

Bildung und Spaltung von Organo-oxyden.

Von

F. KLAGES, München.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Einleitung	291
B. Äther	292
I. Bildung	292
1. Durch Wasserabspaltung aus 2 Molekülen Alkohol	292
a) Saure Katalyse	292
b) Kontaktkatalyse	293
2. Durch Säure-abspaltung aus Alkoholen und Estern starker Säuren ...	294
a) Allylhalogenid und Alkoholat (Phenolat)	295
Silberoxyd als Kondensationsmittel	296
b) Dialkylsulfat und Alkali	297
c) Andere Alkylierungsmittel	298
3. Durch Zersetzung von Diazoverbindungen	298
a) Aliphatische Diazoverbindungen	298
b) Aromatische Diazoverbindungen	299
4. Sonstige Reaktionen	300
5. Cyclische Äther	300
II. Spaltung	301
1. Hydrolyse	301
a) Saure Katalyse	301
b) Alkalische Katalyse	303
c) Kontaktkatalyse	303
2. Spaltung mit chlorierenden und acetolysierenden Mitteln	303
3. Hydrierende Ätherspaltung	304
C. Acetale und Ketale	305
I. Bildung	305
1. Durch Wasserabspaltung aus Aldehyd (Keton) und Alkohol	305
a) Saure Katalyse	305
b) Salzkatalyse	306
2. Aus Halogenverbindungen und Alkoholat	306
3. Durch Umacetalisieren	307
4. Aus Ortho-ameisensäure-estern und verwandten Verbindungen	308
5. Sonstige Reaktionen	309
II. Spaltung	309
1. Hydrolyse	309
2. Hydrierende Spaltung	309
D. Glykoside und Polysaccharide	310
I. Bildung	310
1. Durch Wasserabspaltung aus Zucker und Alkohol	310
2. Durch Alkylierung der glykosidischen Hydroxylgruppe	311

	Seite
3. Aus Halogenosen und Alkohol	311
a) Mit Silbercarbonat	311
b) Mit Quecksilberacetat	312
c) Mit anderen Katalysatoren	313
4. Aus Acetylzuckern und Alkohol	313
5. Durch Anlagerung von Alkoholen an Zuckeranhydride	313
6. Durch Umglykosidifizierung	314
II. Spaltung	314
1. Hydrolyse, Alkoholyse usw.	314
a) In wässriger Lösung	314
b) In alkoholischer Lösung	315
c) In saurem Medium	315
2. Hydrierende Spaltung	316
E. Ester	316
I. Bildung	316
1. Durch Wasserabspaltung aus Säuren und Alkohol	316
a) Ohne Katalysator	316
b) Saure Katalyse	317
c) Salzkatalyse	317
d) Kontaktkatalyse	318
2. Durch Alkylieren von Säuren	318
a) Alkylhalogenid und Alkalisalz	318
b) Alkylhalogenid und Silbersalz	319
c) Dimethylsulfat und Alkalisalz	319
d) Diazomethan und freie Säure	319
3. Durch Acylieren von Alkoholen	319
a) Mit Säureanhydriden	319
b) Mit Säurechloriden	322
c) Mit Säureamiden	323
d) Mit Ketenen	324
4. Sonstige Esterbildungsreaktionen	324
a) Durch Dimerisierung von Aldehyden	324
b) Durch Umesterung	325
II. Esterspaltung	325
1. Hydrolyse oder Verseifung	325
a) Saure Katalyse	326
b) Alkalische Katalyse	327
2. Ammonolyse	329
3. Umesterung	330
F. Lactone	332
I. Bildung	333
1. Durch Wasserabspaltung aus Oxycarbonsäuren	333
2. Durch Halogenwasserstoffabspaltung aus Halogenfettsäuren	334
3. Aus $\Delta\beta,\gamma$ - oder $\Delta\gamma,\delta$ -Olefincarbonsäuren	334
4. Durch Wasserabspaltung aus γ -Ketocarbonsäuren	335
5. Aus Ringketonen und Sulfomonopersäure	335
6. Sonstige Reaktionen	335
II. Spaltung	336
1. Hydrolyse	336
2. Andere Spaltungsreaktionen	336
G. Ortho-ester	336
I. Bildung	337
1. Aus Iminoäther-chlorhydraten und Alkoholen	337
2. Aus Trihalogenverbindungen und Alkoholat	337
3. Durch Umesterung	337
4. Aus Orthokohlensäureester und Grignard-Verbindungen	338

	291
	Seite
II. Spaltung	338
1. Hydrolyse	338
2. Acetalisierungsreaktion	339
H. Säureanhydride	339
I. Bildung	339
1. Durch Wasserabspaltung aus 2 Molekülen Säure	339
2. Durch Umanhydrisierung	340
3. Aus Säurechlorid und Säuresalz	341
4. Sonstige Reaktionen	341
II. Spaltung	342
1. Hydrolyse	342
2. Alkoholyse, Ammonolyse usw.	343

A. Einleitung.

Dieser Abschnitt behandelt ausschließlich die Bildung und Spaltung der Sauerstoffbrücken in den Äthern, Acetalen, Glykosiden und Polysacchariden, Estern, Ortho-estern, Säureanhydriden, sowie in den cyclischen Äthern und Lactonen, während alle anderen zu diesen Verbindungen führenden Reaktionen, bei denen Änderungen des Kohlenstoffgerüsts oder der Oxydationsstufe eintreten, in den entsprechenden Abschnitten dieses Handbuches angeführt sind. Die in Frage kommenden Reaktionen werden meistens katalytisch beschleunigt, da die einfachen Grundreaktionen im allgemeinen zu träge verlaufen. Bei weitem am wichtigsten sind die Säure- und Basenkatalyse, die bei der nahen Verwandtschaft der ganzen Verbindungsklasse sowohl für die Bildungs-, als auch für die Spaltungsreaktionen, die ja nur die entgegengesetzten Richtungen ein und derselben Reaktion darstellen, nahezu universell anwendbar sind.

Neben diesen rein katalytischen Vorgängen tritt auch häufig der Fall ein, daß die die Reaktion beschleunigenden Mittel sich direkt an der Reaktion beteiligen und, z. B. durch Entfernen des einen Reaktionspartners, das Gleichgewicht in der gewünschten Richtung verschieben. Hierher gehören die Bindung des Wassers bei der Esterbildung durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure, die alkalische Esterverseifung, der Alkalizusatz bei den üblichen Alkylierungsreaktionen usw. Da, wie später gezeigt wird, in allen diesen Fällen neben der Gleichgewichtsverschiebung auch echte katalytische Vorgänge stattfinden oder zumindest wahrscheinlich sind, werden im folgenden auch diese Reaktionen mit zu den katalytischen Umsetzungen gerechnet.

Die Theorie der hier hauptsächlich in Betracht kommenden Säure- und Basenkatalyse wurde bereits in einem früheren Abschnitt¹ gebracht. Die vorliegende Darstellung beschränkt sich daher auf eine methodische Beschreibung des Materials, d. h. im wesentlichen auf eine Aufzählung aller Hilfsmittel, die zur Beschleunigung der an sich einfachen Grundreaktionen zur Verfügung stehen. Daneben wurden, um einen möglichst vollständigen Überblick zu geben, auch die wichtigsten der ohne Katalysator verlaufenden Reaktionen mit angeführt.

Wegen der Enge des zur Verfügung stehenden Raumes mußte auf die wörtliche Wiedergabe von Vorschriften verzichtet werden. Hier sei auf die einschlägigen ausführlichen Handbücher² und die häufig zitierten praktischen Anwendungsbeispiele hingewiesen.

¹ Vgl. I. Bandhälfte S. 1.

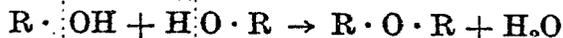
² Zum Beispiel HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl. Leipzig 1925—41. — TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate. Leipzig 1935. — WEYGAND: Organisch-chemische Experimentierkunst. Leipzig 1938 u. a.

B. Äther.

I. Bildung.

1. Durch Wasserabspaltung aus zwei Molekülen Alkohol.

Die einfachste zu einem Äther führende Reaktion ist die Wasserabspaltung aus zwei Molekülen Alkohol:

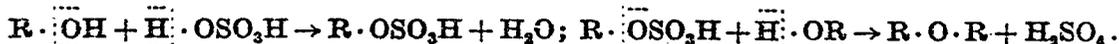


Sie verläuft jedoch im allgemeinen so träge, daß ohne Katalysator selbst bei höherer Temperatur in keiner Richtung ein merklicher Umsatz stattfindet. Zum Beispiel wandelt sich auch extrem getrockneter Alkohol nicht spurenweise in Äther um, und umgekehrt gehören die Äther zu den gegen hydrolytische Einflüsse beständigsten Verbindungen.

Immerhin sind einige Fälle einer direkten Verätherung von Alkoholen bekannt, insbesondere wenn das Carbinolkohlenstoffatom mit Phenylgruppen belastet ist. So wandelt sich Benzhydrol beim längeren Sieden am Rückfluß in Di-benzhydryl-äther um¹, und das mit 3 Phenylgruppen belastete Triphenylcarbinol wird bereits mit gewöhnlichem Alkohol bei längerem Sieden, häufig sogar beim Umkrystallisieren², veräthert.

Um so wichtiger sind bei der Einfachheit der Ausgangsmaterialien die katalytischen Beeinflussungsmöglichkeiten dieser Reaktion. Man kennt zwei grundsätzlich verschiedene Verfahren:

a) *Die saure Katalyse.* Als wichtigster Katalysator dient konzentrierte Schwefelsäure, deren Wirkung darauf beruht, daß sich die primär gebildete Alkylschwefelsäure mit überschüssigem Alkohol bei höherer Temperatur unter Rückbildung der Schwefelsäure zu Äther umsetzt:



Diese Reaktion findet hauptsächlich zur Darstellung der niederen Äther Anwendung³. Sie bedarf sorgfältiger Einhaltung der Versuchsbedingungen, insbesondere der Temperatur, da sich aus Alkohol und Schwefelsäure unter ähnlichen Bedingungen auch die Äthylene und Dialkylsulfate bilden. Zur Verbesserung der Ausbeute wurde daher ein Zusatz von Bleisulfat⁴ oder Aluminiumsulfat⁵ als weitere Katalysatoren vorgeschlagen, die ein Herabsetzen der Reaktionstemperatur gestatten. Aber auch so läßt sich diese Reaktion in ihrer einfachsten Form nur auf die niederen Glieder der aliphatischen Alkohole, etwa bis zum Propyläther, anwenden, während für die höheren Glieder erheblich mildere Entwässerungsbedingungen notwendig sind⁶.

Für die Darstellung von Phenoläthern kommt die Schwefelsäuremethode nicht in Frage, da die Phenole unter den Reaktionsbedingungen bereits sulfoniert⁷ werden.

¹ LINNEMANN: Liebigs Ann. Chem. 133, 14 (1865). — STOBBE: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1967 (1901). — NEF: Liebigs Ann. Chem. 298, 235 (1897).

² Eigene Beobachtung.

³ Praktische Anwendungsbeispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 134. Leipzig 1930. ⁴ SCHLATTER: Chem. Zbl. 1921 I, 249.

⁵ SENDERENS: C. R. heb. Séances Acad. Sci. 151, 392 (1910).

⁶ Zum Beispiel für den Di-iso-amyläther: SCHBÖTER, SONDAG: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1924 (1908). — SENDERENS: C. R. heb. Séances Acad. Sci. 181, 698 (1925); 182, 612; 188, 830 (1926). — Praktische Anwendungsbeispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 135. Leipzig 1930. — GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 124. Leipzig 1940.

⁷ Vgl. Abschnitt Substitution, S. 284.

Ähnlich wie Schwefelsäure wirken ihre organischen Derivate¹, die Benzol- oder in neuerer Zeit meistens die p-Toluolsulfosäure, die Naphthalinsulfosäure und die Methionsäure², die häufig zur Verätherung empfindlicher Alkohole verwandt werden, da sie im Gegensatz zu Schwefelsäure nicht oxydierend wirken. Statt der freien Säuren kann man auch ihre Chloride, z. B. *Toluolsulfochlorid*, verwenden, die sich mit den Alkoholen leichter zu den intermediär auftretenden Sulfo-estern umsetzen. Auf diesem Wege läßt sich z. B. Di-isoamyläther in 75proz. Ausbeute aus Isoamylalkohol erhalten³. Allerdings liegt hier keine katalytische Reaktion mehr vor.

Neben Schwefelsäure und den Sulfonsäuren ist die Verwendung anderer anorganischer Säuren zur Verätherung nur von untergeordneter Bedeutung. So kann man die leichter reagierenden aromatischen Alkohole auch mit Kaliumbisulfat⁴ veräthern, während aliphatische Alkohole bei den dann erforderlichen hohen Temperaturen ausschließlich Olefine bilden. Salzsäure ist bereits ein erheblich schwächerer Katalysator als Schwefelsäure und nur zur Verätherung einiger weniger Naphthole und Oxyanthracene geeignet⁵. Auch mit Phosphorsäure⁶ und selbst mit Arsensäure⁷ kann man aus Alkoholen Äther herstellen, doch ist deren veräthernde Wirkung nur noch sehr gering.

Neben den eigentlichen Säuren können schließlich noch gewisse Metallhalogenide, wie Zink- oder Aluminiumchlorid, zur Verätherung von Alkoholen herangezogen werden, doch dürfte es sich auch hier im Prinzip um eine Säurenkatalyse handeln, da diese aktiven Metallchloride nach MEERWEIN⁸ mit Alkoholen und anderen Sauerstoffverbindungen komplexe Säuren von ziemlicher Stärke bilden. Eine Reihe derartiger zur Verätherung von Alkoholen geeigneter Katalysatoren wurden von NEF⁹ zusammengestellt.

b) *Die Kontaktkatalyse.* Außer durch Säuren kann die Abspaltung von Wasser aus Alkoholen auch in der Gasphase durch Kontaktsubstanzen bewirkt werden. Es handelt sich vielfach um die gleichen Katalysatoren, die bei höherer Temperatur die Wasserabspaltung zu Äthylen begünstigen, so daß man die Reaktions- und sonstigen Bedingungen sehr sorgfältig einhalten muß. So entsteht z. B. beim Überleiten von Äthylalkoholdämpfen über Aluminiumoxyd bei 240 bis 250° noch im wesentlichen der Diäthyläther, bei 300° aber schon hauptsächlich Äthylen¹⁰, während Methylalkohol infolge der Unmöglichkeit der Olefinbildung auch bei 300° ausschließlich den Dimethyläther liefert.

Für höhere Alkohole ist das Verfahren in dieser Form unbrauchbar, weil die Verätherungstemperaturen zu hoch liegen. Bei Verwendung von bei 150° entwässertem Alaun jedoch findet die Verätherung bereits bei 150—200° statt, so daß die Äthylenbildung weitgehend ausgeschaltet werden kann, und z. B. Diamyl- und Diallyläther noch in 28- bzw. 40proz. Ausbeute entstehen¹¹. Auch bei der Verätherung in Gegenwart von Aluminiumoxyd, Thoriumoxyd oder Aluminiumsulfat unter Druck bei 260—265° tritt die Äthylenbildung stark zurück¹².

¹ KRAFFT: Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2829 (1893). — DRP. 69115.

² SCHRÖTER, SONDAG: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1921 (1908). — SCHRÖTER: Liebigs Ann. Chem. 418, 200 (1918).

³ SCHORIGIN, MAKAROFF-SEMLJANSKI: Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1294 (1932).

⁴ SENDERENS: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 188, 1073 (1929).

⁵ LIEBERMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 1427 (1832). — LAMPE: Ebenda 42, 1415 (1909). — DIENEL: Ebenda 38, 2864 (1905). — DRP. 137730.

⁶ Amer. P. 1733721, Chem. Zbl. 1930 I, 2005.

⁷ BEILSTEIN 4. Aufl., Bd. 1, S. 315.

⁸ Liebigs Ann. Chem. 455, 227 (1927).

⁹ NEF: Liebigs Ann. Chem. 318, 55 (1901). — Vgl. auch E. P. 350010, Chem. Zbl. 1931 II, 1753.

¹⁰ SENDERENS: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 148, 227 (1909); Ann. Chimie (8) 25, 449 (1912). — PEASE, YUNG: J. Amer. chem. Soc. 46, 390 (1924).

¹¹ MAILHE, GODON: Chem. Zbl. 1920 I, 364, 561; III, 239. — DRP. 278777.

¹² F. P. 701335, Chem. Zbl. 1931 II, 311; E. P. 332756, ebenda 1930 II, 2705; vgl. auch E. P. 403402, ebenda 1934 I, 2194.

Phenoläther kann man ebenfalls mit Hilfe einer Kontaktreaktion gewinnen, jedoch infolge der Reaktionsträgheit der Phenole erst bei viel höherer Temperatur. Die verschiedene Reaktionsfähigkeit aromatischer und aliphatischer Oxyverbindungen wirkt sich hier insofern günstig aus, als sie zum Aufbau gemischt aromatisch-aliphatischer Äther herangezogen werden kann. So entstehen z. B. beim Leiten eines Gemisches von Phenol- und Alkoholdämpfen über Thoriumoxyd bei 390—420° die Mischäther, während die Diphenylätherbildung erst zwischen 400 und 500° vor sich geht¹.

Auch Aluminiumoxyd wurde als Katalysator für diese Reaktion vorgeschlagen², über welches die Phenole, bzw. die Phenol-Alkohol-Gemische, unter Druck, zum Teil oberhalb der kritischen Temperatur, geleitet werden, um Olefinbildung und ähnliche Nebenreaktionen zu vermeiden. Als letzte Katalysatorgruppe sind schließlich noch Sillcagel und andere kieselsäurehaltige Oberflächenkatalysatoren zu erwähnen, die unter erhöhtem Druck bereits bei 350° die Bildung von Diaryläthern aus Phenolen bewirken³.

Nicht mehr streng als katalytische Reaktion kann die Ätherbildung aus Alkohol und Alkoholat (bzw. Phenolat) in Gegenwart von Kohlenoxyd angesehen werden, die bei 150—180° unter 50 at Druck vor sich geht, und die wahrscheinlich über den in diesem Fall als Methylierungsmittel wirkenden Ameisensäureester als Zwischenprodukt verläuft⁴. Durch Zusatz von Natriumäthylat oder Formiat wird die Reaktion nochmals katalytisch beschleunigt.

2. Durch Säure-Abspaltung aus Alkoholen und Estern starker Säuren.

Hierher gehören die bekannten Alkylierungsreaktionen, die nach folgender Gleichung verlaufen:



Es handelt sich danach im Prinzip um die zweite Teilreaktion der unter 1 beschriebenen Säurenkatalyse. Infolge des gegenüber dem Alkohol meist wesentlich höheren Preises der Alkylester (bzw. Halogenide) ist dieses Verfahren gegenüber dem ersten wesentlich teurer. Dagegen besitzt es den großen Vorteil, daß man unter viel milderen Bedingungen arbeiten, also auch empfindliche Alkohole umsetzen kann, und vor allem, daß sich nach diesem Verfahren auch verschiedene Alkohole unter Bildung von Mischäthern miteinander veräthern lassen. Da sich die Ester (bzw. Halogenide) meist von den einfachen Alkylradikalen ableiten, die dann häufig in komplizierte Alkohole, z. B. Kohlenhydrate, eingeführt werden, spricht man allgemein von „Alkylierungsreaktion“ und „Alkylierungsmitteln“.

Auch diese Reaktion verläuft im allgemeinen so träge, daß sie nur mit Katalysatoren durchgeführt wird, es sei denn, man arbeitet bei höherer Temperatur, wie z. B. oben unter 1. Lediglich, wenn das das Halogen tragende Kohlenstoffatom besonders aktiviert ist, wie im Triphenylchlor- oder Brommethan⁵, findet bereits beim Stehen oder Umkrystallisieren aus alkoholischer Lösung Verätherung statt.

Als Reaktionsbeschleuniger kommen nur basische Mittel in Betracht, die wahrscheinlich zunächst Alkoholate bilden, die sich dann besser als die freien Alkohole mit den Alkylierungsmitteln umsetzen. Ihre Wirkung beruht im wesentlichen auf einer Gleichgewichtsverschiebung durch Wegfangen der bei der Reaktion frei werdenden Säure, ist also strenggenommen nicht katalytisch. Doch

¹ SABATIER, MAILHE: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 151, 359, 492 (1910); 155, 260 (1922). — Vgl. auch BRINER, BRON-STALET, PAILLARD: Helv. chim. Acta 15, 619 (1932).

² Amer. P. 1873537, Chem. Zbl. 1933 II, 3758.

³ DRP. 530736, Chem. Zbl. 1931 II, 3545.

⁴ ZERBE: DRP. 563969, Chem. Zbl. 1933 II, 441.

⁵ FRIEDEL, CRAFTS: Ann. Chimie. (6) 1, 502, 503 (1884).

wird ohne Zweifel durch das Alkali die sonst nur sehr träge verlaufende Gleichgewichtseinstellung auch echt katalytisch beschleunigt. Auch durch Änderungen der Solvatationseigenschaften des Wassers kann unter Umständen das Alkali katalytisch einwirken:

So werden z. B. Phenole und auch aliphatische Alkohole mit Dimethylsulfat in 30proz. Natronlauge bedeutend rascher methyliert als in nur 10proz. Lauge¹, obgleich in beiden Fällen die Zahl der ausschließlich reagierenden Phenolat-ionen annähernd gleich groß sein dürfte. Da die OH-Ionen sich selbst nicht an der Reaktion beteiligen, kann ihre Wirkung nur katalytisch bedingt sein und ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Phenolat-ionen mit ihrer lipophilen Phenylgruppe in der gegenüber der verdünnten Lauge verstärkt lipophoben konzentrierten Natronlauge an die Phasengrenzfläche zwischen der Natronlauge und den lipophilen Dimethylsulfattröpfchen gedrängt und hier bevorzugt methyliert werden².

a) *Alkylhalogenid und Alkoholat (Phenolat)*. Dieses Verfahren wird meistens in der Form durchgeführt, daß man entweder das trockene Alkoholat im Alkylhalogenid suspendiert und erwärmt, oder daß man eine Alkoholatlösung mit dem Halogenalkyl vermischt und dann erhitzt³. Bei komplizierteren Alkoholen, wie z. B. partiell substituierten Zuckern, ist die Alkoholatbildung schwieriger und kann durch Umsetzung mit Natrium in indifferenten Lösungsmitteln, wie Dioxan⁴ oder flüssigem Ammoniak⁵, sowie auch durch Zersetzen von Grignard-Verbindungen⁶ bewirkt werden.

Die Bildung des Alkoholats kann ferner intermediär erfolgen durch Verwendung alkoholischer Kalilauge⁷ oder einer Suspension von Alkalikarbonat⁸ oder Alkali-hydroxyd⁹ in dem betreffenden Alkohol. Ja selbst die zweifache Alkylierung des Wassers zum symmetrischen Äther ist möglich, wie z. B. die Bildung von Dibenzyläther beim Erhitzen von Benzylchlorid mit Ätznatron auf 180—200° zeigt¹⁰, eine Reaktion, deren Ausbeute in neuerer Zeit durch Zusatz von Polyalkoholen, wie z. B. von Glykol¹¹ als Katalysator wesentlich gesteigert werden konnte.

Auch diese Reaktion neigt sehr zu Nebenreaktionen, insbesondere zur Bildung von Olefinen, deren wichtigste Darstellungsmethode ebenfalls auf der Einwirkung von Alkoholat auf Halogenverbindungen beruht. Doch läßt sich unter Umständen durch Auswahl geeigneter Alkoholate, wie z. B. von Magnesiumalkoholat¹², die Olefinbildung wesentlich herabdrücken. Oder man wendet bei Mischäthern die mehr zur Abspaltung neigende Alkylkomponente, z. B. stets tertiäre Alkylverbindungen, als Alkoholat an, und die andere Seite als Alkylhalogenid. Ausschließliche Ätherbildung findet stets bei den Methylierungs- und Benzylierungsreaktionen statt, da hier keine Olefine entstehen können.

Bei entsprechend erhöhter Temperatur setzen sich nach diesem Verfahren auch die sonst so reaktionsträgen aromatischen Halogenverbindungen mit Phe-

¹ ULLMANN, WENNER: Liebigs Ann. Chem. 327, 114 (1903); vgl. auch S. 297.

² KLAGES und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 547, 19, 20 (1941).

³ Praktische Anwendungsbeispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 141ff. Leipzig 1930.

⁴ FREUDENBERG und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 494, 57 (1932).

⁵ FREUDENBERG, BOPPEL: Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2505 (1938). — HENDRICKS, RUNDLE: J. Amer. chem. Soc. 60, 2563 (1938). — Amer. P. 2234200, Chem. Zbl. 1941 II, 2734.

⁶ HOUBEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 1736 (1906).

⁷ NEF: Liebigs Ann. Chem. 318, 7 (1901).

⁸ CLAISEN: Liebigs Ann. Chem. 401, 29 (1913).

⁹ Amer. P. 1459177, Chem. Zbl. 1925 II, 1224.

¹⁰ DRP. 343930, Chem. Zbl. 1922 II, 700.

¹¹ Amer. P. 2237241, Chem. Zbl. 1941 II, 2868.

¹² DIELS, BLUMBERG: Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 2847 (1911). — CERCHEZ: Bull. Soc. chim. France (4) 48, 762 (1928).

nolen unter Bildung rein aromatischer Äther um¹. Die Reaktion geht bereits bei 200° vor sich und wird am zweckmäßigsten durch Zusatz von etwas Kupferpulver katalysiert.

Lediglich aromatische Halogenverbindungen mit o- oder p-ständigen Nitrogruppen sind wesentlich reaktionsfähiger und lassen sich auch bei normaler Temperatur bzw. mäßiger Erwärmung mit Alkoholen oder Alkoholaten veräthern². Eine Ausnahme bilden hier allerdings die Nitrofluorverbindungen, die auch in Gegenwart von Kupferpulver erst bei 200°, wie die normalen Arylhalogenide, mit Phenolaten zu Diaryläthern umgesetzt werden können³.

Von besonderer Bedeutung für die Verätherung mit Alkylhalogeniden sind neben den Alkali-alkolaten die Silberderivate als *Kondensationsmittel* geworden, da sich Silberverbindungen infolge der großen Affinität des Silbers zu den Halogenen besonders leicht zur Umsetzung bringen lassen. Auch reagieren die Silbersalze tautomerer Substanzen, wie z. B. AgNO₂, infolge der nicht vollständig ionogenen Bindung des Silbers häufig ganz anders wie die entsprechenden Alkalisalze⁴. So werden z. B. die im wesentlichen nur in der Enolform vorliegenden m-Polyphenole, wie Phloroglucin und Orcin, nur in Gegenwart von Silberoxyd O-methyliert, während aus den Alkaliderivaten kernsubstituierte Derivate entstehen⁵.

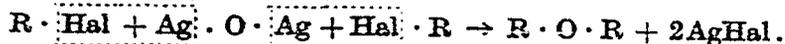
Zu allgemeiner Bedeutung gelangte die Silbermethode jedoch erst dann, als es PURDIE und Mitarbeitern gelang, die schwierige Darstellung der Silberalkolate durch Zusatz von Silberoxyd zu der Lösung des Alkohols in dem hier gleichzeitig als Lösungsmittel dienenden Alkylhalogenid zu umgehen⁶. Bei gegen Oxydationsmittel empfindlichen Substanzen, wie z. B. bei den Kohlenhydraten, nimmt man besser Silbercarbonat als Kondensationsmittel. Methylalkohol selbst wird unter den Reaktionsbedingungen auffallend wenig angegriffen, so daß man ihn bei Methylierung von in Methyljodid schwerlöslichen Alkoholen, wie z. B. von Glykosiden, direkt als Lösungsmittel verwenden kann⁷.

Da bei dieser Reaktion Wasser entsteht:

$$2R \cdot OH + 2R' \cdot Cl + Ag_2O \text{ (bzw. } Ag_2CO_3) \rightarrow 2R \cdot O \cdot R' + 2AgCl + H_2O \text{ (bzw. } + CO_2),$$

das häufig die vollständige Umsetzung verhindert, bzw. mehr als die stöchiometrische Menge Alkylhalogenid umgesetzt, muß man die Reaktion mehrmals wiederholen oder bei schwer zu veräthernden Verbindungen, wie z. B. den Tetra-acetylzuckern bei den Disaccharidsynthesen, letztere in Gegenwart von Calciumchlorid oder anderer wasserentziehender Mittel ausführen⁸.

