zum Beispiel wird $\text{CH}_3\text{CO}-\text{NHOH}$ als Acetohydroxamsäure bezeichnet, cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}-\text{NHOH}$ als Cyclohexancarbohydroxamsäure und $1,4-\text{C}_{10}\text{H}_6(\text{CO}-\text{NHOH})_2$ als 1,4-Naphthalindicarbohydroxamsäure. Eine weitere Möglichkeit ist die Benennung als *N*-Hydroxycarbonsäureamide nach Regel C-841.3.

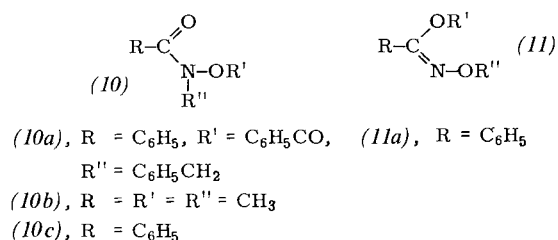
Die Monoalkyl-Derivate (4) bzw. (5) sind Ester bzw. *N*-substituierte Hydroxamsäuren; so kann z. B. (4b), $\text{CH}_3\text{CO}-\text{NHOAlkyl}$, als Acetohydroxamsäure-alkylester (oder *N*-Alkoxyacetamid), (5b), $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N(Alkyl)OH}$ als *N*-Alkylacetohydroxamsäure oder *N*-Alkyl-*N*-hydroxyacetamid bezeichnet werden.

Verbindungen vom Typ (6) benennt man sinnvoll als Derivate der Hydroximsäuren (2). Beispielsweise heißt (Z)-(6a) (*Z*)-Benzohydroximsäure-benzylester.



Die Acyl-Derivate (7) und (8) können als Hydroxamsäure-Derivate benannt werden, z. B. (7a) und (8a) als Acetohydroxamsäure-essigsäureanhydrid bzw. *N*-Acetylacetohydroxamsäure. Wir bevorzugen Namen dieser Art gegenüber solchen wie *O,N*-Diacetylhydroxylamin bzw. *N*-Hydroxy-diacetyl-

amin, um nicht den Eindruck zu erwecken, es handle sich bei diesen Verbindungen um Basen. Salze von (7) [Formel (9)] können dann als Hydroxamate bezeichnet werden.



Die Dialkyl-Derivate (10) lassen sich als Hydroxamsäureester auffassen. Demnach kann (10b) als *N*-Methylacetohydroxamsäure-methylester bezeichnet werden; an die Möglichkeit von Namen, die sich von *N*-Hydroxyamiden ableiten, sei erinnert. Die Verbindungen (11) sind wie (6) Hydroximsäure-Derivate, doch lassen sie sich in Analogie zur *N*-Hydroxyamid-Nomenklatur der Hydroxamsäure-Derivate als *N*-Hydroxyimidsäure-Abkömmlinge benennen.

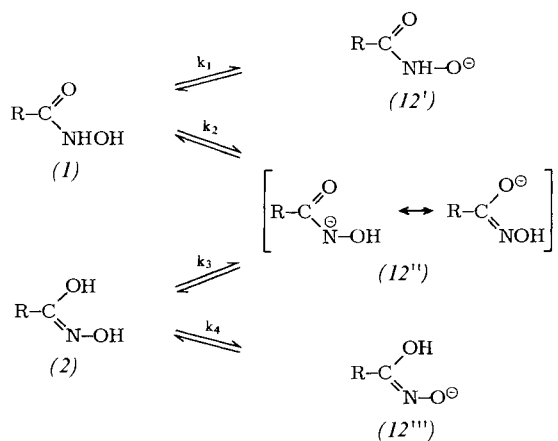
Die Nomenklatur cyclischer Hydroxamsäuren, bei denen die funktionelle Gruppe Teil eines Heterocyclus ist, soll hier nicht behandelt werden^[4d, 27].

4. Ionisation der Hydroxamsäuren (1)

4.1. Struktur des Hydroxamsäure-Anions (12)

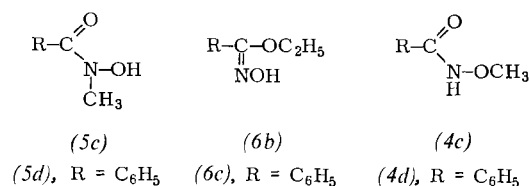
Die unerwartete, relativ hohe Acidität der Hydroxamsäuren (1) ist eine ihrer auffälligsten Eigenschaften. Veröffentlichte pK_a -Werte für $\text{RCO}-\text{NHOH}$ ^[28, 29] liegen bei 9 pK-Einheiten. Das bedeutet eine um 6 Einheiten höhere Acidität gegenüber den Amiden RCONH_2 . Der Unterschied zwischen NH_4^+ und NH_3OH^+ beträgt vergleichsweise nur 3 pK-Einheiten. Kürzlich wurden die thermodynamischen Ionisationskonstanten für eine Anzahl *p*-substituierter Benzohydroxamsäuren veröffentlicht; sie stimmten gut mit Werten überein, die unter Verwendung von Hammett-Konstanten berechnet worden waren^[28g, 29a].

Die Struktur des Anions (12) ist noch immer nicht völlig geklärt. Drei Möglichkeiten – (12'), (12'') und (12''') – werden in Betracht gezogen^[29], und man versucht, die vier partiellen Dissoziationskonstanten k_1-k_4 zu bestimmen. Aus den Werten für eine einzige Hydroxamsäure in den jeweils verwendeten Lösungsmittelsystemen lassen sich kaum allgemeine Aussagen



gewinnen. Eine weitere Schwierigkeit liegt im Nachweis kleinster Anteile; darunter hatten auch die in Abschnitt 2.2 erwähnten Tautomerie-Untersuchungen gelitten.

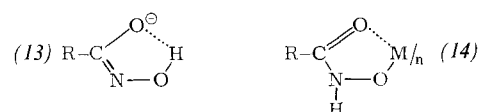
Es gibt trotzdem genügend Hinweise darauf, daß die Struktur des Anions von (1) durch (12'') am besten wiedergegeben wird. Aus Messungen von Dissoziationskonstanten könnten theoretisch alle gewünschten Werte k_1 – k_4 abgeleitet werden, wenn man die experimentell bestimmbareren pK-Werte von Alkyl-Derivaten wie (5c), (6b) und (4c) als Näherungen für k_1 , k_4 bzw. $k_2k_3/(k_2+k_3)$ gelten läßt^[29]. Diese Methode bietet aber nur Aussicht auf ziemlich grobe Näherungswerte, weil die Einführung von Alkylgruppen am N oder O die Dissoziationskonstanten deutlich verändert.



Es wird behauptet^[29b, 29c], in den Anionen der Aceto- und der Benzohydroxamsäure läge eine Mischung aus (12') und (12'') vor; der Beweis aufgrund von UV-Spektren und pK_a-Werten ist jedoch insgesamt nicht überzeugend^[29b, 29c, 30].

Auf pK_a-Messungen an Hydroxamsäuren (1) und ihren Derivaten (4), (5) und (6) beruhende Literaturwerte^[29] streuen stark. Zum Beispiel scheinen Benzohydroxamsäure (1a) und ihr Methylester (4d) stärkere Säuren zu sein als (5d) oder (6c)^[29]. Das ist nicht überraschend, da erstere durch Resonanz stabilisiert werden [s. (12'')], die beiden Alkyl-Derivate (5d) und (6c) aber nicht. In jeder Reihe wird die Acidität sowohl der NH- als auch der OH-Protonen in gewissem Umfang durch die Natur der Substituenten beeinflusst. Zum Beispiel werden elektronenabgebende Substituenten die relative Säurestärke der NH-Protonen in (4) stärker verringern als in (5), da der induktive Effekt sich auf die weiter entfernte OH-Gruppe weniger stark auswirkt^[5a, 29, 31].

