

die den Versuchen zugrunde liegende Arbeitshypothese, im Verein mit anderen Ergebnissen (d-Aminosäuregehalt, d-Peptidasen) geeignet ist, unsere Vorstellungen über das Wesen der malignen Entartung des normalen Gewebes zu klären. Letztere hat in den meisten Fällen ihre eigentliche Ursache in einer somatischen (stofflichen) Veränderung der Erbanlagen (Gene). Solange wir nichts Genaueres über die chemische Struktur der Gene wissen, müssen sich notwendigerweise alle For-

schungsarbeiten in einem unbekannten, mehr oder minder großen Abstand um den eigentlichen Kern der Krebsursache bewegen.

Es ist ferner zu berücksichtigen, daß neben Anomalien des Eiweißaufbaus und -abbaus auch andere Vorgänge im Tumor vom normalen Organismus abweichend verlaufen (Glykolyse, Oxydation-Reduktion), von denen nicht genauer bekannt ist, inwieweit sie mit dem Eiweißaufbau und -abbau gekoppelt sind.

Eingeg. 10. Mai 1941. [A 27.]

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie

14. Das Borfluorid als Katalysator bei chemischen Reaktionen

Von Dr. D. KÄSTNER,

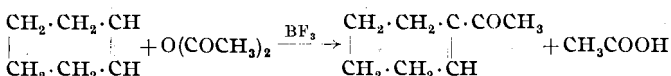
I. G. Farbenindustrie A.-G. Uerdingen (Niederrhein)

7. Die Ketonisierung der aromatischen Kohlenwasserstoffe, der Olefine, Phenole, Phenoläther und Phenylester. Die Sulfonierung und Nitrierung aromatischer Verbindungen.

Ebenso wie mit Aluminiumchlorid lassen sich auch mit Borfluorid echte *Friedel-Crafts*che Reaktionen durchführen. Aus Benzol bzw. Toluol wird mit Essigsäureanhydrid und Borfluorid, wenn auch nicht so glatt wie mit Aluminiumchlorid, Acetophenon in 13,7%iger Ausbeute bzw. p-Methoxyacetophenon in 70,9%iger Ausbeute gebildet^{54, 56}). Mit noch höherer Ausbeute von 95% entsteht aus Anisol und Essigsäureanhydrid mittels Borfluorid p-Methoxyacetophenon^{54, 56, 57}). Ebenso wird aus Phthalsäureanhydrid, Resorcin und Borfluorid durch Kochen in benzolischer Lösung Fluorescein in fast theoretischer Ausbeute und aus Phthalsäureanhydrid, Phenol und Borfluorid Phenolphthalein in 72%iger Ausbeute erhalten. Die Kondensationen werden durch Zusatz von Flußsäure nicht beschleunigt⁵⁸), während die Wirksamkeit des Aluminiumchlorids durch Salzsäure erhöht wird.

Dimethylanilin läßt sich mit Essigsäureanhydrid, ebenso wie mit den Olefinen, und Borfluorid nicht kondensieren, da auch hierbei die Bildungstendenz des Borfluorid-Dimethylanilins zu groß ist⁵⁹).

Dagegen wird aus Cyclohexen mit Essigsäureanhydrid und Borfluorid 2-Aceto-cyclohexen in 27%iger Ausbeute erhalten:



In gleicher Weise reagieren auch Diisobutylene, Isononylen, Isododecylen mit Essigsäureanhydrid und Borfluorid oder Borfluoridhydrat unter Bildung der α, β -ungesättigten Ketone⁵⁸). Die Kondensationen werden bei 0° bis Zimmertemperatur durchgeführt; sie benötigen molare Mengen Borfluorid, da durch die entstehenden Ketone das Borfluorid gebunden und daher für weitere Kondensationsreaktionen unwirksam wird.

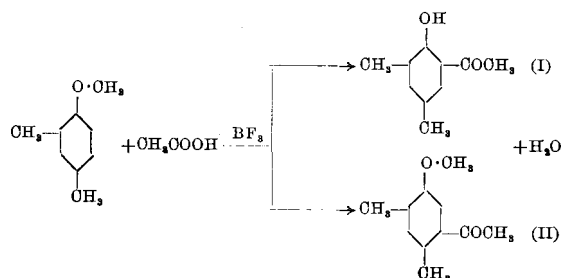
Das Borfluorid hat bei diesen Kondensationen gegenüber den üblichen Katalysatoren wie Aluminiumchlorid und Zinkchlorid keinen besonderen Vorteil, da als Nebenreaktion die noch zu beschreibende Selbstkondensation des Essigsäureanhydrids verläuft.

Die Darstellung der Ketone läßt sich aber viel einfacher erreichen, wenn man in Lösungen von Phenolen^{54, 59}) bzw. Phenoläthern⁵⁹) in der doppelt molaren Menge einer Fettsäure Borfluorid bis zur Sättigung einleitet, daran anschließend 1½–2 h auf ~70° erwärmt und das erkaltete Reaktionsgemisch mittels Natriumacetat zersetzt.

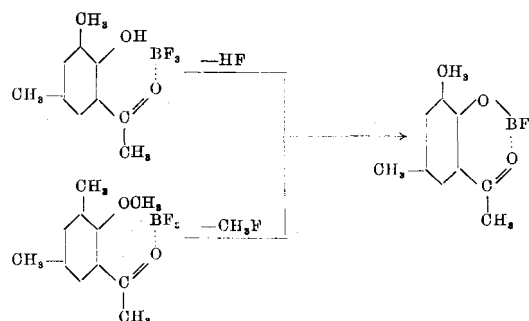
Aus Phenol und Eisessig werden hierbei in 91%iger Ausbeute p-Oxyacetophenon neben 5,9% o-Oxyacetophenon, aus Phenol und Propionsäure 83,7% p-Oxypropionphenon neben 8,7% o-Oxypropionphenon, aus as. m-Xylenol und Eisessig 97,0% o-Acetoas.m-xylenol (I), aus Anisol und Eisessig 90,6% p-Methoxyacetophenon, aus as.m-Xylenyl-methyläther und Eisessig in allerdings

(Fortsetzung von S. 281 und Schluß)

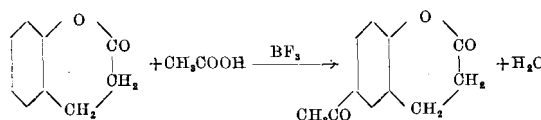
16stündiger Reaktionsdauer 48,5% o-Aceto-as.m-xylenol (I) neben 21,5% m-Aceto-as.m-xylenyl-methyläther (II) erhalten. Letzterer Reaktion liegt folgende Reaktionsgleichung zugrunde:



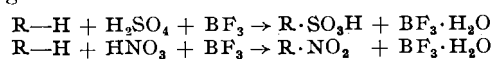
Bei allen diesen Kondensationen mit Borfluorid als Katalysator wird kein Fluorwasserstoff bzw. Methylfluorid beobachtet^{54, 59}), wenn die Ketogruppe in p- oder m-Stellung in den Kern tritt. Hierdurch unterscheiden sich die Borfluoridsynthesen von den Aluminiumchloridsynthesen, da bei letzteren Phenole und Phenolketone mit Aluminiumchlorid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff reagieren und Phenoläther leicht verseift werden. Lediglich wenn die Ketogruppe in o-Stellung zur OH- bzw. OCH3-Gruppe eintritt, wird auch bei Verwendung von Borfluorid als Katalysator schon bei tiefer Temperatur Fluorwasserstoff bzw. Methylfluorid abgespalten, und es entstehen sehr stabile, innerkomplexe BF2-Verbindungen⁵⁹), z. B.:



Schwieriger als die Phenole und Phenoläther werden die Phenylester durch Essigsäure mittels Borfluorid als Katalysator im Kern acetyliert. Das 3,4-Dihydro-cumarin liefert unter den gleichen Reaktionsbedingungen, unter denen Anisol in hoher Ausbeute p-Methoxyacetophenon liefert, nur in einer Ausbeute von 1,8% das 6-Aceto-hydrocumarin⁵⁹):



Das Borfluorid ist weiterhin als wirksamer Katalysator zur Sulfonierung und Nitrierung aromatischer Verbindungen benutzt worden⁶⁰), da das bei diesen Reaktionen entstehende Wasser als Borfluoridhydrat gebunden wird, gemäß folgenden Gleichungen:



⁵⁴) H. Meerwein u. D. Vossen, J. prakt. Chem. [2] **141**, 149 [1934].

⁵⁵) H. Meyer-Hüser, Diss. Marburg 1933, S. 27.

⁵⁶) I. G. Farbenindustrie A.-G., unveröffentlichte Versuche; s. a. u. I. G. Farbenindustrie A.-G., Amer. Pat. 2210837.

⁵⁷) D. Kästner, Diss. Marburg 1937.

⁵⁸) R. J. Thomas, W. F. Ancillotti u. G. F. Hennon, Ind. Engng. Chem. **32**, 408 [1940].

Die Sulfonierung und Nitrierung der aromatischen Verbindungen läßt sich hierdurch ohne Überschuß von Schwefel- bzw. Salpetersäure bei niedrigen Temperaturen (durchschnittlich 40–100°) mit großer Geschwindigkeit (durchschnittlich 0,5–1,5 h), großer Reinheit der Reaktionsprodukte und hohen Ausbeuten durchführen. Die Reaktion benötigt allerdings eine äquivalente Menge Borfluorid, die nach Beendigung des Umsatzes durch Zugabe der berechneten Menge Wasser in Borfluorid-dihydrat überführt werden kann, das als solches sodann in guter Ausbeute (50–90% d. Th.) sich aus dem Reaktionsgemisch herausdestillieren läßt. Nach dieser Methode wurden bei der Sulfonierung mit 94%iger Schwefelsäure in nachfolgenden Ausbeuten erhalten: Benzolsulfonsäure 98%, Toluolsulfonsäure 98%, α -Naphthalinsulfonsäure bei einer Sulfonierungstemperatur von 30° 94%, β -Naphthalinsulfonsäure bei 160° 93% neben 5% β , β' -Dinaphthylsulfon, p-Phenol-sulfonsäure 73%, Carbazolsulfonsäure 95%, Diphenyl-disulfonsäure 67% neben 26% Diphenylmonosulfonsäure. Nicht bei allen aromatischen Verbindungen wird ein wesentlich beschleunigender Einfluß des Borfluorids bei der Sulfonierung beobachtet. Bei der Sulfonierung von Chlorbenzol, Nitrobenzol und Benzoesäure hat die Verwendung von Borfluorid als Katalysator keinen Vorteil. Die Nitrierung mit 92%iger Salpetersäure in Gegenwart molarer Mengen Borfluorid liefert aus Nitrobenzol in 87%iger Ausbeute m-Dinitrobenzol, aus Benzoesäure in 82%iger Ausbeute m-Nitrobenzoesäure, aus p-Toluol-sulfonsäure in 92%iger Ausbeute 2-Nitro-4-methyl-benzolsulfonsäure, aus Benzoesäuremethylester in 77%iger Ausbeute m-Nitro-benzoesäuremethylester und aus Phthalsäureanhydrid in 81%iger Ausbeute 3-Nitrophthalsäure. Die Sulfonierung und Nitrierung können mit Borfluorid als Katalysator auch nacheinander in einem Prozeß durchgeführt werden. Benzol bzw. Toluol werden durch Zugabe von molaren Mengen Schwefelsäure und Borfluorid zunächst sulfoniert und durch weiteres Zutropfen der molaren Menge rauchender Salpetersäure in 80- bzw. 82%iger Ausbeute in m-Nitro-benzolsulfonsäure bzw. 2-Nitro-4-methyl-benzolsulfonsäure überführt.