In dem speziellen Fall der Darstellung symmetrischer Äther lassen sich auch 2 Moleküle Alkylhalogenid direkt mit Silberoxyd zum Äther umsetzen⁹:



¹ ULLMANN, SPONAGL: Liebigs Ann. Chem. 350, 85ff. (1906). — REILLY und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1927, 67.

² RAIFORD, COLBERT: J. Amer. chem. Soc. 48, 2652 (1926).

³ RARICK, DAINS: J. Amer. chem. Soc. 55, 1289 (1933).

⁴ So bilden z. B. Alkylhalogenide nur mit Silber- und Mercuronitrit Nitroverbindungen [vgl. z. B. BEWAD: Ber. dtsh. chem. Ges. 25, Ref. 571 (1892), ausführliche Darstellung: Abschnitt Substitution, S. 277], mit Alkalinitrit dagegen ausschließlich die Salpetrigsäureester [KAUFLER, POMERANZ: Mh. Chem. 22, 492 (1901)].

⁵ HERZIG, ZEISEL: Mh. Chem. 10, 144 (1889); 11, 291 (1890). — ERTHAL: Ebenda 32, 491 (1911). — Vgl. auch OTT, NAUEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 924 (1922). — Über weitere Möglichkeiten der O-Alkylierung vgl. FREUDENBERG: Liebigs Ann. Chem. 453, 230 (1923).

⁶ J. chem. Soc. [London] 75, 157, 485 (1899); 79, 957 (1901). — IRVINE, PATERSON: Ebenda 105, 915 (1914) u. a.

⁷ PURDIE, IRVINE: J. chem. Soc. [London] 83, 1030 (1903); 85, 1058 (1904) u. a.

⁸ Ausführliche Darstellung vgl. S. 311—312.

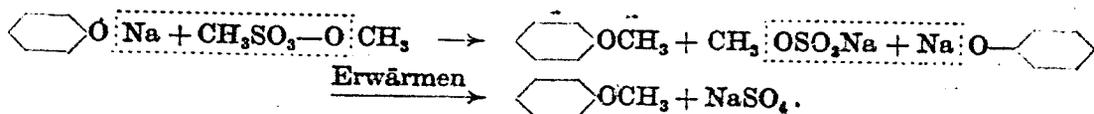
⁹ WURTZ: Ann. Chimie. (3) 46, 222 (1856). — NEF: Liebigs Ann. Chem. 335, 238 (1904).

Statt der nur schwer darstellbaren Silberalkoholate kann man auch die entsprechenden *Thallium*(I)-Verbindungen verwenden¹, die den Vorteil der leichteren Bildung, der geringeren Oxydationswirkung und, gegenüber der Silberoxydmethode, des Nichtauftretens von Reaktionswasser aufweisen.

Als letztes Kondensationsmittel kommen schließlich noch tertiäre Basen in Betracht, jedoch nur in dem Spezialfall, daß das Alkylhalogenid nicht zur Bildung quartärer Salze befähigt ist². Das wichtigste hierher gehörende Beispiel ist die Einführung der Triphenylmethylgruppe in primäre Alkohole, die mit „Trityl“-chlorid in Gegenwart von Pyridin bereits in der Kälte vor sich geht³.

b) *Dialkylsulfat und Alkali*. Wegen des niederen Preises von Dimethyl- und auch noch Diäthylsulfat gegenüber den teuren Alkylhalogeniden kommt diesen Substanzen die größte Bedeutung als Alkylierungsmittel zu, vor allem in der Technik. Ein weiterer Vorteil ist ihre Anwendbarkeit in wässriger Lösung bzw. Suspension, so daß man auf die Darstellung der Alkoholate völlig verzichten kann. Meistens läßt man Dimethylsulfat zu der Lösung des Alkohols (bzw. Phenols) in Alkali langsam zutropfen, bei empfindlichen Substanzen zuweilen auch gleichzeitig Dimethylsulfat und konzentrierte Alkalilauge zu der wässrigen Lösung der Substanz⁴.

Besonders geeignet sind die Dialkylsulfate zur Alkylierung von Phenolen⁵, da hier auch bei größerem Alkaliüberschuß fast ausschließlich die Phenoläther entstehen, ohne daß eine wesentliche Verseifung des Dialkylsulfates stattfindet. In der Kälte tritt meistens nur eine der Alkylgruppen unter Bildung der wesentlich beständigeren Alkylschwefelsäure in Reaktion; doch gelingt es meistens, durch Erwärmen auch den zweiten Alkylrest noch quantitativ mit dem Phenol umzusetzen:



Auch mit Alkylschwefelsäuren allein kann man bei höherer Temperatur Alkylierungen ausführen⁶. Abgesehen von dem niedrigeren Preis der Alkylschwefelsäuren bietet dieses Verfahren vor allem den Vorteil der geringeren Giftigkeit.

Bei Alkali-empfindlichen Phenolen, vor allem bei den leicht ketisierbaren Polyphenolen, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, von den Acetylverbindungen auszugehen, die bei der Verseifung in statu nascendi methyliert werden und daher ausschließlich in der Enolform reagieren⁷.

Bedeutend schwieriger ist es dagegen, alkoholische OH-Gruppen mit Dimethylsulfat zu veräthern, da sie sich viel langsamer umsetzen, und zwar größenordnungsmäßig etwa gleich schnell wie die zur Überführung in die Alkoholate benötigten OH'-Ionen. Infolgedessen wird immer ein großer Teil des Dimethyl-

¹ FEAB, MENZIES: J. chem. Soc. [London] 1926, 937.

² HENRY: Chem. Zbl. 1904 I, 1065.

³ Zusammengefaßte Literatur: HELFERICH: Z. angew. Chem. 41, 871 (1928). — Praktische Beispiele: HELFERICH, MOOG, JÜNGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 875ff. (1925). ⁴ HAWORTH, LEITCH: J. chem. Soc. [London] 113, 194 (1918).

⁵ ULLMANN, WENNER: Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2476 (1900); Liebigs Ann. Chem. 327, 114 (1903) u. a. — Praktische Anwendungsbeispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 151ff. Leipzig 1930; Org.-Synthesese, Sammelband, S. 50. — GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 244. Leipzig 1940.

⁶ WITT, SCHNEIDER: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3173 (1901). — GRAEBE: Liebigs Ann. Chem. 340, 208 (1905) u. a.

⁷ FREUDENBERG: Liebigs Ann. Chem. 433, 230 (1923).

sulfats verseift, so daß man es in großem Überschuß anwenden muß. Um nur β -Methylglucosid erschöpfend zu methylieren, ist es erforderlich, in mehreren Operationen etwa das Zehnfache der theoretisch berechneten Menge Dimethylsulfat (auf nur eine der beiden Methylgruppen bezogen!) und noch mehr Alkali einwirken zu lassen, und gar bei der Darstellung von Trimethylcellulose steigen diese Mengen nochmals auf das Doppelte bis Dreifache an. Trotz dieser ungünstigen Verhältnisse ist aber auch für aliphatische Verbindungen, insbesondere für die Methylierung von Kohlenhydraten, dieses Verfahren am meisten gebräuchlich¹, da es, abgesehen von der viel teureren Methyljodidmethode, an geeigneten anderen Methylierungsverfahren mangelt. In dem speziellen Fall der Alkylierung Alkali-unempfindlicher Polysaccharide kann man durch Verwendung von Acetonlösungen der Polysaccharidacetate, denen man Dimethylsulfat und Natronlauge in kleinen Portionen zusetzt, wobei sie sofort nach der Verseifung in statu nascenti methyliert werden, wenigstens teilweise in homogener Phase arbeiten und einen wesentlich günstigeren Umsatz des Dimethylsulfats erzielen². Auch Benzol hat sich als homogenisierendes Zusatzmittel bewährt³.

Lediglich die Methylierung der *aromatischen* Alkohole erfolgt etwas leichter, und zwar steigt die Methylierbarkeit mit der Reaktionsfähigkeit der OH-Gruppe vom Methylalkohol über den Benzylalkohol und Benzhydrol zum Triphenylcarbinol an⁴.

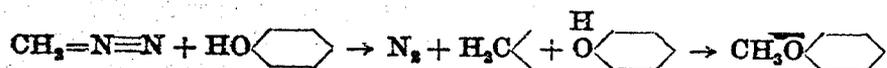
c) *Andere Alkylierungsmittel.* Außer den Estern der Schwefelsäure werden häufig auch die Ester aromatischer Sulfosäuren, insbesondere die der bei der Saccharinfabrikation abfallenden billigen p-Toluolsulfosäure zu Alkylierungsreaktionen herangezogen⁵. Die Vorteile sind die leichtere Darstellungsweise, vor allem der höheren Alkylester, und die größere Beständigkeit der entstehenden Sulfosäure gegen Reduktionsmittel, was unter Umständen für die Alkylierung empfindlicher Alkohole von Bedeutung sein kann.

An sonstigen Alkylierungsmitteln werden vorgeschlagen: 1. Die Trialkylphosphate⁶, die bereits deutlich schwächer reagieren als die entsprechenden Sulfosäure- und besonders Schwefelsäureester, und 2. die Phthalsäureester, die sich mehr für die Alkylierung von Phenolen eignen⁷. Beide Methoden haben jedoch keine große Bedeutung erlangt.

3. Durch Zersetzung von Diazoverbindungen.

Die bei der Zersetzung von Diazoverbindungen intermediär auftretenden Molekülbruchstücke stabilisieren sich meist unter Anlagerung des Lösungsmittels oder anderer anwesender Verbindungen mit aktivem Wasserstoff. Diese Reaktion wird häufig zur Bildung von Äthern herangezogen:

a) *Aliphatische Diazoverbindungen* setzen sich mit Phenolen und Säuren im Sinne folgender Gleichung zu Äther und elementarem Stickstoff um:



Die Reaktion findet nur mit ausgesprochen saurem Wasserstoff statt und kann in einigen Fällen, z. B. bei Verwendung von Diazo-essigester, direkt zu Aciditäts-

¹ HAWORTH und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 107, 8 (1915); 113, 188 (1918) und viele folgende Arbeiten. — Vgl. auch TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlenhydrate, S. 28ff. Leipzig 1935.

² HAWORTH, MACHEMER: J. chem. Soc. [London] 1932, 2270.

³ KLAGES: Liebigs Ann. Chem. 509, 175 (1934).

⁴ AUWERS: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 533 (1931). — Vgl. auch v. BRAUN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2847 (1930).

⁵ FÖLDI: Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1839 (1920). — DRP. 131 980, 243 649.

⁶ NOLLER, DUTTON: J. Amer. chem. Soc. 55, 424 (1933).

⁷ KING, WRIGHT: J. chem. Soc. [London] 1939, 1168.

messungen herangezogen werden¹. Infolgedessen lassen sich auf diesem Wege im allgemeinen nur die Äther der schwach sauren Phenole und Enole gewinnen².

Auch hier ist es bei einigen Polyphenolen besser, von ihren Acetylverbindungen auszugehen, die durch zugesetztes Piperidin gespalten und anschließend in statu nascendi methyliert werden³. Bei Konstitutionsbestimmungen von partiell veresterten Phenolen durch Methylierung der freien Hydroxylgruppe mit Diazomethan muß man beachten, daß bei dieser Reaktion unter Umständen auch Acetylwanderungen eintreten können⁴.

Aliphatische Alkohole werden dagegen von Diazomethan so langsam angegriffen, daß sie für kurze Zeit sogar als Lösungsmittel für andere Methylierungen verwandt werden können. Immerhin reagieren sie etwas, und es ist z. B. möglich, in Glucose nach tagelangem Stehen in ätherischer Diazomethanlösung (in fein verteilter Suspension) im ganzen etwa eine Methylgruppe einzuführen⁵.

In neuerer Zeit ist es gelungen, auch diese Reaktion katalytisch zu beeinflussen. So können nach MEEBWEIN und HINZ⁶ Alkohole befriedigend methyliert werden, wenn man sie in Gegenwart von aciditätserhöhenden Komplexbildnern, wie $ZnCl_2$, $MgCl_2$, $FeCl_3$ und zum Teil auch Säuren, mit Diazomethan behandelt. Doch geht die Reaktion nicht immer glatt, da häufig auch der Katalysator selbst reagiert. In anderen Fällen genügt bereits die Verwendung von Hexan statt Äther als Lösungsmittel⁷, oder die Einführung eines aciditätserhöhenden Substituenten in das Molekül. So läßt sich z. B. freies Glykol mit Diazomethan nicht methylieren, wohl aber Mono-acetyl-glykol⁸. Ebenso werden Weinsäure, Trioxylglutarsäure und ähnliche Oxy-dicarbonensäuren durch Diazomethan, außer der normalen Veresterung der Carboxylgruppen, auch mehr oder weniger vollständig an den alkoholischen Hydroxylgruppen methyliert⁹.

Trotz des relativ geringen Anwendungsbereiches ist die Diazomethanmethode von großer Bedeutung, da sie unter den denkbar mildesten Bedingungen eine quantitative Methylierung auch empfindlicher Phenole gestattet. Doch ist sie sehr teuer und findet infolgedessen nur im Laboratorium zur Methylierung kostbarer Substanzen Anwendung.

Neben Diazomethan wird allenfalls noch Diazoäthan zu analogen Äthylierungsreaktionen verwandt¹⁰, doch entsteht es nach den für Diazomethan üblichen Darstellungsmethoden nur noch in Ausbeuten von etwa 20 %. Höhere Diazoparaffine sind auf diesem Wege überhaupt nicht mehr erhältlich, doch ist es in neuerer Zeit gelungen, über die Anlagerungsverbindungen primärer Amine an Mesityloxyd die ganze Reihe der höheren Homologen des Diazomethans (einschließlich der Vinyl- und Propenylderivate) darzustellen¹¹. Sie sind in gleicher Weise, wie Diazomethan, zu Alkylierungsreaktionen befähigt, werden praktisch jedoch noch wenig angewandt.

b) *Aromatische Diazoniumsalzlösungen* reagieren bekanntlich beim Verkochen in ähnlicher Weise mit dem meist als Lösungsmittel dienenden Wasser zu Stickstoff und Phenolen. Bei der Zersetzung in alkoholischer Lösung entstehen in analoger

¹ FRAENKEL: Z. physik. Chem. 60, 202 (1907).

² v. PECHMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 357 (1895). — Praktische Beispiele vgl. HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 158ff. Leipzig 1930.

³ NIERENSTEIN: J. Amer. chem. Soc. 52, 4012 (1930).

⁴ KUBOTA, PERKIN: J. chem. Soc. [London] 127, 1889 (1925).

⁵ Eigene, nicht veröffentlichte Versuche. — Vgl. auch L. SCHMID, ZENTNER: Mh. Chem. 49, 111 (1928). * Liebigs Ann. Chem. 484, 1 (1930).

⁷ MEEBWEIN, BERSIN: Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1006 (1929). — Vgl. auch Abschluß Substitution S. 259.

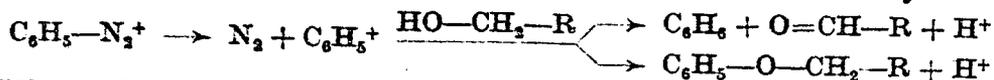
⁸ NIERENSTEIN: Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1820 (1927).

⁹ SCHMIDT und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 2120, 2127 (1934); 74, 33 (1941).

¹⁰ v. PECHMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2643 (1898).

¹¹ KENNER und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1933, 363; 1935, 286.

Reaktion Phenoläther, doch verläuft die Reaktion nicht ausschließlich in dieser Richtung, sondern der Alkohol wirkt auch reduzierend auf das intermediär entstehende Radikal ein unter Bildung von Kohlenwasserstoff und Aldehyd:



Während beim Methylalkohol noch zum größten Teil der Äther entsteht, überwiegt bereits beim Äthylalkohol und noch mehr bei den höheren Alkoholen die zweite Reaktion, so daß dieser Möglichkeit keine große praktische Bedeutung zukommt¹.

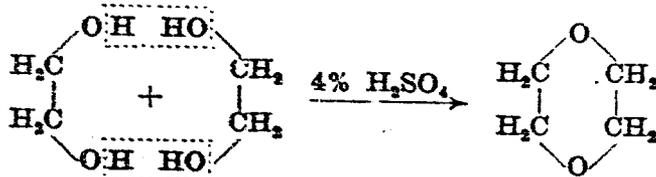
4. Sonstige Reaktionen.

An weiteren Reaktionen sind vor allem die Anlagerung von Alkoholen an Mehrfachbindungen² und die partielle Abspaltung von Alkoholen aus Acetalen zu Enoläthern³ zu erwähnen, die von großer praktischer Bedeutung sind, jedoch an anderer Stelle dieses Buches eingehend behandelt werden.

5. Cyclische Äther.

Cyclische Äther werden prinzipiell nach den gleichen Methoden gewonnen wie die acyclischen, doch ergeben sich Abweichungen hinsichtlich der Bedeutung der verschiedenen Reaktionen. Eine starke Abhängigkeit der Anwendbarkeit der einzelnen Verfahren von der Ringweite des Äthers, etwa wie bei den Lactonen⁴, wird nicht beobachtet. Auch sind Äther mit erheblich kleineren Ringen bekannt, bis herab zum Äthylenoxyd. Trotzdem wird auch hier eine gewisse Bevorzugung 5- und 6gliedriger Ringe beobachtet, wie z. B. aus der Bildung von Dioxan hervorgeht, das statt Äthylenoxyd beim Versuch der intramolekularen Verätherung des Glykols entsteht. Die Oxo-cyklo-desmotropie der Kohlenhydrate deutet darauf hin, daß bei den Äthern, ebenfalls im Gegensatz zu den Lactonen, die 6-Ringe stabiler sind als die 5-Ringe⁵.

Die für die Darstellung niedriger Äther wichtigste Reaktion durch Wasserabspaltung unter dem katalytischen Einfluß von Schwefelsäure spielt hier nur eine untergeordnete Rolle und führt lediglich bei Verwendung von 1,4- und 1,5-Poly-methylen-glykolen zum Ziel⁶. Bei Verwendung von Äthylenglykolen entstehen dagegen aus zwei Molekülen Glykol cyclische Di-äther, wie z. B. das technisch wichtige Dioxan⁷:



Bei weitem die größte Bedeutung für die Darstellung cyclischer Äther kommt der *Halogenwasserstoffabspaltung* aus Alkylen-chlorhydrinen⁸ durch Auftropfen-

¹ REMSEN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 65 (1885); Amer. chem. J. 8, 243 (1886). — HANTZSCH und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3337 (1901); 36, 2061 (1903). — CAMERON: Amer. chem. J. 20, 229 (1898).

² Vgl. Abschnitt SEKA, S. 71. ³ Vgl. Abschnitt ULMANN, S. 182. ⁴ Vgl. S. 322.

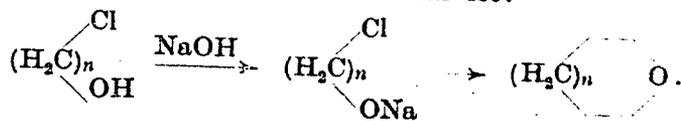
⁵ Zusammenfassende Darstellung vgl. TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlenhydrate, S. 19ff. Leipzig 1935. — HAWORTH: The constitution of sugars, S. 34ff. London 1929. U. a.

⁶ LIPP: Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 2569 (1889). — DEMJANOW: J. russ. physik.-chem. Ges. 22, 389 (1890). — BEILSTEIN: 4. Aufl., Bd. 17, S. 12.

⁷ FAWORSKI: J. russ. physik.-chem. Ges. 38, 741 (1906); Chem. Zbl. 1907 I, 15. — Praktische Labor.-Vorschrift: WAGNER, SIMONS: J. chem. Educat. 13, 265 (1936).

⁸ ROITHNER: Mh. Chem. 15, 665 (1894). — DERICK, BISSEL: J. Amer. chem. Soc. 38, 2483 (1916). — Vgl. auch FREUDENBERG: Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 2034 (1914).

lassen auf festes *Alkali* zu, die eine intramolekulare Alkylierung darstellt und für sämtliche Ringweiten universell anwendbar ist:



Zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen ist es zweckmäßiger, statt der freien Chlorhydrine die an der OH-Gruppe acetylierten Verbindungen auf das Alkali einwirken zu lassen, die dann intermediär zu den Chlorhydrinen verseift werden.

Schließlich kann man auch cyclische Äther direkt aus den *Dihalogenparaffinen* durch Umsetzung mit Zinkoxyd und Wasser bei höherer Temperatur erhalten¹ wobei intermediär ebenfalls die oben als Zwischenstufen angenommenen Halogenalkoholate entstehen.

II. Spaltung².

1. Hydrolyse.

Die Äther gehören zu den gegen hydrolytische Einflüsse beständigsten Verbindungen und lassen sich daher ohne Katalysatoren überhaupt nicht aufspalten. Eine Ausnahme macht lediglich das in diesem Zusammenhang weniger interessierende Äthylenoxyd, dessen stark gespanntes Ringsystem bereits spontan ohne weitere Katalysatoren durch Wasser, Amine, Alkohol usw. aufgesprengt wird. Für die eigentliche Ätherhydrolyse unterscheidet man:

a) *Saure Katalyse*. Wie die Ätherbildung, so wird auch die Gegenreaktion, die Hydrolyse, vor allem durch Säuren katalysiert. Infolge der außerordentlichen Beständigkeit der Ätherbindung wirken diese allerdings in wässriger Lösung außerordentlich langsam, und es beträgt z. B. nach SKRABAL³ die Halbwertszeit der hydrolytischen Spaltung des Diäthyläthers in 1 n Salzsäure bei 25° etwa 2 Jahre.

Bei Temperaturen unter 100° reagieren die Säuren mit annehmbarer Geschwindigkeit daher nur in ihrer konzentriertesten Form, so daß man nicht mehr von einer hydrolytischen Spaltung sprechen kann: So bildet z. B. konzentrierte Schwefelsäure mit Äther, ähnlich wie mit Wasser, unter Erwärmen eine Additionsverbindung, die sich dann weiter zu Alkylschwefelsäure und Alkohol umsetzt. Erstere reagiert häufig weiter und kann, z. B. beim Zusatz von Eisessig, auf diesen wieder veresternd wirken⁴. Besonders leicht reagiert absolute Salpetersäure mit aliphatischen Äthern, die sie bereits bei -15° unter Bildung von Äthylnitrat und Alkoholen aufspaltet⁵. Doch ist diese Methode wegen der möglichen Nebenreaktion praktisch ohne Bedeutung.

Die Spaltung mit Halogenwasserstoffsäuren erfolgt erheblich schwieriger, weil diese im allgemeinen weder sehr konzentriert, noch bei hoher Temperatur zur Anwendung gebracht werden können. Aus diesem Grunde wird nur die Jodwasserstoffsäure, die die konzentriertesten und am höchsten siedenden wässrigen Lösungen bildet, direkt zur Ätherzersetzung herangezogen. Die bekannteste Anwendung ist die ZEISELSche Methoxylbestimmung⁶, die für alle Alkyläther,

¹ ALLAN, HIBBERT: J. Amer. chem. Soc. 56, 1400 (1934).

² Fortschrittsbericht über Aufspaltung aromatischer Äther vgl. LÜTTRINGHAUS SÄÄF: Angew. Chem. 51, 915 (1938).

³ SKRABAL, ARBOLDI: Mh. Chem. 45, 13 (1924).

⁴ WOHL, BERTHOLD: Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2177 (1910).

⁵ VAN ALPHEEN: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 49, 492 (1930).

⁶ Ausführliche Beschreibung: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie Bd. 3, S. 185ff. Leipzig 1930. — HANS MEYER: Analyse und Konstitutionsermittlung, 6. Aufl., S. 598ff. Wien 1938.

nicht aber Diaryläther anwendbar ist¹. Als Reaktionsprodukte entstehen im allgemeinen bei aliphatischen Äthern auf beiden Seiten die Jodide, bei Phenoläthern Alkyljodid und freies Phenol. Außerdem muß mit Reduktionswirkungen gerechnet werden.

Mit wässriger Chlor- und Bromwasserstoffsäure läßt sich dagegen eine Ätherspaltung nur im geschlossenen Rohr erzielen². Lediglich in Eisessig als Reaktionsmedium in Anwesenheit von nur wenig Wasser genügt auch längeres Erhitzen am Rückfluß³. Um bei diesen Säuren eine rein acidolytische Spaltung zu erreichen, muß man im Gegensatz zur Jodwasserstoffsäure in völlig wasserfreiem Medium arbeiten⁴. Das hierbei nur schwer zu vermeidende Arbeiten unter Druck kann man nach einem sehr eleganten Verfahren von KLEMENC⁵ umgehen, indem man die Phenoläther durch Zusammenschmelzen und Erhitzen mit salzsaurem Anilin oder ähnlichen Salzen zerlegt, wobei die aliphatische Komponente als flüchtiges Alkylchlorid aus dem Gleichgewicht entweicht. Hier wird die erforderliche Konzentrierung und Temperaturbeständigkeit der Salzsäure durch Bindung an das Anilin erreicht. Ähnlich kann man auch mit Pyridinhydrochlorid oder Bromid Ätherspaltungen durchführen⁶.

Setzt man dagegen der Halogenwasserstoffsäure noch weitere Katalysatoren zu, wie Schwefelsäure⁷, Zink- oder Eisenchlorid⁸, sowie organische Basen⁹, so lassen sich auch mit Chlor- und Bromwasserstoffsäuren aliphatische Äther aufspalten. Eigenartigerweise entstehen in diesem Fall auch in Gegenwart von Wasser nur die entsprechenden Alkylhalogenide.

Nur in wenigen Ausnahmefällen lassen sich Äther wesentlich leichter hydrolysieren, nämlich stets dann, wenn durch entsprechende Substitution die Ätherbindung gelockert wird. So werden z. B. die (auch in ihrer Bildung bevorzugten¹⁰) Triphenyl-methyl-äther schon durch verdünnte Bromwasserstoffsäure wieder zerlegt¹¹, was präparativ für ihre Verwendung in der Chemie der Polyoxyverbindungen von außerordentlicher Bedeutung ist. Weiterhin lassen sich im Gegensatz zu den normalen Äthern die Enoläther auffallend leicht, und zwar bereits durch verdünnte Säuren in der Kälte hydrolysieren¹². Sie verhalten sich in dieser Beziehung ähnlich wie die im nächsten Abschnitt behandelten Acetale bzw. Halbacetale; und es ist daher leicht möglich, daß dieser auffallende Unterschied dadurch zustande kommt, daß primär die Säure oder Wasser an die Doppelbindung unter Bildung eines Halbacetals angelagert wird, das dann leicht den Alkohol unter Aldehyd- bzw. Ketonbildung abspalten kann. Allerdings entspricht nach kinetischen Messungen von SKRABAL¹³ der Reaktionstyp mehr dem einer reinen Ätherhydrolyse.

Unter Umständen können statt der erwarteten Hydrolyse auch Nebenreaktionen eintreten. So hat ZIEGLER¹⁴ beobachtet, daß Diphenyl-alkyl-carbinol-äther bereits

¹ HOFFMEISTER: Ber. dtsh. chem. Ges. 3, 747 (1870).

² GRAEBE, MARTZ: Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 215 (1903). — SCHOLTZ: Arch. Pharmaz. 258, 622 (1916); Chem. Zbl. 1916 I, 709. — LIEBERMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 1928 (1909). — SCHNEIDER, SEEBACH: Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2301 (1921).

³ STOERMER: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 321 (1908). — SEER, SCHÖLL: Liebigs Ann. Chem. 398, 86 (1913).

⁴ MAYO und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 63, 426 (1941).

⁵ Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1371 (1916). — ZOFIN, TSCHCHIKOWADSE: Chem. Zbl. 1938 II, 3118. ⁶ PREY: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1219 (1941).

⁷ Amer. P. 2218018, Chem. Zbl. 1941 I, 1607.