Bei einer IR-Untersuchung eines Salzes von deuterierter Benzohydroxamsäure^[31] im festen Zustand und in Dioxanlösung trat die O–D-Schwingungsfrequenz auf, was auf die Gegenwart von (12'') oder aber auch (12''') hindeutet. Auch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke wie in (13) kann zur Stabilität von (12'') beitragen. Eine Spezies (13) mit intramolekularer Wasserstoffbrücke könnte die Stabilität von (12'') und den bei nucleophilen Reaktionen offenbar bevorzugten Angriff am NOH-Sauerstoff erklären. Komplexe und einfache Salze der Hydroxamsäuren können sich in ihrer Struktur unterscheiden; die Formel (14)^[5] für Komplexe wird schon dadurch gestützt, daß auch N-Alkylhydroxamsäuren (5) Komplexe bilden, (4) und (6) hingegen nicht.

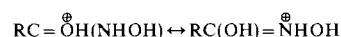


Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die genaue Struktur der Salze einfacher unsubstituierter Hydroxamsäuren nicht mit absoluter Sicherheit bekannt ist; bei Hydroxamsäuren

mit elektronenanziehenden Substituenten darf angenommen werden, daß die Dissoziation ausschließlich zum Anion (12'') führt und daß solche Hydroxamsäuren daher zu den N-Säuren zu zählen sind.

4.2. Struktur des Hydroxamsäure-Kations

Die Struktur der Hydroxamsäure-Kationen wurde kaum bearbeitet, besonders weil solche Salze selten isoliert werden. Es wird wie bei den Amidon Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffs angenommen; die Kationen werden dementsprechend durch die folgende Formel wiedergegeben^[32]:



5. Reaktionen

Es soll hier kein Überblick über alle bisher beschriebenen Reaktionen der Hydroxamsäuren gegeben werden, vielmehr beschränkt sich dieser Abschnitt auf neuere Untersuchungen, deren Produkte gut charakterisiert sind.

5.1. Hydrolyse

Die säure- oder basenkatalysierte Hydrolyse der Hydroxamsäuren (1) sowie ihrer Derivate (4) oder (5) zu Carbonsäuren und Hydroxylamin-Derivaten verläuft glatt; es erscheint sinnvoll, diese Hydrolyse mit analogen Reaktionen der Amide zu vergleichen^[29g, 32b, 32c]. Kinetische Untersuchungen zeigen die Ähnlichkeit der sauer und der basisch katalysierten Hydrolyse von Benzohydroxamsäure mit derjenigen von Amidon^[32c].

Es wird angenommen, daß die säurekatalysierte Reaktion analog der Hydrolyse anderer Carbonsäure-Derivate über ein Kation verläuft, dessen Struktur in Abschnitt 4.2 diskutiert wurde.

Der Angriff von Wasser führt zu einer tetraedrischen Zwischenstufe, wie sie allgemein bei nucleophilen Acylsubstitutionen auftritt; aus dieser Zwischenstufe gehen die Endprodukte hervor. Bei einer kinetischen Untersuchung der Hydrolyse von Benzohydroxamsäure ergab sich erste Ordnung bezüglich des Hydronium-Ions^[32c]; dies bestätigt einen solchen Mechanismus. Bei der säurekatalysierten Hydrolyse einiger aliphatischer Hydroxamsäuren sind die polaren und die sterischen Effekte von vergleichbarer Größenordnung. Das steht im Gegensatz zur sauer katalysierten Hydrolyse von Amidon und Estern, die durch polare Effekte kaum oder überhaupt nicht beeinflusst wird. Die beobachteten Reaktionsgeschwindigkeiten stimmen mit den aus der Zwei-Parameter-Taft-Gleichung berechneten gut überein und stützen so den angegebenen Mechanismus^[29g].

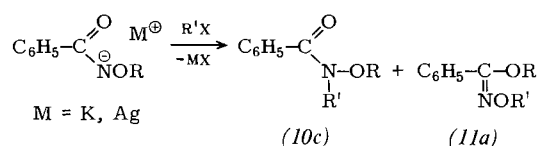
Bei Untersuchungen der basenkatalysierten Reaktion muß berücksichtigt werden, daß die Struktur des Hydroxamat-Ions (12) nicht gesichert ist. Es erhebt sich die Frage, ob bei der Umsetzung zu Säure und Hydroxylamin die nicht-ionisierte Hydroxamsäure oder ihr Anion vom Hydroxid-Ion oder von Wasser angegriffen wird. An der basenkatalysierten Umsetzung^[32c] sind Reaktionen erster und zweiter Ordnung bezüglich des Hydroxid-Ions beteiligt; zur Aufklärung der Mechanismen sind weitere Messungen erforderlich.

5.2. Alkylierung

Hydroxamsäure-alkylester (4) bilden die Hauptprodukte bei der Einwirkung eines Alkylierungsreagens auf das Hydroxamat-Ion (12)^[33], obwohl drei mögliche Angriffspunkte für eine Alkylierung zur Verfügung stehen. Man sollte erwarten, daß das ambidente Anion (12'') die Alkylierung des Stickstoffs oder des Carbonylsauerstoffs gegenüber der des OH-Sauerstoffs begünstigt. Offenbar bewirken Wasserstoffbrückenbindung bzw. Koordination mit dem Kation, daß der Sauerstoff am Stickstoff in diesem Y-förmigen Anion bei einem elektrophilen Angriff am stärksten nucleophil und sterisch am wenigsten gehindert ist [vgl. (13) bzw. (14)].

Der α -Effekt hat einen sehr starken Einfluß darauf, daß die Reaktion unter Bildung von (4) so leicht und so selektiv abläuft. Das Anion (12) wird kaum am Stickstoff zu (5) alkyliert; solche Verbindungen werden auf anderem Wege – durch Acylierung von $R-NHOH$ – dargestellt^[12, 33c–33e].

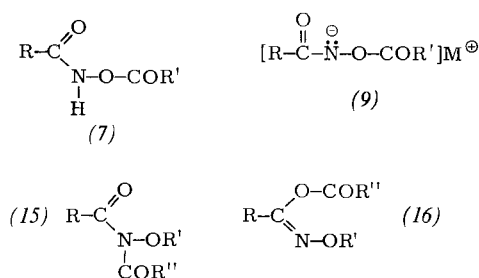
Ein interessantes Problem ist die weitere Alkylierung von (4). Das Anion von (4) läßt wegen seines ambidenten Verhaltens alle Möglichkeiten offen. Die Produktverteilung ist sehr stark abhängig vom Lösungsmittel, vom Kation und von der Elektrophilie des Carbeniumionen-Zentrums im Alkylierungsmittel. Bei einer Untersuchung über die Alkylierung der Kalium- und Silbersalze der Alkylester $C_6H_5-CO-NHOR$ (4e) entstand ein Gemisch, aus welchem die Ester (10c) sowie die (Z)- und (E)-Isomeren von (11a) isoliert wurden^[33a].



Die Isomerenverteilung wird sehr stark beeinflusst vom Alkylhalogenid $R'X$, vom Lösungsmittel (DMF/ $R'OH$), von der Struktur von R' und von der Natur der austretenden Gruppe X . Während der Aufarbeitung isomerisieren die Produkte nicht; sie entsprechen demnach einer kinetisch kontrollierten Reaktion. Obwohl die Autoren moderne Vorstellungen über S_N -Reaktionen mit ambidenten Anionen weiterentwickeln, gibt es keine Voraussagen über die Hauptprodukte der Alkylierung von (4)^[33a].