8. Die Friessche Verschiebung. Umlagerung der Enolacetate. Halogenverschiebungen in aromatischen Äthern. Zersetzung der Diazoniumborfluoride.

Die Kondensation der Phenole mit organischen Säuren ist nicht nur als eine direkte Kernsubstitution aufzufassen. Verkürzt man nämlich die Reaktionsdauer z. B. der Kondensation von as. m-Xylenol, Eisessig und Borfluorid von 2 h auf 20 min, so gelingt es, neben 20,7% d. Th. o-Aceto-as. m-xylenol 41,6% d. Th. as. m-Xylenyl-acetat zu isolieren⁸⁹⁾. Die Ketonisierung der Phenole verläuft also zu einem großen Teil über die Phenylester, die sich dann umlagern. Der Reaktionsmechanismus dieser i. allg. mit Aluminiumchlorid durchgeführten und als „Friessche Verschiebung“ bekannten Reaktion wurde mit Borfluorid als Katalysator untersucht^{54, 89)}. Hierbei hat man den Vorteil, daß die Borfluoridverbindungen der Phenylester und Phenolketone gut kristallisieren und sich in Lösungsmitteln, wie Nitrobenzol, Borfluoridessigsäure, Borfluoridätherat, Chlorbenzol, lösen, so daß man von wohldefinierten Verbindungen ausgehen und die Reaktion in homogener Lösung kinetisch und präparativ verfolgen kann.

Die Umlagerung von Borfluorid-Phenylacetat in p- und o-Oxy-acetophenon verläuft mit zunehmender Geschwindigkeit, wenn man von Chlorbenzol über Borfluorid-ätherat, Nitrobenzol zu Borfluorid-essigsäure als Lösungsmittel übergeht. Bei einer Reaktionstemperatur von 70–73° entstehen aus Borfluorid-phenylacetat in Borfluorid-ätherat innerhalb 7 h 51,1% p-Oxy-acetophenon, in Nitrobenzol innerhalb 80 min 52,7% p-Oxy-acetophenon, in Borfluorid-essigsäure innerhalb 80 min 89,5% p-Oxy-acetophenon. Das analoge Reaktionsbild wurde bei der kinetischen Verfolgung der Umlagerung von $\frac{m}{5}$ Borfluorid-phenylacetat in Chlorbenzol, Borfluorid-ätherat, Nitrobenzol und Borfluorid-essigsäure bei 20° erhalten.

Die Umlagerung läßt sich auch ohne Lösungsmittel durchführen. Über die auf diese Weise erzielbaren Ausbeuten an Phenolketonen gibt die folgende Tabelle Aufschluß:

Ausgangsmaterial	Erhitzungs-temperatur	Entstandenes Phenolketon	Ausbeute in %
Phenylacetat	77,5°	p-Oxy-acetophenon o-Oxy-acetophenon	85,0 10,0
p-Kresyl-acetat	85,5°	o-Aceto-p-kresol	57,9
as. m-Xylenyl-acetat	81°	o-Aceto-as. m-xylenol	77,5
p-Xylenyl-acetat	101°	p-Aceto-p-xylenol	84,8

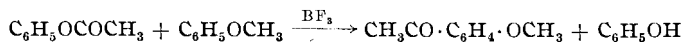
In gleicher Weise lagern sich auch Phenylester von aliphatischen Carbonsäuren, die mehr als 10 Kohlenstoffatome enthalten, zu den entsprechenden Phenolketonen um⁹¹⁾.

Aus Ameisensäurephenylester läßt sich mittels Borfluorid kein p-Oxy-benzaldehyd erhalten, da die Aldehydgruppe des zunächst entstehenden p-Oxy-benzaldehyds sich mit durch Zersetzung von Ameisensäurephenylester entstehendem Phenol weiter kondensiert⁹²⁾.

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, liefert das p-Xylenyl-acetat bei der Umlagerung mittels Borfluorid ausschließlich p-Aceto-p-xylenol. Eine Verdrängung der Methylgruppe unter Bildung von o-Aceto-as. m-xylenol, wie sie von v. Auwers u. Mitarb.⁹³⁾ bei der Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator beobachtet wurde, tritt nicht ein. Beim Mesitylacetat-Borfluorid, bei dem eine normale Friessche Verschiebung nicht möglich ist, findet daher eine Umlagerung nicht statt. Selbst bei 45stündigem Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt (124,5°) bleibt das Mesitylacetat-Borfluorid völlig unverändert⁹³⁾, während bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid⁹³⁾ auf Mesitylacetat unter Methylwanderung das Acetohemellitenol entsteht.

Die Friessche Verschiebung erfolgt nicht nur bei den geschmolzenen Borfluoridverbindungen der o-Acylphenole, sie tritt langsam auch bei den kristallisierten Borfluorid-Phenylestern ein. So wird aus Borfluorid-as. m-xylenyl-acetat nach 13tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur das o-Aceto-as. m-xylenol in 81,2%iger Ausbeute erhalten.

Bei der Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Friesschen Verschiebung wurden für die ursprüngliche Auffassung, die auch von K. v. Auwers u. W. Maub⁹⁴⁾ vertreten wird, neue Beweise geliefert. Danach ist die Friessche Verschiebung eine intramolekulare Reaktion. (Andere Auffassungen S. Skraup u. K. Poller⁹⁵⁾, weiterhin K. W. Rosenmund u. W. Schnurr⁹⁶⁾.) Zunächst schienen sich die Rosenmundschen Ergebnisse, daß die Friessche Verschiebung eine intermolekulare Reaktion sei, bei der der Phenylester bei der Friesschen Verschiebung die Rolle des Säureanhydrids bei der Friedel-Craftschen Reaktion übernimmt und als solches auf ein zweites Estermolekül kernacetylierend einwirkt, zu bestätigen. Phenylacetat wirkt nämlich auf Anisol im Molverhältnis 1:2 in Gegenwart von Borfluorid kernacetylierend ein. Bei einer Reaktionsdauer von 40 min wird bei 68° neben 14,4% p-Oxy-acetophenon in einer Ausbeute von 75,5% p-Methoxy-acetophenon gebildet:



Ebenso leicht wie das Anisol wird auch das Veratrol durch Phenylacetat im Kern acetyliert; schlechter sind die Ausbeuten beim o-Chlor-anisol (14,1%); beim o-Nitro-anisol und Toluol konnte eine Kernacetylierung mit Phenylacetat und Borfluorid nicht erzielt werden.

Es ist selbstverständlich, daß bei diesen Reaktionen das frei werdende Phenol in ähnlicher Weise kernacetyliert wird wie die Phenoläther. Die große Ausbeute an p-Methoxy-acetophenon ist daher nur so zu erklären, daß entgegen den Erwartungen die Acetylierung des Anisols rascher vor sich geht als diejenige des Phenols. Es werden daher auch, wenn man äquimolekulare Mengen Anisol, Phenol und Phenylacetat unter den gleichen Bedingungen wie bei den obigen Versuchen mit Borfluorid behandelt, 46,0% p-Oxy-acetophenon und 44,7% p-Methoxy-acetophenon gefunden. Auf Grund der Ausbeuten der beiden Versuche mit Phenylacetat und

⁹¹⁾ I. G. Farbenindustrie, D. R. P. 637808.

⁹²⁾ H. Meerwein u. D. Kästner, unveröffentlichte Versuche.

⁹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **447**, 164 [1926]; Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1500 [1928].

⁹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **464**, 293 [1928]; Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 416, 1495 [1928].

⁹⁵⁾ Ebenca **57**, 2033 [1924].

⁹⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **460**, 59 [1928].

Anisol und mit Phenylacetat, Phenol und Anisol berechnet sich das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeit der Kernacetylierung des Anisols zum Phenol durch Phenylacetat in Gegenwart von Borfluorid als Katalysator zu 1,77, und zu Beginn der Reaktion beim Versuch mit Phenylacetat, Phenol und Anisol verläuft die Kernsubstitution des Phenols durch Phenylacetat 10mal rascher als die monomolekulare Umlagerung des Phenylacetats.