⁸ Amer. P. 2084710, 2100822, 2168937, Chem. Zbl. 1937 II, 2900; 1938 I, 3388; 1938, II, 769.

⁹ DRP. 659927, Chem. Zbl. 1938 II, 2840. ¹⁰ Vgl. S. 292, 294.

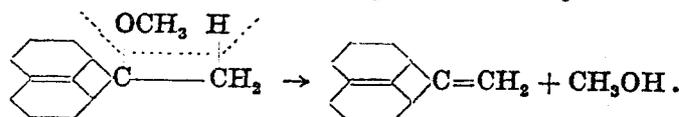
¹¹ HELFERICH, KLEIN: Liebigs Ann. Chem. 450, 222 (1926).

¹² FAWORSKY: J. prakt. Chem. (2) 87, 534 (1888).

¹³ Z. physik. Chem., Abt. A 181, 449 (1938).

¹⁴ ZIEGLER, SCHNELL: Liebigs Ann. Chem. 437, 228 (1924).

beim Kochen mit Alkohol und Eisessig, also unter sehr milden Bedingungen, unter Abspaltung von Methylalkohol in das entsprechende Äthylen übergeführt werden:



b) *Alkalische Katalyse.* Aliphatische Äther sind gegen Alkali in jeder Form völlig beständig. Aromatische Äther jedoch, die sich von den schwach sauren Phenolen ableiten, zeigen in dieser Beziehung bereits eine erste Annäherung an die Ester und können, allerdings nur unter sehr scharfen Bedingungen (15- bis 24stündiges Erhitzen mit alkoholischem *Alkali* auf 180—200°) gespalten werden¹. Bei 300° wird dann sogar der schon sehr reaktionsträge Diphenyläther durch Alkali hydrolysiert, jedoch nur bis zu einem sich von beiden Seiten einstellenden Gleichgewicht².

Eine gewisse praktische Bedeutung kommt dieser Methode für die Spaltung von Polyphenoläthern zu, da sie unter geeigneten Bedingungen eine partielle Verseifung der Methoxygruppen gestattet³.

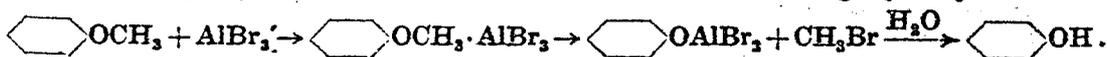
Durch Einführung negativer Gruppen, insbesondere von Nitrogruppen in das Phenol, die ja auch eine Aciditätserhöhung bewirken, tritt eine noch stärkere Annäherung an die Säureester ein, und man kann z. B. Trinitro-anisol (Pikrinsäure-, „ester“) bereits mit alkoholischem Kali ja selbst mit Ammoniak verseifen⁴.

Bei höheren Temperaturen über geeigneten Katalysatoren ist schließlich auch eine aminolytische Aufspaltung normaler aromatischer Äther möglich, die jedoch nur für die Darstellung alkylierter Amine von Bedeutung ist und daher an anderer Stelle⁵ ausführlich behandelt wird.

c) *Kontaktkatalyse.* Auch ein reines Kontaktverfahren zur hydrolytischen Ätherzerlegung wurde entwickelt, nach dem man bei etwa 300° und 120 at Druck in Gegenwart eines Mischkatalysators aus 95% Al_2O_3 und 5% NiO aliphatische Äther ohne Säuren durch Wasser allein hydrolysieren kann⁶.

2. Spaltung mit chlorierenden und acetolysierenden Mitteln.

Neben der Hydrolyse läßt sich durch geeignete Katalysatoren auch eine chlorierende Aufspaltung der Äther erreichen. Strenggenommen gehört bereits die obenerwähnte ZEISELSche Methoxylbestimmung hierher. Daneben ist es aber auch möglich, ohne jede Säure, nur durch komplexbildende Metallchloride oder andere Halogenüberträger, Phenoläther zu zerlegen. So entsteht z. B. beim Erhitzen von Anisol mit Aluminiumchlorid⁷ auf 120—200° (oder unter noch milderen Bedingungen mit Aluminiumbromid⁸) Methylhalogenid und Aluminium-halogen-phenolat, das dann leicht mit Wasser völlig hydrolysiert:



¹ STOERMER und Mitarbeiter: Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1812 (1901); **36**, 3995 (1903).

² K. H. MEYER, BERGIUS: Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 3158 (1914).

³ LIEBERMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2277 (1886). — DRP. 78910, 92651, 162658.

⁴ CAHOUS: Liebigs Ann. Chem. **69**, 237 (1849). — SALKOWSKY: Ebenda **174**, 257 (1874). — Vgl. auch BLOM: Helv. chim. Acta **4**, 510 (1921).

⁵ Vgl. Abschnitt Substitution, S. 265.

⁶ BALANDIN und Mitarbeiter: Chem. Zbl. **1933 I**, 2359.

⁷ GATTERMANN, HARTMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 3531 (1892). — Ausführliche Literaturangaben vgl. LÜTTINGHAUS, SÄÄF: l. c.

⁸ PREIFFER und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. **460**, 156 (1927); J. prakt. Chem. **147**, 293 (1936). Praktische Anwendungsbeispiele ebenda. — SPÄTH, KATNBATH: Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1662 (1938).

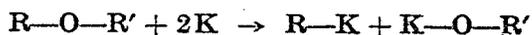
Ähnlich kann man beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid und Pyridin Phenoläther unter Alkylchloridbildung aufspalten¹. Mit Säurebromiden² oder Säurechloriden³ unter der katalytischen Einwirkung von Zinkchlorid oder andern komplexbildenden Metallchloriden⁴, sowie von Bortrifluorid⁵, lassen sich dann auch rein aliphatische Äther zu den entsprechenden Alkylhalogeniden und Säureestern zerlegen, eine Reaktion, die bei höherer Temperatur im Kontaktprozeß über Al_2O_3 als Katalysator schließlich auch mit so milden Chlorierungsmitteln, wie Chloroform und Methylenchlorid, durchführbar ist⁶.

Analog der chlorierenden Spaltung kann man mit Essigsäure-anhydrid und FeCl_2 auch eine Acetolyse des Diäthyläthers zu 2 Mol Äthylacetat bewirken⁷. Die Reaktion findet auch mit aromatischen Säure-anhydriden⁸ statt und ist unter Umständen umkehrbar, wenn das bei der Gegenreaktion neben dem Äther entstehende Säureanhydrid sich leicht zersetzt und dadurch aus dem an sich ungünstig liegenden Gleichgewicht entfernt werden kann. So erhält man z. B. in Gegenwart von FeCl_2 neben Diäthyläther aus Äthylformiat: CO , aus Diäthyl-oxalat: CO und CO_2 und aus Diäthylcarbonat: CO_2 , usw.

3. Hydrierende Ätherspaltung.]

Eine weitere wichtige Spaltungsreaktion für aromatische Äther, vor allem für Benzyl⁹ und Triphenylmethyläther¹⁰, ist die Hydrierung der Ätherbindung durch katalytischen Wasserstoff zu Toluol bzw. Triphenylmethan und den aliphatischen Alkohol. Die Bedeutung dieser Reaktion liegt in der Möglichkeit, in Polyoxyverbindungen bestimmte OH-Gruppen durch Verätherung zu blockieren und dann unter den denkbar mildesten Bedingungen wieder freizulegen, was besonders in der Kohlenhydratchemie vielfach angewandt wird¹¹.

Auch mit Natrium und Alkohol sind verschiedentlich aromatische Äther unter Ersatz der Methoxygruppe durch Wasserstoff gespalten worden¹². Schließlich ist es auch möglich, durch die Alkalimetalle selbst im Sinne folgender Gleichung Äther reduktiv zu zerlegen,



wie SCHORIGIN¹³ und vor allem ZIEGLER¹⁴ gezeigt haben. Nach letzterem wirkt das Metall schon bei relativ niedriger Temperatur auf die valenzmäßig etwas aufgelockerten Äther der Diphenyl- und Triphenylmethanreihe ein.

¹ AUGER, DUPUIS: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 1153 (1908).

² LYDÉN: Chem. Zbl. 1930 I, 2379.

³ DESCUDÉ: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 132, 1129 (1901). — WEDEKIND, HÄUSERMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 132, 2081 (1901). — UNDERWOOD, WAKEMANN: J. Amer. chem. Soc. 52, 387 (1930).

⁴ MEERWEIN und Mitarbeiter: J. prakt. Chem. (2) 134, 51 (1932).

⁵ KÄSTNER: Z. angew. Chem. 54, 301 (1941).

⁶ DRP. 634549, Chem. Zbl. 1936 II, 4048; DRP. 659927, ebenda 1938 II, 2840.

⁷ KNOEVENAGEL: Liebigs Ann. Chem. 402, 134 (1913). — Über den Mechanismus dieser Katalyse vgl. MEERWEIN und Mitarbeiter: a. a. O.

⁸ VAN ALPHEN: Recueil Trav. chim. Pays-Bas. 49, 492 (1930).

⁹ FREUDENBERG und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1742 (1928). — E. MEBCK: DRP. 407487. — DUZEE, ADKINS: J. Amer. chem. Soc. 57, 147 (1935) u. a.

¹⁰ MICHELE: Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 262 (1932).

¹¹ Vgl. auch S. 309, 316.

¹² SEMMLER: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1774, 2556 (1908).

¹³ SCHORIGIN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 176 (1923); 57, 1627 (1924); 58, 2028 (1925); 59, 2510 (1926).

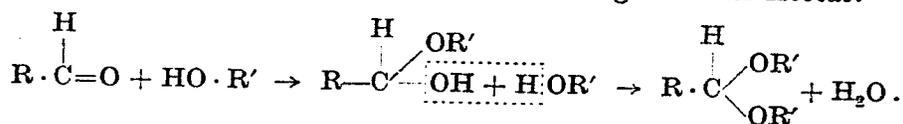
¹⁴ ZIEGLER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1740 (1923); Liebigs Ann. Chem. 487, 227 (1924).

C. Acetale und Ketale.

I. Bildung.

1. Durch Wasserabspaltung aus Aldehyd (bzw. Keton) und Alkohol.

Diese einfachste zu Acetalen führende Reaktion geht in zwei Stufen vor sich: 1. Die Anlagerung eines Alkoholmoleküls an die C=O-Doppelbindung unter Bildung eines Halbacetals, und 2. Die Verätherung der OH-Gruppe des Halbacetals mit einem zweiten Alkoholmolekül zum eigentlichen Acetal:



Die erste der beiden Teilreaktionen erfolgt im allgemeinen von selbst beim Lösen des Aldehyds (bzw. Ketons) im Alkohol¹, analog der Hydratation, während die zweite Reaktionsstufe, wie jede Verätherung, am zweckmäßigsten katalytisch beschleunigt wird. Immerhin geht die Reaktion infolge der stärkeren Belastung des Kohlenstoffatoms mit positivierenden Gruppen erheblich leichter vor sich als die eigentliche Ätherbildung, so daß sie bei höherer Temperatur auch ohne Katalysator durchführbar ist², doch ist der Umsatz dann häufig nicht vollständig.

a) *Saure Katalyse.* In Frage kommen in erster Linie starke Mineralsäuren, die hier bereits in sehr geringen Mengen wirksam sind. So genügt nach E. FISCHER³ für die Darstellung aliphatischer Aldehydacetale das Behandeln des Aldehyds mit 2proz. alkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur, wobei man zur Einstellung eines günstigen Gleichgewichtes den Alkoholüberschuß möglichst groß nimmt. Aromatische Aldehyde werden erheblich schwerer acetalisiert, und man muß das Reaktionsgemisch zum vollständigen Umsatz unter sonst gleichen Bedingungen einige Zeit zum Sieden erhitzen⁴. Auch in anderen Fällen wird eine weitgehende Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (bis zu -45° gemessen⁵) und auch der Lage des Gleichgewichtes von der Struktur des zugrunde liegenden Aldehyds beobachtet⁶.

In neuerer Zeit werden neben Salzsäure noch konzentrierte Schwefelsäure⁷ und aromatische Sulfosäuren, wie z. B. TWITCHELLS Reagens⁸ als Katalysatoren für diese Reaktion vorgeschlagen.

Ungeeignet ist dieses einfachste Verfahren dagegen für die Darstellung von Ketonacetalen (Ketalen), wahrscheinlich, weil infolge ihrer leichten Hydrolysierbarkeit das Reaktionsgleichgewicht zu ungünstig liegt. Eben wenig gelingt auf diese Weise die Darstellung von Phenol-acetalen⁹ und von Acetalen α, β -ungesättigter Aldehyde¹⁰.

¹ VOSS: Liebigs Ann. Chem. 485, 283 (1931), speziell S. 285, Anm. 1.

² GEUTHER: Liebigs Ann. Chem. 126, 62 (1872). — STOLLÉ: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1345 (1901).

³ E. FISCHER, GIEBE: Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 3054 (1897). — Praktisches Beispiel: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie Bd. 3, S. 193ff. Leipzig 1930.

⁴ Praktisches Anwendungsbeispiel: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie Bd. 3, S. 194. Leipzig 1930.

⁵ BELL, NORRIS: J. chem. Soc. [London] 1941, 118.

⁶ ADKINS und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 50, 178 (1928); 55, 299 (1933).

⁷ DRP. 621962, Chem. Zbl. 1936 I, 1109.

⁸ ZAGANIARIS: Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2002 (1938).

⁹ CLAISEN: Liebigs Ann. Chem. 237, 261 (1887). — CLAUS, TRAINER: Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 3009 (1886).

¹⁰ FISCHER, GIEBE: Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 3056 (1897).

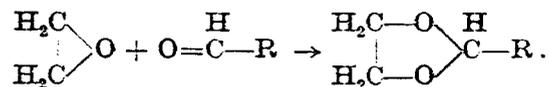
da unter den Reaktionsbedingungen bei ersteren para-Wanderung der Substituenten und bei letzteren Anlagerung des Alkohols an die doppelte Bindung eintritt.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet daher eine Variation dieser Methode von SALMI, nach der das gebildete Wasser durch azeotrope Destillation entfernt wird¹. Unter diesen Umständen kommt man mit minimalen Säuremengen aus und kann auch schwieriger zu acetalisierende Aldehyde und insbesondere Ketone quantitativ umsetzen. Das Verfahren ist allgemein anwendbar bis auf die niedrigst siedenden Verbindungen, da sich hier das Reaktionswasser durch Destillation nur schlecht entfernen läßt.

In dem speziellen Fall der Acetalisierung von Kohlenhydraten und andern höheren Polyalkoholen, die sich nicht als Lösungsmittel eignen, verwendet man umgekehrt die Aldehyde bzw. Ketone als Lösungsmittel. Man geht hier meist so vor, daß man eine Suspension des zu acetalisierenden Zuckers in Aceton² oder Benzaldehyd³ unter Zusatz des Kondensationsmittels so lange schüttelt, bis er unter Bildung der entsprechenden Aceton- bzw. Benzalverbindung in Lösung gegangen ist. Als Katalysatoren verwendet man außer der schon erwähnten Salz- und Schwefelsäure auch Phosphorperoxyd, Borsäure und die im folgenden beschriebenen Neutralsalze.

b) *Salzkatalyse*. In neuerer Zeit verwendet man vielfach statt der freien Säuren leicht hydrolysierende saure Salze, wie SnCl₄, Ferrisulfat, Kupfersulfat, Zinkchlorid und selbst Calciumchlorid oder Salmiak als Katalysatoren für die Acetalisierung⁴. Sie bieten den Vorteil der Anwendbarkeit in größerer Menge, so daß gleichzeitig das Reaktionswasser gebunden und damit das Gleichgewicht zugunsten der Acetalbildung verschoben wird. Die eigentliche Katalyse bewirken die geringen Mengen der durch Hydrolyse frei werdenden Säuren. Derartige Salze werden hauptsächlich zur Acetalisierung von gegen Säure empfindlichen Substanzen, wie z. B. von Kohlenhydraten, angewandt.

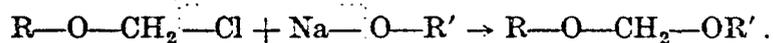
Für die Darstellung der cyclischen Acetale der mehrwertigen Alkohole besteht noch eine sehr interessante Variation dieser Methode in der direkten Umsetzung von Äthylenoxyd-derivaten mit Aldehyden im Sinne folgender Gleichung⁵:



Die Reaktion verläuft in Gegenwart von SnCl₄, AlCl₃ usw. äußerst heftig und bietet den großen Vorteil der vollständigen Vermeidung des Auftretens von Reaktionswasser.

2. Aus Halogenverbindungen und Alkoholat.

Diese der Alkylierungsreaktion entsprechende Methode ist vor allem von Bedeutung für die Darstellung von gemischten Acetalen, die sich z. B. aus den leicht erhältlichen Chlormethyläthern auf diesem Wege bequem darstellen lassen⁶:



¹ Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1803 (1938).

² Literaturzusammenstellung: TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate. S. 29ff. Leipzig 1935. — Praktische Vorschrift: WEYGAND: Organisch-chemische Experimentierkunst, S. 310. Leipzig 1938.

³ Praktische Vorschrift: ZERVAS: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2293 (1931). — WEYGAND: Organisch-chemische Experimentierkunst, S. 311. Leipzig 1938.

⁴ HAWORTH, LAPWORTH: J. chem. Soc. [London] 121, 76 (1922). — ADKINS und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 44, 2749 (1922); 47, 1358 (1925). — Praktische Vorschrift: Org. Syntheses Sammelbd. S. 1.

⁵ BERSIN, WILLEFANG: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2167 (1937); ferner: Ebenda 74, 144 (1941).

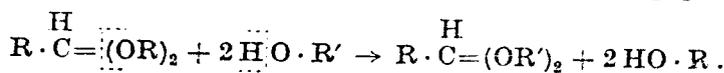
⁶ SABETAY, SCHVING: Bull. Soc. chim. France (4) 43, 1341 (1928).

Statt der Alkoholate verwendet man häufig auch die Alkohole selbst in Gegenwart von Pyridin als Kondensationsmittel¹.

Bei Verwendung von gem. Dihalogenverbindungen entstehen in entsprechender Weise durch zweifache Alkylierung die normalen Acetale, doch findet diese Reaktion wegen der schwierigen Beschaffung der Halogenverbindungen nur beschränkte Anwendung in den Fällen, wo die FISCHER'Sche Methode versagt, also vor allem bei einigen aromatischen Aldehyden² und verschiedentlich auch zur Darstellung von Phenolacetalen³. Im letzteren Fall wurde zuweilen Naturkupfer C als Katalysator zugesetzt.

3. Durch Umacetalisieren.

Analog dem Austausch der OH-Gruppen der Alkohole und Halbacetale gegen Alkoxygruppen bei der Verätherung und Acetalisierung kann man mit den gleichen Katalysatoren auch verschiedene Alkoxyreste gegeneinander austauschen:



Diese als Umacetalisierung oder Umesterung bezeichnete Reaktion ist von großer Bedeutung sowohl für den Aufbau wie für den Abbau von Acetalen, Glykosiden, Estern usw. und findet stets dann Anwendung, wenn die reagierenden Stoffe gegen die Wirkung der sonst üblichen Reagenzien geschützt werden sollen, oder die normalen Methoden aus anderen Gründen versagen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß hierbei kein Wasser auftritt, bzw. aus dem Gleichgewicht entfernt werden muß, und daß infolgedessen nur minimale Mengen an Katalysator erforderlich sind.

Am gebräuchlichsten ist diese Methode für den Austausch kleiner Alkylreste gegen größere. Hier genügt es z. B., das Methylacetal mit dem doppelten der erforderlichen Menge des höheren Alkohols und einer Spur Salzsäure als Katalysator einige Zeit zu erhitzen und fraktioniert zu destillieren⁴, um vollständigen Umsatz zu erzielen, da der Methylalkohol unter diesen Umständen quantitativ abdestilliert und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Ohne fraktionierte Destillation werden allerdings bevorzugt die größeren Alkylreste gegen kleinere ausgetauscht⁵. Ebenfalls auf dem Prinzip der Umesterung beruht eine wichtige Methode zur Darstellung von Ketalen, nach der man in den relativ leicht erhältlichen Mercaptolen (Ketonmercaptalen) die Mercapto-reste durch Alkoxyreste, durch Kochen mit Alkoholen in Gegenwart geringer Mengen von Mineralsäuren, ersetzt⁶. Das Verfahren bietet vor allem den Vorteil, daß keinerlei das Reaktionsgleichgewicht verschiebendes Reaktionswasser auftritt.

Ähnlich dieser gegenseitigen Verdrängung der Alkoxygruppen erfolgt beim Erhitzen eines Acetals mit einem anderen überschüssigen Aldehyd auch eine Umacetalisierung unter Bildung von dessen Acetal. In dieser Form hat diese Methode allerdings noch keine Anwendung gefunden, doch beruht auf dem gleichen Prinzip die im folgenden Abschnitt beschriebene Übertragung der Alkoxygruppen vom Ortho-ameisensäure-ester und anderen Alkoxy-reichen Verbindungen, die infolge der Anreicherung positiver Gruppen an einem Kohlenstoffatom zu dieser Abspaltung besonders befähigt sind, auf Aldehyde und Ketone.

¹ PALOMAA, KANTOLA: Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1593 (1932).

² FOSSE: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 130, 725 (1900).

³ ARNHOLD: Liebigs Ann. Chem. 240, 201 (1887). — BISCHOFF, FRÖHLICH: Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2789 (1907).

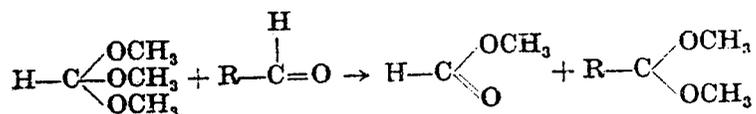
⁴ DELÉPINE: Bull. Soc. chim. France (3) 25, 574 (1901).

⁵ GEUTHER, BACHMANN: Liebigs Ann. Chem. 218, 44 (1883).

⁶ Amer. P. 2229665, Chem. Zbl. 1941 II, 535.

4. Aus Ortho-ameisensäure-estern und verwandten Verbindungen.

Diese der Umacetalisierung analoge Reaktion ist präparativ von großer Bedeutung und geht nach folgender Gleichung vor sich:



Sie wird am zweckmäßigsten in alkoholischer Lösung durchgeführt. Wegen der großen Abspaltungstendenz der Alkoxygruppen in den Ortho-estern¹ genügt meistens ein geringer Überschuß des Esters. Als Katalysatoren werden Spuren von Mineralsäuren, saure Salze, wie Eisenchlorid, sowie die Salze starker Säuren mit Ammoniak und organischen Basen verwandt². Nach neueren Untersuchungen soll *p*-Toluolsulfosäure Salzsäure überlegen sein³. Die Reaktion ist ziemlich allgemein anwendbar, wird jedoch wegen der umständlichen Beschaffung der Ortho-ester nur für die Darstellung sonst schwer zugänglicher Acetale (z. B. für Ketale) verwandt.

Unter Umständen kann man die Isolierung des Ortho-ameisensäure-esters umgehen und direkt vom Formimidoäther-chlorhydrat ausgehen, aus dem bei mehrtägigem Stehen mit dem Aldehyd in alkoholischer Lösung über den intermediär gebildeten Ortho-ester in einer Operation das Acetal entsteht⁴. Als Katalysator dient in diesem Falle der bei der Bildung des Ortho-esters abgeschiedene Salmiak. Aber auch die infolge des Arbeitens mit wasserfreier Blausäure etwas unbequeme Darstellung des Formiminoäther-chlorhydrates kann man vermeiden, indem man die aus Quecksilbercyanid, Salzsäure und Alkohol direkt erhältliche Quecksilberchlorid-additionsverbindung des Formiminoäthers verwendet, die in gleicher Weise zu Acetalisierungen befähigt ist⁵.

In neuerer Zeit hat man versucht, den Ortho-ameisensäure-ester durch einfacher darzustellende Poly-alkoxy-verbindungen zu ersetzen. Neben den von HELFERICH eingeführten *Ortho-kieselsäureestern*⁶ haben hier vor allem die *Ester der schwefligen Säure* eine große Bedeutung erlangt⁷, die auch mit höheren Alkoholen leicht zugänglich sind und vor allem den großen Vorteil bieten, daß als Umsetzungsprodukt außer dem Acetal lediglich gasförmiges Schwefeldioxyd auftritt. Auch der überschüssige Ester läßt sich durch Schütteln mit Natronlauge leicht entfernen. Als Katalysatoren dienen wie beim Ortho-ameisensäure-ester Spuren von Mineralsäuren.

Unter Umständen kann man die Darstellung der höheren Schwefligsäureester sogar umgehen, indem man dieses Verfahren mit der oben beschriebenen Umacetalisierung vereinigt und z. B. Benzaldehyd mit Dimethylsulfit und überschüssigem Butylalkohol unter der katalytischen Wirkung einer Spur Salzsäure umsetzt⁸. Bei der fraktionierten Destillation geht wieder der im Gleichgewicht vorhandene freie Methylalkohol mit den ersten Anteilen über, so daß das gewünschte Benzaldehyddifätyl-acetal in guter Ausbeute erhalten wird.

¹ Vgl. S. 338.

² CLAISEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1005 (1896); 40, 3903 (1907); 47, 3171 (1914). — H. O. L. FISCHER, BAER: Helv. chim. Acta 18, 516 (1935).

³ JOHANNISSIAN, AKUNIAN: Chem. Zbl. 1930 II, 552.

⁴ CLAISEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1010 (1898). — Vgl. auch F. PAUER: Mh. Chem. 58, 1 (1931).

⁵ HILL, BLACK: Amer. chem. J. 31, 207 (1904). — Praktisches Beispiel: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 200. Leipzig 1930.

⁶ HELFERICH, HAUSEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 795 (1924).

⁷ VOSS: Liebigs Ann. Chem. 485, 283 (1931).

⁸ Liebigs Ann. Chem. 485, 294 (1931).

5. Sonstige Reaktionen.

Schließlich lassen sich Acetale auch durch Anlagerung von zwei Molekülen Alkohol an dreifache Bindungen oder von einem Molekül Alkohol an Enoläther darstellen, doch werden diese Reaktionen an anderer Stelle ausführlicher besprochen¹.

II. Spaltung.

1. Hydrolyse, Alkoholyse usw.

Infolge der Anhäufung positiver Gruppen an einem Kohlenstoffatom sind die Acetale viel leichter hydrolysierbar als die Äther, doch gleichen sie ihnen qualitativ in der auffallenden Resistenz gegenüber reinem Wasser und alkalischen Reagenzien, sowie in der Hydrolysierbarkeit durch Säuren. Die saure Hydrolyse erfolgt sehr rasch, entspricht aber in der Kinetik nach eingehenden Untersuchungen von SKRABAL² trotz des großen graduellen Unterschiedes vollkommen der Ätherhydrolyse. Die Spaltungsgeschwindigkeit schwankt innerhalb weiter Grenzen in Abhängigkeit von der Struktur sowohl der Alkohol-, als auch der Aldehyd- bzw. Ketonkomponente. Im allgemeinen tritt jedoch schon beim längeren Stehen mit verdünnten Mineralsäuren³ in der Kälte, zuweilen sogar bereits durch Carbonsäuren⁴, vollständige Hydrolyse ein. Besonders groß ist die Verseifungsgeschwindigkeit der Ketale⁵.

Zur Spaltung empfindlicher Acetale empfiehlt es sich, diese mit wasserfreier Oxalsäure, Essigsäure oder Säureanhydriden zu Aldehyd und Ester umzusetzen⁶. Unter Umständen kann man diese Reaktion noch durch Zugabe von etwas konzentrierter Schwefelsäure beschleunigen⁷.

Durch konzentrierte Jodwasserstoffsäure werden Acetale unter Alkyljodidbildung gespalten, so daß Alkoxybestimmungen nach ZEISEL möglich sind⁸.

Gegen wässriges Alkali sind die Acetale zwar völlig beständig, doch lassen sie sich unter Umständen aminolytisch aufspalten. So entsteht z. B. beim Erhitzen von Acetophenon-acetal mit Anilin ohne weiteren Katalysator in glatter Reaktion Acetophenon-anil und Alkohol⁹.