5.3. Acylierung

Die Reaktion von Hydroxamsäuren (1) mit Säurehalogeniden oder -anhydriden liefert gemischte Anhydride („O-Acylhydroxamsäuren“) (7)^[34]. Stärker reaktive Säurehalogenide wie Sulfonyl- oder Phosphorylhalogenide leiten dagegen eine fast spontane Lossen-Umlagerung von (1) ein, wahrscheinlich

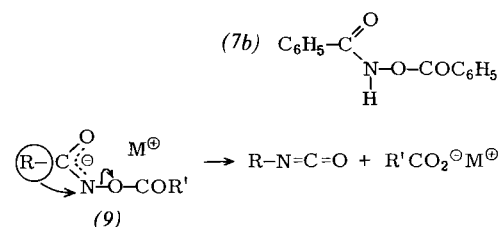


über O-Sulfonyl- oder O-Phosphoryl-Derivate (s. Abschnitt 6). Die gemischten Anhydride (7) sind Säuren (der pK-Wert läge in Wasser bei etwa 7)^[29a]; sie bilden in der Kälte stabile Salze, die sich beim Erwärmen umlagern. Die Alkylierung dieser Salze (9) und die anschließende Hydrolyse des Acylrestes führen entweder zum (Z)- oder zum (E)-Isomeren von (6)^[33a]. Die Acylierung der Ester (4) ergibt die trisubstituierten Verbindungen (15), in manchen Fällen auch die Isomeren (16)^[34e].

6. Die Lossen-Umlagerung

1872 entdeckte Lossen die nach ihm benannte Umlagerung, als er bei der thermischen Zersetzung des gemischten Anhydrids (7b) Phenylisocyanat auffand^[2, 3]. Diese Umlagerung findet bei Hydroxamsäuren $RCO-NHOH$ (1) nicht statt, wie es fälschlich in einigen Lehrbüchern behauptet wird. Für eine glatte Umlagerung ist die vorherige O-Acylierung erforderlich. Selbst dann tritt die thermische Umlagerung erst unter verschärften Bedingungen ein; z. B. entstehen aus O-acetoacetylierten Benzohydroxamsäuren Isocyanate, Aceton und Kohlendioxid erst bei 300–400°C^[34d].

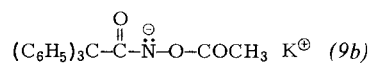
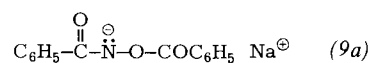
Bei der üblichen Arbeitsweise setzt man die Verbindungen (7) mit einer starken Base (bevorzugt in einem hydroxygruppenfreien Lösungsmittel) bei niedriger Temperatur zum Salz (9) um, wenn möglich in einem Medium, aus dem das Salz ausfällt. Bei der Umlagerung des Anions von (9) in das Isocyanat wird das Carboxylat-Ion unter gleichzeitiger Wanderung der Gruppe R vom Kohlenstoff zum Stickstoff abgespalten.



Die Geschwindigkeit dieser basenkatalysierten Lossen-Umlagerung hängt von der elektronischen Natur der Gruppen R und R' ab. Nach den kinetischen Daten von Hauser besteht eine Beziehung zwischen der Umlagerungsgeschwindigkeit und der Säurestärke von $R'CO_2H$ ^[35], und zwar erhöht sich die Geschwindigkeit, wenn die austretende Gruppe $R'CO_2^{\ominus}$ stärker elektronenanziehend wird. Das erklärt, warum O-Sulfonyl- oder O-Phosphorylhydroxamsäuren nicht isoliert werden können: sie lagern sich im basischen Milieu extrem schnell um (siehe unten).

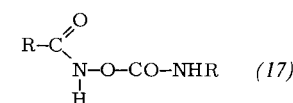
Eine andere Untersuchung zeigte, daß die Umlagerung bei steigender Neigung der Gruppe R in (9) zur Elektronenabgabe erleichtert wird, sofern nicht störende sterische Effekte ins Spiel kommen^[36]. Die Stereospezifität der Lossen-Umlagerung spricht für den erwähnten konzertierten Mechanismus; die Konfiguration von R in (7) bleibt nämlich bei der Umlagerung unverändert^[37]. Alle Versuche, Nitrenzwischenstufen bei nicht-photolytischen Umlagerungen nachzuweisen, schlugen fehl. Die Verschiebung der Gruppe R vom C zum N, während das Anion austritt, beschreibt demnach die Vorgänge während der Reaktion am besten^[34e].

Ein Beispiel für den normalen Verlauf ist die Umlagerung von (9a) in Wasser bei 95°C zu *N,N'*-Diphenylharnstoff. Man nimmt an, daß als Zwischenprodukt zunächst Phenylisocyanat entsteht, von dem ein Teil zu Anilin hydrolysiert und



unter Bildung des Harnstoffs an unverändertes Phenylisocyanat angelagert wird. Von (9b) ist bekannt, daß es in Wasser bei Raumtemperatur in Tritylisocyanat umgelagert wird.

Auch andere aktivierende Gruppen wurden als Auslöser für Lossen-Umlagerungen untersucht. 2,4-Dinitrofluorbenzol setzt (1) zu *O*-2,4-Dinitrophenyl-Derivaten um, die sich im Alkalischen zum Amin RNH_2 , zu 2,4-Dinitrophenol und zu Kohlendioxid umlagern^[38]. Ein weiteres Reagens zur Aktivierung von Hydroxamsäuren ist Schwefeltrioxid (als Triäthylamin-Komplex), das in ausgezeichneter Ausbeute die Salze $\text{RCO}-\text{NHOSO}_3^{\ominus} (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}^{\oplus}$ bildet. Diese Derivate lassen sich in Isocyanate, Harnstoffe oder Urethane überführen^[39].



(17a), R = R' = C_6H_5

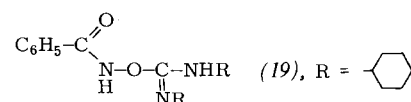
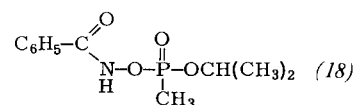
Sulfonyl- und Phosphorhalogenide reagieren unerwartet heftig mit Hydroxamsäuren $\text{RCO}-\text{NHOH}$ (1). Jedoch entstehen nicht die *O*-Sulfonyl- oder *O*-Phosphoryl-Derivate, sondern Umlagerungsprodukte, z. B. *O*-carbamoylierte Hydroxamsäuren (17)^[40]. So wird z. B. Kaliumbenzohydroxamat durch Benzolsulfonylchlorid spontan umgelagert; man erhält in einem Schritt die Verbindung (17a).

Ein ähnliches Resultat ergab sich bei der Behandlung von Benzohydroxamsäure (1a) mit dem Nervengas „Sarin“ (Methylfluorophosphorsäure-isopropylester). Bei dieser Reaktion lagert sich die hochreaktive Zwischenstufe (18) zu Phenylisocyanat um, das sich sofort an unumgesetzte Benzohydroxamsäure zu (17a) addiert.

Die Reaktion von Benzohydroxamsäure mit Benzolsulfonylchlorid oder Fluorophosphorsäure-diisopropylester bei pH = 7.6 und 25°C in Sauerstoff-18-markiertem Wasser wurde eingehend untersucht^[41]. Die Abwesenheit von Sauerstoff-18 in allen aus einer Lossen-Umlagerung erwarteten Produkten stützt einen Mechanismus, in dessen erstem Schritt sich die *O*-Sulfonyl- oder *O*-Phosphorylhydroxamsäure bildet. Diese Hydroxamsäuren lagern sich dann zu Phenylisocyanat um unter gleichzeitiger Ablösung des Sulfonat- oder Phosphat-Ions vom Stickstoff. Das freiwerdende Isocyanat addiert in situ Benzohydroxamsäure, wobei die *O*-phenylcarbamoylierte Benzohydroxamsäure (17a) entsteht^[41].