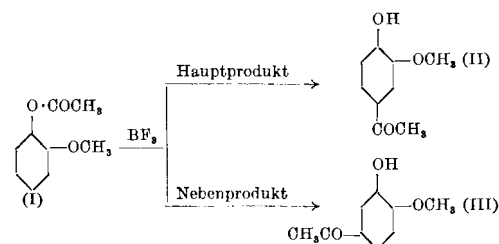
Zur Erklärung dieser mit Aluminiumchlorid⁹⁴⁾ nicht durchführbaren Reaktionen bestand die Möglichkeit, daß das eigentliche acetylierende Agens nicht das Phenylacetat, sondern das aus ihm durch Umlagerung und darauffolgende Umesterung entstehende p-Acetoxy-acetophenon, $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{COCH}_3$, sei, das angesichts der relativ stark sauren Eigenschaft des p-Oxy-acetophenons gewissermaßen als gemischtes Säureanhydrid aufgefaßt werden kann. Ein Versuch ergab, daß, wie zu erwarten war, das p-Acetoxy-acetophenon das Anisol in Gegenwart von Borfluorid leicht zu p-Methoxyacetophenon acetyliert. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß auch die einfachen Arylester kernacetylierend wirken können. Mit Mesitylacetat, bei dem eine ähnliche Reaktionsfolge ausgeschlossen ist, Anisol und Borfluorid wird in nahezu quantitativer Ausbeute, allerdings in langsamer verlaufender Reaktion (sterische Behinderung), das p-Methoxyacetophenon erhalten. Dadurch, daß gezeigt werden konnte, daß Phenylacetat in Gegenwart von Metallhalogeniden auf Phenole und Phenoläther kernacetylierend wirken kann, war aber noch keineswegs gesagt, daß das gleiche auch bei den Phenolestern der Fall ist. Behandelt man nämlich ein Gemisch von Phenylacetat und 3,4-Dihydro-cumarin, das als intramolekularer Arylester sich nicht umestern kann, in Nitrobenzol unter den gleichen Bedingungen, unter denen Phenylacetat allein in Nitrobenzol 52,7% p-Oxyacetophenon liefert, mit Borfluorid, so entsteht ausschließlich und in gleicher Ausbeute (56%) das p-Oxyacetophenon. Eine Kernacetylierung des Hydrocumarins durch das Phenylacetat erfolgt nicht.

Weiterhin konnten die Versuche, die v. Auwers zu der Überzeugung geführt hatten, daß bei der Friesschen Verschiebung eine intramolekulare Reaktion vorliegt, im Prinzip bestätigt werden. K. v. Auwers u. W. Mauß⁹⁵⁾ fanden, daß die Friedel-Craftssche Reaktion u. U. bei Verwendung geeigneter Phenole zu anderen Produkten führt als die Friessche Verschiebung. So liefert der as. m-Xylenyl-methyläther bei der Friedel-Craftsschen Reaktion mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid als Hauptprodukt das m-Aceto-as. m-xylenol bzw. dessen Methyläther neben geringen Mengen o-Aceto-as. m-xylenol, während bei der Umlagerung des as. m-Xylenylacetats mit Aluminiumchlorid ausschließlich die o-Verbindung erhalten wird. Die gleichen Versuche unter Verwendung von, wie schon beschrieben, Eisessig bzw. Arylacetaten als Acetylierungsmittel und Borfluorid als Katalysator durchgeführt, führen zu denselben Ergebnissen; es wurde jedoch festgestellt, daß sich das Ausbeuteverhältnis von o-Aceto-as. m-xylenol zum m-Aceto-as. m-xylenyl-methyläther immer mehr vergrößert, wenn man von Acetylchlorid und Aluminiumchlorid zur Essigsäure und weiterhin zu den Arylacetaten als Acetylierungsmittel und Borfluorid als Katalysator übergeht. Wahrscheinlich ist dieses unterschiedliche Verhalten, soweit es sich um reine Kernsubstitutionen handelt, im wesentlichen auf eine Verschiedenheit der Aktionskonstanten zurückzuführen.

Wie schon beschrieben, liefert der as. m-Xylenyl-methyläther mit Eisessig und Borfluorid neben 48,5% o-Aceto-as. m-xylenol nur 21,5% m-Aceto-as. m-xylenyl-methyläther. Aus p-Kresylacetat, das zum größten Teil die Friessche Verschiebung erfährt, entstehen mit dem as. m-Xylenyl-methyläther und Borfluorid gegenüber ~14% o-Aceto-as. m-xylenol nur geringe Mengen meta-Oxyketon bzw. dessen Methyläther, und mit Mesitylacetat, das keine Friessche Verschiebung erleiden kann, als Acetylierungsmittel werden neben 71,6% o-Aceto-as. m-xylenol nur 0,8% m-Aceto-as. m-xylenyl-methyläther erhalten.

Bei der Friesschen Verschiebung der O-Acylverbindungen einwertiger Phenole wandert die Acylgruppe stets in o- und p-Stellung, niemals in m-Stellung. Die in der Literatur be-

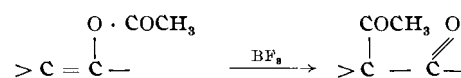
schriebenen Verschiebungen in m-Stellung zur OH-Gruppe bei O-Acylderivaten mehrwertiger Phenole bzw. deren Äther sind daher nach den vorstehenden Versuchen als Kernacetylierungen zu erklären. Ein solcher Fall wird z. B. bei der Umlagerung von Guajacolacetat (I) mittels Zinkchlorid⁹⁷⁾ und auch mittels Borfluorid⁹⁹⁾ beobachtet, wo neben dem als Hauptprodukt entstehenden p-Aceto-vanillon (II) in geringer Menge die m-Verbindung (Isoacetovanillon) (III) gebildet wird:



Die Verfolgung der Kinetik der Friesschen Verschiebung von m/s -Lösung von Borfluorid-Phenylacetat bei 20° in Chlorbenzol, Borfluorid-ätherat, Nitrobenzol ließ keinen Schluß für eine mono- oder bimolekulare Reaktion zu, da die Reaktionsgeschwindigkeit in diesen Lösungsmitteln derart stark abfällt, daß sich weder für einen mono- noch für einen bimolekularen Verlauf der Reaktion auch nur halbwegs brauchbare Konstanten errechnen lassen. Dagegen liefert die Bestimmung der Reaktionsordnung der Umlagerung von Phenylacetat in Borfluorid-essigsäure (1:1)/Nitrobenzol (Mischungsverhältnis 4:6) bei 20° und 30° brauchbare Konstanten für eine monomolekulare Reaktion. Sie berechnen sich bei 20° zu $2,0 \cdot 10^{-3}$, bei 30° zu $5,5 \cdot 10^{-3}$. Der Temperaturkoeffizient beträgt danach $\frac{k_{30}}{k_{20}} = 1,76$, was nach der Arrheniusschen Gleichung einer Aktivierungsenergie von 18000 cal entspricht.

Daß bei diesen Versuchen Borfluorid-essigsäure auf Phenylacetat nicht kernacetylierend wirkt, wurde dadurch bewiesen, daß in m/s -Lösungen von Hydrocumarin bzw. 7-Methylcumarin in Borfluorid-essigsäure (1:1)/Nitrobenzol (Mischungsverhältnis 4:6) nach 20stündiger Reaktionsdauer bei 20°, wo beim Phenylacetat eine 90%ige Umlagerung erfolgt, keinerlei Kernsubstitution des Hydrocumarins und 7-Methylhydrocumarins durch die Borfluorid-essigsäure stattfindet.

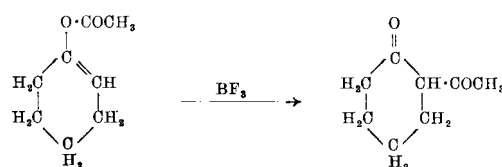
Eine Umlagerung mittels Borfluorid findet weiterhin bei den O-Acetylverbindungen der Enole in die C-Acetylverbindungen statt⁹⁹⁾:



So geht der O-Acetyl-acetessigester schon in der Kälte außerordentlich rasch in 93,5%iger Ausbeute bei der Behandlung mit Borfluorid in den C-Acetyl-acetessigester über:



Analog, wenn auch weniger glatt, lagert sich das Cyclohexenylacetat in 2-Aceto-cyclohexanon-(1) um (~55% d. Th.):



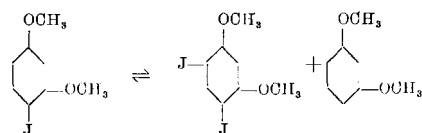
Auch diese Umlagerungen sprechen für einen monomolekularen Verlauf der Friesschen Verschiebung.

Da die Phenylester sich unter milden Bedingungen mittels Borfluorid umlagern lassen, war zu erwarten, daß sich Kohlensäure-phenyl-alkylester zu o- und p-Oxy-benzoe-

⁹⁷⁾ T. Reichstein, Helv. chim. Acta 10, 392 [1927].

säureester umlagern. Diese Reaktion tritt aber nicht ein; vielmehr werden unter Abspaltung von Kohlensäure aus Kohlendisäurephenyl-äthylester o- und p-Äthylphenol neben geringen Mengen 2,4-Diäthyl-phenol erhalten⁹⁹⁾.

Eine eigenartige Umlagerung, die zuerst mit Borfluorid-ätherat und später mit vielen anderen Isonomerisierungsmitteln, wie ätherischen Lösungen von Zinntetrachlorid, Titan-tetrachlorid und Aluminiumchlorid, Salzsäure, Schwefelsäure u. a., durchgeführt wurde, ist die Halogenverschiebung des 4-Jod-resorcin-dimethyläthers in ein Gemisch von 4,6-Dijod-resorcindimethyläther und Resorcindimethyläther⁹⁸⁾:

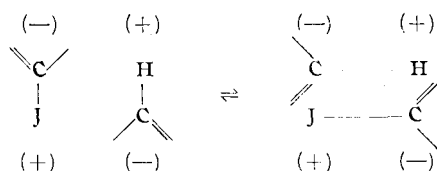


Die Reaktion verläuft in einer ätherischen Borfluorid-ätherlösung in der Kälte mit 90 % Ausbeute, wenn sich hierbei der schwer lösliche Dijodresorcin-dimethyläther ausscheiden kann. Die Jodverschiebung ist eine Gleichgewichtsreaktion, da, wenn man dafür sorgt, daß der sich bildende Dijodresorcindimethyläther in Lösung bleibt, die Jodwanderung unvollständig verläuft, und da aus einem heißen Gemisch von 4,6-Dijod-resorcin-dimethyläther und Resorcindimethyläther beim raschen Zersetzen durch Aufgießen auf Eis in einer Ausbeute von 88 % 4-Jod-resorcin-dimethyläther isoliert werden kann.

Die Jodverschiebung stellt eine wahre intermolekular verlaufende Jodierung zwischen zwei Molekülen Monojod-resorcin-dimethyläther dar, da bei der Umwandlung in einer Lösung von Borfluorid-ätherat in Äther als Katalysator keine erkennbare Menge von freiem Jod auftritt; ebenso wird Resorcin-dimethyläther durch freies Jod unter den Reaktionsbedingungen der Jodverschiebung nicht jodiert.

Es gelingt aber mittels Monojod-resorcin-dimethyläther, Anisol bzw., wenn auch nicht glatt, Phenol in Gegenwart von Borfluorid zu p- und o-(?)-Jod-anisol bzw. o-Jod-phenol zu jodieren.