2. Hydrierende Spaltung.

Analog den Benzyläthern¹⁰ kann man auch die Benzal-acetale durch katalytischen Wasserstoff in Toluol und den zugehörigen Alkohol aufspalten. Diese Reaktion wird bei Kohlenhydraten¹¹ und anderen Polyoxyverbindungen¹² vielfach angewandt, da hier eine Abspaltung von Substituenten unter Bedingungen möglich ist, unter denen andere Acetale, Glykoside, Äther und Ester beständig sind. Man kann hier also auf einfachem Wege zu partiell substituierten Derivaten dieser Verbindungen kommen.

¹ Vgl. Abschnitt SEKA, S. 1, 82 u. 75.

² SKRABAL und Mitarbeiter: Z. physik. Chem. 122, 349 (1926); 130, 29 (1927); 99, 290 (1921); 111, 98, 109 (1924) und zahlreiche andere. — Vgl. auch LEININGER und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 61, 2510 (1939).

³ F. G. FISCHER, ERTTEL, LÖWENBERG: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 33 (1931). — Vgl. IRVINE, PATTERSON: J. chem. Soc. [London] 105, 907 (1914).

⁴ LÖBERING und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1713, 2331 (1937).

⁵ CLAISEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1017 Anm. (1898).

⁶ BEILSTEIN: Liebigs Ann. Chem. 112, 239 (1859). — NATTFREY: Mh. Chem. 3, 447 (1882). — Vgl. auch DRP. 528823, Chem. Zbl. 1931 II, 1921.

⁷ WOHL: Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 217 (1907).

⁸ Vgl. S. 301 Anm. 6.

⁹ KNOEVENAGEL: Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1929 (1922).

¹⁰ Vgl. S. 304.

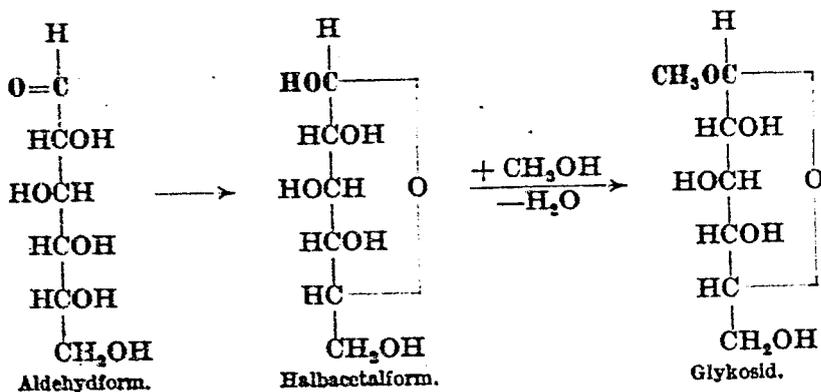
¹¹ FREUDENBERG und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1754, 1759 (1928).

¹² Zum Beispiel zur Darstellung β -veresterter Glycerine: BERGMANN, CARTER: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 191, 211 (1930).

D. Glykoside und Polysaccharide.

I. Bildung.

Eine Mittelstellung zwischen Äthern und Acetalen nehmen die Glykoside ein. Sie leiten sich von der TOLLENSschen Halbacetalform der Zucker ab durch Verätherung der am Kohlenstoffatom 1 entstandenen OH-Gruppe:



Es handelt sich also um echte Acetale, deren eine Alkoxygruppe ringförmig durch das eigene Molekül gebildet wird, so daß, da die freien Zucker fast ausschließlich in der Halbacetalform vorkommen, zu ihrer Darstellung nur die zweite der auf S. 305 beschriebenen Teilreaktionen, die Verätherung einer OH-Gruppe, vorgenommen werden muß. Man kann daher in erster Näherung die glykosidische OH-Gruppe als eine alkoholische ansehen und die oben beschriebenen Verätherungs-, sowie insbesondere die später behandelten Veresterungsreaktionen, ohne weiteres auf sie übertragen.

Da das glykosidische Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, und infolgedessen bei jeder Substitution zwei diastereomere Formen auftreten können, die von den verschiedenen Katalysatoren in verschiedener Weise begünstigt werden, muß man bei der Auswahl der Katalysatoren auf die sterischen Verhältnisse besonders Rücksicht nehmen.

1. Durch Wasserabspaltung aus Zucker und Alkohol.

Diese einfachste Glykosidifizierungsmethode wurde von E. FISCHER¹ eingeführt und erfolgt als typische Acetalisierungsreaktion bereits beim Erhitzen des Zuckers in verdünnter alkoholischer Salzsäure. Praktisch anwendbar ist sie allerdings nur für die niedersten Alkohole, da die Kohlenhydrate und vor allem auch die Glykoside selbst in den höheren Alkoholen zu schwer löslich sind. Sterisch verläuft die Reaktion uneinheitlich und es entsteht stets ein Gemisch der beiden möglichen Formen, in dem bei den bekannteren Zuckern meistens die α -Form überwiegt, die dann leicht rein gewonnen werden kann². Das sich einstellende Gleichgewicht ist ein dynamisches, d. h. es findet ein dauernder Austausch der Alkoxygruppe zwischen Glykosid und Alkohol statt, so daß auch ein sterisch einheitliches Glykosid unter den Reaktionsbedingungen in ein Gemisch der α - und β -Form umgelagert wird.

Lediglich bei der Darstellung der sonst schwer zugänglichen Furanoside läßt sich diese Reaktion in geringem Maße steuern. Furanoside verseifen bekanntlich um

¹ Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2400 (1893). — Vgl. auch LEVENE und Mitarbeiter: J. biol. Chemistry 95, 699 (1932) und zahlreiche andere.

² Praktische Anwendungsbeispiele: MICHEEL, LITTMANN: Liebigs Ann. Chem. 466, 124 (1928); Org. Synthesen Sammelbd., S. 356.

mehrere Größenordnungen schneller als die normalen Pyranoside und werden dementsprechend auch schneller gebildet. Schüttelt man nun die Suspension des zu glykosidifizierenden Kohlenhydrates mit kalter alkoholischer Salzsäure, statt sie, wie üblich, zum Sieden zu erhitzen, so wird aus dem in Lösung sich einstellenden Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Formen des freien Kohlenhydrates immer die Furanoseform herausgefangen und glykosidifiziert, so daß sich vor Einstellung des endgültigen Gleichgewichtes der Glykoside die Furanoside verhältnismäßig stark anreichern und häufig isoliert werden können¹.

Außer alkoholischer Salzsäure sind für die Darstellung der Glykoside der niederen Alkohole keine weiteren Katalysatoren in Anwendung gekommen. Dagegen dient für den stöchiometrischen Umsatz mit komplizierten Alkoholen, speziell für Disaccharidsynthesen, Phosphorperoxyd mit Erfolg als Kondensationsmittel. Doch hat dieses hier nebenbei noch die Funktion der Wasserbindung zu übernehmen². Leider läßt sich auch diese Reaktion sterisch nicht in die gewünschte Richtung lenken³, so daß die versuchte Synthese des Rohrzuckers und der α, α -Trehalose nicht gelang.

2. Durch Alkylierung der glykosidischen Hydroxylgruppe.

Die Alkylierung von in 1-Stellung unbesetzten Kohlenhydratderivaten mit Alkylhalogenid und Silbercarbonat ist ohne große Bedeutung, da sie sterisch nicht einheitlich verläuft, selbst wenn man von sterisch einheitlichen Ausgangsmaterialien ausgeht⁴. Es stellt sich hier bereits am Katalysator vor der eigentlichen Reaktion ein Gleichgewicht zwischen der α - und β -Form des Zuckers ein.

Bei Verwendung von Dimethylsulfat und Alkali liegen die Verhältnisse ähnlich, sind jedoch insofern günstiger, als im Gleichgewicht die β -Form stark überwiegt, so daß man die β -Glykoside häufig isolieren kann. Man verwendet diese Möglichkeit hauptsächlich für die Darstellung vollständig methylierter Zucker, da man auf diese Weise Glykosidifizierung und Verätherung in einer Operation durchführen kann⁵. Permethylerte α -Glykoside und auch sehr reine β -Glykoside stellt man dagegen besser über die reinen Glykoside her.

3. Aus Halogenosen und Alkohol.

Von erheblich größerer Bedeutung ist dagegen der entgegengesetzte Vorgang, die Umsetzung von 1-Halogenzuckern mit Alkoholen, da diese Reaktion unter geeigneten Bedingungen sterisch einheitlich verläuft. Die Reaktion geht prinzipiell auch ohne Katalysator beim Kochen der Halogenosen mit Alkohol vor sich, doch lagert die frei werdende Salzsäure dann die gebildeten Glykoside wieder zum Gleichgewichtsgemisch um. Man verwendet daher in erster Linie basische Kondensationsmittel, die neben der Herabsetzung der Reaktionstemperatur auch die gebildete Halogenwasserstoffsäure abfangen:

a) *Mit Silbercarbonat.* Diese gebräuchlichste Methode zur Glykosiddarstellung wurde von KÖNIGS und KNORR⁶ eingeführt. Am zweckmäßigsten schüttelt man die Halogenose in Gegenwart von Silbercarbonat im überschüssigen Alkohol als Lösungsmittel oder bei komplizierteren Alkoholen in indifferenten Lösungsmitteln

¹ E. FISCHER: Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1980 (1914). — R. CH. MENZIES: J. chem. Soc. [London] 121, 2238 (1922). — SCHLUBACH, RAUCHALLES: Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1842 (1925).

² PICTET, VOGEL: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 186, 724 (1928); Helv. chim. Acta 11, 436 (1928); Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1418 (1929) u. a.

³ KLAGES, NIEMANN: Liebigs Ann. Chem. 529, 185 (1937).

⁴ KLAGES, NIEMANN: l. c.

⁵ HAWORTH, LETTICH: J. chem. Soc. [London] 118, 194 (1918) u. a. — Vgl. auch TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate, S. 28. Leipzig 1935.

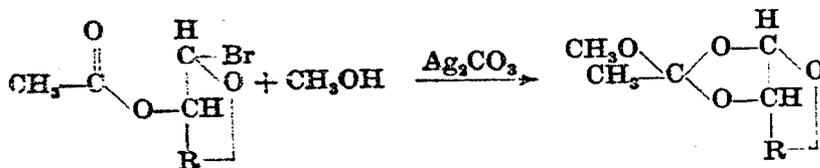
⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 966 (1901).

ja selbst in Chinolin¹, bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung. Das Verfahren ist auch für Disaccharidsynthesen² geeignet, doch ist es in diesem Fall zweckmäßig, zur Steigerung der Ausbeute das bei der Umsetzung des Silbercarbonats entstehende Wasser³ durch Zusätze von Calciumchlorid⁴ oder besser Drierit⁵ (CaSO₄) oder Calciumhydrid⁶ zu binden. Mit Calciumchlorid treten bisweilen Additionsverbindungen mit der alkoholischen Komponente auf, die die Ausbeute wesentlich herabsetzen⁷. Zur Beschleunigung der in dem extrem trockenen Reaktionsmedium häufig stark gehemmten Umsetzung empfiehlt sich zuweilen ein Zusatz von Jod als Katalysator⁸.

Die Reaktion von KÖNIGS und KNORR geht stets sterisch einheitlich, jedoch unter WALDENScher Umkehrung vor sich, so daß man, da die Halogenosen der bekannteren Zucker im allgemeinen der α -Reihe angehören, auf diesem Wege nur die β -Glykoside herstellen kann. Immerhin ist es nach der geglückten Synthese von β -Halogenosen⁹ möglich geworden, auch α -Glykoside nach dieser Methode zu gewinnen, doch sind hierzu wegen der großen Umlagerungsfähigkeit der β -Halogenosen besondere Vorsichtsmaßregeln erforderlich¹⁰, so daß sich das Verfahren nicht eingebürgert hat.

Bei größeren Ansätzen ist es unter Umständen von Bedeutung, daß man das teure Silbercarbonat ohne wesentliche Beeinträchtigung der sterischen Einheitlichkeit der synthetisierten Glykoside auch durch das billigere Bleicarbonat ersetzen kann¹¹.

Leider ist die Methode von KÖNIGS und KNORR nicht allgemein anwendbar, da alle Acetohalogenosen, bei denen das zweite Kohlenstoffatom l-konfiguriert ist (Mannose, Rhamnose usw.), und damit die OH-Gruppe in trans-Stellung zum Halogen steht, statt der Glykosidifizierung unter Bildung eines Ortho-esterderivates folgende Ausweichreaktion zeigen¹²:



Die Glykoside dieser Kohlenhydrate müssen auf Umwegen dargestellt werden.

b) Mit Quecksilberacetat. Eine interessante Variation dieser Methode hat ZEMPLÉN¹³ eingeführt, der Quecksilberacetat als Kondensationsmittel verwandte und in Benzol als indifferentem Lösungsmittel arbeitete. In diesem Falle ist es

- ¹ HAGEDORN und Mitarbeiter: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 264, 25 (1940).
² Zum Beispiel Gentiobiose: HELFERICH und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 447, 27; 450, 219 (1926). — Cellobiose und Cellotriose: FREUDENBERG und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1961 (1930); Liebigs Ann. Chem. 494, 63 (1932) und viele andere. — Vgl. auch TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate. S. 421. Leipzig 1935. ³ Vgl. S. 296.
⁴ HELFERICH und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 989 (1930). — SCHLUBACH, SCHEFFELIG: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 216, 83 (1932).
⁵ REYNOLDS, EVANS: J. Amer. chem. Soc. 60, 2559 (1938).
⁶ LETTÉ, HAGEDORN: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 243, 210 (1936).
⁷ HELFERICH, GOERDELER: Ber. dtsh. chem. Ges. 78, 532 (1940).
⁸ HELFERICH und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 989 (1930).
⁹ SCHLUBACH und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 840 (1926); 61, 287 (1928).
¹⁰ BRIGL, KEPLER: Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1589 (1926). — SCHLUBACH, SCHRÖTER: Ebenda 61, 1216 (1928). ¹¹ Eigene unveröffentlichte Beobachtung.
¹² DALE: J. Amer. chem. Soc. 46, 1046 (1924). — FREUDENBERG: Naturwiss. 18, 393 (1930). — Ausführliche Beschreibung: TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate, S. 46, 304. Leipzig 1935.
¹³ ZEMPLÉN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 368, 2720 (1930); 64, 744, 1545, 1852 (1931) und zahlreiche spätere Mitteilungen.

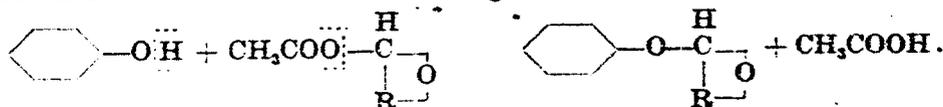
nämlich möglich; die Menge des zugesetzten Alkohols genau zu dosieren, und es stellte sich hierbei heraus daß je nach dem verwandten Alkoholüberschuß nach Belieben reine α - oder reine β -Glykoside hergestellt werden können. Die Verhältnisse sind nicht immer gleich, und es ist zum Teil zweckmäßiger, zur Erzielung von α -Glykosiden die Quecksilberacetatmenge etwas zu variieren¹, zum Teil konnten überhaupt keine α -Glykoside erhalten werden². Eigenartigerweise findet die Reaktion nur dann statt, wenn die Quecksilberacetatmenge nicht völlig zur Bindung der entstehenden Bromwasserstoffsäure ausreicht. Sie wird danach anscheinend durch geringe Spuren freier Bromwasserstoffsäure oder ein Quecksilberkomplexsalz katalysiert.

Auch dieses Verfahren konnte für Synthesen von Di- und Tri-sacchariden sowohl mit α -, als auch mit β -glykosidischen Bindungen verwendet werden³, und zwar lagen die erzielten Ausbeuten im allgemeinen über denen nach der Methode von KÖNIGS und KNOBE erhaltenen.

c) *Mit anderen Katalysatoren.* Neben den genannten wurden früher auch eine Reihe anderer Kondensationsmittel in ihrer Wirkung auf diese Reaktion untersucht, vor allem Natriumphenolat⁴ und Chinolin⁵. Diese Substanzen sind insofern von Interesse, als mit ihnen zwar auch in glatter Reaktion die Glykoside entstehen, jedoch nur als Gemisch der α - und β -Form, trotzdem auch hier die entstehende Halogenwasserstoffsäure quantitativ abgefangen wird. Eine präparative Bedeutung haben diese Möglichkeiten daher nie erlangt.

4. Aus Acetylzuckern und Alkohol.

Eine weitere Methode, die namentlich für die Darstellung von Phenolglykosiden von Bedeutung geworden ist, wurde von HELFERICH⁶ ausgearbeitet. Danach setzen sich am glykosidischen Kohlenstoffatom acetylierte Zucker mit Phenolen unter der Einwirkung gewisser Katalysatoren zu Glykosid und Essigsäure um, also formal nach einer ähnlichen Gleichung wie bei der vorhergehenden Reaktion:



Nur wird diese Reaktion von sauren Katalysatoren, wie Toluolsulfosäure, Zinkchlorid usw., beschleunigt, dürfte also einen andersartigen Verlauf nehmen. Je nach Art und Menge des angewandten Katalysators kann man auch hier nach Belieben reine α - und β -Verbindungen erhalten.

Ebenfalls von den Acetaten ausgehend kann man nach ZEMPLÉN⁷ reine α -Glykoside darstellen, wenn man die Acetate in alkoholfreiem Chloroform mit der berechneten Menge der Oxyverbindung und frisch sublimiertem Eisenchlorid als Katalysator zum Sieden erhitzt. Die Methode ist jedoch nicht allgemein anwendbar und wurde später zugunsten der Quecksilberacetatmethode wieder verlassen.

5. Durch Anlagerung von Alkoholen an Zuckeranhydride.

Bei der Anlagerung von Alkoholen an Zuckeranhydride lagern sich erstere unter Glykosidbildung an die Sauerstoffbrücke an⁸. Als einzige Reaktion dieser Gruppe

- ¹ ZEMPLÉN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1852 (1931).
- ² KLAGES, NIEMANN: Liebigs Ann. Chem. 529, 195 (1937).
- ³ ZEMPLÉN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 744, 1545, 1852 (1931).
- ⁴ MICHAEL: Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 2260 (1879).
- ⁵ E. FISCHER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 2813 (1916).
- ⁶ HELFERICH, SCHMITZ-HILLEBRUCH: Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 378 (1933) u. a.
- ⁷ ZEMPLÉN, CSÜBOS: Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 985 (1929); 64, 993 (1931).
- ⁸ HICKINGBOTTOM: J. chem. Soc. [London] 1928, 3140. — H. VOGEL: Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1670 (1933).

hat eine gewisse Bedeutung die Umsetzung von Glykalen mit Benzopersäure und Alkoholen erlangt, wobei sich der Alkohol an das intermediär gebildete Äthlylenoxyd unter Bildung von Glykosiden anlagert¹, in denen unter geeigneten Umständen das Kohlenstoffatom 2 epimer zum Ausgangszucker konfiguriert ist. Auf diesem Wege konnten verschiedentlich neuartige Disaccharide synthetisiert werden².

6. Durch Umglykosidifizierung.

Ähnlich wie die Acetale kann man auch die Glykoside durch Behandeln mit anderen Alkoholen in Gegenwart von starken Säuren „umacetalisieren“, nur wird diese Reaktion in der Kohlehydratchemie mehr zum Abbau als zum Aufbau komplizierter Glykoside verwandt, zumal bei ihr im Sinne der obigen Ausführungen stets ein Gemisch der α - und β -Form entsteht. In einem Fall ist es jedoch E. BERNER³ gelungen, durch Alkohololyse von Inulin und Rohrzucker ohne Säuren bei erhöhter Temperatur die Fruktosekomponente als sterisch nahezu einheitliches α -Methyl-fructo-furanosid zu isolieren und damit diese, sonst nur schwer darzustellende Verbindung zugänglich zu machen. Die Reaktion wird katalytisch durch die Art des Gefäßmaterials beeinflusst, insbesondere wirken alkalische Gläser (eventuell Zusatz von Glaspulver) stabilisierend auf die Konfiguration des Fructo-furanosids. Auch das Eisen von Stahlröhren wirkt katalytisch auf diese Reaktion ein⁴.

II. Spaltung.

1. Hydrolyse, Alkohololyse usw.

Die Glykoside und Polysaccharide sind als echte Acetale gegen Wasser und Alkalien stabil und werden fast ausschließlich nur durch Säuren gespalten. Die einzelnen Methoden unterscheiden sich lediglich durch die Art des Reaktionsmediums.

Als einzige Ausnahme muß die hydrolytische Spaltung von Polysacchariden, wie Rohrzucker und auch Stärke, unter der Einwirkung von *Wechselstrom* erwähnt werden⁵.

a) *In wässriger Lösung* findet eine reine Hydrolyse statt, bei der das freie Kohlenhydrat und der Alkohol gebildet werden. Im allgemeinen genügt für die vollständige Spaltung 1—2stündiges Erhitzen des Glykosids oder Disaccharids mit 2-normaler Salz- oder Schwefelsäure auf 100°. Polysaccharide kann man auch, um in homogener Lösung zu arbeiten, in 70proz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur hydrolysieren⁶.

Die Spaltungsgeschwindigkeit der verschiedenen Glykoside zeigen große Unterschiede⁷, insbesondere sind die Furanoside allgemein um mehrere Größenordnungen leichter spaltbar als die Pyranoside, so daß man hier besonders vorsichtig sein muß und mit $n/100$ -Säuren bei der Hydrolyse leicht auskommt⁸. In einigen Fällen, z. B. beim Rohrzucker, genügt bereits überhitztes Wasser oder längeres Kochen bei gewöhnlichem Druck, um eine wenigstens teilweise Hydrolyse zu erreichen.

¹ BERGMANN, SCHOTTE: Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 1564 (1921).

² BERGMANN, SCHOTTE: a. a. O. — BERGMANN: Liebigs Ann. Chem. 484, 94 (1923). — HAWORTH und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1931, 1354.

³ Liebigs Ann. Chem. 505, 71 (1933); Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1077 (1933).

⁴ E. BERNER: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2028 (1937).

⁵ Amer. P. 2047839, Chem. Zbl. 1936 II, 4047.

⁶ FREUDENBERG und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1510 (1930).

⁷ Literaturzusammenstellung: TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate, S. 62ff. Leipzig 1935. — Vgl. auch KLAGES: Liebigs Ann. Chem. 509, 165 (1934).

⁸ HAWORTH und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1930, 649, 2625. — PURVES, HUDSON: J. Amer. chem. Soc. 59, 1170 (1937). — Vgl. MICHEEL: Chemie der Zucker und Polysaccharide, S. 89. Leipzig 1939.

b) *In alkoholischer Lösung* findet Umglykosidifizierung statt, d. h. hierbei wandert der eintretende Alkylrest immer an die glykosidische und niemals an die alkoholische Komponente. Da hierbei stets ein Gemisch der α - und β -Glykoside entsteht, findet diese Methode nur Anwendung aus Löslichkeitsgründen oder, wenn die entstehenden Reaktionsprodukte gegen die Wirkung der wässerigen Säure geschützt werden sollen¹.

Bei höherer Temperatur erfolgt die alkoholytische Rohrzuckerspaltung auch in neutralem Medium unter der katalytischen Einwirkung von Glaspulver oder metallischen Gefäßwänden². Infolge der Abwesenheit von Säuren verläuft in diesem Falle die Alkoholyse sterisch einheitlich und kann für die Darstellung einheitlicher Fructofuranoside auch präparativ ausgewertet werden (vgl. oben).

c) *Der Abbau in stark saurem Medium* ist besonders für die Polysaccharidspaltung von Bedeutung. Auch hier geht die Glykosidspaltung unter Zersetzung des Reaktionsmediums vor sich, und zwar wie bei der Alkoholyse in der Weise, daß die aktive Gruppe jeweils an das glykosidische Kohlenstoffatom tritt, während das Alkylradikal als Alkohol abgespalten wird. So entsteht z. B. aus Trimethylcellulose mit ätherischer Salzsäure die 1-Chlor-2,3,6-trimethyl-glucose³.

Die wichtigste hierher gehörende Reaktion ist die *Acetolyse*, bei der die Polysaccharidbindungen durch Essigsäure oder noch besser durch Essigsäureanhydrid aufgespalten werden. Die Reaktion wird durch konzentrierte Schwefelsäure⁴, in geringem Maße anscheinend auch durch Zinkchlorid⁵, katalysiert. Da diese Substanzen neben der eigentlichen Acetylose auch die viel schneller verlaufende Acetylierung bewirken⁶, entstehen als Endprodukte der Acetolyse stets vollständig acetylierte Zucker.

Neben der Acetolyse ist vor allem die Aufspaltung mit Halogenwasserstoffsäuren gebräuchlich, die in Äther⁶ und Eisessig bzw. Essigsäureanhydrid⁷ als Lösungsmittel durchgeführt wird. Man kann auch die Halogenwasserstoffsäure aus Acetylbromid intermediär entstehen lassen⁸, doch ist die Frage, ob hierbei das Acetylbromid selbst bereits eine acetolysierende Funktion ausüben kann, noch nicht entschieden⁹. Auch bei dieser Reaktion wird, wie schon erwähnt, die Polysaccharidbindung stets unter Bildung der entsprechenden α -Halogenose aufgespalten, während die alkoholische OH-Gruppe intakt bleibt oder in den beiden letztgenannten Lösungsmitteln acetyliert wird.

Die auf diese Weise entstandenen Halogenosen kann man direkt mit Alkohol und Silbercarbonat weiter zu sterisch einheitlichen Glykosiden umsetzen. So ist es z. B. möglich, die Trimethylcellulose durch Spaltung mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure, Abdampfen der Säure im Vakuum und Behandeln der rohen Trimethylhalogenose mit Methylalkohol und Silber- oder Bleicarbonat, in einer Operation in sterisch einheitliches 2,3,6-Trimethyl- β -methylglykosid überzuführen¹⁰.

¹ HESS, MICHEEL: Liebigs Ann. Chem. 466, 108 (1928).

² E. BERNER: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2028 (1938) und dort zitierte frühere Arbeiten.

³ Vgl. unten, Anm. 6.

⁴ H. OST: Liebigs Ann. Chem. 398, 323, 332 (1913) und zahlreiche andere Autoren. — Vgl. TOLLENS-ELSNER: Handbuch der Kohlehydrate, S. 552. Leipzig 1935. — Praktisches Beispiel: GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 390. Berlin 1940.

⁵ H. OST: J. angew. Chem. 19, 999 (1906).

⁶ FREUDENBERG, BRAUN: Liebigs Ann. Chem. 460, 288 (1928).

⁷ BERGMANN, KNEHE: Liebigs Ann. Chem. 445, 1 (1925).

⁸ KARRER und Mitarbeiter: Helv. chim. Acta 4, 263, 678, (1921). — ZECHMEISTER: Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 573 (1923).

⁹ KARRER: s. a. O. — PEAT, WHETSTONE: J. chem. Soc. [London] 1940, 276.

¹⁰ Eigene Beobachtung.

2. Hydrierende Spaltung.

Die bereits bei den Äthern und Acetalen besprochene¹ Möglichkeit der Hydrierung der Benzyl- und Benzalverbindungen zu Toluol und den freien Alkoholen läßt sich auch auf die Benzylglykoside übertragen². Die Bedeutung dieser Reaktion liegt darin, daß damit eine Möglichkeit gegeben ist, auch aus Polysaccharidglykosiden bzw. ihren Derivaten die aldehydische Gruppe zu regenerieren, ohne daß dabei die Polysaccharidbindungen selbst mit angegriffen werden.

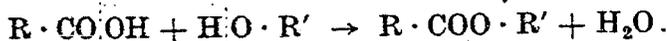
E. Ester.

I. Bildung.

Trotz des grundsätzlich gleichartigen Aufbaues sämtlicher Ester wendet man zu ihrer Darstellung völlig verschiedene Methoden an, je nachdem, auf welche der Komponenten das Interesse besonders gerichtet ist. Man unterscheidet daher am zweckmäßigsten neben der eigentlichen Esterbildung aus Säure und Alkohol, bei der es im allgemeinen auf die Esterbildung schlechthin ankommt und keine der Komponenten besonders bevorzugt ist, die Alkylierung komplizierterer Carbonsäuren mit den bekannten Alkylierungsmitteln und die Acylierung von Phenolen und komplizierteren Alkoholen. In den beiden letzteren Fällen wird die bevorzugte Komponente mit einer besonderen aktiven Form der anderen Komponente umgesetzt, um eine möglichst schonende und quantitative Veresterung zu erzielen.