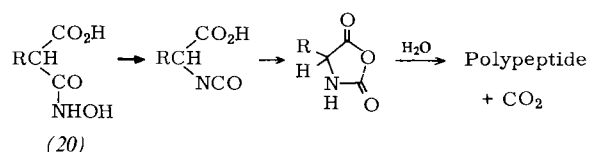
Interessanterweise reagiert auch Dicyclohexylcarbodiimid mit Benzohydroxamsäure; es bildet sich (17a)^[42a]. Das durch Addition der Hydroxamsäure an das Diimid entstehende Zwischenprodukt (19) verliert *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff unter gleichzeitiger Umlagerung zu Phenylisocyanat. Auch hier la-

gert sich an das Isocyanat ein Molekül Benzohydroxamsäure zum Endprodukt an. Die Umlagerung des Anions von (17a) zeigt den typischen Verlauf; unter CO_2 -Austritt entsteht Anilin, das sich an Phenylisocyanat zum isolierten Produkt, *N,N'*-Diphenylharnstoff, addiert^[42a]. Eine ungewöhnliche Lossen-Umlagerung wurde bei der Behandlung von Benzohydroxamsäure mit Thionylchlorid und danach mit Thallium(I)-phenolat

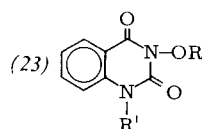
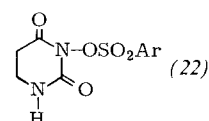
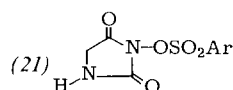


beobachtet. Das isolierte Triphenylisocyanurat (23%) stammt wahrscheinlich aus einer Trimerisierung von Phenylisocyanat^[42b].

Häufig reagieren benachbarte Substituenten mit einer durch Lossen-Umlagerung entstandenen Isocyanatgruppe. So führt der Lossen-Abbau von Malono-semihydroxamsäuren (20) zu Polypeptiden, wohl auf dem abgebildeten Weg.



Da man dabei stets im basischen Milieu arbeitet, besitzt man hier eine Möglichkeit zur Synthese eines säureempfindlichen Polypeptids wie Polytryptophan^[43]. Bei der Umsetzung von α -Cyanestern mit Hydroxylamin zu 5-Amino-3-isoxazolonen lagert sich eine Hydroxamsäuregruppe an eine benachbarte Nitrilgruppe an^[44a]. Salicylo- und Anthranilohydroxamsäure reagieren mit Benzolsulfonylchlorid zu 2-Benzoxazolone bzw. 2-Benzimidazolone^[44]. Ähnlich kann sich eine Hydroxamsäu-



(23a), R = SO_2Ar , R' = H

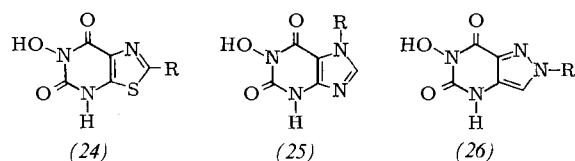
(23b), R = $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, R' = H

(23c), R = $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, R' = CH_3

regruppe auch an eine benachbarte Isocyanatgruppe addieren, wobei ein cyclisches *N*-Hydroxyimid entsteht. Auf diese Weise werden Malonohydroxamsäuren von Sulfonylhalogeniden in (21)^[45], Succino- und Phthalohydroxamsäuren in (22) bzw. (23a) überführt^[46].

Diese Methode, einen *N*-Hydroxyuraciling an fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Systeme anzukondensieren, ermöglichte die Synthese mehrerer biochemisch interessanter Heterocyklen^[47-51], darunter 3-Hydroxylumazin, kondensierte Pyridopyrimidindione, Thiazolouracile, z. B. (24), 1-Hy-

droxyxanthine, z. B. (25), und eine Reihe von *N*-Hydroxypyrazolouracilen vom Typ (26).

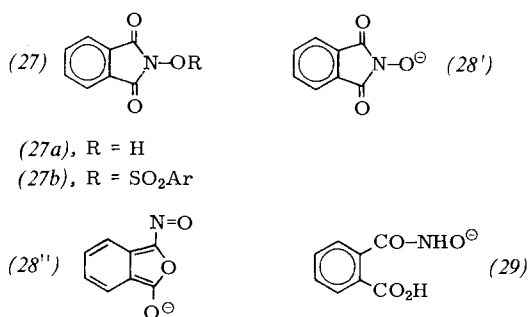


7. Die Chemie der cyclischen *N*-Hydroxyimide

Cyclische *N*-Hydroxyimide^[52], speziell *N*-Hydroxyphthalimid (27a), sind bereits lange bekannt. Ihre Synthese ist in Abschnitt 6 besprochen worden. Formal lassen sie sich als *N*-Acylhydroxamsäuren vom Typ (8) ansehen.

7.1. Struktur und Alkylierung

Die Annahme, (27a) existiere in einer farblosen und einer gelben Modifikation, erwies sich als falsch. Die gelbe Färbung der ansonsten farblosen Kristalle wird einer Verunreinigung durch das intensiv rote Anion (28) zugeschrieben. Man sollte erwarten, daß das Anion des *N*-Hydroxyphthalimids (28') farblos ist [wie das Anion des *N*-Hydroxysuccinimids] und vermutet daher, daß ein Beitrag des stark chromophoren Isomeren (28'') für die intensive Färbung verantwortlich ist. In wäßrigem Medium entfärbt sich die zunächst rote Lösung der Salze von *N*-Hydroxyphthalimid infolge Hydrolyse zu (29). Die Identität von (29) wird durch die tief purpurrote Färbung mit Eisen(III)-chlorid und durch die Isolierung als Hydroxylammoniumsalz bewiesen^[52c]. Ferner kann man (29) durch Benzolsulfonylchlorid zu Anthranilsäure abbauen^[52c].

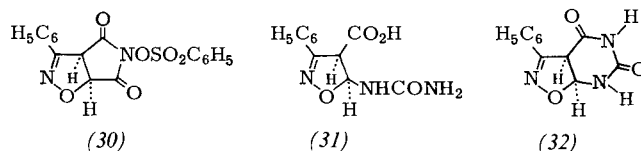


Das stabile Triäthylammoniumsalz von (28') kann in Benzol zu *N*-Alkoxyphthalimiden alkyliert werden, aus denen sich *O*-Alkylhydroxylamine durch saure Hydrolyse leicht gewinnen lassen^[53].

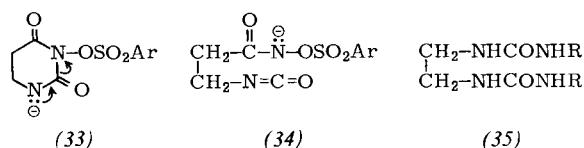
7.2. Der Lossen-Abbau von *N*-Hydroxyimiden

Im Gegensatz zu Hydroxamsäuren $\text{RCO}-\text{NHOH}$ (1), die keine stabilen *O*-Sulfonyl-Derivate bilden, entstehen aus *N*-Hydroxyimiden isolierbare *N*-Sulfonyloxy- und *N*-Phosphoryloxy-Derivate^[52, 54]. Die Lossen-Umlagerung solcher Sulfonate zu Aminosäuren gelang in der aliphatischen und in der aromatischen Reihe. So ergab die Reaktion von *cis*-*N*-Benzolsulfonyloxyhexahydrophthalimid mit 10proz. wäßriger NaOH *cis*-2-Aminocyclohexancarbonsäure, isoliert als Benzolsulfonat^[37c]. *N*-Sulfonyloxyphthalimide (27b) werden durch Amine zu Anthranilsäure-Derivaten abgebaut^[52, 54a].