Durch den Katalysator wird also die positivierende Wirkung der Methoxygruppen auf das Jodatome derart verstärkt, daß das positivierte Jodatome mit einem positiven Wasserstoffatom eines anderen Moleküls seinen Platz tauschen kann. Der Vorgang der Halogenwanderung läßt sich also durch folgendes Schema wiedergeben:



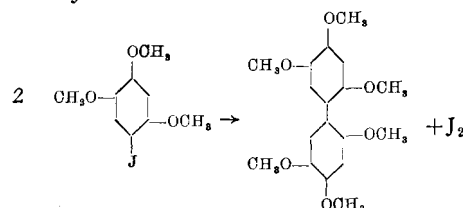
Die Halogenverschiebung tritt daher auch um so leichter ein, je stärker das Halogenatom polarisierbar ist. Die Verschiebbarkeit muß also von den Jod- zu den Fluorverbindungen abnehmen.

Tatsächlich findet die Umlagerung des 4-Brom-resorcin-dimethyläthers in 4,6-Dibrom-resorcindimethyläther und Resorcindimethyläther wesentlich schwieriger statt als die Umlagerung des 4-Jod-resorcin-dimethyläthers. Die Umlagerung erfolgt hierbei mit Borfluorid-ätherat allein nicht mehr. Sie tritt aber leicht in einer Ausbeute von 55 % an schwerlöslichem 4,6-Dibrom-resorcin-dimethyläther ein, wenn in die Lösung von 4-Brom-resorcindimethyläther in Borfluorid-ätherat Borfluorid eingeleitet wird.

Noch schwieriger tritt die gleiche Umlagerung beim 4-Chlor-resorcindimethyläther ein. Hierzu muß eine mit Borfluorid gesättigte Lösung von 4-Chlor-resorcin-dimethyläther in Bor-

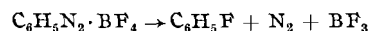
fluorid-ätherat längere Zeit im Rohr auf 135° erhitzt werden, um ein Gemisch von 4,6-Dichlor-resorcindimethyläther und Resorcin-dimethyläther zu erhalten.

Wird in dem 4-Jod-resorcindimethyläther die 6-Stellung durch eine Methyl-, besser noch durch eine Methoxygruppe besetzt, so daß die 6-Stellung nicht jodiert werden kann, so tritt in Borfluorid-ätheratlösung bei Zimmertemperatur Jodausscheidung auf und Verknüpfung zweier Moleküle in nahezu 100%iger Ausbeute. Aus 5-Jod-oxyhydrochinon-trimethyläther wird auf diese Weise 2,4,5,2',4',5'-Hexamethoxydiphenyl und Jod erhalten:



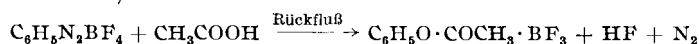
Diese Reaktion tritt auch bei höherer Temperatur (Kochen) ohne Katalysator ein. Es gelingt aber weder mit noch ohne Katalysator mit Hilfe von 5-Jod-oxyhydrochinon-trimethyläther Anisol oder Resorcindimethyläther zu jodieren, vielmehr wird hierbei nur Jod abgeschieden.

Eine weitere interessante Reaktion ist die Zersetzung der Diazoniumborfluoride, die zur ersten brauchbaren, nahezu quantitativen Darstellung von Fluorbenzol geführt hat⁹⁹⁾. Zu diesem Zweck wird Benzoldiazoniumchlorid mit Borfluorwasserstoffsäure umgesetzt und das hierbei entstehende schwerlösliche und nicht zur Explosion neigende Benzoldiazoniumborfluorid trocken in der Wärme zersetzt:

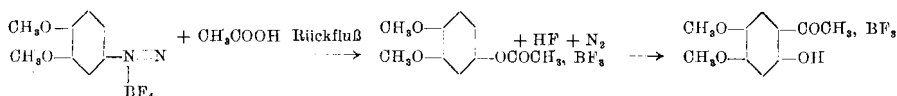


Das entweichende Borfluorid kann erneut für weitere Umsetzungen benutzt werden. In gleicher Weise lassen sich substituierte, wie alkylierte, phenylierte, bromierte, nitrierte Fluorbenzole, o-, m-, p-Fluor-anisol, p-Fluor-dimethylanilin, p-Fluor-benzoesäure¹⁰⁰⁾ und deren Äthylester erhalten. Auch α - und β -Fluor-naphthalin und verschiedene Difluorverbindungen, wie o-, m-, p-Difluor-benzol, 1,5-Difluor-naphthalin und 2,2', 3,3', 4,4'-Difluor-diphenyl sind aus den entsprechenden Diazoniumborfluoriden dargestellt worden. Die Ausbeuten der fluorierten Verbindungen sind von der Wasserlöslichkeit der Diazoniumborfluoride und dem Verlauf der thermischen Zersetzung dieser Verbindungen abhängig. Verläuft die thermische Zersetzung der Diazoniumborfluoride sehr stürmisch, wie es bei dem Nitrobenzoldiazoniumborfluorid der Fall ist, so ist es zweckmäßig, die Reaktion durch Vermischen des Diazoniumborfluorids mit einem indifferenten Mittel wie Sand, Soda oder Alkaliborfluorid zu mäßigen. Auch ist die Zersetzung der Diazoniumborfluoride im Vakuum vorgeschlagen worden¹⁰¹⁾.

Setzt man die trockenen Diazoniumborfluoride mit Eisessig und Essigsäureanhydrid um, so erhält man Phenylacetate¹⁰²⁾:



Es lassen sich auf diese Weise durch Verseifung der entstehenden Phenylester Phenole darstellen, die sonst durch Verkochen ihrer schwer verseifbaren Diazoniumsalze nur schlecht zugänglich sind. Diese Reaktion verliert aber an Bedeutung, da gerade die Phenylester solcher durch Verkochen der Diazoniumsalze schwer zugänglichen Phenole dabei leicht zu Phenolketonen umgelagert werden. Ein solcher Fall liegt beim 3,4-Dimethoxy-benzoldiazonium-borfluorid vor, das beim Kochen mit Eisessig sogleich das Keton liefert¹⁰³⁾:



⁹⁹⁾ G. Balz u. G. Schiemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1186 [1927]; Zusammenfassung: G. Schiemann, J. prakt. Chem. [2] **140**, 97 [1934].

¹⁰⁰⁾ G. Schiemann u. Winkelmüller, Org. Syntheses **13**, 52 [1933].

¹⁰¹⁾ E. C. Kleiderer u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1577 [1931].

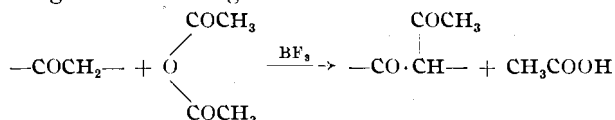
¹⁰²⁾ H. L. Haller u. P. S. Schaffer, ebenda **55**, 4954 [1933].

¹⁰³⁾ L. E. Smith u. H. L. Haller, ebenda **56**, 237 [1934].

⁹⁸⁾ H. Meerwein, P. Hofmann u. F. Schill, J. prakt. Chem. [2] **154**, 266 [1939].

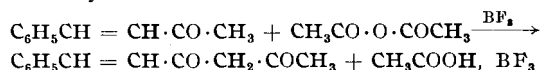
9. Synthesen von β -Diketonen, β -Ketosäureestern und β -Ketosäureanhydriden. Kondensationen mit Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen.

Hinausgehend über die mit Aluminiumchlorid und ähnlichen Metallchloriden durchführbaren Reaktionen läßt sich das Borfluorid auch benutzen, um Kondensationen von Verbindungen, die die funktionelle Gruppe $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2-$ besitzen, mit Säureanhydriden durchzuführen. Die Reaktion verläuft ganz allgemein nach folgendem Schema:



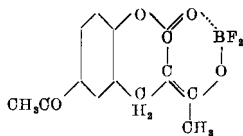
Man erhält so durch einfaches Einleiten von Borfluorid in der Kälte bis zur Sättigung aus einem Gemisch eines Ketons mit Essigsäureanhydrid (Molverhältnis 1:2) ein β -Diketon^{54, 86}), aus Ester und Essigsäureanhydrid β -Ketosäureester⁸⁹) und aus den aliphatischen Säureanhydriden durch Selbstkondensation β -Ketosäureanhydride^{54, 86}).

Aus Acetophenon bzw. α -Tetralon und Essigsäureanhydrid werden so in 83%iger Ausbeute Benzoylacetone bzw. 2-Acetyl-1-tetralon, aus Cyclohexanon und Essigsäureanhydrid in 56%iger Ausbeute 2-Acetyl-cyclohexanon-(1), aus Diäthylketon und Essigsäureanhydrid in 62,5%iger Ausbeute β -Acetyl-diäthylketon und aus Aceton und Essigsäureanhydrid Acetylacetone gebildet. Auch ungesättigte Ketone lassen sich mit Essigsäureanhydrid kondensieren. Allerdings verläuft hierbei die Reaktion nicht so glatt, da leicht Polymerisation des Ausgangsmaterials eintritt, die durch Anwesenheit von freier Flußsäure noch verstärkt wird. Aus Benzalacetone und Essigsäureanhydrid erhält man daher selbst mit einem völlig flußsäurefreien Borfluorid nur 22,3 % d. Th. ω -Benzal-acetylacetone:



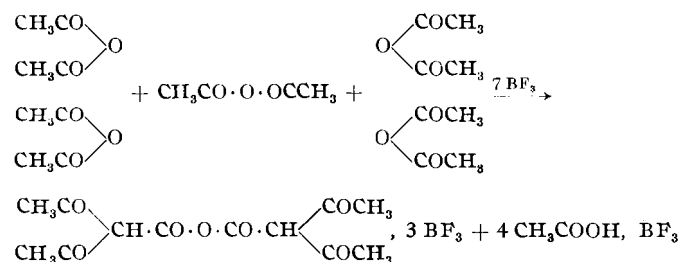
Mesityloxyd wird durch Borfluorid so rasch polymerisiert, daß das erwartete β -Diketon nicht isoliert werden konnte.