1. Durch Wasserabspaltung aus Säure und Alkohol.

Die einfachste zu einem Ester führende Reaktion ist die Wasserabspaltung aus je einem Molekül Säure und Alkohol:



a) *Ohne Katalysator.* Die Reaktion geht bereits ohne Katalysator vor sich, da die schwach sauren Carbonsäuren in geringem Maße selbst katalytisch wirken, jedoch nur bis zur Einstellung des nicht sehr günstig liegenden Gleichgewichtes. Eine präparative Anwendung ist daher nur dann möglich, wenn es gelingt, das gebildete Reaktionswasser zu entfernen, z. B. beim Oxalsäure-diäthylester durch azeotrope Destillation³ oder bei Triglyceriden durch Anwendung von Temperaturen⁴ bis 240°.

Im allgemeinen verläuft die direkte Veresterung aber zu träge, und vor allem liegt das Gleichgewicht für die Esterbildung zu ungünstig, so daß der Zusatz eines Katalysators zweckmäßig ist. Diesem fällt neben der eigentlichen Katalysatorwirkung häufig auch die Aufgabe zu, das Reaktionswasser zu binden und dadurch das Gleichgewicht in günstigem Sinne zu verschieben. Man wendet ihn daher meistens in größeren Mengen an. Außer durch das Kondensationsmittel kann man das Gleichgewicht auch dadurch günstig beeinflussen, daß man den im allgemeinen billigeren Alkohol, oder in selteneren Fällen auch die Säure⁵, im Überschuß zusetzt.

Bereits das Lösungsmittel übt häufig auf die Veresterungsgeschwindigkeit einen großen Einfluß aus. So wirkt z. B. Benzin in den meisten Fällen geschwindigkeits-

¹ Vgl. S. 304, 309.

² FREUDENBERG und Mitarbeiter: Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1961 (1930); Liebigs Ann. Chem. **494**, 65 (1932). ³ Org. Syntheses, Sammelbd., S. 256.

⁴ VERKADE, LEE, MEERBURG: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **51**, 851 (1932).

⁵ SCHEIJ: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **18**, 189 (1899).

steigernd, bei Verwendung von **Pikrinsäure** als Katalysator jedoch verzögernd¹. Ebenso wirkt **Pyridin** auf die Bildung von Essigester verzögernd ein².

b) *Saure Katalyse*. Die Geschwindigkeit der Esterbildung ist direkt proportional der Konzentration der H^+ -Ionen³, hängt aber daneben auch weitgehend von der Konstitution der zu veresternden Säure ab⁴. Am gebräuchlichsten ist die Verwendung von Salz- oder Schwefelsäure. Erstere wurde von **E. FISCHER**⁵ eingeführt, der die zu veresternde Säure mehrere Stunden in überschüssiger 1—5proz. alkoholischer Salzsäure zum Sieden erhitzte, wobei die Ester in guter Ausbeute entstehen. Ähnlich wirkt konzentrierte Schwefelsäure⁶, die im allgemeinen in der zur Bindung des Wassers (zum Monohydrat) erforderlichen Menge zugesetzt wird und besonders dann von Vorteil ist, wenn der gebildete Ester bereits während der Reaktion abdestillieren kann. Für die Darstellung nicht destillierbarer Ester von Polyalkoholen nimmt man dagegen zweckmäßiger nur wenig Schwefelsäure und destilliert das gebildete Wasser ab⁷.

In einigen Fällen kann man die durch Schwefelsäure katalysierte Veresterungsreaktion nochmals wesentlich beschleunigen, wenn man durch das Reaktionsgemisch einen **Wechselstrom** leitet, so daß die Veresterung auch bei Zimmertemperatur möglich ist⁸.

Neben Salz- und Schwefelsäure treten andere Säuren als Veresterungsmittel fast völlig zurück. Lediglich bei empfindlichen Substanzen verwendet man öfters, ähnlich wie bei der Verätherung und Acetalisierung, statt der aggressiven Schwefelsäure die milder wirkenden organischen Sulfonsäuren, vor allem **Toluol-** und **Naphthalinsulfonsäure**⁹ oder **Twitchells Reagens**¹⁰. Auch mit **Flußsäure**¹¹ und **Perchlorsäure**¹² als Katalysatoren wurden bisweilen Veresterungen durchgeführt.

Bei einigen Polyalkoholen, z. B. bei der Veresterung von Glycerin, kann man durch Verwendung verschiedener Katalysatoren (H_2SO_4 , $ZnCl_2$ oder H_3PO_4) die verschiedenen partiellen Acylierungsprodukte in jeweils optimaler Ausbeute erhalten¹³.

c) *Salzkatalyse*. Bei empfindlichen Säuren kann man statt der genannten starken Säuren auch neutrale und saure Salze, wie **Kaliumpyrosulfat** und **Schwermetallsulfate**, insbesondere entwässertes **Kupfersulfat**, als Katalysatoren verwenden¹⁴. Diese Stoffe haben in der Hauptsache die Aufgabe, das Reaktionswasser zu binden, während die bei der Hydrolyse bzw. Alkoholyse in Spuren auftretende freie Säure (unter Umständen kann man auch etwas freie Säure zusetzen) zur eigentlichen Reaktionsbeschleunigung ausreicht.

Als weitere Gruppe von neutralen Katalysatoren müssen die ausgesprochenen **Komplexbildner**, wie $FeCl_3$, $AlCl_3$ ¹⁵ und auch $ZnCl_2$ ¹⁶, angeführt werden, die nach

¹ BHIDE: J. Indian chem. Soc. 7, 575; Chem. Zbl. 1930 II, 9.

² BAILEY: J. chem. Soc. [London] 1928, 1204, 3256.

³ GOLDSCHMIDT, MELBYE: Z. physik. Chem., Abt. A 143, 139 (1929).

⁴ SMITH: J. Amer. chem. Soc. 62, 1136 (1940).

⁵ FISCHER, SPEICHER: Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 3252 (1895). — Praktisches Beispiel: GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 275. Berlin 1940.

⁶ Praktische Beispiele: Org. Syntheses 10, 49. — GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 147. Berlin 1940.

⁷ Amer. P. 1583658, Chem. Zbl. 1926 II, 1191.

⁸ Amer. P. 2047839, Chem. Zbl. 1936 II, 4047.

⁹ KRAFFT, ROOS: Friedlaender 4, 17 (1899). — TWITCHELL: J. Amer. chem. Soc. 29, 566 (1907).

¹⁰ ZAGANIARIS, VARVOGLIS: Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2277 (1936).

¹¹ SIMONS, MEUNIER: J. Amer. chem. Soc. 63, 1921 (1941).

¹² TRIMBLE, RICHARDSON: J. Amer. chem. Soc. 62, 1018 (1940).

¹³ SCHÜTTE, SAH: J. Amer. chem. Soc. 48, 3161 (1926).

¹⁴ BOGOJAWLENSKI, NARBUTT: Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 3344 (1905). — DRP. 23775.

¹⁵ AKOPJAN: Chem. Zbl. 1937 II, 3594; 1939 I, 4923.

¹⁶ SCHUETTE, SAH: z. s. O.

MEERWEIN¹ mit dem Alkohol starke komplexe Säuren bilden, also letzten Endes auch als saure Katalysatoren wirken. Auch das nicht mehr salzartige Borfluorid gehört zu dieser Gruppe, das entweder direkt² oder bereits in Form einer komplexen Säure, der Dihydroxy-fluor-borsäure $(F_2B[OH]_2) \cdot H^3$, angewandt wird.

Eine letzte Gruppe von Katalysatoren stellen schließlich die ebenfalls nicht mehr salzartigen Carbonsäurechloride dar, die unter Umständen stärker veresternd wirken wie die freie Salzsäure selbst⁴.

d) *Kontaktkatalyse*. Schließlich ist es auch möglich, in der Dampfphase bei 240° über Zirkon- oder Thoriumoxyd als Katalysator Säure und Alkohol zum Ester umzusetzen. A. MAILHE⁵ hat auf diesem Wege sämtliche Ester des Äthyl- bis Isoamylalkohols mit der Essig- bis Buttersäure in befriedigender Ausbeute dargestellt. Nach PEARCE⁶ beruht die Dehydratationswirkung des Thorium- und auch des Aluminiumoxyds auf einer bevorzugten Absorbierbarkeit von Wasser bei höherer Temperatur.

An weiteren Katalysatoren wurden vorgeschlagen: Silicagel⁷ und andere nach speziellen Verfahren hergestellte Kieselsäurekontakte⁸ mit Phosphorsäure behandelte Aktivkohle⁹, sowie eine Reihe von Metalloxyden auf Trägersubstanzen¹⁰.

Nicht mehr streng als katalytische Reaktion kann die Umsetzung von carbon-sauren Salzen mit Alkoholen bei 180° unter der Einwirkung Kohlenoxyd (50 at Druck) angesehen werden. Die Reaktion verläuft analog der oben beschriebenen Ätherdarstellung¹¹, indem der intermediär gebildete Ameisensäureester umesternd auf die zu veresternde Carbonsäure bzw. deren Salze einwirkt¹².

2. Durch Alkylierung von Säuren.

Diese Reaktion dient zur quantitativen Veresterung von kostbaren oder schwer zu veresternden Säuren (z. B. tertiären Carbonsäuren), aber auch zur Veresterung höhermolekularer Säuren mit höhermolekularen Alkoholen, wie z. B. zur Darstellung von Wachsestern. Auch hier werden die Alkylierungsmittel mit den Salzen der Carbonsäuren umgesetzt, um die entstehenden freien Mineralsäuren abzufangen.

a) *Alkylhalogenid und Alkalisalz*. Die Umsetzung der Alkylhalogenide mit den Alkalisalzen der Carbonsäuren geht im allgemeinen nicht sehr glatt und verläuft ohne Katalysator nur bei Verwendung von Jodiden mit genügender Geschwindigkeit, um präparative Verwendung zu finden. Bei den Chlor- und Bromverbindungen setzt man entweder Natriumjodid als Katalysator zu¹³, das intermediär die entsprechenden Alkyljodide bildet, oder aber man arbeitet bei höherer Temperatur ohne Lösungsmittel und Katalysatoren¹⁴, eventuell mit einem geringen Zusatz von Kupfer-¹⁵ oder Eisensalzen¹⁶. Auch in Pyridin oder Chinolin

¹ MEERWEIN und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 455, 227 (1927).

² NIEUWLAND und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 54, 2017 (1932); 58, 271 (1936).

— Zusammenfassende Darstellung: KÄSTNER: Angew. Chem. 54, 273, 296 (1941).

³ NIEUWLAND und Mitarbeiter: Proc. Indiana Acad. Sci. 46, 115; Chem. Zbl. 1938 II, 4018.

⁴ FREUDENBERG, JAKOB: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1001 (1941).

⁵ Chem. Zbl. 1921 I, 488.

⁶ PEARCE, ALVARADO: J. physic. Chem. 29, 256 (1925).

⁷ MILLIGAN, REID: J. physic. Chem. 28, 872 (1924).

⁸ KOBOLEW: Z. chem. Ind. [russ.] 4, 547; Chem. Zbl. 1927 II, 2174.

⁹ TUROWA und Mitarbeiter: Chem. Zbl. 1936 II, 293.

¹⁰ VERNON, BROWN: Ind. Engng Chem. 32, 534 (1940); Chem. Zbl. 1940 II, 3404.

¹¹ Vgl. S. 294. ¹² DRP. 563969, Chem. Zbl. 1932 II, 441.

¹³ MICHEEL, HAARHOF: Liebigs Ann. Chem. 545, 31 (1940).

¹⁴ Amer. P. 2207611, Chem. Zbl. 1941 I, 447.

¹⁵ Amer. P. 2207613, Chem. Zbl. 1941 I, 447.

¹⁶ F. P. 850751, Chem. Zbl. 1940 I, 2578.

als Lösungsmittel läßt sich diese Veresterung durchführen¹, wobei beide Substanzen eine deutliche katalytische Funktion ausüben, eigenartigerweise, ohne daß wesentliche Mengen quartärer Salze gebildet werden. Lediglich bei Verwendung von Polyhalogenverbindungen, z. B. zur Darstellung von Glykoldiacetat aus Äthylenbromid², verläuft die Reaktion auch bei Verwendung der Chlor- und Bromderivate ohne Schwierigkeiten.

b) *Alkylhalogenid und Silbersalz*. Weit gebräuchlicher ist die Umsetzung der Alkylhalogenide mit den Silbersalzen der Säuren, analog der Reaktion von PURDIE³. Je nach der Heftigkeit der Reaktion läßt man beide Reagenzien in indifferentem Medium oder direkt in überschüssigem Alkylhalogenid als Suspensionsmittel aufeinander einwirken⁴. Wie bei der Verätherung kann man auch hier die Darstellung der Silbersalze durch Zugabe von Silberoxyd oder -carbonat zur Lösung der Säure im Alkylhalogenid umgehen⁵.

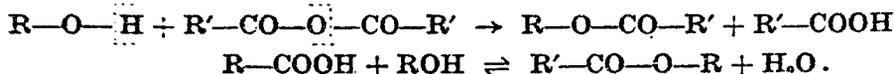
Zur Vermeidung der Oxydationswirkung des Silberions ist es in einigen Fällen zweckmäßiger, von den völlig analog reagierenden *Thallium(I)*-salzen der Carbonsäuren auszugehen⁶.

c) *Dimethylsulfat und Alkalisalz*. Gegenüber den Alkylhalogeniden zeigt in dem speziellen Fall der Methylierung die Verwendung von Dimethylsulfat erhebliche Vorteile. So kann man in wässriger Lösung arbeiten, Alkalisalze statt der teuren Silbersalze verwenden, ja sogar mit überschüssiger Alkali- oder Sodalösung arbeiten, ohne daß die Ausbeute wesentlich beeinträchtigt wird⁷.

d) *Diazomethan und freie Säure*. Schließlich kann man Carbonsäuren infolge ihrer Acidität auch mit Diazomethan methylieren⁸. Hinsichtlich der Anwendbarkeit der Methode gilt das schon früher bei den Äthern Gesagte⁹.

3. Durch Acylierung von Alkoholen.

Als aktive Säurederivate zur Einführung eines Acylrestes in einen Alkohol kommen vor allem die Säurechloride und -anhydride in Frage. Der Vorteil ihrer Anwendung liegt weniger in der Reaktionsbeschleunigung, da zumindest die Säureanhydride nur in Gegenwart von Katalysatoren genügend schnell mit Alkoholen reagieren, sondern in der Vermeidung einer Gleichgewichtsreaktion, denn die neben dem Ester als Reaktionsprodukt auftretende freie Säure wirkt nicht wieder spaltend wie das bei der eigentlichen Veresterung gebildete Wasser, sondern ebenfalls noch veresternd auf den Alkohol ein:



a) *Mit Säureanhydriden*. Infolge der relativ umständlichen Darstellung der höheren Säureanhydride¹⁰ und der Ausnützbarkeit nur einer Molekülhälfte finden Acylierungen mit Carbonsäureanhydriden nur bei den niedrigsten Gliedern der Reihe statt, also vor allem Acetylierungen, bei denen das billige Essigsäureanhydrid das

¹ Schw. P. 103885, Chem. Zbl. 1925 I, 1367.

² GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 123. Leipzig 1940. ³ Vgl. S. 296.

⁴ R. MEYER, MARX: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2459 (1908). — Ausführliche Beschreibung und praktische Beispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 657. Leipzig 1925.

⁵ LIEBERMANN, LINDENBAUM: Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 1397 (1909).

⁶ FEAB, MENZIES: J. chem. Soc. [London] 1926, 937.

⁷ Ausführliche Beschreibung: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 660ff. Leipzig 1925.

⁸ PECHMANN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 502 (1898) u. a.

⁹ Vgl. S. 298—99. ¹⁰ Vgl. S. 340f.

Acetylchlorid fast völlig verdrängt hat. Daneben werden in neuerer Zeit auch Propionylierungen, Butyrylierungen und allenfalls noch Benzoylierungen mit den Anhydriden durchgeführt. Die ohne Katalysator auch bei erhöhter Temperatur nur sehr langsam verlaufende Reaktion wird durch eine große Zahl von Verbindungen wirksam beschleunigt, die sich vor allem bei der Veresterung glykosidischer OH-Gruppen in der sterischen Lenkbarkeit der Reaktion unterscheiden.

Die katalytische Wirkung der Schwefelsäure beruht auf der intermediären Bildung eines gemischten Schwefelsäure-carbonsäure-anhydrids¹, das in der Reaktionsfähigkeit den Säurechloriden nahesteht, bzw. diese noch übertrifft. Die Methode ist präparativ² und technisch³ von großer Bedeutung, z. B. für die Darstellung von Acetyl- und auch Propionylcellulose⁴. Da hierbei kein Wasser entsteht, kann die Katalysatormenge sehr klein gehalten werden, was für die Darstellung von Acetylcellulose unbedingt erforderlich ist, damit neben der sehr schnell verlaufenden Acetylierung kein wesentlicher acetolytischer Abbau des Polysaccharides stattfindet⁵. Neben Schwefelsäure wurde daher für diese Reaktion auch die weniger zur Polysaccharidspaltung neigende Methansulfonsäure⁶ oder in andern Fällen auch Phosphorsäure⁷ als Katalysator vorgeschlagen.

Die Acylierung der glykosidischen Hydroxylgruppe erfolgt bei Anwendung saurer Katalysatoren sterisch nahezu einheitlich unter Bildung der α -Form. So entsteht z. B. bei der Acetylyse von Cellulose ausschließlich α -Octacetyl-cellobiose. Das sich zwischen α - und β -Form einstellende Gleichgewicht ist ein dynamisches, d. h. auch β -Pentacetyl-glucose wird durch das mit Schwefelsäure aktivierte Acetylierungsgemisch in die nahezu einheitliche α -Verbindung übergeführt⁸.

Der Hauptnachteil der Schwefelsäuremethode liegt in der bei höherer Temperatur leicht erfolgenden Umlagerung des gemischten Essigsäure-Schwefelsäure-anhydrids in Sulfo-essigsäure, die dann nicht mehr oder zumindest viel schwächer katalytisch wirksam ist⁹. Man darf daher nur bei relativ niedrigen Temperaturen arbeiten und muß auch die Darstellung des Acetylierungsgemisches selbst unter sorgfältiger Kühlung vornehmen.

Im Gegensatz hierzu kann die Acetylierung mit Zinkchlorid¹⁰ als Katalysator bei höherer Temperatur, ja sogar beim Siedepunkt des Essigsäureanhydrids durchgeführt werden. Da Zinkchlorid als aktives Metallchlorid mit dem Acetylierungsgemisch komplexe Säuren bildet¹¹, handelt es sich auch hier um eine typische Säurekatalyse, und man muß infolgedessen bei der Acetylierung von Glykosiden und Polysacchariden die Möglichkeit der Spaltung mit in Betracht ziehen.

Sterisch wirkt Zinkchlorid als saurer Katalysator wie Schwefelsäure, d. h. es entstehen nahezu ausschließlich α -Verbindungen, und β -Verbindungen werden infolge der Einstellung eines dynamischen Gleichgewichts in α -Verbindungen über-

¹ RUSSEL, CAMERON: J. Amer. chem. Soc. 60, 1345 (1938). — MURRAY, KENYON: Ebenda 62, 1230 (1940).

² Praktische Beispiele: WOHL, OESTERLIN: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1139 (1901). — HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 664ff. Leipzig 1925.

³ Hinsichtlich der sehr zahlreichen Literatur muß auf Spezialhandbücher verwiesen werden, z. B. K. HESS: Chemie der Cellulose. Leipzig 1928. — DEODATA KRÜGER: Celluloseacetate u. a.

⁴ Can. P. 312906, Chem. Zbl. 1934 II, 371. ⁵ Vgl. S. 315.

⁶ F. P. 684273, Chem. Zbl. 1930 II, 2333.

⁷ WJASKOWA: Chem. Zbl. 1936 I, 2536. — REGILJANT (russisch): Ebenda 1940 II, 2923. ⁸ MAQUENNE, GOODWIN: Bull. Soc. chim. France (3) 31, 856 (1904).

⁹ H. OST: Liebigs Ann. Chem. 398, 323 (1913). — O. STILLICH: Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 1241 (1905). — MURRAY, KENYON: J. Amer. chem. Soc. 62, 1230 (1940).

¹⁰ FRANCHONOT: Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 2059 (1879). — HUDSON, DALE: J. Amer. chem. Soc. 37, 1264 (1915) u. a.

¹¹ Vgl. MEERWEIN: Liebigs Ann. Chem. 455, 227 (1927).

geführt¹. Bei Lactose z. B. sind im Gleichgewicht 86 % α - und nur 14 % β -Verbindung vorhanden.

Auch die wasserfreien Alkaliacetate bewirken bei höherer Temperatur eine Veresterung von OH-Gruppen², doch ist der Mechanismus dieser Katalyse noch wenig geklärt. Sterisch wirken sie anders wie die sauren Katalysatoren, denn der Zucker wird in der meist vorliegenden β -Form verestert, und, da sich kein dynamisches Gleichgewicht ausbildet, können auch α -Verbindungen nicht in β -Verbindungen übergeführt werden³.

Im Pyridin liegt das erste typisch alkalische Veresterungsmittel vor⁴. Es wirkt äußerst milde und bewirkt schon in der Kälte vollständige Veresterung, doch muß es in größerer Menge, zumindest ein Mol, zugesetzt werden, da es neben der eigentlichen Katalysatorwirkung die bei der Reaktion gebildete Essigsäure abfängt. Der Mechanismus der Katalyse entspricht völlig dem der unten beschriebenen EINHORNschen Reaktion.

Sterisch ist die Wirkung des Pyridins besonders interessant, da es als basischer Katalysator kein dynamisches Gleichgewicht ausbildet, also die Zucker in der Form acetyliert, in der sie gerade in Lösung vorliegen⁵. So erhält man z. B. beim Acetylieren von Glucose in der Kälte nahezu die reine α -Form, wie sie in der krystallisierten Form vorgelegen hat, in der Hitze dagegen, wenn sich das Lösungsgleichgewicht eingestellt hat, bereits weitgehend die im Gleichgewicht vorherrschende β -Form. Man kann dieses Verhalten direkt zur Einfrierung des bei verschiedenen Temperaturen vorliegenden Gleichgewichts zwischen α - und β -Form sowie zwischen Pyranose- und Furanoseform benützen⁶.

Trotz der relativ großen Empfindlichkeit des Essigsäureanhydrids und auch der gebildeten Ester gegenüber wässrigen Alkalien⁷ kann man auch mit Säureanhydriden Acylierungen analog der SCHOTTEN-BAUMANNschen Reaktion durchführen. So lassen sich z. B. mit Essigsäureanhydrid in wässrig-alkalischer Suspension Polyphenole⁸ partiell acetylieren. Benzoesäureanhydrid ist wegen seiner Unlöslichkeit in Wasser für diese Reaktion wesentlich geeigneter, muß aber oberhalb seines Schmelzpunktes (42°) angewandt werden⁹.

Schließlich ist es auch noch möglich, das Säureanhydrid direkt mit den Alkoholen umzusetzen. Diese Reaktion ist für die Veresterung von schwer veresterbaren Säuren von Bedeutung, wie z. B. der Camphersäure¹⁰. Statt der Alkali-alkoholate kann man auch die durch Zersetzung von Grignard-Verbindungen erhältlichen Magnesiumalkoholate verwenden¹¹.

Neben Essigsäureanhydrid wurde in einigen Fällen auch Benzoesäureanhydrid zu Acylierungen verwandt¹². Auch mit Propionsäure- und Buttersäureanhydrid wurden gelegentlich Veresterungen durchgeführt¹³, doch kommt all diesen Methoden

¹ HUDSON und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 37, 1264, 1270, 1276, 1589 (1915).

² LIEBERMANN, HÖRMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 11, 1618 (1878). — TANRET: Bull. Soc. chim. France (3) 13, 261 (1895). — E. FISCHER: Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 584 (1916). — Praktisches Beispiel: GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 386. Berlin 1940.

³ Vgl. MICHEEL: Chemie der Zucker und Polysaccharide, S. 121. Leipzig 1939.

⁴ BEHREND, ROTH: Liebigs Ann. Chem. 331, 359 (1914). — FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1059 (1917) u. a. m. ⁵ BEHREND, ROTH: a. a. O.

⁶ SCHLUBACH, PROCHOWNICK: Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1502 (1929). ⁷ Vgl. S. 342.

⁸ LESSER, GAD: Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 233 (1926). — CHATTAWAY: J. chem. Soc. [London] 1931, 2495.

⁹ AUTHENRIETH, THOMÄ: Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1002 (1924).

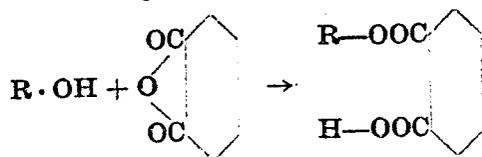
¹⁰ BRÜHL: Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 285, 337, 1097 (1893).

¹¹ HOUBEN: Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1736 (1906).

¹² LIEBERMANN, GIESEL: Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3196 (1888).

¹³ HESS, MESSMER: Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 511, 513 (1921). — Zahlreiche Patente der letzten Jahre, z. B. Chem. Zbl. 1930 II, 1803, 2333; 1931 II, 2678; 1932 II, 2764; 1934 II, 371.

keine große praktische Bedeutung zu. Mit cyclischen Säureanhydriden entstehen saure Halbestere:



die unter Umständen zur Überführung von Alkoholen in saure Produkte Bedeutung haben. FREUDENBERG z. B. verwandte derartige Phthalsäurehalbestere zur Abtrennung mindermethylierter Zucker von den bereits vollmethylierten Produkten¹.

b) *Mit Säurechloriden.* Zur Einführung sämtlicher anderer Säurereste geht man am zweckmäßigsten von den viel reaktionsfähigeren Säurechloriden aus. Allerdings muß man hierbei beachten, daß diese als gemischte Anhydride nicht nur acylierend, sondern auch chlorierend wirken können:



So ist es z. B. üblich, zur Darstellung vieler Triaryl-chlormethane aus den entsprechenden Carbinolen diese mit Acetylchlorid umzusetzen². Ähnlich entsteht nur beim Umsatz der alkoholischen Gruppen eines Kohlenhydrats mit Toluolsulfochlorid der normale Toluolsulfo-ester, während die glykosidische OH-Gruppe chloriert wird³.

Die Säurechloride reagieren bei höherer Temperatur mit Alkoholen, Phenolen usw. auch *ohne Katalysator*, wahrscheinlich weil der abgespaltene Chlorwasserstoff bereits katalytisch wirkt. Es lassen sich daher, soweit die Salzsäure nicht stört, eine ganze Reihe von Estern durch direkte Einwirkung von Säurechloriden auf Alkohole oder Phenole darstellen, und zwar entweder in überschüssigem Säurechlorid oder in indifferenten Lösungsmitteln⁴. Unter Umständen ist es auch möglich, das Säurechlorid erst intermediär entstehen zu lassen, indem man, z. B. bei der Darstellung von Phenolestern, die Säure, das Phenol und Phosphoroxychlorid miteinander erhitzt⁵.

Unter den übrigen Methoden ist am bekanntesten diejenige von SCHOTTEN-BAUMANN⁶, nach der man zu der Lösung des Alkohols bzw. Phenols in überschüssiger Natron- oder Kalilauge (mindestens ein Mol zur Neutralisation der gebildeten Salzsäure) unter Umschütteln das Säurechlorid zutropfen läßt. Bei empfindlichen Substanzen, wie z. B. Polyphenolen, verwendet man statt des freien Alkalis auch Natriumcarbonat oder Bicarbonatlösungen.