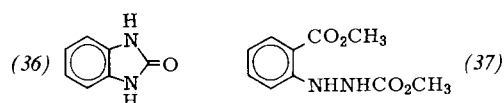
Nach einem ähnlichen Mechanismus wird *N*-Benzolsulfonyloxyphthalimid durch Hydroxid-Ionen in Naphthostyryl überführt^[55]. Den gleichen Verlauf nimmt die Reaktion von *cis*-*N*-Benzolsulfonyloxy-3-phenyl-2-isoxazolin-4,5-dicarboximid (30) mit wäßrigem Ammoniak; es entsteht nur eine Ureidosäure (31), die bei Einwirkung verdünnter Salzsäure unter Ringschluß zu (32) weiterreagiert^[56].



Interessante Lossen-Umlagerungen beobachtet man bei Umsetzungen von (22): mit einem Äquivalent NaOH bildet es Äthylendiamin^[46b], und durch LiAlH_4 wird es reduktiv zu *N,N'*-Dimethyläthylendiamin abgebaut^[57]. Beide Umlagerungen beginnen mit der Bildung von (33) [des Anions von (22)], das unter Ringöffnung in das Anion (34) der *O*-Arylsulfonyl-3-isocyanato-propionhydroxamsäure übergeht. Hieraus bildet sich in bekannter Weise 1,2-Äthylendiisocyanat, das zu Äthylendiamin hydrolysiert oder zum *N,N'*-Dimethyläthylendiamin reduziert werden kann. Mit Ammoniak oder Aminen entstehen aus (22) Harnstoffe (35), wahrscheinlich ebenfalls über das Diisocyanat^[58].



Überraschenderweise erhält man bei Lossen-Umlagerungen des 3-Benzolsulfonyloxy-2,4-chinazolidions (23b) entweder Benzimidazol (36) oder Derivate (37) der *o*-Hydrazinbenzoesäure^[59a].

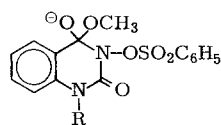


Die Reaktion von (23b) mit NaH in Dimethylformamid führt zu (36). Man kann annehmen, daß durch Neutralisation des sauren Ringprotons zunächst das Anion entsteht [vgl. (33)], das dann unter Ringöffnung in *O*-Benzolsulfonyl-2-isocyanatobenzohydroxamsäure übergeht. Diese lagert sich zu Phenylendiisocyanat um, aus dem (36) gebildet wird.

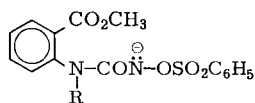
Den Lossen-Abbau zu (37) bewirkt Natriummethanolat in Methanol. Der Angriff des Methanolat-Ions am stark elektrophilen Atom C-4 von (23b) ergibt ein tetragonales Zwischenprodukt (38a), bei dessen Ringöffnung (39a) entsteht. Diese Zwischenstufe lagert sich zu (40a) um, das unter Aufnahme von Methanol in (37) übergeht.

Es überrascht in diesem Zusammenhang nicht, daß das 1-Methyl-Analogon von (23b) [(23c)] durch das Methanolat-Ion zu 1-Methyl-3-indazol-2-yliden-Derivaten (41), $\text{R}=\text{H}$ oder CO_2CH_3 , abgebaut wird^[59].

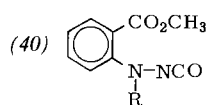
Behandelt man die *Pyridin*-Analoge von (23b) mit Natriummethanolat, so erhält man eine Reihe von *Pyridin*-Analoge



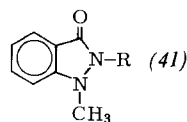
(38)
(38a), R = H



(39)
(39a), R = H

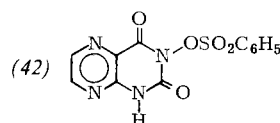


(40a), R = H

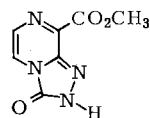


(41)

von (37)^[59b]. Ein ungewöhnliches Produkt tritt dagegen auf, wenn man auf das Pyrazin-Analogon (42) Natriummethanolat in Methanol einwirken läßt: es bildet sich das Triazolopyrazin (43).



(42)

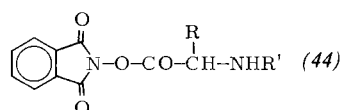


(43)

Der Mechanismus dieser Reaktion entspricht dem für die Umwandlung von (23) in (40) vorgeschlagenen; das Isocyanat schließt nun aber mit dem Ringstickstoff des Pyrazins den zweiten Ring, statt Methanol zu addieren.

7.3. N-Hydroxyimide bei Peptidsynthesen

Eine Reihe von Forschern untersuchte N-Acyloxyimide als Ausgangsmaterial für Peptidsynthesen^[60]. Bei dieser Methode stellt man zunächst die Ester von Aminosäure-Derivaten (44) dar und läßt eine weitere Aminosäure an der aktivierten Ester-carbonylgruppe angreifen; es entsteht eine Peptidbindung unter Freisetzung des N-Hydroxyimid-Anions.

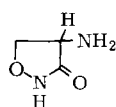


(44)

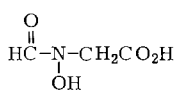
8. Kurzer Überblick über einige biologische Wirkungen von Hydroxamsäuren

Der in der letzten Zeit erzielte Fortschritt in der Hydroxamsäurechemie wurde durch die Isolierung einiger natürlich vorkommender und die Synthese einiger physiologisch aktiver Hydroxylamin-Derivate stimuliert^[4d]. Hervorzuheben sind das Antibioticum Cycloserin (45)^[61], das Antitumor-Antibioticum Hadacidin (46)^[62] und das heteroaromatische Antibioticum Aspergillsäure (47)^[63].

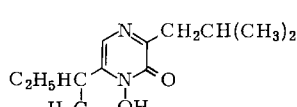
Es ist ein breites Spektrum biologischer Wirkungen mitgeteilt worden (Übersichtsartikel siehe^[4d]). Einige Beispiele seien hier angeführt. Eine Reihe von *o*-, *m*- und *p*-Alkoxybenzohydroxamsäuren ist gegen pathogene Pilze hoch wirksam^[64], wäh-



(45)



(46)



(47)

rend Salicylohydroxamsäuren und ihre Derivate wirksame antibakterielle und fungicide Wirkstoffe darstellen^[65]. β -Alkylaminopropionhydroxamsäuren zeigen hypotensive Eigenschaften^[66], weitere Hydroxamsäuren und N-Hydroxyharnstoffe besitzen hypocholesterinämische Wirksamkeit^[67]. *p*-Butoxyphenylacetohydroxamsäure (Bufexamac) wird als entzündungshemmendes Mittel in der Humanmedizin angewendet^[68]. Eine Reihe von Terephthalhydroxamsäuren sowie anderen Dicarbohydroxamsäuren wurde auf ihre Wirkung als Antimalariamittel hin untersucht^[69].

In einer Studie über quantitative Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung mit der Näherung nach Hansch wurde für aliphatische und *m*- sowie *p*-substituierte Benzohydroxamsäuren die relative Fähigkeit zur Unterdrückung der Urease-Aktivität bestimmt^[71]. Von den Alkylhydroxamsäuren war Heptanhydroxamsäure (1), R = *n*-C₆H₁₃, am wirksamsten; dies führen die Autoren auf eine stereospezifische „hydrophobe Bindung“ zurück. Sie folgern, daß elektronische Effekte hier keine wesentliche Rolle spielen. Die sterische Wirkung eines großen Substituenten auf das α -Kohlenstoffatom zeigt sich bei einer Reihe aliphatischer Hydroxamsäuren, bei denen eine Phenylgruppe entlang der Fettsäurekette verschoben wird: die hemmende Wirkung nimmt deutlich ab, wenn die Phenylgruppe sich der Hydroxamsäuregruppe nähert.

Hydroxamsäuren gehören zu den wenigen Verbindungen, die als nucleophile Reaktivatoren für Sarin-desaktiviertes Chymotrypsin oder Acetylcholin-Esterase^[28d] wirken. N-Hydroxyharnstoff wurde eingehend untersucht, als seine antileukämische Wirksamkeit an Mäusen bekannt wurde; dies gab auch Anlaß zu ausgiebiger pharmakologischer Bearbeitung vieler N-Hydroxyharnstoffe und Urethane^[4d]. Hydroxyharnstoff (Hydrea) steht dem Mediziner als bewährtes Mittel zur Behandlung von Melanomen, myeloischer Leukämie und Ovarialcarcinomen zur Verfügung^[70].