Beim 3,4-Dihydro-cumarin wurde gezeigt, daß auch Ester mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Borfluorid unter Bildung von β -Ketoestern reagieren können⁸⁹). Hierbei wird das Hydrocumarin aber nicht nur im Lactonring, sondern gleichzeitig im Benzolkern acetyliert. Leitet man in der Kälte Borfluorid in eine Lösung von Hydrocumarin in Essigsäureanhydrid (Molverhältnis 1:2) ein, so bildet sich in einer Ausbeute von 40,6 % das 3,6-Diaceto-hydrocumarin, das in Form seiner außerordentlich beständigen innerkomplexen gelben BF_2 -Verbindung anfällt:



Die BF_2 -Verbindung kann durch Schmelzen mit kristallisiertem Natriumacetat in 3,6-Diaceto-hydrocumarin und durch Kochen mit 2 n-Natronlauge in 6-Aceto-hydrocumarin überführt werden.

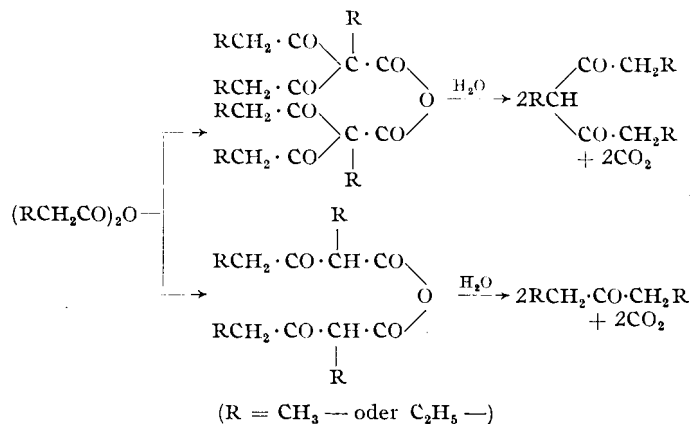
Wie schon erwähnt, wird bei den Kondensationen mittels Essigsäureanhydrid als Nebenreaktion eine Selbstkondensation des Essigsäureanhydrids beobachtet. Sie wird alleinige Reaktion, wenn in Essigsäureanhydrid unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung Borfluorid bis zur Sättigung (1,3 Mol BF_3) eingeleitet wird^{54, 86}). Es bildet sich die kristallisierte Borfluoridverbindung des Diacet-essigsäureanhydrids in 90,6%iger Ausbeute, die nach folgendem Schema entsteht:



Borfluorid-Monoacetessigsäureanhydrid entsteht nicht.

Beim Zersetzen der Molekülverbindung mit Wasser werden 2 Mol Acetylacetone und 2 Mol Kohlensäure erhalten.

Bei den homologen Fettsäureanhydriden, wie Propionsäure- und Buttersäureanhydrid, geht die Bildung der Diacet-fettsäureanhydride zugunsten der Monoacet-fettsäureanhydride zurück, so daß man bei der Spaltung mit Wasser neben wenig β -Diketon vorwiegend Monoketon erhält:



Die hierbei erhältlichen Mengen an Monoketon und Diketon zeigt folgende Tabelle:

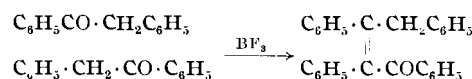
	Ausbeute in % an	
	Monoketon	Diketon
Essigsäureanhydrid.....	0	90,6%
Propionsäureanhydrid.....	24,4	11,2%
n-Buttersäureanhydrid.....	66	6,2%

Aus Isobuttersäureanhydrid, das nur ein substituierbares Wasserstoffatom besitzt, wird beim Einleiten von Borfluorid die kristallisierte Borfluoridverbindung des Isobutyryl-isobuttersäureanhydrids, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{BF}_3$ erhalten, die beim Zersetzen mit Wasser Isobutyron (81,5 % Ausbeute) liefert.

Beim Einleiten von Borfluorid in Propionsäureanhydrid und Buttersäureanhydrid wird im Gegensatz zu Essigsäureanhydrid und Isobuttersäureanhydrid keine kristallinische Molekülverbindung abgeschieden.

Chloressigsäure- bzw. Phenylessigsäureanhydrid geben mit Borfluorid nur Komplexverbindungen, ohne daß Selbstkondensation eintritt. Beim Zersetzen mit Wasser werden daher nur Chloressigsäure bzw. Phenylessigsäure isoliert.

Nicht alle Ketone lassen sich mit Essigsäureanhydrid acetylieren. Es kann auch die CO-Gruppe des Ketons mit einer besonders reaktionsfähigen Methylengruppe in Reaktion treten. Aus Desoxybenzoin wird so unter Wasserabspaltung 1,2,3,4-Tetraphenyl-buten-(2)-on-(1)⁸⁶) erhalten:

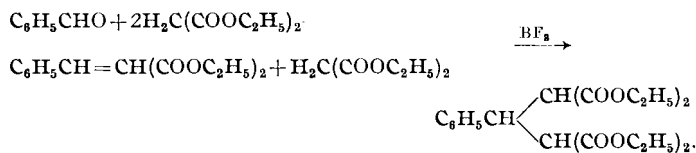


Von D. S. Breslow u. C. R. Hauser^{103a}) ließ sich diese Beobachtung auf viele andere Reaktionen von Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen, die i. allg. mit basischen Kondensationsmitteln durchgeführt werden, übertragen. Die Kondensationen werden analog der Darstellung der β -Diketone, β -Ketosäureester, β -Ketosäureanhydride durch Sättigen des Reaktionsgemisches mit Borfluorid durchgeführt.

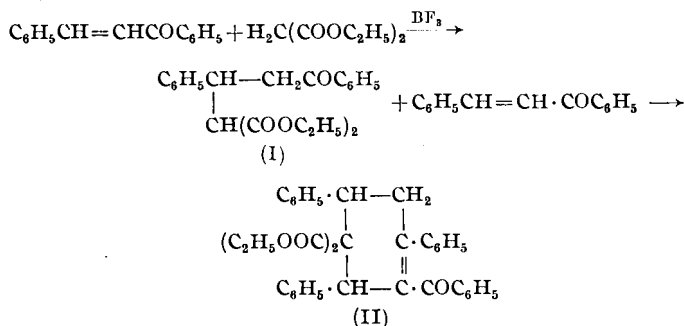
Aus Benzaldehyd und Acetophenon werden auf diese Weise in 61%iger Ausbeute Benzalacetophenon,

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + \text{H}_3\text{C}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{\text{BF}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{HC}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O}$,
neben geringen Mengen Benzal-di-acetophenon erhalten. Benzaldehyd und Malonsäurediäthylester liefern in 58%iger Ausbeute 2-Phenyl-propan-1,1,3,3-tetracarbonsäuretetraäthylester:

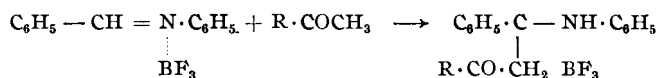
^{103a}) J. Amer. chem. Soc. **62**, 2385 [1940].



In gleicher Weise reagiert Benzalacetophenon mit Malonsäure-diäthylester unter Bildung von 1-Benzoyl-2-phenylpropan-3,3-dicarbonsäurediäthylester (I) neben wenig 1,3,5-Triphenyl-2-benzoyl-cyclohexen-4,4-dicarbonsäurediäthylester (II) (Gesamtausbeute 13,3%):

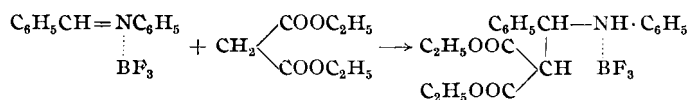


Die Addition von Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen an Doppelbindungen läßt sich weiterhin an Benzalanilin erreichen. Es konnten von H. R. Snyder, H. A. Kronberg u. J. R. Romig^{103b)} an Benzalanilin-Borfluorid folgende Methylketone addiert werden (die Ausbeuten der hierbei erhaltenen β -Aminoketone sind in Klammern angegeben): Aceton (67%), Äthyl-methylketon (66%), Isobutyl-methylketon (61%), n-Amyl-methylketon 38%, 4-Methyl-hexanon-(2) (38%), Benzyl-aceton (26%), Acetophenon (62%), Pinakolin (71%). Die Kondensationen verlaufen allgemein nach folgender Gleichung:



Von den untersuchten Methylketonen konnten Acetomesitylen, Mesityloxyd und Benzylmethylketon nicht zur Umsetzung gebracht werden. Von den cyclischen Ketonen addiert sich Cyclopentanon mit 42%iger Ausbeute an Benzalanilin-Borfluorid, Cyclohexanon reagiert kaum, und α -Tetralon addiert sich überhaupt nicht mehr an Benzalanilin-Borfluorid. Symmetrische Ketone, wie z. B. Diäthyl-, Di-n-butyl- und Di-n-nonyl-keton, reagieren ebenso wie Benzylcyanid, Phenylacetylen, Essigester, Nitromethan und Butyraldehyd, nicht mit Benzalanilin-Borfluorid.

Von den Verbindungen mit besonders reaktionsfähiger Methylengruppe addiert sich nur Malonsäure-diäthylester ohne Nebenreaktion an Benzalanilin-Borfluorid (Ausbeute 6^{103b)} bzw. 26,5%^{103c)}):



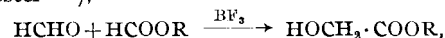
Mit Acetessigester^{103b,c)} Cyanessigester^{103b)} und Dibenzylmethan^{103b)} konnten die analogen Additionsprodukte nicht gefaßt werden.

Dagegen läßt sich Acetessigester in Gegenwart von Borfluorid alkylieren. Mit Benzylchlorid wurden in 20,4%iger Ausbeute C-Benzyl-acetessigester^{103a)}, mit Isopropylalkohol^{103b)}, Diisopropyläther^{103b)} bzw. Essigsäure-isopropylester^{103d)} in 40,4, 70,9 bzw. 42,1%iger Ausbeute C-Isopropyl-acetessigester erhalten.

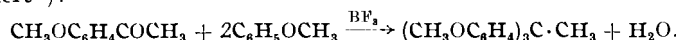
Auch die Perkinsche Zimtsäuresynthese läßt sich mit Borfluorid als Kondensationsmittel durchführen. Nach dem Sättigen eines Gemisches von Benzaldehyd und Essigsäureanhydrid mit Borfluorid bei 0° konnte Zimtsäure in allerdings nur 4,5%iger Ausbeute isoliert werden^{103a)}.