Es ist erstaunlich, daß die Reaktion von SCHOTTEN-BAUMANN in dieser Form überhaupt durchführbar ist, da an sich das Benzoylchlorid in erster Linie mit den stark basischen OH-Ionen reagieren sollte, statt die schwach basischen Phenolat-Ionen zu benzoylieren. Dieser Widerspruch ist am einfachsten dadurch zu erklären, daß die Phenolat-Ionen mit ihrer lipophilen Phenylgruppe vor den stark lipophoben OH-Ionen bevorzugt an der Oberfläche der Benzoylchloridtröpfchen adsorbiert und damit auch benzoyliert werden⁷.

Diese bei der Empfindlichkeit der Säurechloride und der gebildeten Ester gegen freies Alkali ziemlich rohe Methode hat sich vor allem für die Einführung aromatischer Acylreste bewährt, trotzdem auch hier infolge zahlreicher Neben-

¹ FREUDENBERG und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 494, 56 (1932).

² GOMBERG, DAVIS: J. Amer. chem. Soc. 25, 1271 (1903).

³ Eigene, nicht veröffentlichte Beobachtung.

⁴ Praktische Anwendungsbeispiele: MEYER, MARX: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2459 (1908). — HOUBEN-WEIL: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 666. Leipzig 1925.

⁵ RASINSKY: J. prakt. Chem. (2) 26, 62 (1882). — Ebenda (2) 31, 467 (1885).

⁶ Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2445 (1884); 19, 3218 (1886).

⁷ KLAGES und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 547, 19 (1941).

reaktionen¹ das Acylierungsmittel in großem Überschuß (5—6fache Menge) angewandt werden muß, weniger dagegen bei den reaktionsfähigeren aliphatischen Säurechloriden.

Um die auch bei aromatischen Verbindungen häufig störenden Nebenreaktionen bzw. Minderacylierungen auszuschließen, wurden zahlreiche Abänderungsvorschläge gemacht. So schränkt E. FISCHER² bei seinen Polydepsidsynthesen durch Zusatz von Aceton und Anwendung nur wenig konzentrierter Natronlauge die Wirkung des wässrigen Alkalis weitgehend aus, wobei als weiterer Vorteil das Arbeiten in nahezu homogener Phase erreicht wird. CLAISEN arbeitet in völlig wasserfreiem Medium, indem er das Säurechlorid mit dem Phenol in ätherischer Lösung in Gegenwart von festem Kaliumcarbonat oder Erdalkalicarbonaten umsetzt³.

Bei allen diesen Schwierigkeiten bedeutete daher der Abänderungsvorschlag von EINHORN und HOLLAND⁴, die Acylierung in homogenem Medium mit Pyridin, Chinolin oder auch anderen tertiären Basen⁵ als Katalysatoren vorzunehmen, eine wesentliche Verbesserung. Da die genannten Basen als OH-freie Verbindungen keinerlei verseifende Wirkung besitzen und als tertiäre Basen auch nicht mit den Säurechloriden reagieren, finden selbst bei höheren Temperaturen keine Nebenreaktionen mehr statt, so daß auch mehrwertige Alkohole vollständig acyliert werden. Trotz dieser großen Vorzüge hat aber die Pyridinmethode das ursprüngliche Verfahren von SCHOTTEN-BAUMANN nicht völlig verdrängen können, da dieses nicht nur viel billiger arbeitet, sondern in einigen Fällen, z. B. bei der Synthese von Polydepsiden⁶, erstaunlicherweise auch viel glatter verläuft.

Der Mechanismus dieser Katalyse wurde in neuerer Zeit von W. HÜCKEL⁷ eingehend diskutiert. Danach muß man annehmen, daß sich aus dem Säurechlorid und Pyridin intermediär ein quartäres Salz bildet, das dann seinerseits wieder acylierend auf den Alkohol einwirkt. Für diese Auffassung spricht u. a. vor allem eine starke elektrische Leitfähigkeitserhöhung nach dem Zusammengeben der Reaktionskomponenten. Es finden also bei dieser Reaktion, ganz abgesehen von der Gleichgewichtsverschiebung durch Wegfangen der frei werdenden Salzsäure, auch echte katalytische Vorgänge statt.

Als letzte Gruppe von Katalysatoren sind noch die *flüchtigen Metallchloride*, wie SnCl_4 , TiCl_4 , PbCl_4 usw., zu erwähnen, die wahrscheinlich über intermediär auftretende Komplexsalze die Acylierungsreaktion beschleunigen. So kann man z. B. Phenol mit Benzoylchlorid nach Zugabe einiger Tropfen Zinntetrachlorid bereits bei Zimmertemperatur unter lebhafter Chlorwasserstoffentwicklung benzylieren⁸.

c) *Mit Säureamiden.* Säureamide sind im allgemeinen keine Acylierungsmittel, weil die Acylierungsreaktion nur beim Austausch schwach basischer gegen stark basische Gruppen in der gewünschten Richtung vor sich geht, so daß normalerweise umgekehrt die Ester mit Ammoniak zu Säureamiden reagieren⁹. Führt man dagegen

¹ PANORMA: Ber. dtsh. chem. Ges. 24, Ref. 971 (1891). — SKRAUP: Mh. Chem. 10, 390 (1889).

² E. FISCHER, BERGMANN, LIPSCHITZ: Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 59 (1918) und dort zitierte frühere Arbeiten. — Vgl. auch KLAGES und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 541, 49 (1939).

³ Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 3182 (1894).

⁴ Liebigs Ann. Chem. 301, 95 (1898). — Praktische Beispiele: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 668ff. Leipzig 1925.

⁵ ULLMANN, NADAI: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1872 (1908).

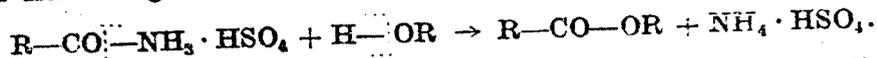
⁶ KLAGES und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 541 a. a. O.

⁷ Liebigs Ann. Chem. 540, 283 (1939).

⁸ DRP. 463518, Chem. Zbl. 1929 I, 2235.

⁹ Vgl. S. 329.

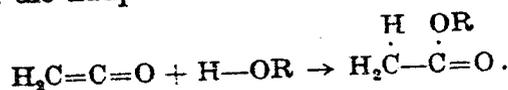
durch Salzbildung die Säureamide in Ammoniumverbindungen über, so sinkt die Basizität der Amidogruppe derartig, daß jetzt bei höheren Temperaturen mit Alkoholen der Ester dargestellt werden kann¹:



Auch durch Komplexbildner, wie ZnCl_2 oder HgCl_2 , kann diese Reaktion „katalysiert“ werden². Hier wird durch die Komplexbildung die Basizität der Amide derartig geschwächt, daß die Reaktion in der gewünschten Richtung verläuft.

Als eine Art intramolekularer Veresterung mit Säureamiden muß die *Acyliwanderung* vom Stickstoff zum Sauerstoff bei einigen Aminophenolen angesehen werden, die unter der Einwirkung von POCl_3 oder SOCl_2 vor sich geht³ und wahrscheinlich ebenfalls über intermediär gebildete Komplexverbindungen führt.

d) *Mit Ketenen.* Ein weiteres Acylierungsmittel stellen die monomolekularen Säureanhydride, die Ketene, dar, an die sich die Alkohole unter Esterbildung anlagern können und die hauptsächlich für Acetylierungen von Bedeutung geworden sind:



Die Reaktionsfähigkeit der zu acetylierenden Verbindung steigt erwartungsgemäß mit deren Basizität. So werden Amine vor Alkoholen acetyliert⁴ und diese wiederum vor Phenolen und Carbonsäuren. Während die Alkohole noch unter den denkbar mildesten Bedingungen beim Einleiten von Keten in der Kälte⁵ reagieren, muß man bei Phenolen und Carbonsäuren⁶ schon höhere Temperaturen⁷ oder Katalysatoren anwenden. Als solche haben sich bewährt: konzentrierte Schwefelsäure⁸, p-Toluolsulfosäure und in einigen Fällen auch Wasser. Natriumacetat⁹ und selbst organische Basen, wie z. B. Pyridin¹⁰.

4. Sonstige Esterbildungsreaktionen.

a) *Durch Dimerisation von Aldehyden.* Diese Reaktion stellt die Vorstufe der CANNIZZAROSchen Reaktion dar und spielt auch in der Natur eine gewisse Rolle. z. B. bei der Entstehung des Walrates und einiger Wachsester. Unter der Einwirkung von Aluminium- und Magnesiumalkoholat ist sie auch präparativ auswertbar¹¹, findet jedoch infolge des Vorliegens einfacherer Methoden nur in Spezialfällen Anwendung. Einige Lösungsmittel, wie Ameisensäure-methyl- und Essigsäure-äthylester, werden auf diesem Wege technisch dargestellt¹². Auch über Metallkatalysatoren in Gegenwart von Wasserstoff ist diese Disproportionierung durchgeführt worden¹³, doch muß hier betreffs Einzelheiten auf den Abschnitt Oxydo-reduktion¹⁴ dieses Werkes hingewiesen werden.

¹ Amer. P. 1584907, Chem. Zbl. 1926 II, 1191; E. P. 313316, ebenda 1929 II, 3068. ² E. P. 307137, Chem. Zbl. 1929 II, 350.

³ BERGMANN, BRAND: Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1280 (1923).

⁴ DRP. 453577, Chem. Zbl. 1928 I, 2663. — BERGMANN, STERN: Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 437 (1930).

⁵ WEYGAND: Organisch-chemische Experimentierkunst, S. 307. Leipzig 1938. — Amer. P. 2018759, Chem. Zbl. 1936 I, 1502. ⁶ Vgl. auch S. 342.

⁷ Amer. P. 1898687, Chem. Zbl. 1938 I, 3243. — Vgl. auch VAN ALPHEN: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 44, 838 (1925).

⁸ Amer. P. 1685229, Chem. Zbl. 1929 I, 143; Amer. P. 2007968, ebenda 1935 II, 3299.

⁹ MOREY: Ind. Engng. Chem. 81, 1129 (1939); Chem. Zbl. 1940 I, 2307.

¹⁰ HURD und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 61, 426, 3355 (1939).

¹¹ TISCHTENKO: J. russ. physik.-chem. Ges. 38, 398, 482; Chem. Zbl. 1906 II, 1309, 1552. — CHILD, ADKINS: J. Amer. chem. Soc. 45, 3013 (1923); 47, 798 (1925).

¹² Patenzusammenstellung: ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 4, S. 684. Berlin und Wien 1929.

¹³ ABRAMOWA, DOLGOW (russisch): Chem. Zbl. 1940 I, 2455.

¹⁴ Vgl. I. Bandhälfte, S. 780.

b) *Durch Umesterung.* Diese für die Esterspaltung so wichtige und dort auch eingehend behandelte Reaktion findet für die Darstellung von Estern nur wenig Anwendung, da meistens einfachere Methoden vorliegen. In gewissem Sinne gehören hierher die unter 2 angeführten Alkylierungsreaktionen von carbonsauren Salzen, die ja letzten Endes den Austausch einer Mineralsäuregruppe gegen einen Carbonsäurerest in den anorganischen Alkylestern darstellen. Der gegenseitige Austausch von Carbonsäureresten in rein organischen Estern zum Zweck der Estersynthese wird zur Darstellung der oft nur schwierig zu erhaltenden Ester tertiärer Alkohole verwandt. Hierzu geht man von den leicht darstellbaren Ameisensäureestern der tertiären Alkohole aus und setzt sie in Gegenwart des tertiären Metallalkoholats als Katalysator mit dem Methylester der einzuführenden Säure um, wobei der entstehende Ameisensäuremethylester aus dem Gleichgewicht abdestilliert¹. Auch mit Bortrifluorid als Katalysator wurden derartige Umesterungen durchgeführt².

Einen zweiten Reaktionstyp stellt die Verdrängung des Acylrestes eines Esters durch eine zugesetzte zweite Säure, bzw. deren Alkalisalz dar, der z. B. bei der Überführung eines Alkohols in seinen optischen Antipoden durch Umesterung des Toluolsulfo-esters mit Kaliumacetat verwirklicht ist³. Hier wird die WALDENSche Umkehr dadurch ermöglicht, daß der Toluolsulfoester, wie alle Ester starker Säuren, an der O-Alkyl-Bindung gespalten wird⁴, daß also der Substituentenwechsel nicht am Sauerstoff, wie bei Umesterungen von Carbonsäure-estern, sondern am asymmetrischen Kohlenstoff selbst erfolgt. Die Ausführung dieser Reaktion auf dem Wege einer Umesterung ist erforderlich, weil bei der direkten Verseifung der Toluolsulfo-ester häufig Nebenreaktionen eintreten, wie Äthylen- oder bei Polyoxyverbindungen auch Äthylenoxydbildung.

Auch die umgekehrte Reaktion, die Verdrängung der Alkylkomponente durch einen anderen anwesenden Alkohol, wird in einigen Fällen zur Synthese komplizierterer Ester angewandt. Als Beispiel sei die Bildung des sonst nicht zugänglichen Geraniol-esters der Anthranilsäure erwähnt, der aus Anthranilsäuremethylester und Geraniol in Gegenwart von $\frac{1}{20}$ Mol Na-, Mg- oder Al-Alkoholat in glatter Reaktion entsteht⁵. Auch technisch werden derartige Umesterungen mit Aluminiumalkoholat als Katalysator ausgeführt⁶.

II. Esterspaltung.

Zur Spaltung von Estern sind eine große Anzahl von Methoden entwickelt worden, da die primitive alkalische Hydrolyse oder Verseifung, die der ganzen Reaktionsgruppe den Namen gegeben hat, in vielen Fällen zu roh ist und weitere Umwandlungen, insbesondere der alkoholischen Komponente, bewirkt. Man unterscheidet am zweckmäßigsten, je nach dem Reaktionsmedium, drei Arten der Esterspaltung: die eigentliche Hydrolyse oder Verseifung, die Ammonolyse und schließlich die Alkohololyse oder Umesterung.

1. Die Hydrolyse oder Verseifung.

Ester sind im allgemeinen gegen Wasser ziemlich stabil und werden *ohne Katalysator* auch bei höherer Temperatur nicht zerlegt, woran zum Teil wohl auch die geringe gegenseitige Löslichkeit schuld ist. Eine Ausnahme bilden

¹ VERLEY: Bull. Soc. chim. France (4) 41, 803 (1927).

² SOWA: J. Amer. chem. Soc. 60, 654 (1938).

³ PHILLIPS und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 125, 44 (1924); 127, 399, 2563 (1925). — Vgl. auch P. WALDEN: Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 237 (1925); Naturwiss. 13, 359 (1925). ⁴ Vgl. auch S. 280, 328, 330, 331, 332.

⁵ VERLEY: Bull. Soc. chim. France (4) 41, 802 (1927).

⁶ F. P. 625 209, Chem. Zbl. 1928 I, 2308.

lediglich die sehr leicht spaltbaren Borsäure-trialkyl-ester, die infolge der Elektronenlücke am zentralen Boratom bereits mit Wasser sehr leicht reagieren, und von organischen Estern der Ameisensäure-äthylester, der beim Kochen mit Wasser ziemlich rasch zerlegt wird¹.

Nur scheinbar ohne Katalysator verläuft dagegen die Hydrolyse von Estern, die noch andere saure oder basische Gruppen im Molekül enthalten, da diese dann die Verseifung katalysieren. So werden z. B. Aminosäure-ester beim Erhitzen mit Wasser gespalten², ebenso gewisse Alkaloide der Tropa-reihe³ oder acylierte Oxycarbonsäuren, wie z. B. Glykolsäurebenzoat⁴. Schließlich werden auch wasserlösliche Ester, wie z. B. die Glykolhalbester⁵ oder an der Carboxylgruppe veresterte Oxy-carbonsäuren⁶, infolge ihrer Wasserlöslichkeit schon ohne Katalysator verseift.

In gleichem Sinne wirkt erhöhte Temperatur, insbesondere überspannter Wasserdampf wird in der Technik häufig zur Esterspaltung verwandt⁷.

a) *Saure Katalyse*. Die Hydrolyse der Ester unter der Einwirkung von Säuren beruht auf einem ähnlichen Mechanismus wie die schon besprochene Katalyse der Äther- und Acetalspaltung⁸. Infolgedessen sind Säurespaltungen nur bei Estern von Sauerstoffsäuren möglich, die ein durch Säuren angreifbares Brückensauerstoffatom haben, nicht aber bei Alkylhalogeniden und ähnlichen Verbindungen⁹.

Die Hydrolysegeschwindigkeit ist im allgemeinen nicht sehr groß¹⁰ und steht etwa in der Mitte zwischen der der Äther und Acetale, so daß man unter Umständen in Zuckermolekülen, die gleichzeitig Ester- und Acetalgruppen enthalten, letztere durch Säuren partiell unter Erhaltung der Estergruppen abspalten kann¹¹. Eine Ausnahme bildet lediglich die saure Hydrolyse der *Salpetersäureester*, die gegen reines Wasser und Alkali relativ beständig sind, jedoch schon durch Spuren von Säuren unmeßbar rasch gespalten werden. Dem Reaktionstypus nach handelt es sich jedoch auch hier um eine echte Ätherhydrolyse¹².

Die Einwirkung der Säure geschieht im allgemeinen durch Kochen oder Schütteln des Esters mit mehr oder weniger konzentrierten wässrigen Lösungen der starken Säuren¹³, wobei unter Umständen Methylalkohol, Aceton usw. zur besseren gegenseitigen Löslichkeit zugesetzt werden¹⁴. Die präparative Bedeutung dieser Methode liegt in der gegenüber dem Alkali häufig milderer Einwirkung der Säuren, insbesondere auf die alkoholische Komponente. So liegt z. B. in

¹ DÖBEREINER: Liebigs Ann. Chem. 3, 145 (1833). — HOUBEN-WEIL: Methoden der organischen Chemie Bd. 2, S. 680. Leipzig 1923—25.

² E. FISCHER: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 445 (1901). — EINHORN, MEYENBERG: Ebenda 27, 2470 (1894).

³ EINHORN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 48 (1888); 25, 1397 (1892). — WILLSTÄTTER: Ebenda 28, 3279 (1895).

⁴ M. SENFF: Liebigs Ann. Chem. 208, 274 (1881).

⁵ ERLENMEYER: Liebigs Ann. Chem. 192, 249 (1878).

⁶ L. SCHREINER: Liebigs Ann. Chem. 197, 7, 12, 15 (1879).

⁷ UBBELOHDE-GOLDSCHMIDT Bd. 3, S. 135.

⁸ Vgl. S. 301, 309. — Über die Theorie der sauren Esterspaltung vgl. INCOLD und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1939, 838, 840. — UREY, ROBERTS: J. Amer. chem. Soc. 61, 2584 (1939).

⁹ OLIVIER, BERGER: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 41, 637 (1922).

¹⁰ HARNED, ROSS: J. Amer. chem. Soc. 63, 1993 (1941).

¹¹ E. FISCHER, NOTH: Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 336 (1918). — HAWORTH, PORTER: J. chem. Soc. [London] 1929, 2796 u. a.

¹² SKRABAL und Mitarbeiter: Z. physik. Chem., Abt. A 183, 345 (1939).

¹³ Praktische Anwendungsbeispiele: HOUBEN-WEIL: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 2, S. 682ff. Leipzig 1923—25

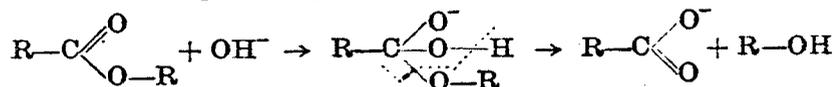
¹⁴ E. FISCHER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges.; 52, 833 (1919) u. a.

der Verseifung mit 50proz. Schwefelsäure¹ oder p-Toluolsulfosäure² ein ausgezeichnetes Mittel für *Acetylbestimmungen* vor, während mit der früher vielfach verwendeten Natronlauge, namentlich bei den Kohlehydraten, häufig zuviel Säure gefunden wurde.

Auch technisch hat die Methode Anwendung gefunden für die Fettsäuregewinnung aus Fetten. Das Verfahren bietet vor allem den Vorteil, daß die freien Fettsäuren statt der bei der alkalischen Verseifung anfallenden Seifen entstehen, und daß die ungesättigten und Oxyfettsäuren als Sulfosäuren herausgefangen werden³, so daß man nur die höchst schmelzenden gesättigten Säuren erhält. In neuerer Zeit verwendet man statt der Schwefelsäure als Katalysatoren auch *Alkalibisulfate*⁴ oder organische Sulfosäuren⁵, speziell TWITCHELL'S Reagens, das gleichzeitig ein guter Emulgator ist und daher schnell durchreagiert.

Nicht mehr streng im Sinne einer Hydrolyse wirkt die Spaltung durch konzentrierte Säuren, z. B. durch konzentrierte Schwefelsäure, die zur Bildung von Alkylschwefelsäuren führt, also den gleichen Produkten, die auch bei der Veresterung intermediär entstehen. Ähnlich entstehen bei der Umsetzung mit konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren die Alkylhalogenide neben den freien Carbonsäuren⁶. Die wichtigste Anwendung findet diese Reaktion bei der schon früher⁷ besprochenen ZEISEL'Schen Methoxylbestimmung. Bei flüchtigen Estern kann man mit Salzsäure die gleiche acidolytische Spaltung auch in der Gasphase über *Oberflächenkatalysatoren* erreichen⁸.

b) In der *alkalischen Hydrolyse* liegt die Verseifungsreaktion im ursprünglichen Sinne vor und damit wohl die wichtigste Art der Esterspaltung überhaupt. Wie aus der Reaktionsgleichung hervorgeht:



übt das Alkali hier eine Doppelfunktion aus, indem es einerseits die Reaktion beschleunigt und andererseits durch Abfangen der freien Säure das Gleichgewicht zugunsten der Verseifung verschiebt. Es muß also mindestens ein Mol des Katalysators zugegen sein.

Daß neben dieser Abfangreaktion tatsächlich auch eine echte katalytische Reaktionsbeschleunigung durch das alkalische Reagens stattfindet, geht aus folgenden Argumenten hervor:

1. Werden Ortho-ester durch Alkali nicht gespalten⁹, obgleich hier eine Salzbildung möglich ist, und
2. wird die unten beschriebene alkalische Umesterung durch basische Stoffe katalysiert, obgleich hier keine Salzbildung möglich ist.

Es kommt danach bei dieser Reaktion weniger auf die Salzbildung an, als auf die Basizität des spaltenden Reagenzes, bzw. Katalysators. Je stärker basisch dieser

¹ OST und Mitarbeiter: Z. ang. Chem. 19, 995 (1906). — GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 88. Berlin 1940. — HANS MEYER: Analyse und Konstitutionsermittlung, 6. Aufl., S. 428. Wien 1938.

² FREUDENBERG, WEBER: Z. angew. Chem. 38, 280 (1925). — PREGL, SOLTYS: Mikrochemie 7, 1 (1929).

³ GETTEL: J. prakt. Chem. 87, 53 (1888).

⁴ DAWSON und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1933, 291.

⁵ E. TWITCHELL: J. Amer. chem. Soc. 22, 22 (1898); 28, 196 (1900). — UBBELOHDE-GOLDSCHMIDT Bd. 3, S. 151 ff. — Ausführliche Beschreibung und Patentszusammenstellung: ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 5, S. 263. Berlin und Wien 1929.

⁶ BUTLEROW: Liebigs Ann. Chem. 118, 326 (1861). — AUWERS, MEYER: Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 298 (1890). — E. FISCHER: Ebenda 24, 2902 (1901) u. a.

⁷ Vgl. S. 301, 309.

⁸ DRP. 636849, Chem. Zbl. 1940 I, 2857.

⁹ Vgl. S. 338.

ist, um so leichter erfolgt die Addition an die Carbonylgruppe zum Ortho-esterderivat, das heute allgemein als intermediäres Reaktionsprodukt bei der alkalischen Esterspaltung angesehen wird¹. Dieser Auffassung entsprechend geht die Hydrolysegeschwindigkeit nicht nur der Basizität des Verseifungsmittels, sondern auch der Acidität der veresterten Säure, und damit der davon abhängigen Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe, symbat². Doch wird diese einfache Beziehung häufig durch sekundäre Effekte (sterische Hinderung usw.) überlagert. So sind z. B. die Ester der schwachen Kohlensäure leichter und die Ester der relativ starken Benzoesäure schwerer verseifbar als die Essigsäureester. Alles in allem besteht eine weitgehende Abhängigkeit der Verseifungsgeschwindigkeit sowohl von der Acyl-³ als auch von der Alkylgruppe⁴ des jeweiligen Esters, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden kann.

Die keine Doppelbindungen enthaltenden Ester anorganischer Säuren, z. B. Dimethylsulfat, werden naturgemäß nicht mehr nach diesem Schema aufgespalten, sondern es tritt entsprechend ihrer Natur als Alkylierungsmittel Hydrolyse der Sauerstoff-Alkyl-Bindung ein. Eigenartigerweise macht Trimethylphosphat trotz seiner ausgesprochenen Methylierungseigenschaften hiervon eine Ausnahme und wird unter geeigneten Bedingungen auch an der P—O-Bindung gespalten⁵.

Für die Ausführung der Verseifung sind eine große Zahl von Methoden entwickelt worden, die hier nicht einzeln wiedergegeben werden können⁶. Die gebräuchlichsten sind: Kochen mit mehr oder weniger konzentrierter Natron- oder Kalilauge, Schütteln mit Lauge in der Kälte, z. T. nach Zusatz von Aceton oder Alkohol zu der Mischung von Natronlauge und Ester zur Beschleunigung des Umsatzes durch Erhöhung der gegenseitigen Löslichkeit. In letzterem Falle findet allerdings keine reine Verseifung mehr statt, sondern daneben auch in mehr oder weniger starkem Maße die in Abschnitt 3 beschriebene Alkohololyse bzw. alkalische Umesterung.

Neben den kaustischen Alkalien werden häufig auch Barium-⁷ oder seltener Calciumhydroxyd⁸ zur Verseifung verwandt. Sie wirken wesentlich milder als die Ätzalkalien, was für die Freilegung empfindlicher Alkohole von Bedeutung ist. Besonders in der Zuckerchemie hat die Methode zeitweilig weitgehende Anwendung gefunden⁹, wurde allerdings in neuerer Zeit durch die noch milderen Umesterungsverfahren verdrängt. Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, daß die hier entstehenden Bariumsalze der Carbonsäuren auf die einfachste Weise durch Schwefelsäure wieder zersetzt werden können.

Bei der großen Empfindlichkeit der Ester gegen alkalische Reagenzien können außer den genannten auch erheblich mildere Mittel zur Spaltung herangezogen

¹ BELLET: C.R. hebdom. Séances Acad. Sci. 194, 1655 (1932). — HINSHELWOOD, NIEUWLAND: J. chem. Soc. [London] 1936, 1357. — INGOLD und Mitarbeiter: Ebenda 1939, 838, 840. — QUAYLE, NORTON: J. Amer. chem. Soc. 62, 1170 (1940).

² OLSSON: Z. physik. Chem. 188, 233 (1928).

³ KINDLER: Liebigs Ann. Chem. 450, 1 (1926); 452, 90 (1927); 464, 278 (1928). — HINSHELWOOD und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1936, 1357; 1938, 1801. — INGOLD und Mitarbeiter: Ebenda 1935, 1482; 1936, 222. — SALMI: Chem. Zbl. 1939 II, 3040; 1942 I, 328. — DAVIES, EVANS: J. chem. Soc. [London] 1940, 339.

⁴ OLSSON und Mitarbeiter: Z. physik. Chem. 102, 26 (1922); 118, 99, 107 (1925); 125, 243 (1927).

⁵ HAERTMANN und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 61, 2167 (1939).

⁶ Ausführliche Beschreibung und praktische Beispiele: HOUBEN-WELL: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl. Bd. 2, S. 688ff. Leipzig 1923—25.

⁷ v. BAeyer: Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1743 (1881). — CLAISEN, CRISMER: Liebigs Ann. Chem. 218, 133 (1883). — Ausführliche Beschreibung: HOUBEN-WELL: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl. Bd. 2, S. 694. Leipzig 1923—25.

⁸ UBBELOHDE-GOLDSCHMIDT Bd. 3, S. 128.