Unter den Metaboliten des carcinogenen N-(2-Fluorenyl)acetamids befindet sich N-(2-Fluorenyl)acetohydroxamsäure^[72]. Das deutet auf die möglicherweise wichtige biologische Oxidation von Amidn durch N-Hydroxylierung hin. Ähnliche Metabolite wären auch bei anderen Verbindungen mit monosubstituierten Amidgruppen denkbar.

9. Schluß

In den letzten 30 Jahren wurden außerordentliche Fortschritte im Verständnis und in der Anwendung der Chemie der Hydroxamsäuren und der N-Hydroxyimide erzielt; viele Probleme bleiben jedoch noch zu lösen. Während die Strukturen von Hydroxam- und Hydroximsäuren sowie ihrer Derivate recht gut gesichert erscheinen, ist die Feinstruktur des Hydroxamsäure-Anions noch zu klären, ebenfalls seine Hydrolyse und sein Verhalten bei nucleophilen Substitutionen. Möglicherweise wird in den nächsten zehn Jahren das Schwergewicht der Anstrengungen auf dem Gebiet der biologischen Anwendungen von Hydroxamsäure-Derivaten liegen. Bis dahin wird die Hydroxamsäurechemie ein lebendiger Teil der Chemie bleiben^[*].

[*] Anmerkung bei der Korrektur (24. Mai 1974): Inzwischen ist über eine interessante Umlagerung von N-Hydroxyharnstoffen in O-Carbamoylhydroxylamine, die in Lösung abläuft, berichtet worden:

$\text{RNH}-\text{CO}-\text{NR}'\text{OH} \rightleftharpoons [\text{RNHOH} + \text{R}'\text{NCO}] \rightarrow \text{RNH}-\text{CO}-\text{ONHR}'$
Die Reaktion verläuft über die sterisch induzierte Dissoziation des N-Hydroxyharnstoffs in ein Hydroxylamin und ein Isocyanat, die sich zum Produkt vereinigen [H. G. Aurich u. H.-G. Scharpenberg, Chem. Ber. 106, 1881 (1973)].

Die Autoren danken Dr. Charles D. Hurd und Dr. Harry L. Yale für ihre konstruktive Kritik zu diesem Manuskript. Ihre vielfältigen Anregungen werden dankbar anerkannt.