Die CO-Gruppe vermag auch mit Ameisensäureester und mit reaktionsfähigen aromatischen Verbindungen zu

reagieren. Aus Paraformaldehyd und dem Ameisensäurealkylester erhält man in Gegenwart von Borfluorid Glykolsäurealkylester^{103e)},

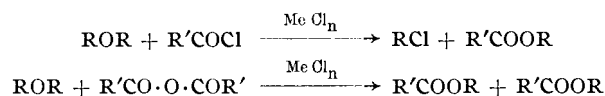


und bei der Kondensation von Anisol mit Essigsäure in Gegenwart von Borfluorid wird außer p-Methoxy-acetophenon in geringer Menge 4,4',4''-Trimethoxy-triphenyl-äthan-(1) isoliert¹⁰⁴⁾:



10. Die Ätherspaltung.

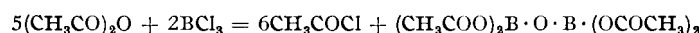
Die aliphatischen Äther werden durch Säurechloride bzw. Säureanhydride in Gegenwart wasserfreier Metallchloride, wie z. B. Eisenchlorid, Aluminiumchlorid oder Zinkchlorid mehr oder weniger leicht unter Bildung von 1 Mol Alkylchlorid und 1 Mol Säureester bzw. 2 Mol Säureester gespalten¹⁰⁴⁾:



Die gleiche Reaktion läßt sich auch mit Borfluorid als Katalysator durchführen, wobei es auch gelungen ist, den Reaktionsmechanismus der Ätherspaltung aufzuklären¹⁰⁵⁾.

Die Spaltung der Äther mit Säurechloriden verläuft allerdings mit Borfluorid schlechter als mit den sonst üblichen Metallchloriden, wie z. B. ZnCl₂, SnCl₄, ZrCl₄, TiCl₄, FeCl₃, AlCl₃, SbCl₃. Aus 2 Mol Benzoylchlorid, 1 Mol Diäthyläther und Borfluorid werden beim sechsstündigen Erhitzen auf 110° nur Spuren Benzoesäureäthylester nachgewiesen. Besser verläuft die Reaktion mit Acetylchlorid, Diäthyläther und Borfluorid; hierbei werden unter den gleichen Bedingungen Essigsäureäthylester und Äthylchlorid in 68,1%iger Ausbeute erhalten.

Mit den Säureanhydriden verläuft die Ätherspaltung unter Verwendung der angeführten Metallchloride als Katalysatoren, außer mit Borfluorid, schlechter als mit den Säurechloriden. Dazu kommt noch als Komplikation, daß sich die Säureanhydride mit den Metall- bzw. Nichtmetallhalogeniden umsetzen. Aus Bortrichlorid z. B. und Essigsäureanhydrid werden schon in der Kälte Acetylchlorid und Pyroboracetat erhalten:



Diese Reaktion tritt mit Borfluorid nicht ein, und die Spaltung der Äther mit Säureanhydriden und Borfluorid als Katalysator verläuft besser als mit den Säurechloriden und Borfluorid.

Während Diäthyläther in Gegenwart von Borfluorid bei 100° durch Essigsäureanhydrid in 59,1%iger Ausbeute in Essigsäureäthylester gespalten wird, werden unter sonst gleichen Bedingungen mit Acetylchlorid nur 22,7% d. Th. Essigsäureäthylester gebildet. Die Ätherspaltung läßt sich mit Essigsäureanhydrid hierbei auch bei Zimmertemperatur durchführen. Aus äquivalenten Mengen Äther, Borfluorid und Essigsäureanhydrid werden sodann nach 15 h bereits 14,8%, nach 16½ Monaten 71,6% Essigsäureäthylester erhalten. Weniger energisch als Essigsäureanhydrid reagiert Bernstein-säureanhydrid mit Äther. Erst bei erhöhter Temperatur (150° 58%, 200° 74,7% Ausbeute) tritt mit Äther und Borfluorid die Bildung von Bernsteinsäurediäthylester ein. Noch schwieriger reagiert Phthalsäureanhydrid, das erst bei 200° Phthalsäurediäthylester liefert.

Als Reaktionsfolge der Ätherspaltung ist anzunehmen, daß sich das Säurechlorid bzw. Säureanhydrid in Form seiner Molekülverbindung mit dem Metall- bzw. Nichtmetallhalogenid an den Äther anlagert. Es entsteht ein tertiäres Oxoniumsalz, dessen Bildung durch Steigerung der Acidität der Säure des Säureanhydrids bzw. Säurechlorids durch Komplexbildung mit dem Metall- oder Nichtmetallhalogenid möglich geworden ist. Daß solche ternären Molekülverbindungen existenzfähig

^{103b)} Ebenda **61**, 3556 [1939].

^{103c)} C. R. Hauser u. D. S. Breslow, ebenda **62**, 2389 [1940].

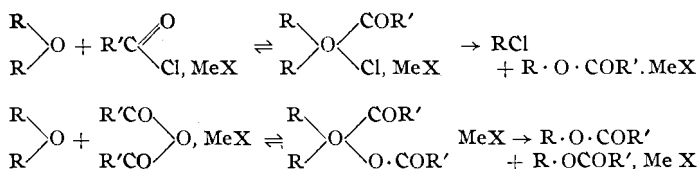
^{103d)} D. S. Breslow u. C. R. Hauser, ebenda S. 2611.

^{103e)} E. J. du Pont de Nemours & Co., Amer. Pat. 2211693.

¹⁰⁴⁾ Knoevenagel, Liebigs Ann. Chem. **302**, 133 [1914].

¹⁰⁵⁾ H. Meerwein u. H. Maier-Hüser, J. prakt. Chem. [2] **134**, 51 [1932].

sind, wurde beim Dimethylpyron, das mit Acetylchlorid und Antimonpentachlorid eine vorzüglich kristallisierte Komplexverbindung liefert, gezeigt und gewinnt auch durch die Darstellung der noch zu beschreibenden tertiären Oxoniumsalze an Wahrscheinlichkeit. Das intermediär gebildete Oxoniumsalz kann sich dann, entsprechend seiner verschiedenen Dissoziationsneigung, in anderem Sinne spalten. Die Ätherspaltung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Daß die Komplexverbindung des Säurechlorids bzw. Säureanhydrids mit dem Metallhalogenid und nicht das Ätherat des Metallhalogenids diese Reaktionsfolge einleitet, konnte dadurch gezeigt werden, daß die Spaltung von Diäthyläther mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Borfluorid einmal in überschüssigem Äther und ein zweites Mal in überschüssigem Essigsäureanhydrid unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt wurde. Im ersten Falle (5 Mol Äther, 1 Mol Essigsäureanhydrid, 1 Mol Borfluorid), bei dem durch den Überschuß an Äther das Borfluorid weitestgehend von dem Äther gebunden wird, wurde Essigsäureäthylester nur in Spuren nachgewiesen, während im zweiten Falle (2 Mol Essigsäureanhydrid, 1 Mol Äther, 1 Mol Borfluorid) Essigsäureäthylester in 71%iger Ausbeute erhalten wurde. Es besteht danach kein Zweifel, daß Molekülverbindungen der Säureanhydride bzw. Säurechloride mit den Metall- bzw. Nichtmetallhalogeniden die Ätherspaltung einleiten. So ist es auch zu erklären, daß die Ätherspaltung mit Borfluorid als Katalysator mit den Säureanhydriden leichter vor sich geht als mit den Säurechloriden, und daß Essigsäureanhydrid besser reagiert als Bernsteinsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid und Acetylchlorid leichter als Benzoylchlorid, da die Spaltbarkeit der Äther von der Neigung zur Komplexbildung der Anhydride bzw. Chloride mit dem Borfluorid abhängt.

Die Ätherspaltung durch Säurehalogenide bzw. Säureanhydride läßt sich z. T. mit katalytischen, z. T. nur mit molaren Mengen Metall- oder Nichtmetallhalogenid durchführen. Die Menge des zu verwendenden Katalysators ist abhängig von der Beständigkeit der Komplexverbindung des entstehenden Säureesters mit dem Metall- bzw. Nichtmetallhalogenid gegenüber derjenigen des angewandten Säureanhydrids bzw. Säurechlorids. Ist die Molekülverbindung des Säureanhydrids bzw. Säurechlorids beständiger als die des entstehenden Esters, so kann sich die Komplexverbindung des Säureanhydrids bzw. Säurechlorids aus der entstehenden Molekülverbindung des Säureesters zurückbilden; die Reaktion verläuft mit katalytischen Mengen Metall- bzw. Nichtmetallhalogenid. Ist aber die Komplexverbindung des Esters beständiger, so wird der Katalysator dauernd aus der Reaktion entfernt; es sind dann molare Mengen Metall- bzw. Nichtmetallhalogenid notwendig. Äther reagiert daher mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von katalytischen Mengen Borfluorid, während zur Spaltung des Äthers mit Acetylchlorid molare Mengen Borfluorid notwendig sind.

Nicht nur durch Säurechloride und Säureanhydride werden aliphatische Äther mittels Borfluorid als Katalysator gespalten, auch die Säuren selbst wirken bei höheren Temperaturen in Gegenwart von Borfluorid auf Äther ein⁸¹⁾. So läßt sich z. B. aus 2 Mol Äther und 1 Mol Propionsäure in Gegenwart von $\frac{1}{3}$ Mol Borfluorid nach dreistündiger Reaktionsdauer bei 200° in 54%iger Ausbeute Propionsäureäthylester erhalten, entsprechend folgender Gleichung:



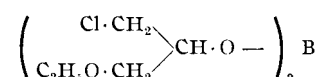
Eine weitere Steigerung der Ausbeute an Propionsäureäthylester ist auch bei Vermehrung des Katalysators nicht zu erreichen. In gleicher Weise wurden aus Diäthyläther und Essigsäure bzw. Zimtsäure Essigsäureäthylester (47% Ausbeute) bzw. Zimtsäureäthylester (43% Ausbeute), aus Di-n-butyläther und Essigsäure Essigsäurebutylester (40% Ausbeute) und aus Diisobutyläther und Propionsäure bzw.

Benzoesäure Propionsäureisoamylester (32% Ausbeute) bzw. Benzoesäureisoamylester (21% Ausbeute) erhalten.