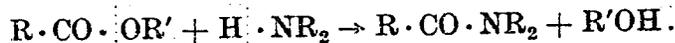
⁹ KOENIGS, KNORR: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 972 (1901).

werden. So kann man verschiedene Ester auch durch Kochen oder Schütteln mit Natriumcarbonat oder gar Bicarbonatlösung aufspalten, ja in einigen Fällen genügen bereits die schon nahezu neutral reagierenden Alkali-acetate¹, was unter Umständen für die partielle Verseifung mehrwertiger Ester von Bedeutung ist. Nach E. FISCHER² lassen sich z. B. auf diesem Wege aus der α -Penta-(triacetyl-galloyl)-glucose durch bloßes Erhitzen mit Natriumacetatlösung die Acetylgruppen partiell abspalten, ohne die Galloylglucosebindungen irgendwie anzugreifen.

In neuerer Zeit ist es gelungen, diese einfache alkalische Esterverseifung durch Zusatz geringer Mengen eines aktiven Alkohols nochmals wesentlich zu beschleunigen³. Als wirksame Katalysatoren haben sich vor allem Derivate des Benzoyl- und Naphthoylcarbinols erwiesen, die die normale Verseifungsgeschwindigkeit bis zum Vier- und Fünffachen des ursprünglichen Wertes erhöhen. Diese Alkohole zeigen nach LANGENBECK gegenüber normalen Alkoholen eine bis etwa 1000fache Veresterungs- und auch Verseifungsgeschwindigkeit, so daß ihre katalytische Wirksamkeit offenbar darauf beruht, daß der zu verseifende Ester zunächst langsam zum Ester des Katalysators umgeestert wird (geschwindigkeitsbestimmende Reaktion) und dieser dann unmeßbar schnell verseift (vgl. Abschnitt TRIEM, 1. Bandhälfte, S. 171).

2. Ammonolyse.

Einen wesentlichen Vorteil gegenüber dem Arbeiten mit wässrigen Alkalien bietet die ammonolytische Esterspaltung, die man allerdings nicht mehr als katalytische Reaktion ansprechen kann, da sich das Amin selbst an der Reaktion beteiligt:



Ein weiterer Katalysator ist neben dem Amin im allgemeinen nicht erforderlich, da dieses als basische Substanz besonders leicht mit Carbonylgruppen reagiert und infolgedessen Amine häufig selbst katalytische Funktionen ausüben können⁴. Lediglich bei den schwächer basischen aromatischen Aminen verwendet man zuweilen Natriumalkoholat als Katalysator, doch hat diese Reaktion bisher weniger Bedeutung für die Esterspaltung an sich, sondern hauptsächlich für die Darstellung von Säureaniliden erlangt⁵. Auch durch Säuren, und zwar in Form der Ammoniumsalsze, wird die Reaktion beschleunigt⁶.

Die Hauptvorteile der aminolytischen Esterspaltung liegen darin, daß man einerseits in alkoholischer Lösung und damit in homogenem Medium arbeiten kann, und daß andererseits das Auftreten freier OH-Ionen vermieden wird, wodurch sie besonders zur Freilegung von gegen Alkali empfindlichen Alkoholen, wie z. B. von Kohlenhydraten⁷, geeignet ist. Weniger vorteilhaft ist sie dagegen für die Isolierung der Säurekomponente, da diese stets als Amid anfällt und erst in einer weiteren Operation in die Säure übergeführt werden müßte.

Präparativ wird meistens in der Weise vorgegangen, daß der Ester in alkoholischer Lösung, oder auch ohne Lösungsmittel, mit einem mehr oder weniger großen Überschuß von Ammoniak mehrere Tage stehengelassen wird⁸. Neben

¹ CLAISEN: Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 124 (1891). — PERKIN, BRIGGS: J. chem. Soc. [London] 81, 218 (1902).

² E. FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1780 (1918).

³ LANGENBECK und Mitarbeiter: Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 387 (1934); 68, 776 (1935); 69, 514 (1936); 71, 1465 (1938). — Vgl. auch OLIVIER: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 54, 322 (1935). ⁴ Vgl. z. B. folgende Seite.

⁵ CLAISEN: Liebigs Ann. Chem. 287, 370 (1895). — Vgl. auch Abschnitt Substitution, S. 266.

⁶ GLASOE und Mitarbeiter: J. org. Chemistry 4, 54 (1939); Chem. Zbl. 1940 I, 1174; J. Amer. chem. Soc. 61, 2387 (1939).

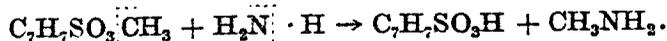
⁷ E. FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1057 (1917).

⁸ HOFFMANN, CAHOUS: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 42, 217 (1856).

Ammoniak verwendet man in der Zuckerchemie häufig auch *Dimethylamin* als Spaltungsmittel, da die N-Dimethyl-Säureamide wesentlich flüchtiger sind, als die nicht substituierten Amide, und sich einschließlich des Lösungsmittels und überschüssigen Amins leicht durch Hochvakuumdestillation von dem in Freiheit gesetzten Zucker abdestillieren lassen¹. Auch andere sekundäre Amine, wie Piperidin, Diäthylamin usw., wurden zur Esterspaltung vorgeschlagen².

In dem meist vorhandenen alkoholischen Medium findet neben der Amidbildung in geringem Maße auch eine Veresterung des Lösungsmittels statt, da die Amine als basische Substanzen ebenso wie die Alkoholate die im folgenden beschriebene Umesterung katalysieren können, ohne sich selbst an der Reaktion zu beteiligen.

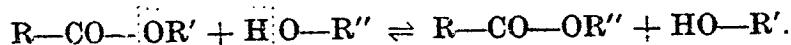
Wesentlich anders wie die besprochenen Carbonsäure-ester verhalten sich die Ester starker Säuren, also die Alkylhalogenide, die Schwefelsäure- und vor allem auch die Toluolsulfosäure-ester gegenüber Ammoniak, die wie bei der oben beschriebenen Verseifung nicht an der S—O-, sondern an der O-Alkylbindung aufgespalten werden, so daß keine Säureamide, sondern methylierte Amine entstehen.



Wegen des Nichtauftretens von S=O-Doppelbindungen sind die Ester starker Säuren also auch hier wieder Alkylierungsmittel.

3. Umesterung.

Eine dritte Möglichkeit der Esterspaltung besteht in der Umesterung, die hier nur im Sinne einer Alkoholyse (Abspaltung von Acylgruppen durch überschüssigen Alkohol), nicht aber im Sinne einer Acolyse (Abspaltung des Alkylrestes durch überschüssige Säure) angewandt wird:



Da bei dieser Reaktion die saure Komponente ebenfalls nur in gebundener Form anfällt, dient auch diese Methode lediglich zur Darstellung empfindlicher und komplizierter Alkohole, speziell von Kohlenhydraten, aus ihren Acylderivaten.

Ohne Katalysator verläuft die Umesterung im allgemeinen außerordentlich träge und beträgt z. B. nach GRÜN³ selbst bei mehrtägigem Erhitzen von Tri-stearin im Autoklaven auf 200° nur wenige Prozent. Auch Zuckeracetate kann man im allgemeinen ohne Schwierigkeit aus Alkohol umkrystallisieren. Immerhin besteht eine weitgehende Abhängigkeit der Umesterungsgeschwindigkeit sowohl von der Konstitution der Säure⁴, als auch von der der alkoholischen Komponente, und man muß daher bei empfindlichen Substanzen, z. B. Triphenylmethylcarbinol-estern, Tanninderivaten⁵ usw., längeres Erhitzen in Alkohol vermeiden, da dann immer, wenigstens teilweise Acylgruppen abgespalten werden oder bei partiell acylierten Stoffen Acylwanderungen auftreten können.

Die saure Umesterung wird meistens durch Kochen des Esters am Rückfluß mit mehr oder weniger konzentrierter alkoholischer Salz- oder Schwefelsäure ausgeführt⁶. Sie bietet gegenüber der sauren Hydrolyse den Vorteil des Arbeitens

¹ IRVINE und Mitarbeiter: J. Amer. chem. Soc. 51, 1291 (1929). — SCHLUBACH, SCHRÖTER: Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 367 (1930).

² AUWERS und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 302, 150 (1898); 332, 214 (1904); Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2991 (1899). ³ Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 294 (1921).

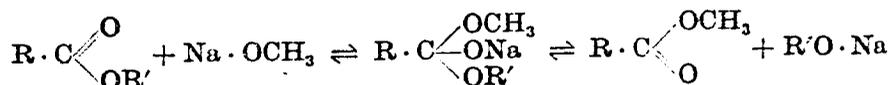
⁴ ADICKES, KRAWOZYK: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1389 (1941).

⁵ E. FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1792, Anmerkung (1918). — DIELS, BEHME: Ebenda 56, 562 (1923).

⁶ E. FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 833 (1919). — HALLER und Mitarbeiter: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 143, 657, 803 (1906); 144, 462 (1907); 146, 259 (1908). — BAUTZLY, BUCH: J. Amer. chem. Soc. 63, 2022 (1941). — Praktisches Beispiel: GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers. 27. Aufl., S. 123. Berlin 1940.

in homogenem Medium und hat vielfach beim Abbau von Naturstoffen eine Rolle gespielt. Als Beispiel sei die Abspaltung des Phytols aus dem Chlorophyll erwähnt¹. Auch eine moderne Mikro-acetylbestimmungsmethode² beruht auf einer derartigen sauren Umesterung mit *p*-Toluolsulfosäure.

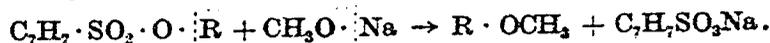
Von erheblich größerer präparativer Bedeutung ist dagegen die von E. FISCHER³ erstmals beschriebene und von ZEMPLÉN⁴ präparativ ausgearbeitete *alkalische Umesterung*, da sie die schonendste Verseifungsmethode für alkaliempfindliche Alkohole darstellt und infolgedessen in der Kohlenhydratchemie sämtliche anderen Verseifungsmethoden nahezu vollständig verdrängt hat. Der Reaktionsmechanismus verläuft höchstwahrscheinlich nach folgendem Schema:



Das intermediär entstehende Additionsprodukt fällt häufig aus und kann dann leicht von allen anderen Reaktionsprodukten abgetrennt werden⁵. In diesem Falle ist es noch nicht einmal nötig, in extrem wasserfreiem Medium zu arbeiten, sondern es genügt der normale 95 proz. Alkohol oder gar alkoholische Natronlauge.

Der Hauptvorteil der Methode besteht außer der sehr milden Einwirkung darin, daß das Alkoholat nur katalytisch wirkt und infolgedessen in beliebig kleinen Mengen zugesetzt werden kann. ZEMPLÉN verwendet z. B. bei der Verseifung von Zuckeracetaten in der Kälte nur etwa $\frac{1}{5}$ der erforderlichen Menge an Natriummethylat, und bei Alkali-unempfindlichen Glykosiden oder Disacchariden, wie z. B. Rohrzuckeracetat, die in der Hitze umgesetzt werden können, sogar nur $\frac{1}{600}$ der Theorie, so daß der in Freiheit gesetzte Rohrzucker aus der Reaktionslösung direkt rein auskristallisiert⁶. Neben den hauptsächlich angewandten Natriumalkoholaten wurde in einigen Fällen Magnesium-⁷ oder Bariummethylat⁸ als Katalysator vorgeschlagen. Bei höherer Temperatur genügt auch das schon viel schwächer basische Zinkoxyd⁹, ja selbst mit dem bereits nahezu neutralen Natriumacetat wurden Umesterungen ausgeführt¹⁰.

Auch hier nehmen die Ester starker Säuren wieder eine Ausnahmestellung ein, indem sie, wie bei der Ammonolyse, auf das Alkoholat nicht acylierend, sondern alkylierend einwirken. Auf diese Weise wird nicht der Alkohol, sondern die Säure unter Verätherung des Alkohols in Freiheit gesetzt:



Um die Ester starker Säuren umzuestern, muß man sie vielmehr, ihrer Natur als Alkylierungsmittel entsprechend, mit carbonsauren Salzen zu Carbonsäureestern umsetzen. Auf die Bedeutung dieser Reaktion wurde bereits früher hingewiesen¹¹.

Eine weitere wichtige hierher gehörende Reaktion ist die von E. FISCHER¹² erstmals beobachtete und vor allem von HELFERICH¹³ präparativ ausgearbeitete

¹ WILLSTÄTTER, STOLL: Untersuchungen über Chlorophyll, S. 279. Berlin 1913.

² FREUDENBERG: Liebigs Ann. Chem. 433, 230 (1923). — BREDEBECK: Angew. Chem. 45, 211 (1932).

³ E. FISCHER, BERGMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 830 (1919).

⁴ Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1705 (1923); 59, 1258 (1926); 69, 1827 (1936).

⁵ PETERSON, SPENCER: J. Amer. chem. Soc. 49, 2822 (1927). — Vgl. GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 391. Berlin 1940.

⁶ ZEMPLÉN, PACSU: Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1613 (1929).

⁷ IVANOFF, ROUSTCHEFF: C. R. heb. Séances Acad. Sci. 195, 467 (1932).

⁸ WELTZIEN, SINGER: Liebigs Ann. Chem. 443, 104 (1925).

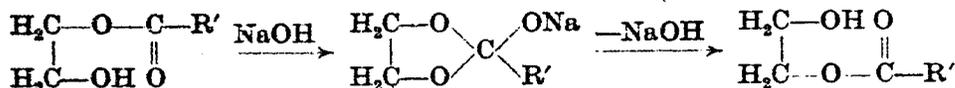
⁹ GRÜTER: Chemiker-Ztg. 65, 84 (1941).

¹⁰ SEELIG: J. prakt. Chem. (2) 89, 166 (1886). ¹¹ Vgl. S. 325.

¹² E. FISCHER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 45 (1918).

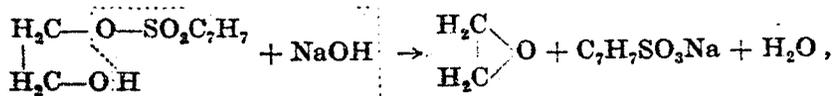
¹³ HELFERICH und Mitarbeiter: Liebigs Ann. Chem. 450, 219 (1926); 455, 173 (1927); Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2146 (1930) u. a.

Acylwanderung partiell substituierter Poly-oxy-Verbindungen, die man als intramolekulare Umesterungen auffassen kann. Sie verläuft bei partiell acetylierten Zuckern in wässriger Lösung bereits in $1/1000$ molekularem Alkali, stellt also eine Vorstufe der Verseifung dar, und zwar nimmt man als Zwischenstufe ein intermediär sich bildendes Ortho-ester-derivat an:



Mit der Möglichkeit derartiger Acylwanderungen muß man bei allen partiellen Verseifungen rechnen, was besonders bei Konstitutionsermittlungen zu beachten ist¹. Auch der Austausch von Acylgruppen zwischen zwei Molekülen partiell veresterter Glykole oder Glycerine beim Behandeln der ätherischen Lösungen mit Alkalicarbonaten wurde beobachtet².

Derartige Acylwanderungen sind auf die eine Doppelbindung besitzenden Carbonsäure-ester beschränkt, da die starken Säuren infolge des Fehlens der S=O- oder ähnlicher Doppelbindungen keine Ortho-ester bilden, und ihre Reste daher auch nicht wandern können³. Diese schon mehrfach erwähnte Ausnahmestellung der starken Säuren kommt hier zum Ausdruck, daß z. B. Toluolsulfo-ester von Polyoxy-Verbindungen in Gegenwart von Alkali auf die benachbarte Hydroxylgruppe nicht unter Acylwanderung acylierend, sondern unter Äthylenoxydbildung alkylierend einwirken⁴:



Außer durch Säuren und Basen kann die Umesterung auch durch *metallische Oberflächenkatalysatoren*⁵, z. B. Kupfer, Eisen, Messing, Neusilber und Platin⁶, wesentlich beschleunigt werden, und zwar in den günstigsten Fällen um mehrere Größenordnungen. Erforderlich ist für diese Reaktion der strenge Ausschluß von Wasser. Über den Mechanismus dieser Katalyse ist noch nichts bekannt.

F. Lactone.

Die Lactone als cyclische Ester bilden und zersetzen sich prinzipiell nach den gleichen Reaktionen wie die soeben beschriebenen Ester, nur liegen die Gleichgewichte infolge der Ringbildung und des dadurch bedingten monomolekularen Charakters der Bildungsreaktionen im allgemeinen bedeutend weiter nach der Lactonseite hin verschoben. Ein weiteres wichtiges Problem speziell der Lactonchemie ist die außerordentlich große Abhängigkeit der Bildungsfähigkeit und Stabilität der Lactone von ihrer Ringweite, die z. B. bei den cyclischen Äthern⁷ nur in geringem Maße beobachtet wurde. So sind die den Äthylenoxyden entsprechenden α -Lactone, wie auch das Oxalsäureanhydrid, nicht bekannt, abgesehen von einer kurzen, später jedoch nicht näher bestätigten Notiz⁸. Auch die β -Lactone sind noch ziemlich instabil und entstehen nur auf indirektem Wege. Mit den γ -Lactonen wird dann aber sofort das Maximum der Stabilität erreicht.

¹ E. FISCHER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 45 (1918).

² E. FISCHER: Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1621, 1634 (1920).

³ OHLE und Mitarbeiter: Biochem. Z. 136, 428 (1923); Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2593 (1925). — JOSEPHSON, PROFFE: Liebigs Ann. Chem. 481, 91 (1930).

⁴ ROBERTSON und Mitarbeiter: J. chem. Soc. [London] 1935, 685, 1193 und frühere Arbeiten. — PEAT, WIGGINS: Ebenda 1938, 1088.

⁵ BERNER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2028 (1937); 71, 2052 (1938).

⁶ VERKADE und Mitarbeiter: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 60, 112 (1941).

⁷ Vgl. S. 300. ⁸ MADELUNG, OBERWEGENER: Naturwiss. 17, 430 (1929).

das bei den δ -Lactonen noch annähernd erhalten bleibt. Die ϵ -Lactone sind schon wieder sehr instabil, und von den ζ -Lactonen wurden bisher nur wenige Vertreter beschrieben, die sich als sehr unbeständig erwiesen haben und leicht unter Ringöffnung in hochmolekulare Kondensationsprodukte übergehen¹. Wie auch bei anderen Ringbildungsreaktionen wird dann bei 9—10gliedrigen Lactonen ein Bildungsminimum durchschritten, und die hochgliedrigen Lactone entstehen wieder etwas leichter. Bei einer Ringweite von 18 Ringgliedern tritt schließlich ein neues Bildungsmaximum auf, das jedoch um mehrere Größenordnungen unter dem der γ -Lactone liegt².

Trotz dieser großen Abhängigkeit der Lactoneigenschaften von der Ringweite können sie im folgenden gemeinsam behandelt werden.

I. Bildung.

1. Durch Wasserabspaltung aus Oxycarbonsäuren.

Diese wichtigste Lactonbildungsreaktion geht bei den stabilen γ - und δ -Lactonen bereits spontan und ohne Katalysatoren, ja sogar in wässriger Lösung vor sich, so daß es vielfach, z. B. bei den Aldonsäuren und Zuckersäuren, nur auf Umwegen gelingt, sie in lactonfreiem und krystallisiertem Zustand zu gewinnen³. Die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Lacton und Säure erfolgt im allgemeinen relativ langsam und wird durch typische Veresterungskatalysatoren, wie z. B. verdünnte Mineralsäuren, beschleunigt, während Alkali infolge Abfangens der Carboxylgruppen nur spaltend wirkt.

Die Lage des Gleichgewichtes in wässriger Lösung ist im wesentlichen unabhängig von der Konzentration und lediglich bedingt von der Natur des Lactons, speziell von der Ringweite. So sind bei den γ -Lactonen im Gleichgewicht im allgemeinen weniger als 20 % freie Säure enthalten, bei den δ -Lactonen jedoch bereits etwa 40 %⁴ (bei Aldonsäuren zum Teil noch mehr), und die β - und ϵ -Lactone bilden sich mit wenigen Ausnahmen⁵ in wässriger Lösung überhaupt nicht mehr. Immerhin ist es unter schärferen Bedingungen bei der trockenen Destillation noch möglich, wenigstens die ϵ -Lactone aus den Oxysäuren zu gewinnen⁶, da auch nur kleine Mengen des im Gleichgewicht vorhandenen Lactons infolge seines gegenüber der Oxysäure viel niedrigeren Siedepunktes sofort abdestillieren. Aber auch dann sind die Ausbeuten nur gering.

Für die Darstellung der wegen ihrer Geruchseigenschaften (Moschus) technisch wichtigen höhergliedrigen Lactone mit mehr als 11 Kohlenstoffatomen aus den entsprechenden ω -Oxycarbonsäuren benötigt man dagegen schon Kondensationsmittel, wie z. B. SOCl_2 ⁷, die bereits in Petroläther als Lösungsmittel die Lactonbildung bewirken. Eine andere interessante Bildungsweise ist die Depolymerisation eines hochpolymeren intermolekularen Veresterungsproduktes der ω -Oxycarbonsäuren unter der katalytischen Einwirkung von ZnCl_2 oder $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ⁸. Hierzu werden die beim Erhitzen der Oxysäuren in Gegenwart des Katalysators auf 180—250° zunächst entstehenden hochmolekularen Kon-

¹ CAROTHERS und Mitarbeiter in zahlreichen Veröffentlichungen. Zusammenfassende Mitteilung vgl. SCHEEL: Kolloid-Z. 98, 222 (1942).

² STOLL, ROUVÉ: Helv. chim. Acta 18, 1807 (1935).

³ REEORST: Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 163 (1928).

⁴ WOLFF: Liebigs Ann. Chem. 216, 137 (1883).

⁵ BAINS, THORPE: J. chem. Soc. [London] 123, 2742 (1923).

⁶ BAEYER und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 27 (1896); 32, 3619 (1899).

⁷ F. P. 773651, Chem. Zbl. 1935 I, 3713.

⁸ CAROTHERS, SPANAGEL: J. Amer. chem. Soc. 58, 654 (1936). — Amer. P. 2163109, Chem. Zbl. 1940 I, 1115. — Vgl. auch die zusammenfassende Darstellung von SCHEEL: a. a. O.

densationsprodukte unter 1 mm Druck weiter auf 270° erhitzt, so daß die im Gleichgewicht sich bildenden monomolekularen Lactone sofort abdestillieren können. Auch die Glycerinester der Oxy-carbonsäuren kann man mit Natrium-glycerat als Katalysator zu hochmolekularen Lactonen umestern¹.

Die im Gegensatz zur Esterbildung relativ große Bildungstendenz der γ -Lactone auch in verdünntester wässriger Lösung wird sofort verständlich, wenn man sich klarmacht, daß die für eine günstige Lage des Gleichgewichts erforderliche hohe Alkohol- und Säurekonzentration für jedes Molekül infolge der Nähe der reagierenden Gruppen lokal stets erfüllt ist. In diesem Sinne ist auch zu verstehen, daß das Gleichgewicht noch näher zu den Lactonen hin verschoben wird einerseits durch sterisches Abschirmen des Wassers bei Substitution des Lactonringes mit Alkylgruppen² und andererseits bei noch stärkerer Annäherung der reagierenden Gruppen in der Oxy-säure durch Aufhebung der freien Drehbarkeit bei Einführung einer Doppelbindung³.

Weitere interessante Verhältnisse ergeben sich bei den Säuren der Kohlenhydrate, bei denen im allgemeinen mehrere Lactone nebeneinander entstehen können. Hier hat sich herausgestellt, daß 1. in wässriger Lösung ausschließlich γ - und δ -Lactone entstehen, und daß sich 2. bei den stabileren γ -Lactonen das Gleichgewicht um etwa 1—2 Größenordnungen langsamer einstellt (auch in Richtung der Bildung) als bei den instabileren δ -Lactonen. Infolgedessen geht z. B. die Gluconsäure nach der Auflösung erst in das sich schnell bildende δ -Lacton über, das sich dann im Laufe von Wochen langsam in das stabile γ -Lacton als hauptsächliches Endprodukt umlagert⁴. HAWORTH verwendet diese Geschwindigkeitsunterschiede der Gleichgewichtseinstellung methylierter Aldonsäurelactone direkt zu Ringweitenbestimmungen bei Kohlenhydraten⁵.

2. Durch Halogenwasserstoffabspaltung aus Halogenfettsäuren.

Diese intramolekulare Alkylierung der Carboxylgruppe geht bei den sich leicht bildenden γ - und δ -Lactonen ebenfalls bereits ohne Katalysator bei der trockenen Destillation vor sich. Bedeutend leichter und bereits in der Kälte in wässriger Lösung erfolgt sie jedoch bei Anwendung alkalischer Katalysatoren, wie z. B. von wässrigem Alkali, Natriumcarbonat⁶ oder gar Silberoxyd. Auf diesem Wege ist es z. B. gelungen, die sonst nur schwer zugänglichen β -Lactone herzustellen⁷. Auch hochgliedrige Lactone konnten so gewonnen werden⁸.

3. Aus $\Delta\beta,\gamma$ - oder $\Delta\gamma,\delta$ -Olefin-carbonsäuren.

Die zur Darstellung normaler Ester kaum gebräuchliche Addition von Carbon-säuren an olefinische Doppelbindungen führt intramolekular ebenfalls zur Bildung von γ -Lactonen, und zwar entweder ohne Katalysator wie oben durch trockene Destillation⁹ oder beim Kochen mit wässrigen Mineralsäuren¹⁰. Die katalytische

¹ Schwz. P. 207444/5, Chem. Zbl. 1940 II, 1084.

² AUWERS und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 101 (1890); 31, 2112 (1898). — E. OTT: Liebigs Ann. Chem. 392, 255 (1912); 401, 161 (1913). — BAINS, THORPE: J. chem. Soc. [London] 123, 2742 (1923).

³ E. OTT: Liebigs Ann. Chem. 392, 272 (1912). — Vgl. auch HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 645. Leipzig 1930.

⁴ Ausführliche Beschreibung und Literaturangaben: TOLLENS-ELSNER: Handbuch für Kohlehydrate, S. 279. Leipzig 1935.

⁵ The constitution of sugars, S. 22ff. 1929.

⁶ EINHORN und Mitarbeiter: Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 2208, 3001 (1883); 17, 2015 (1884). — JOHANSSON: Ebenda 48, 1262 (1915); 55, 647 (1922).

⁷ BAEYER, VILGIGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1954 (1897).

⁸ KERSCHBAUM: Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 902 (1927). — Vgl. auch DRP. 449217, Chem. Zbl. 1927 II, 2351.

⁹ GABRIEL, MICHAEL: Ber. dtsh. chem. Ges. 10, 2203 (1877). — GEISSLER, FITTIG: Liebigs Ann. Chem. 208, 374 (1881).

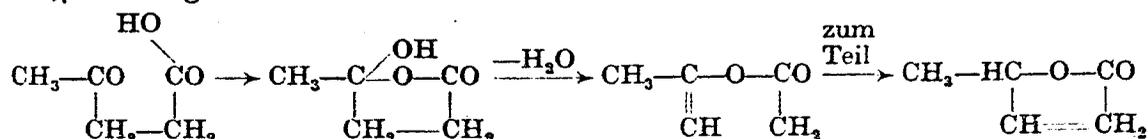
¹⁰ FITTIG, BREDT: Liebigs Ann. Chem. 200, 58, 259 (1880).

Wirkung der letzteren dürfte auf eine intermediäre Addition und Reaktion des Zwischenproduktes nach Absatz 2 zurückzuführen sein.

Aus der Lactonbildungsfähigkeit einer Olefincarbonsäure lassen sich jedoch auf Grund dieser Reaktion keine Rückschlüsse auf die Lage der Doppelbindung ziehen, wie FRIED¹ früher annahm, weil verschiedentlich unter dem Einfluß der Katalysatoren Wanderungen der Doppelbindung in die zur Lactonbildung günstige Stellung beobachtet wurden². Auf der andern Seite können sich aber auch β, γ -ungesättigte Fettsäuren mit Schwefelsäure statt in die Lactone in die stabileren α, β -Olefincarbonsäuren umlagern³.

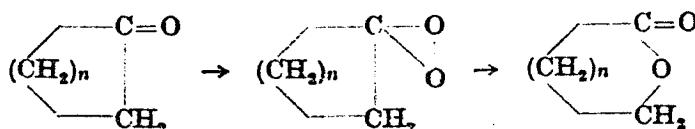
4. Durch Wasserabspaltung aus γ -Ketocarbonsäuren.