Eingegangen am 31. Juli 1973 [A 4]
Übersetzt von Dr. Bert Peters, Stuttgart

- [1] H. Lossen, Liebigs Ann. Chem. 150, 314 (1869).
- [2] W. Lossen, Liebigs Ann. Chem. 161, 347 (1872); 186, 1 (1877); 252, 170 (1889); 281, 169 (1894).
- [3] H. L. Yale, Chem. Rev. 33, 209 (1943).
- [4] a) F. Mathis, Bull. Soc. Chim. Fr. D 1953, 9; b) F. Mathis, R. Mathis-Noel, A. Chauveau u. A. Munoz, Ann. Fac. Sci. Univ. Toulouse Sci. Math. Sci. Phys. 25, 125 (1961); c) O. Exner, Dan. Tidsskr. Farm. 42, 145 (1968); d) R. T. Coutts, Can. J. Pharm. Sci. 1, 27 (1967); e) P. A. S. Smith: The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds, Benjamin, New York 1966, Vol. 2, S. 68; f) S. R. Sandler u. W. Karo: Organic Functional Group Preparations, Academic Press, New York 1972, Vol. 3, Kap. 12, S. 406.
- [5] a) S. Mizukami u. K. Nagata, Coord. Chem. Rev. 3, 267 (1968); b) T. J. King u. P. G. Harrison, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 815.
- [6] F. Feigl: Spot Tests in Organic Analysis, Elsevier, Amsterdam 1966, 7. Aufl., S. 214; R. E. Buckles u. C. J. Thelen, Anal. Chem. 22, 676 (1950); E. Gagliardi u. H. Raber, Monatsh. Chem. 93, 360 (1962); D. W. Knight u. G. H. Cleland, J. Chem. Educ. 47, 781 (1970); A. K. Majumdar: N-Benzoyl-phenylhydroxylamine und Its Analogons, Pergamon, Oxford 1972.
- [7] Eine Abwandlung dieses Tests ist die Angeli-Rimini-Reaktion, bei der Aldehyde durch Benzosulfohydroxamsäure, $C_6H_5SO_2NHOH$, in Hydroxamsäuren überführt werden [vgl. G. Di Maio u. P. A. Tardella, Gazz. Chim. Ital. 96, 526 (1966)].
- [8] A. W. Scott u. B. L. Wood, Jr., J. Org. Chem. 7, 508 (1942).
- [9] a) O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 22, 335 (1957); 23, 272 (1958); b) W. P. Jencks, Biochim. Biophys. Acta 27, 417 (1958); J. Amer. Chem. Soc. 80, 4581, 4585 (1958); c) T. C. Bruice u. L. R. Fedor, ibid. 86, 738, 739 (1964); d) H. Kofod, Acta Chem. Scand. 11, 1276 (1957).
- [10] I. K. Larsen, Acta Chem. Scand. 22, 843 (1968).
- [11] W. P. Jencks u. J. Carriolo, J. Amer. Chem. Soc. 82, 1778 (1960); J. D. Aubert u. R. F. Hudson, Chem. Commun. 1970, 937, 938.
- [12] M. Davies u. N. A. Spiers, Spectrochim. Acta 15, 487 (1959); J. P. Freeman, J. Amer. Chem. Soc. 80, 5954 (1958); O. Exner u. M. Horak, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 968, 2992 (1959); O. Exner u. B. Kakac, ibid. 28, 1656 (1963); R. T. Coutts, K. W. Hindmarsh, S. J. Powell, J. L. Pound u. E. M. Smith, Can. J. Pharm. Sci. 3, 49 (1968).
- [13] a) W. N. Marmar u. G. Maerker, J. Org. Chem. 37, 3520 (1972); b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii u. M. Ikeda, ibid. 38, 1239 (1973); c) G. Zimmer, Arch. Pharm. 293, 657 (1960); L. A. Carpino, C. A. Giza u. B. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc. 81, 955 (1959).
- [14] B. H. Bracher u. R. W. H. Small, Acta Crystallogr. 26 B, 1705 (1970).
- [15] I. K. Larsen u. B. Jerslev, Acta Chem. Scand. 20, 983 (1966).
- [16] a) R. E. Plapinger, J. Org. Chem. 24, 802 (1959); b) O. Exner u. J. Holubek, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 940 (1965).
- [17] a) F. Mathis, C. R. Acad. Sci. 232, 505 (1951); b) E. M. Usov u. E. M. Voroshin, Dokl. Akad. Nauk SSSR 113, 1306 (1957); 114, 120 (1957); c) D. Hadzi u. D. Prevorsek, Spectrochim. Acta 10, 38 (1957).
- [18] C. J. W. Gutch u. W. A. Waters, J. Chem. Soc. 1965, 751; D. F. Minor, W. A. Waters u. J. V. Ramsbottom, J. Chem. Soc. B 1967, 180.
- [19] J. H. Bowie, M. T. W. Hearn u. A. D. Ward, Aust. J. Chem. 22, 175 (1969).
- [20] a) D. Snobl u. O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 3325 (1969); b) B. J. Price u. I. O. Sutherland, Chem. Commun. 1967, 1070; c) K. Nagata u. S. Mizukami, Chem. Pharm. Bull. 14, 1255 (1966); d) O. Exner u. D. Snobl, unveröffentlicht; e) V. N. Kalinin u. I. F. Franchuk, Zh. Org. Khim. 1972, 1474; f) W. Walter u. E. Schumann, Synthesis 1971, 111; g) Liebigs Ann. Chem. 743, 154 (1971); h) C. L. Bell, C. N. V. Nambury u. L. Bauer, J. Org. Chem. 29, 2873 (1964).
- [21] a) O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 652 (1965); b) O. Exner u. O. Schindler, Helv. Chim. Acta 52, 577 (1969).
- [22] M. Raban u. D. Kost, J. Org. Chem. 37, 499 (1972).
- [23] V. A. Granzhan, S. F. Manole, N. A. Barba u. S. K. Laktionova, Izv. Akad. Nauk Mold. SSR, Ser. Biol. Khim., No. 2, 71 (1971).
- [24] I. K. Larsen u. O. Exner, Chem. Commun. 1970, 254; I. K. Larsen, Acta Chem. Scand. 25, 2409 (1971).
- [25] a) M. G. Waite u. H. A. Sim, J. Chem. Soc. B 1971, 752, 1102; b) J. M. Davies, R. H. Davis u. P. Kirby, J. Chem. Soc. C 1968, 431; c) J. E. Johnson, E. N. Nalley u. C. Weidig, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2051 (1973).
- [26] O. Exner, V. Jehlicka u. A. Reiser, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 3207 (1959).
- [27] P. N. Preston u. G. Tennant, Chem. Rev. 72, 627 (1972).
- [28] a) W. M. Wise u. W. W. Brandt, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1058 (1955); b) M. A. Stolberg u. W. A. Mosher, ibid. 79, 2618 (1957); c) R. Swidler, R. E. Plapinger u. G. M. Steinberg, ibid. 81, 3271 (1959); d) W. Cohen u. B. F. Erlanger, ibid. 82, 3928 (1960); e) A. L. Green, G. L. Sainsbury, B. Saville u. M. Stansfield, J. Chem. Soc. 1958, 1583; f) G. Schwarzenbach u. K. Schwarzenbach, Helv. Chim. Acta 46, 1390 (1963); g) Y. K. Agrawal u. J. P. Shukla, Aust. J. Chem. 26, 913 (1973).
- [29] a) O. Exner u. W. Simon, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 4078 (1965); b) J. Gerstein u. W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 86, 4655 (1964); c) G. M. Steinberg u. R. Swidler, J. Org. Chem. 30, 2362 (1965); d) M. Dessolin u. M. Laloi-Diard, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 2946; e) M. Dessolin, M. Laloi-Diard u. M. Vilks, ibid. 1970, 2573; f) N. K. Dutt u. T. Seshadri, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 2280 (1967); g) D. C. Berndt u. J. K. Sharp, J. Org. Chem. 38, 396 (1973).
- [30] A. R. Fields, B. M. Daye u. R. Christian, Talanta 13, 929 (1966).
- [31] O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 1337 (1964).
- [32] a) O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 21, 1500 (1956); b) A. J. Buglass, K. Hudson u. J. G. Tillett, J. Chem. Soc. B 1971, 123; c) D. C. Berndt u. R. L. Fuller, J. Org. Chem. 31, 3312 (1966).
- [33] a) J. E. Johnson, J. R. Springfield, J. S. Hwang, L. J. Hayes, W. C. Cunningham u. D. L. McLaugherty, J. Org. Chem. 36, 284 (1971); b) W. B. Lutz, ibid. 36, 3835 (1971); c) W. Kliegel, G. Zinner, R. Vollrath, E. Duerkef u. M. Hitz, Liebigs Ann. Chem. 736, 173 (1970); d) M. T. W. Hearn u. A. D. Ward, Aust. J. Chem. 22, 1731 (1969); e) M. Chehata, F. Bocaille, G. Thuillier u. P. Rumpf, C. R. Acad. Sci. C 268, 445 (1969); f) D. McHale, J. Green u. P. Mamalis, J. Chem. Soc. 1960, 225, 229.
- [34] a) O. Neunhoeffer u. R. Gottschlich, Liebigs Ann. Chem. 736, 100 (1970); b) A. I. Artemenko, J. Org. Chem. USSR (Engl. Übers.) 7, 724 (1971); c) M. T. W. Hearn u. A. D. Ward, Aust. J. Chem. 22, 161 (1969); d) T. Mukaiyama u. H. Nohira, J. Org. Chem. 26, 782 (1961); e) A. Fry u. J. C. Wright, Chem. Eng. News 46, Nr. 1, S. 28 (1968); O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 27, 2284 (1962).
- [35] R. D. Bright u. C. R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 61, 618 (1939).
- [36] D. C. Berndt u. H. Shechter, J. Org. Chem. 29, 916 (1964); J. S. Swenson, A. M. Davis, R. E. Deyo, B. W. Graham, E. P. Jahn u. J. D. Mattice, ibid. 39, 3956 (1973).
- [37] a) J. Kenyon u. D. P. Young, J. Chem. Soc. 1941, 263; b) J. F. Lane u. E. S. Wallis, J. Amer. Chem. Soc. 63, 1674 (1941); c) L. Bauer u. S. V. Miarka, J. Org. Chem. 24, 1293 (1959).
- [38] P. M. Gallop, S. Seifter, M. Lukin u. E. Meilman, J. Biol. Chem. 235, 2619 (1960).
- [39] F. A. Daniher, J. Org. Chem. 34, 2908 (1969).
- [40] a) C. D. Hurd u. L. Bauer, J. Amer. Chem. Soc. 76, 2791 (1954); b) M. A. Stolberg, R. C. Tweit, G. M. Steinberg u. T. Wagner-Jauregg, ibid. 77, 765 (1955); c) B. E. Hackley, Jr., R. Plapinger, M. Stolberg u. T. Wagner-Jauregg, ibid. 77, 3651 (1955); d) R. Swidler u. G. M. Steinberg, ibid. 78, 3594 (1956).
- [41] D. Samuel u. B. L. Silver, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1197 (1963).
- [42] a) K. Nagarajan, S. Rajappa u. V. S. Iyer, Tetrahedron 23, 1049 (1967); b) E. C. Taylor u. F. Kienzie, J. Org. Chem. 36, 233 (1971).
- [43] L. Bauer, J. Org. Chem. 21, 1182 (1956), und dort zit. Lit.
- [44] a) L. Bauer u. C. N. V. Nambury, J. Org. Chem. 26, 4917 (1961); b) F. M. Hershenson, L. Bauer u. K. F. King, ibid. 33, 2543 (1968).
- [45] G. Zilichovsky, J. Org. Chem. 34, 486 (1969).
- [46] a) C. D. Hurd, C. M. Buess u. L. Bauer, J. Org. Chem. 19, 1140 (1954); b) C. M. Buess u. L. Bauer, ibid. 20, 33 (1955).
- [47] L. Bauer, C. N. V. Nambury u. F. M. Hershenson, J. Heterocycl. Chem. 3, 224 (1966).
- [48] K. Y. Tserng u. L. Bauer, J. Heterocycl. Chem. 9, 1433 (1972).
- [49] L. Bauer, C. N. V. Nambury u. D. Dhawan, J. Heterocycl. Chem. 1, 275 (1964); L. Bauer u. D. Dhawan, ibid. 2, 220 (1965).
- [50] L. Bauer u. C. S. Mahajanshetti, J. Org. Chem. 31, 2491 (1966); J. Heterocycl. Chem. 4, 325 (1967).
- [51] L. Bauer u. C. S. Mahajanshetti, J. Heterocycl. Chem. 5, 331 (1968).
- [52] a) C. D. Hurd, C. M. Buess u. L. Bauer, J. Org. Chem. 17, 865 (1952); b) ibid. 19, 1140 (1954); c) L. Bauer u. S. V. Miarka, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1983 (1957); d) H. Gross u. I. Keitel, J. Prakt. Chem. 311, 692 (1969); e) C. D. Hurd u. V. G. Bethune, J. Org. Chem. 35, 1471 (1970); f) M. Narita, T. Teramoto u. M. Okawara, Bull. Chem. Soc. Jap. 44, 1084 (1971).
- [53] G. H. Hamor, D. M. Breslow u. G. W. Fisch, J. Pharm. Sci. 59, 1752 (1970); D. M. Brown, P. F. Coe u. D. P. L. Green, J. Chem. Soc. C 1971, 867; L. Bauer, K. S. Suresh u. B. K. Ghosh, J. Org. Chem. 30, 949 (1965); A. O. Ihespää u. A. Marxer, Chimia 18, 1 (1964).
- [54] a) E. Kühle u. R. Wegler, Liebigs Ann. Chem. 616, 183 (1958); b) T. M. Chapman u. D. G. Kleid, J. Org. Chem. 38, 250 (1973).
- [55] V. L. Pladikin, N. M. Zadorozhnyi u. Z. I. Krasota, J. Org. Chem. USSR (Engl. Übers.) 6, 1480 (1970); 9, 171 (1973).