11. Die tertiären Oxoniumsalze.

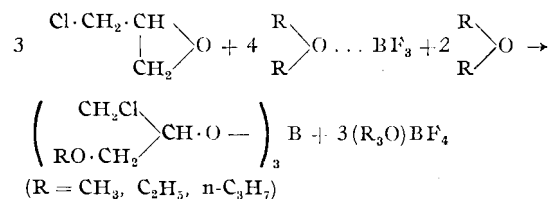
Bei der Einwirkung der Säureanhydride auf Äthylenoxyde erhält man sehr leicht Diacylate der entsprechenden Glykole. Da die Borfluoridätherate in ihrer Reaktionsfähigkeit mit den Säureanhydriden zu vergleichen sind, wurde Borfluorid-ätherat auf Äthylenoxyde zur Einwirkung gebracht¹⁰⁶⁾.

Tatsächlich wurde beim Eintropfen von Borfluorid-ätherat auf Epichlorhydrin eine starke Wärmetönung beobachtet und aus dem Reaktionsgemisch schied sich sehr bald eine kristalline, farblose Verbindung aus. Die Zersetzung des Reaktionsgemischs mit Wasser liefert in einer Ausbeute von 72% γ -Chlor-propylenglykol- α -monoäthyläther von der Formel $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ neben reichlichen Mengen Äthylalkohol. Die getrennte Untersuchung der kristallinen und flüssigen Bestandteile zeigte jedoch, daß die kristalline Verbindung das Triäthylloxoniumborfluorid von der Formel $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{O}]^+\text{BF}_4^-$ ist und in der ätherischen Lösung als Hauptprodukt der neutrale Borsäureester des γ -Chlor-propylenglykolmonoäthyläthers von der Formel



neben geringen Mengen (etwa 10%) der Borfluoridverbindung des γ -Chlor-propylenglykolmonoäthyläthers vorliegt.

Die Umsetzung von Borfluoridätherat mit den Äthylenoxyden, insbes. mit Epichlorhydrin in überschüssigem Äther, verläuft danach nach folgender Summengleichung:

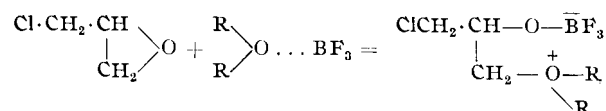


Die Reaktion kann mit Borfluorid-Dimethyläther schon bei -35° durchgeführt werden (Ausbeute an Oxoniumsalz 98,2%), während man beim Borfluorid-Diäthyläther, um quantitativen Umsatz zu erhalten, am besten in siedendem Äther arbeitet. Das Oxoniumsalz des Di-n-propyläthers läßt sich nur noch in einer Ausbeute von 30% darstellen¹⁰⁷⁾. Höhermolekulare Äther können keine Oxoniumsalze mehr bilden.

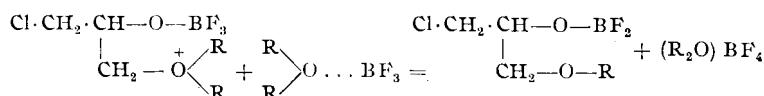
Außer mit Borfluorid lassen sich in analoger Art die Oxoniumsalze mit Antimonpentachlorid, Eisenchlorid und Aluminiumchlorid darstellen.

Die einzelnen Reaktionsphasen, die zu den tertiären Oxoniumsalzen führen, konnten durch Isolierung der Zwischenprodukte und Analogiereaktionen bewiesen werden.

Danach bilden sich bei der Einwirkung der Borfluorid-ätherate auf Epichlorhydrin bei tiefer Temperatur zunächst innere tertiäre Oxoniumsalze:



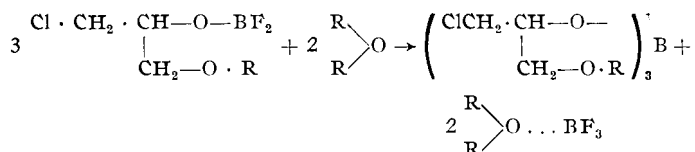
Diese betainartig gebauten Salze, die bei den Borfluoridverbindungen ein Molekül Kristalläther gebunden enthalten, reagieren, wie auch in vitro gezeigt werden konnte, mit weiterem Borfluorid-ätherat unter Bildung des tertiären Oxoniumsalzes:



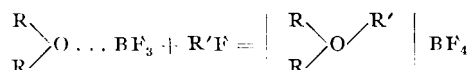
¹⁰⁶⁾ H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning u. E. Pfeil, ebenda [2] 147, 257 [1937].

¹⁰⁷⁾ H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil u. A. Willang, ebenda [2] 154, 83 [1939].

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die rasche und quantitative Bildung des Trialkyloxoniumborfluorids in dieser Stufe durch Anlagerung von Alkylfluorid in Form der Ionen R^+ und F^- , die aus dem heteropolar gebauten, inneren Oxoniumsalz abgespalten werden, vor sich geht. Der neben dem Oxoniumsalz entstehende Difluorborsäureester des γ -Chlor-propylen-glykol-mono-alkyläthers scheint nicht beständig zu sein, sondern disproportioniert sich sofort in Gegenwart von Äther zum Borsäureester des γ -Chlor-propylen-glykolmonoäthyläthers:



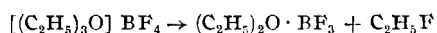
Es ist schließlich auch gelungen, Fluoralkyle direkt an Borfluorid-ätherate anzulagern, wobei ebenfalls, wenn auch langsam, die Trialkyloxoniumsalze der Borfluorwasserstoffsäure entstehen:



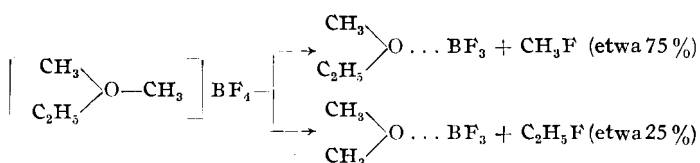
Auf diese Weise konnten das Trimethyloxoniumborfluorid $[(\text{CH}_3)_3\text{O}]\text{BF}_4$, das Triäthyloxoniumborfluorid $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{O}]\text{BF}_4$, das Diäthylmethyloxoniumborfluorid $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OCH}_2]\text{BF}_4$ und das Dimethyläthyloxoniumborfluorid $[(\text{CH}_3)_2\text{OC}_2\text{H}_5]\text{BF}_4$ erhalten werden.

Die tertiären Oxoniumsalze haben ausgesprochen salzartigen Charakter, wie durch Leitfähigkeitsmessungen in flüssigem Schwefeldioxyd bewiesen wurde. Die tertiären Oxoniumsalze lösen sich daher auch in flüssigem Schwefeldioxyd, Nitrobenzol, Nitromethan, Methylenchlorid und Aceton, während sie in anderen organischen Lösungsmitteln unlöslich sind.

Thermisch lassen sich die Oxoniumsalze in Borfluorid-ätherat und Fluoralkyl spalten, z. B.:

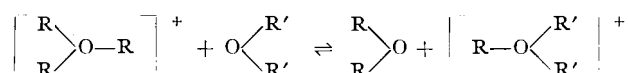


Die Oxoniumsalze mit verschiedenen Alkylgruppen, wie z. B. das Dimethyl-äthyloxoniumborfluorid, zerfallen in der Wärme nach allen möglichen Richtungen, wobei beim Dimethyl-äthyloxoniumborfluorid der Zerfall in Methylfluorid und Borfluorid-methyläthyläther bei weitem überwiegt:



Die Trialkyloxoniumsalze sind außerordentlich reaktionsfähige Verbindungen, die mit großer Leichtigkeit eine ihrer Alkylgruppen vom Trialkyloxonium als positiv geladenes Alkylion ablösen und auf andere Moleküle oder Anionen übertragen.

So tritt ein Alkylion des Trialkyloxoniumsalzes leicht bis zu einem bestimmten Gleichgewicht auf Äther mit anderen Alkylgruppen über, soweit der räumliche Bau des Äthers dies zuläßt:

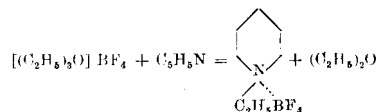


Aus Triäthyloxoniumborfluorid und Dimethyläther erhält man daher durch die schwerere Löslichkeit des Trimethyloxoniumborfluorids gegenüber dem äthylierten Salz bei Zimmertemperatur in 5 Tagen praktisch quantitativ das Trimethyloxoniumborfluorid.

Die Umsetzung im hin- oder rückläufigen Sinne wird vollständig, wenn man dafür sorgt, daß der frei werdende Äther aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

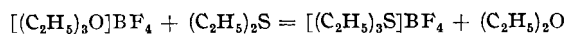
Außer den sauerstoffhaltigen Basen können die Oxoniumsalze auch mit schwefel- und stickstoffhaltigen Basen

umgesetzt werden. So entsteht aus dem Triäthyloxoniumborfluorid und Pyridin das borfluorwasserstoffsäure N-Äthylpyridin:

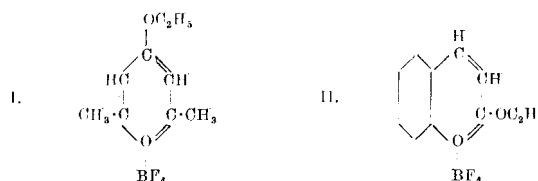


In gleicher Weise erhält man mit Ammoniak und den tertiären Oxoniumsalzen in der Kälte ein Gemisch von Mono-, Di- und Trialkylaminen und quartären Ammoniumsalzen, u. zw. überwiegt bei Verwendung von 1,1 Mol Ammoniak auf 1 Mol Oxoniumsalz die Bildung von sekundären und tertiären Aminen.

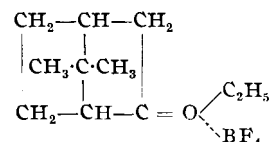
Mit Diäthylsulfid und Triäthyloxoniumborfluorid entsteht praktisch quantitativ das Triäthylsulfoniumborfluorid:



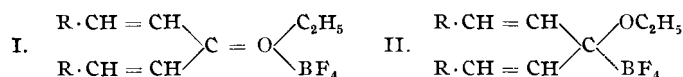
Auch Dimethylpyron und Cumarin setzen sich schon bei Zimmertemperatur mit dem Triäthyloxoniumborfluorid um, wobei äthoxylierte Pyrylium-(I) bzw. Benzopyrylium-salze (II) gebildet werden:



Die Ketone liefern ebenfalls mit den Oxoniumsalzen, Additionsprodukte. Während aber die Anlagerungsverbindungen der Oxoniumsalze an gesättigte Ketone farblos sind, also z. B. bei der Addition von Triäthyloxoniumborfluorid an Campher wahrscheinlich folgender Formulierung entsprechen,



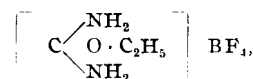
sind die Additionsprodukte an ungesättigte Ketone intensiv gefärbt; es bleibt bei diesen Reaktionsprodukten unentschieden, ob man sie als Oxonium-(I) oder Carboniumsalze (II)



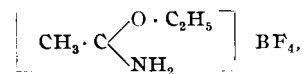
zu formulieren hat.

Auch die Säureamide, Sulfoxyde und Aminoxyde reagieren bei Zimmertemperatur außerordentlich leicht mit den Oxoniumsalzen.

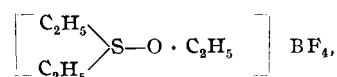
Harnstoff bildet mit Triäthyloxoniumborfluorid den borfluorwasserstoffsäuren O-Äthyl-isoharnstoff,



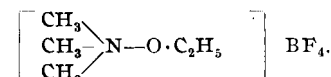
Acetamid den borfluorwasserstoffsäuren Acetiminoäther,



Mit Diäthylsulfoxyd erhält man das Diäthyl-oxyäthylsulfoniumsalz,

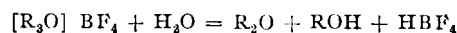


und mit Trimethylaminoxyd das Trimethyloxäthylammoniumsalz,



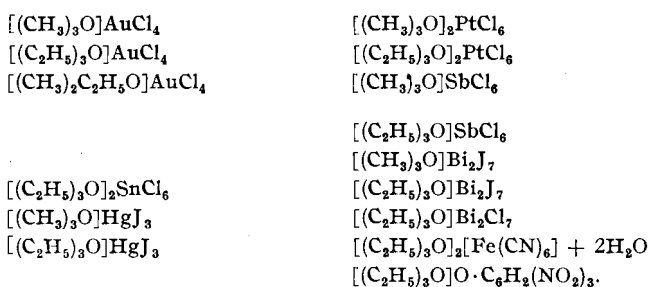
Da die tertiären Oxoniumsalze sehr leicht eine Alkylgruppe bei der Einwirkung der verschiedensten Agentien abspalten, sind die Oxoniumsalze auch zur Alkylierung von Wasser, Alkoholen, Phenol und Säuren herangezogen worden.

Die Reaktion verläuft mit Wasser ausschließlich unter Bildung von Alkohol im Sinne folgender Gleichung:

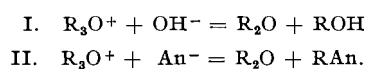


Da die Hydrolyse der Trialkyloxoniumsalze beim Auflösen in Wasser nicht augenblicklich erfolgt, ist es möglich gewesen, den zeitlichen Verlauf bei verschiedenen Oxoniumsalzen durch Bestimmung der Leitfähigkeit ihrer wäßrigen Lösungen zu verfolgen. Hierbei wurde beobachtet, daß die Hydrolysegeschwindigkeit der einzelnen Oxoniumsalze sehr verschieden ist. Bemerkenswerterweise ist das Triäthylloxoniumborfluorid wesentlich beständiger gegen Wasser als das Trimethylloxoniumborfluorid, was auch in Analogie zu der leichteren Abspaltbarkeit von Methylfluorid gegenüber Äthylfluorid bei der thermischen Zersetzung von Dimethyl-äthyl-oxoniumborfluorid steht.

Da die Trialkyloxoniumsalze beim Auflösen in Wasser nicht augenblicklich zersetzt werden, ist es möglich gewesen, mit den tertiären Oxoniumsalzen durch doppelte Umsetzungen schwerlösliche Oxoniumsalze anderer Säuren zu gewinnen. Es wurden auf diese Weise folgende tertiären Oxoniumsalze, die eine sehr verschiedene Beständigkeit besitzen, dargestellt:

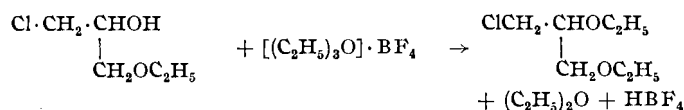


Läßt man Triäthylloxoniumborfluorid auf wäßrige Lösungen von Halogen- bzw. Pseudohalogenen einwirken, so wird nicht nur das Hydroxylion des Wassers alkyliert, sondern auch die anderen Anionen, u. zw. wächst die Alkylierbarkeit der Halogenionen symbath mit ihrer Polarisierbarkeit. Es verlaufen also folgende Reaktionen nebeneinander:



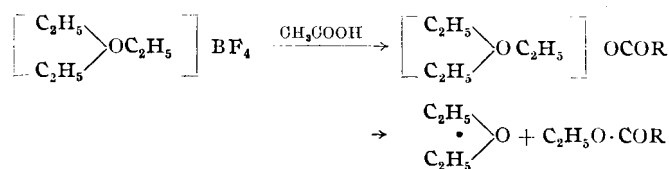
Bei der Einwirkung von Triäthylloxoniumborfluorid auf 2n-Natriumfluorid, -chlorid, -bromid, -jodid, -rhodanid und -cyanid werden daher folgende Ausbeuten erhalten: Äthylfluorid spurweise, Äthylchlorid 12 %, Äthylbromid 23 %, Äthyljodid 53 %, Äthylrhodanid 64 %, Äthylcyanid 55 %. Die Alkylierbarkeit des Natriumcyanids fällt etwas aus der Reihe, weil die wäßrige Natriumcyanidlösung stark hydrolysiert ist. Durch die hierdurch vermehrte Bildung von Hydroxylionen verläuft die Reaktion mehr nach Gleichung I.

Die Alkylierung der Alkohole und Phenole führt zu den entsprechenden Äthern. So läßt sich der γ -Chlor-propylen-glykolmonoäthyläther mit Triäthylloxoniumborfluorid in 55%iger Ausbeute in den sonst schwer zugänglichen γ -Chlor-propylen-glykol-diäthyläther überführen:



Aus Phenol und demselben Oxoniumsalz wurde in 73%iger Ausbeute Phenetol erhalten, und mit Natriumphenolat steigt selbst in wäßriger Lösung die Ausbeute an Phenetol auf 91 %.

Mit organischen Säuren reagieren die tertiären Oxoniumsalze unter Bildung von Estern; Eisessig wird von Triäthylloxoniumborfluorid in 46%iger Ausbeute in Essigester überführt:



Auch hier verläuft die Reaktion mit besseren Ausbeuten, wenn man die Umsetzung mit den wäßrigen Lösungen der Alkalisalze vornimmt. Aus Natriumbenzoat und Triäthylloxoniumborfluorid wird in 71%iger Ausbeute Benzoessäure-äthylester erhalten, und 3,5-dinitro-benzoesaures Natrium liefert mit Dimethyl-äthyl-oxoniumborfluorid ein Gemisch von etwa 70 % Dinitrobenzoessäuremethylester und 30 % Äthylester. Hierbei wurde wiederum gezeigt, daß die Abspaltung der Methylgruppe leichter vor sich geht als die der Äthylgruppe.

Auch Malonester und Acetessigester werden durch die Oxoniumsalze alkyliert. Beim Eintragen von Triäthylloxoniumborfluorid in eine alkoholische Lösung von Natriummalonester bzw. Natrium-acetessigester wird in einer Ausbeute von 35,8 bzw. 46,7 % Äthylmalonester bzw. Äthylacetessigester erhalten.

Die tertiären Oxoniumsalze haben weiterhin die Eigenschaft, auf Epichlorhydrin polymerisierend zu wirken¹⁰⁸). In Benzollösung werden bis 64 Mol Epichlorhydrin durch 1 Mol Triäthylloxoniumborfluorid zu einem Gemisch hochmolekularer Verbindungen polymerisiert, dessen Zusammensetzung etwa dem 5–6fachen Molekulargewicht des Epichlorhydrins entspricht.

12. Rückblick und Ausblick.

Die beschriebene Verwendung des Borfluorids als Katalysator bei chemischen Reaktionen hat in vielen Fällen zu Erfolgen geführt, die sich mit ähnlichen Metall- oder Nichtmetallhalogeniden nicht erzielen lassen. Die Erschließung der Verwendungsmöglichkeit des Borfluorids als Katalysator ist noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Über verschiedene interessante Reaktionen mit Borfluorid und dessen Komplexverbindungen kann an dieser Stelle noch nicht berichtet werden.

Für die technische Verwendung ist das Borfluorid wegen seines verhältnismäßig hohen Preises bisher nur für vollkatalytische Prozesse wirtschaftlich gewesen, bei denen sich also mit Borfluorid theoretisch beliebige Mengen des gewünschten Reaktionsproduktes herstellen lassen. Das Borfluorid würde aber auch zur Durchführung solcher Reaktionen technische Anwendung finden, bei denen es durch Bildung einer beim Umsatz entstehenden unwirksamen Komplexverbindung der weiteren Einwirkung auf den Reaktionsablauf entzogen wird, wenn es gelänge, das Borfluorid in befriedigender Weise aus derartigen Komplexverbindungen zu regenerieren. Solche Verfahren werden von E. I. du Pont de Nemours & Co.¹⁰⁹) und Standard Oil Development Co.¹¹⁰) angegeben. Nach einer Methode von du Pont soll z. B. Borfluoriddihydrat mit Calciumfluorid bei Temperaturen bis 150° zu Calciumborfluorid, $Ca(BF_4)_2$, umgesetzt werden, aus dem sich dann das Borfluorid bei 300–500° abdestillieren läßt. Nach den Angaben der Standard Oil Development Co. gewinnt man das Borfluorid in etwa 75%iger Ausbeute zurück, wenn man zu den Borfluoridkomplexverbindungen gasförmiges Ammoniak leitet, das sich abscheidende Borfluorid-Ammoniak, $NH_3 \cdot BF_3$, abfiltriert, Schwefelsäure zusetzt und bei 190–200° das Borfluorid austreibt. Diese Methoden sind aber in technischer Hinsicht in vielen Fällen nicht völlig befriedigend, so daß auch in dieser Richtung noch manches Problem seiner Lösung wartet.

Eingeg. 7. Oktober 1940. [A. 109.]

¹⁰⁸) E. Kronsing, Diss. Marburg 1936, S. 16.

¹⁰⁹) Franz. Pat. 814839, entspr. Amer. Pat. 2135460 bzw. 2160575; Holl. Pat. 46391 entspr. Brit. Pat. 502680.

¹¹⁰) Amer. Pat. 2167358; vgl. a. unter Fußnote 19.