- [56] W. J. Tuman u. L. Bauer, *J. Org. Chem.* 37, 2983 (1972).
- [57] L. Bauer, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 1945 (1956).
- [58] L. Bauer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [59] a) K. Y. Tserng u. L. Bauer, *J. Org. Chem.* 38, 3498 (1973); b) Abstracts of 4th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry, Salt Lake City, Utah, Juli 1973, S. 59; *J. Heterocycl. Chem.* 11, 163 (1974).
- [60] Einige neuere Anwendungen findet man in den Arbeiten von A. R. Zeiger u. C. B. Anfinson, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 880 (1973); T. M. Chapman u. D. G. Kleid, *J. Org. Chem.* 38, 250 (1973); W. König, *Chem. Ber.* 106, 193 (1973); R. Geiger u. A. Volk, *ibid.* 106, 199 (1973); W. König u. R. Geiger, *ibid.* 103, 788 (1970); V. A. Shibneb, T. P. Chuweava u. K. T. Poroshin, *Bull. Acad. Sci. USSR (Engl. Übers.)* 1970, 111; K. T. Wang, D. N. Brattesani u. B. Weinstein, *J. Heterocycl. Chem.* 3, 98 (1966).
- [61] R. L. Harned, P. H. Hidy u. E. K. LaBaw, *Antibiot. Chemother.* (Washington) 5, 204 (1955); D. A. Harris, M. L. Ruger, M. A. Reagan, F. J. Wolf, R. L. Peck, H. Wallick u. H. B. Woodruff, *ibid.* 5, 204 (1955); zur Synthese siehe US-Pat. 2929836 (1960); Brit. Pat. 791847 (1958).
- [62] E. A. Kaczka, C. O. Gitterman, E. L. Dulaney u. K. Folkers, *Biochemistry* 1, 340 (1962).
- [63] J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.* 171, 321, 341 (1947).
- [64] J. Hase, K. Kobashi, N. Kawaguchi u. K. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 19, 363 (1971).
- [65] N. Duda, A. Ostaszynski u. T. Urbanski, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci.* 13, 341 (1965).
- [66] R. T. Coutts, J. W. Hubbard, K. K. Midha u. K. Prasad, *J. Pharm. Sci.* 60, 28 (1971).
- [67] B. J. Ludwig, F. Dürsch, M. Auerback, K. Tomeczek u. F. M. Berger, *J. Med. Chem.* 10, 556 (1967).
- [68] D. Dell, D. R. Boreham u. B. K. Martin, *J. Pharm. Sci.* 60, 1368 (1971).
- [69] J. B. Hynes u. L. G. Hark, *J. Med. Chem.* 15, 1194 (1972); 13, 1235 (1970).
- [70] a) C. W. Young, G. S. Schochetman, S. Hodas u. M. E. Balis, *Cancer Res.* 27, 535 (1967); b) B. Stearns, K. A. Losee u. J. Bernstein, *J. Med. Chem.* 6, 201 (1963).
- [71] K. Kumaki, S. Tomioka, K. Kobashi u. J. Hase, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 1599 (1972).
- [72] A. Goldstein, L. Aronow u. S. M. Kalman: *Principles of Drug Action*. Harper and Row, New York 1969, S. 691ff.

Materietransport in Festkörpern

Von Günther Heinz Frischat^[*]

Zwei Aspekte sind beim Materietransport in Festkörpern von besonderer Bedeutung: die phänomenologische Beschreibung des Diffusionsvorganges und die Diskussion des Transportmechanismus. Neben der Selbstdiffusion der einen Festkörper aufbauenden Ionen oder Atome, die sich nur mit radioaktiven oder stabilen Isotopen verfolgen läßt, kennt man die Diffusion von Spurenelementen, die im Prinzip wie die Selbstdiffusion behandelt werden kann, und die chemische Diffusion, bei der sich die chemische Zusammensetzung der Diffusionspartner unterscheidet. Derartige Prozesse werden in immer stärkerem Maße mit der Elektronenstrahl-Mikrosonde ermittelt. Unabhängig von der Kristallinität und der Bindungsart lassen sich Diffusionsprobleme an Festkörpern nach gradueller Anpassung an die speziellen Gegebenheiten unter einheitlichen Gesichtspunkten diskutieren.

1. Einleitung

Diffusionsvorgänge in festen Stoffen geben Auskunft über die Beweglichkeit der den Festkörper aufbauenden oder mit ihm reagierenden Teilchen. Im ersten Fall, der Selbstdiffusion, wird die Eigenbeweglichkeit der Atome oder Ionen bestimmt; Messungen dieses Prozesses ermöglichen Einblicke in die dynamische Struktur der Festkörper. Im zweiten Fall, der chemischen Diffusion, werden echte chemische Reaktionen, Austauschvorgänge usw. zwischen einem Festkörper und einem anderen Festkörper, einer Flüssigkeit oder einem Gas verfolgt. Chemische Diffusion und Selbstdiffusion stehen in eindeutiger Beziehung zueinander.

Nun sind Diffusionsprozesse nicht nur als solche interessant. Es gibt viele Vorgänge, bei denen ein derartiger Materietrans-

port beteiligt oder sogar geschwindigkeitsbestimmend ist. Dies gilt gleichermaßen für Kristallisations-, Oxidations- oder Zunderprozesse, für Korrosionserscheinungen an Metallen oder Oxiden unter der Einwirkung von Schmelzen oder Gasen, aber auch für Festkörperreaktionen wie die Zementbildung, das Sintern u. a. m.

Am Anfang einer Diffusionsuntersuchung steht die phänomenologische Beschreibung des Diffusionsprozesses. Diese gestaltet sich oft dadurch recht schwierig, daß außer bei Einkristallen die Einflüsse höherdimensionaler Kristallbaufehler wie Versetzungen, Korngrenzen oder innerer Oberflächen (Poren und Mikrorisse), aber auch nichtkristalliner Phasen zu berücksichtigen sind. Als nächstes ist der Mechanismus des Materietransportes zu klären, d. h. die auf atomarer Ebene ablaufenden Einzelschritte der Reaktionen in Verbindung mit Struktur und Fehlordnung des Festkörpers. Beide Aspekte sind vergleichbar wichtig.

Weiterhin ist zu prüfen, welchen Einfluß der Bindungscharakter im Festkörper (z. B. Metall, Ionenkristall) auf diese Prozesse hat.

[*] Doz. Dr. G. H. Frischat
Arbeitsgruppe Glas, Lehrstuhl für Glas und Keramik der Technischen Universität Clausthal und
Sonderforschungsbereich 126 Göttingen-Clausthal
3392 Clausthal-Zellerfeld, Zehntnerstraße 2A