Hierbei kommt man zu ungesättigten Lactonen. Die Reaktion geht ebenfalls bereits bei der trockenen Destillation vor sich und verläuft über die sich intermediär ausbildende Cycloform der Ketosäure⁴. Unter den Reaktionsbedingungen entsteht häufig infolge teilweiser Wanderung der Doppelbindung in die stabilere α, β -Stellung ein Gemisch mehrerer Lactone nebeneinander:



5. Aus Ringketonen und Sulfomonopersäure.

Schließlich ist es noch möglich, Ringketone mit Sulfomonopersäure (CAROSCHE Säure) zu den entsprechenden Lactonen zu oxydieren⁵. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein intermediär sich bildendes Peroxyd:



Die Reaktion hat nur spezielles Interesse für die Darstellung der sonst schwer zugänglichen höheren Lactone, insbesondere wurde nach ihr das bis vor kurzem einzige bekannte ζ -Lacton aus Suberon dargestellt⁶. Seine Existenz ist allerdings noch umstritten⁷.

6. Sonstige Reaktionen.

Außer den genannten gibt es noch eine Reihe weiterer Lactonbildungsreaktionen, bei denen nicht mehr die Bildung der Sauerstoffbrücke im Vordergrund des Interesses steht, und auf die hier infolgedessen nur kurz hingewiesen werden kann. Es handelt sich erstens um Änderungen schon fertiger Ringsysteme, wie z. B. der Reduktion cyclischer Säureanhydride⁸, Säure-imide⁹, Chloride oder auch der meist bereits in Cycloform vorliegenden Ketocarbonsäuren und zweitens um die Darstellung von Oxy- oder Olefincarbonsäuren durch verschiedenartige Kondensationsreaktionen und nachträgliche Umwandlung dieser Säuren in Lactone. Hinsichtlich dieser Möglichkeiten muß auf die einschlägigen Abschnitte dieses Werkes hingewiesen werden¹⁰.

¹ Liebig's Ann. Chem. 283, 51 (1894).

² SHUKOW, SCHESTAKOW: Chem. Zbl. 1908 II, 1414.

³ FICHTER, SONNEBORN: Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 940 (1902).

⁴ THIELE und Mitarbeiter: Liebig's Ann. Chem. 319, 144, 180 (1901).

⁵ BAEYER, VILLIGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 3628 (1899).

⁶ BAEYER, VILLIGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 858 (1900).

⁷ BLAISE, KOEHLER: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 148, 1772 (1909).

⁸ GODCHOT: Bull. Soc. chim. France (4) 1, 829 (1907). — ELJEMAN: Chem. Zbl. 1907 I, 1616. — Auch durch synthetische Reduktion mit Grignard-Verbindungen kommt man von cyclischen Säureanhydriden zu Lactonen: BAUER: Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 735 (1904).

⁹ REISSERT: Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 1489 (1913).

¹⁰ Ausführliche Darstellung: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 644ff. Leipzig 1930.

II. Spaltung.

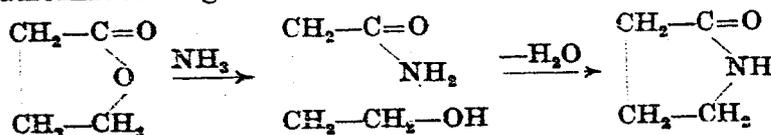
1. Hydrolyse.

Hinsichtlich der Hydrolyse der Lactone gilt im wesentlichen das bereits bei der Bildung Gesagte: Ohne Katalysator reagieren die γ -Lactone langsam und die δ -Lactone schnell, jedoch nur bis zur Erreichung des Gleichgewichtes. Die Gleichgewichtseinstellung kann durch Säuren beschleunigt werden. Mit Alkalien tritt dagegen infolge Abfangens der freien Säure völlige Spaltung ein, deren Geschwindigkeit im wesentlichen von der Stärke des Alkalis abhängt und z. B. bei den Alkalicarbonaten noch sehr gering ist¹. Ferner hydrolysieren die instabilen δ -Lactone auch mit Alkali viel schneller, so daß man sie häufig neben den nahezu unveränderten γ -Lactonen in der Kälte direkt titrieren kann, z. B. mit Alkalicarbonaten.

Da die unbeständigen β - und ε -Lactone in wässriger Lösung im Gleichgewicht überhaupt nicht vorhanden sind, werden sie in wässriger Lösung auch ohne Alkali oder sonstigen Katalysator mit der Zeit vollständig zersetzt.

2. Andere Spaltungsreaktionen.

Anderen Reagenzien gegenüber verhalten sich die Lactone den Estern völlig analog. So entstehen mit Halogenwasserstoffsäuren die Halogencarbonsäuren zurück, und mit Ammoniak oder Hydrazin entstehen Additionsprodukte, die die Amide und Hydrazide der betreffenden Oxycarbonsäuren darstellen² und leicht weiter zu cyclischen Säureamiden reagieren³:



Auch die Alkohololyse verläuft der Esterspaltung parallel: Ohne Katalysator sind die Lactone völlig beständig, mit alkoholischer Schwefelsäure tritt Umesterung zu Oxycarbonsäure-estern ein⁴, desgl. mit alkoholischen Halogenwasserstoffsäuren zu Halogencarbonsäure-estern⁵, doch entstehen auch hier zum Teil die Oxysäureester⁶.

Komplizierter verläuft die Umsetzung mit Alkoholat, die wegen der Möglichkeit von Kondensations- und anderen Reaktionen nur in den seltensten Fällen unter glatter Umesterung verläuft⁷.

G. Ortho-ester.

Die Ortho-ester sind die Ester der im freien Zustand nicht existenzfähigen Orthoform der Carbonsäuren. Infolge des Fehlens der für die meisten Esterreaktionen charakteristischen Carbonylgruppe weichen sie in ihren Eigenschaften weitgehend von den normalen Estern ab und nähern sich sowohl hinsichtlich

¹ HENRY: Z. physik. Chem. 10, 96 (1892).

² FITTIG: Liebigs Ann. Chem. 256, 147 (1890). — DARAPSKY und Mitarbeiter: J. prakt. Chem. (2) 147, 145 (1936). — Nach ANSCHÜTZ [Liebigs Ann. Chem. 259, 143 (1890)] und BLAISE und Mitarbeiter [Bull. Soc. chim. France (4) 7, 410 (1910)] sollte es sich dagegen lediglich um aldehydammoniakartige Additionsprodukte handeln, die unter Erhaltung des Lactonringes entstehen.

³ H. MEYER: Mh. Chem. 20, 717 (1899). — STAUDINGER, ENDLE: Liebigs Ann. Chem. 401, 275 (1913).

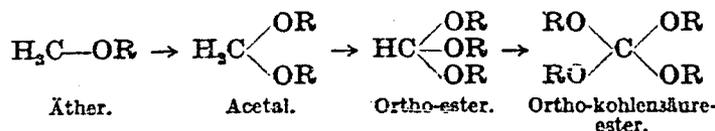
⁴ BAEYER, VILLIGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 862 (1900).

⁵ J. BREDT: Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 513 (1886).

⁶ CRAMER: Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2813 (1898).

⁷ Ausführliche Zusammenstellung: HOUBEN: Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. 3, S. 672. Leipzig 1930.

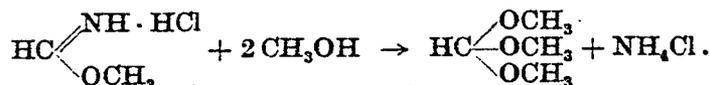
ihrer Darstellung als auch ihrer Aufspaltung mehr den Äthern und Acetalen, zu denen sie auch rein formelmäßig bereits in einer gewissen Beziehung stehen:



I. Bildung.

1. Aus Iminoäther-chlorhydraten und Alkoholen.

Die für Äther und Acetale gebräuchlichste Darstellungsweise durch Umsetzen von Alkoholen bzw. Aldehyden und Ketonen mit Alkoholen in saurem Medium läßt sich auf die Ortho-ester nicht übertragen, da die zu ihrer Bildung erforderliche Orthoform der Carbonsäure zu wenig existenzfähig ist, so daß sie sich auch intermediär nicht in genügender Konzentration ausbildet. Dagegen setzen sich in analoger Reaktion die salzsauren Iminoäther mit Alkoholen zu den Ortho-estern um¹:

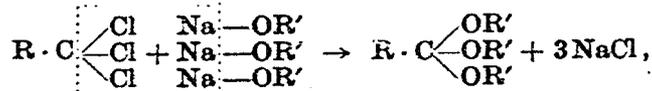


Die Reaktion ist vergleichbar mit der allgemeinen Tendenz SCHIFFScher Basen, bei der Salzbildung zu hydrolysieren bzw. in alkoholischem Medium zu acetalisieren. Für ihre Katalyse reicht die schwach saure Natur der Imino-äther-chlorhydrate aus.

Bei der leichten Zugänglichkeit der Iminoäther von den Nitrilen aus ist diese Methode von größter präparativer Bedeutung, zumal ein weiterer Vorteil der Zweistufenreaktion darin besteht, daß man bei der Darstellung der Iminoäther und der anschließenden Acetalisierung der Iminogruppe verschiedene Alkohole verwenden und damit auch gemischte Ortho-ester darstellen kann².

2. Aus Trihalogenverbindung und Alkohol.

Auch die für die Darstellung von Äthern und Acetalen häufig verwandte Umsetzung entsprechender Halogenverbindungen mit Alkoholaten läßt sich auf die Gewinnung von Ortho-estern übertragen³:



doch werden meistens keine guten Ausbeuten erzielt (40—50% d. Th.). Das Alkali übernimmt auch hier die doppelte Funktion der Reaktionsbeschleunigung und Neutralisation der entstehenden Salzsäure. Im Falle der Darstellung von Orthokohlensäureester geht man zweckmäßig von Chlorpikrin statt von Tetrachlorkohlenstoff aus⁴.

3. Durch Umesterung.

Wie bei den Acetalen und normalen Estern lassen sich auch bei den Ortho-estern durch Umesterung kleine Alkylradikale gegen große austauschen. So

¹ PENNER: Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 356, 1645 (1883). — REITTER, HESS: Ebenda 40, 3020 (1907). — PENNER: Die Iminoäther, S. 23. 1892.

² SAH: J. Amer. chem. Soc. 50, 516 (1928); J. Chin. chem. Soc. 1, 100 (1933); Chem. Zbl. 1933 II, 3257.

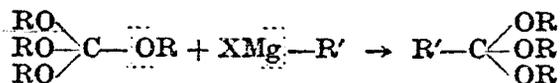
³ DEUTSCH: Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 115 (1879). — WALTER: J. prakt. Chem. (2) 48, 231 (1893). — SAH: J. Amer. chem. Soc. 54, 2964 (1932). — Faktische Beispiele: Org. Synthesee, Sammelbd., S. 253.

⁴ ROESE: Liebigs Ann. Chem. 205, 248 (1880). — TSCHITSCHIBABIN: Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 563 (1905).

erhält GERHARDT¹ beim Erhitzen von Ameisensäure-ortho-äthylester mit Amylalkohol und wenig Salzsäure als Katalysator in glatter Reaktion und guter Ausbeute den Ortho-amyloester, während der frei werdende Äthylalkohol abdestilliert. Auch p-Toluolsulfosäure eignet sich für diese Reaktion als Katalysator². Ebenfalls auf einer Umesterung beruht die Darstellung der Ortho-ester aus den Ortho-trithio-carbonsäureestern und Alkohol in Gegenwart von Mineralsäuren oder Zinkchlorid als Katalysator³, die, analog der entsprechenden Acetalbildungsreaktion⁴, auf einer einfachen Verdrängung der Mercaptoester durch den überschüssigen Alkohol beruht.

4. Aus Orthokohlensäureestern und Grignard-Verbindungen.

In neuerer Zeit werden Ortho-ester auch häufig aus Orthokohlensäureestern durch Abspaltung einer Alkoxygruppe mit Grignard-Verbindungen gewonnen⁵:



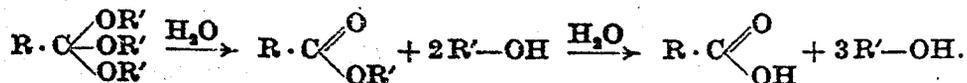
doch benötigt diese Reaktion bei der Reaktionsfähigkeit der Grignard-Verbindungen keinen Katalysator.

II. Spaltung.

1. Hydrolyse.

Die Hydrolyse der Ortho-ester ist präparativ von keiner großen Bedeutung, da die entstehenden Verbindungen ausnahmslos einfacher darzustellen sind. Dagegen ist sie theoretisch von Interesse hinsichtlich der sich gegenüber den normalen Estern⁶ ergebenden Unterschiede. SKRABAL⁷ und Mitarbeiter haben die Verhältnisse eingehend untersucht und beobachtet, daß die Ortho-ester wie die Äther und Acetale gegen reines Wasser und Alkali vollständig beständig sind, was durch das Fehlen der Carbonyldoppelbindung hinreichend erklärt wird. Sie gehören damit zu den wenigen alkalifesten Säurederivaten, was für manche Reaktionen von Bedeutung sein dürfte.

Dagegen sind sie gegen Säuren sehr empfindlich und zerfallen nach folgender Zweistufenreaktion über die intermediär entstehenden normalen Ester in Säuren und Alkohol.



Die hier ausschließlich interessierende erste Teilreaktion erfolgt außerordentlich rasch. Die Reaktionskonstante beträgt für 25°, 1 n Salzsäure und Minuten als Zeiteinheit $1,0 \cdot 10^6$. Diese gesteigerte Reaktionsgeschwindigkeit ist durch die starke Anhäufung positivierender Gruppen an einem Kohlenstoffatom bedingt und fügt sich ohne Schwierigkeit in die oben erwähnte Reihe von den Äthern bis zum Ortho-kohlensäure-ester ein. Dem Reaktionstypus nach handelt es sich also auch hier um eine Ätherspaltung. Der Ortho-kohlensäure-ester selbst zeigt dagegen gegenüber den normalen Ortho-estern keine gesteigerte Hydrolysegeschwindigkeit mehr.

¹ Dissertation, S. 22, Bonn 1910.

² MCHTARJAN: Chem. Zbl. 1939 II, 2326.

³ Amer. P. 2229651, Chem. Zbl. 1941 II, 1327.

⁴ Vgl. S. 307.

⁵ TSCHIRSCHIBABIN: Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 563 (1905).

⁶ Vgl. S. 325.

⁷ Mh. Chem. 42, 9 (1921); 45, 19, 95 (1924); vgl. auch Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 33, 322 (1927).

In wasserfreiem Medium findet mit Säurechloriden eine der ersten Teilreaktion analoge Spaltung in den normalen Ester, Alkylchlorid und den Alkylester der dem Säurechlorid zugrunde liegenden Carbonsäure statt¹. Als Katalysator dient eine kleine Menge von Zinkchlorid.

2. Acetalisierungsreaktion.

Von großer präparativer Bedeutung ist eine zweite Spaltungsart, nämlich die Fähigkeit, zwei Alkylgruppen unter Rückbildung des normalen Esters auf eine andere Carbonylgruppe zu übertragen. Diese Reaktion wird ebenfalls durch Säuren katalysiert und geht besonders glatt bei Übertragung der Alkylreste auf ein weniger mit negativen Gruppen beladenes Kohlenstoffatom. Sie findet hauptsächlich Anwendung zur Darstellung von Acetalen, wo sie bereits eingehend beschrieben wurde².

Ist keine andere Carbonylgruppe vorhanden, so kann bei erhöhter Temperatur über Aluminiumoxyd als Katalysator auch eine Abspaltung der beiden Alkoxygruppen als Äther unter Bildung des normalen Esters erfolgen³.

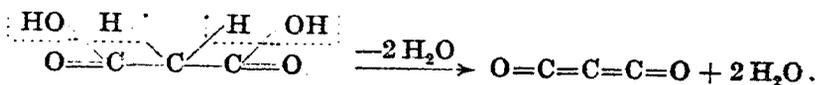
H. Säure-anhydride.

I. Bildung.

1. Durch Wasserabspaltung aus zwei Molekülen Säure.

Ohne Katalysator und bei mäßiger Temperatur tritt eine glatte Anhydridbildung nur bei 1,4- und 1,5-Dicarbonsäuren unter Bildung cyclischer Säureanhydride ein. Am bekanntesten ist die auf diesem Wege erfolgende Darstellung von Phthalsäure-, Glutarsäure- und Maleinsäureanhydrid⁴.

Bereits bei 1,6-Dicarbonsäuren reagiert das zunächst gebildete Anhydrid⁵ leicht weiter unter Bildung eines cyclischen Ketons (BLANCsche Regel), während 1,3-Dicarbonsäuren nur noch bei Substitution der CH₂-Gruppe und auch dann nur auf Umwegen Anhydride bilden⁶. Malonsäure selbst reagiert grundsätzlich anders unter Bildung des noch wasserärmeren monomolekularen Anhydrids, des Kohlensuboxyds⁷:



Im Gegensatz zu den Dicarbonsäuren wandeln sich Monocarbonsäuren selbst in Gegenwart von *Kontaktsubstanzen* erst bei etwa 600—800° in die Anhydride um. Für die technisch wichtige Essigsäure-anhydridsynthese kam es infolgedessen darauf an, Kontaktsubstanzen zu finden, die bei diesen schon recht hohen Temperaturen Nebenreaktionen völlig ausschließen. Als geeignet haben sich erwiesen: Aktivkohle, Alkali- und Erdalkalichloride, Borate, Phosphate und P₂O₅⁸, sowie in neuerer Zeit auch flüchtige Phosphorverbindungen⁹, die bereits in der Gas-

¹ LEVAILLANT: C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 195, 882 (1932). ² Vgl. S. 308.

³ SIGMUND, HERSCHDÖRFER: Mh. Chem. 58, 280 (1931).

⁴ DARCY: Ann. Chimie. (2) 58, 282 (1835). — KRAFFT, NOERDLINGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 816 (1889). — PELOUZE: Liebigs Ann. Chem. 11, 266 (1834). — MABIGNAC: Ebenda 42, 219 (1842). — CABIUS: Ebenda 148, 62 (1868).

⁵ BLANC: C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 144, 1356 (1907).

⁶ EINHORN, v. DIESBACH: Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 1222 (1906). Liebigs Ann. Chem. 359, 159 (1908). — STAUDINGER, OTT: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2213 (1908).

⁷ DIELS: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 82, 3426, (1908).

⁸ Literaturzusammenstellung vgl. ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 4, S. 696. Berlin und Wien 1929 und zahlreiche neuere Patente. — RANKOFF: Chem. Zbl. 1939 I, 4937. — E. P. 312587, 312733, ebenda 1929 II, 1468, 1588—1590; Amer. P. 2192259, ebenda 1942 I, 267.

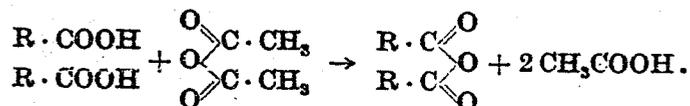
⁹ Can. P. 367598, DRP. 685427, Chem. Zbl. 1937 II, 2434; 1940 I, 1423.

phase wirksam sind. Auch das Gefäßmaterial spielt eine große Rolle für den Ausschluß von Nebenreaktionen. In Frage kommen in erster Linie metallische Gefäße, V2A-Stahl, Kupfer, aber auch Siliciumcarbid und Graphit bzw. Kohle. Unter geeigneten Bedingungen läßt sich die Essigsäure in einem Reaktionsgang zu 50% in ihr Anhydrid verwandeln.

In neuerer Zeit ist es gelungen, durch Auffindung weiterer Katalysatoren die Reaktionstemperatur wesentlich herabzusetzen. So kann man schon bei Zusatz von HCl¹ oder von flüchtigen organischen Basen² zu den Essigsäuredämpfen mit der Temperatur auf 500—600° heruntergehen. Bei Verwendung von *Natriummetaphosphat* als Kondensationsmittel entsteht aus einem Gemisch von Natriumacetat und Eisessig bereits bei 180° Essigsäureanhydrid³ und Pyrophosphat, doch handelt es sich hier um keine reine Katalyse mehr. Schließlich ist es auch möglich, in Gegenwart von HCl, CO und CO-bindenden Salzen, wie CuCl₂, bei —10 bis —20° und 700 at Druck Essigsäure in ihr Anhydrid zu verwandeln⁴. Als reaktionsfähiges Zwischenprodukt entsteht bei dieser ebenfalls nicht rein katalytischen Reaktion wahrscheinlich eine Komplexverbindung des unbeständigen Formylchlorids mit dem Kupferchlorid, die dann in der unter 3 beschriebenen Weise die eigentliche Anhydrierung bewirkt. Für diese Annahme spricht unter anderem die Tatsache, daß häufig auf diesem Wege als Nebenprodukte gemischte Formyl-carbonsäure-anhydride entstehen und unter Umständen auch präparativ dargestellt werden können.

2. Durch Umanhydrierung.

Wie bei der Umesterung und Umacetalisierung kann man auch eine Säure durch Erhitzen mit einem anderen Anhydrid, meistens Essigsäureanhydrid, in ihr Anhydrid umwandeln⁵:



Das sich zunächst einstellende Gleichgewicht wird durch Abdestillieren der niedersiedenden Essigsäure zugunsten des gewünschten Reaktionsproduktes verschoben. Zur Beschleunigung der meistens ohne Katalysator vor sich gehenden Reaktion eignet sich wasserfreies Magnesiumperchlorat⁶ und starke anorganische Säuren⁷.

Gelegentlich wurde auch das Auftreten von gemischten Anhydriden beobachtet⁸, doch haben diese im allgemeinen keine präparative Bedeutung erlangt. Eine Ausnahme bildet lediglich das gemischte Ameisensäure-Essigsäureanhydrid⁹, das bei seinen Umsetzungen ausschließlich den reaktionsfähigeren Formylrest in andere Verbindungen einführt und dadurch das nicht existenzfähige Ameisensäureanhydrid ersetzen kann.

¹ E. P. 314132, Chem. Zbl. 1929 II, 1849.

² E. P. 317907, Chem. Zbl. 1929 II, 2731.

³ F. P. 657604, Chem. Zbl. 1929 II, 1588.

⁴ Amer. P. 2117554, Chem. Zbl. 1938 II, 1128.

⁵ AUTHENRIETH, THOMÄ: Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 423 (1924). — KAUFMANN, LUTERBACHER: Ebenda 42, 3484 (1909). — Praktisches Beispiel: Org. Syntheses Sammelbd., S. 85.

⁶ Amer. P. 2026985, Chem. Zbl. 1936 I, 3013.

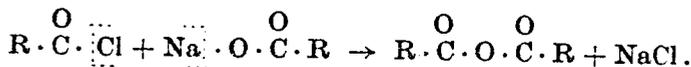
⁷ Amer. P. 2221026, Chem. Zbl. 1941 I, 2321.

⁸ W. AUTHENRIETH: Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 3187 (1887); 84, 168 (1901).

⁹ A. BÉRAL: Ann. chim. physique [7] 20, 411 (1900).

3. Aus Säurechlorid und Säuresalz.

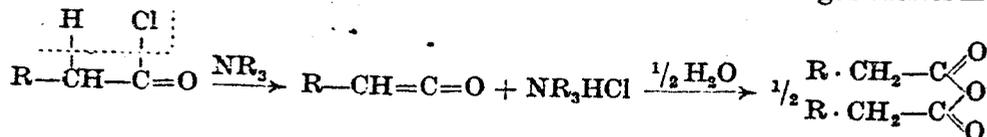
Säurechlorid und Salz setzen sich auf Grund folgender Gleichung zum Anhydrid um:



Praktisch geht man meist so vor, daß man die trockenen Ausgangsstoffe innig vermenngt und trocken destilliert¹. In dieser einfachsten Form eignet sich das Verfahren hauptsächlich zur Darstellung gemischter Anhydride², während es für die Gewinnung einfacher Säureanhydride, namentlich in der Technik, noch wesentlich verbessert werden mußte. Vor allem ist es von technischer Bedeutung, daß man das Säurechlorid nicht erst rein darzustellen braucht, sondern intermediär entstehen lassen kann, indem man auf das trockene Salz Halogenüberträger, wie Phosphoroxychlorid, Phosgen, Silicium-tetrachlorid, Sulfurylchlorid, organische Sulfochloride oder auch lediglich wasserentziehende Mittel, wie SO₃, einwirken läßt³.

Bei der Reaktionsfähigkeit der Säurechloride verläuft diese präparativ wichtigste Reaktion im allgemeinen ohne Katalysator, wenn man nicht die Verwendung des Salzes statt der freien Säure als alkalische Katalyse auffassen will. Nur in wenigen Fällen ist der Zusatz weiterer Katalysatoren oder Kondensationsmittel versucht worden. So kann man z. B. aromatische und auch höher molekulare aliphatische Säurechloride (mindestens 5—6 Kohlenstoffatome), die mit Wasser nur noch langsam reagieren, in Gegenwart von fein verteiltem Kupfer mit wässriger Natriumphosphatlösung in das Anhydrid überführen⁴. Ähnlich läßt sich aus Benzotrichlorid und Wasser oder Benzoesäure bei Verwendung von Zn-, Cu-, Fe- und Al-salzen als Katalysator in glatter Reaktion Benzoesäure-anhydrid darstellen⁵, während ohne Katalysator die Salze der betreffenden Säure dazu erforderlich sind⁶. Schließlich werden in neuerer Zeit bei der Verwendung von Phosgen als Halogenüberträger häufig Metallsalze⁷ oder oberflächenaktive Stoffe, wie Silicagel, Aktivkohle usw.⁸, als Katalysator verwandt.

Nicht mehr als reine Katalyse ist schließlich die Einwirkung tertiärer Basen auf Säurechloride aufzufassen, die zunächst zu einem Additionsprodukt führt, das dann bei der Aufarbeitung mit wenig Wasser das Anhydrid liefert⁹. Die nicht völlig aufgeklärte Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein intermediär gebildetes Keten:



4. Sonstige Reaktionen.

Bei der großen technischen Bedeutung des Essigsäureanhydrids wurden noch einige weitere katalytische Darstellungsverfahren entwickelt, denen allerdings lediglich technische Bedeutung zukommt:

¹ Praktisches Anwendungsbeispiel: GATTERMANN-WIELAND: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl., S. 133. Berlin 1940.

² TASSINARI: Ber. dtsh. chem. Ges. 11, 2031 (1878).

³ Literaturzusammenstellung: ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 4, S. 691—692. Berlin und Wien 1929.

⁴ Amer. P. 2087030, Chem. Zbl. 1937 II, 2261.

⁵ E. P. 280373, Chem. Zbl. 1928 I, 1460.

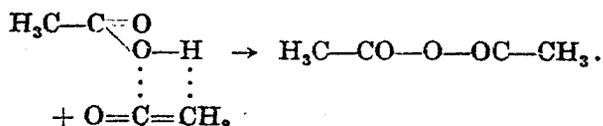
⁶ E. P. 165747, Chem. Zbl. 1922 II, 1217.

⁷ F. P. 699150, Chem. Zbl. 1930 I, 1050.

⁸ E. P. 371946, F. P. 714062, Chem. Zbl. 1932 II, 923, 1235.

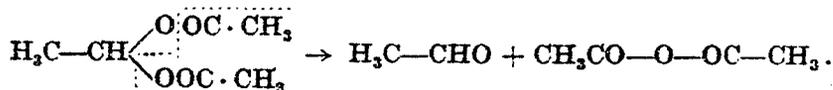
⁹ WEDEKIND: Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2070 (1901). — DRP. 117267.

So ist es z. B. möglich, durch Anlagerung von Säuren an Ketene, die die monomolekularen Säureanhydride darstellen, in einfachster Weise die dimeren Säureanhydride zu synthetisieren:



Bei der Reaktionsfähigkeit der Ketene verläuft die Reaktion ohne Katalysator bereits in der Kälte beim Einleiten des Ketens in die Carbonsäure. Sind außer der Carbonylgruppe noch Oxy- oder Aminogruppen im Molekül enthalten, so reagieren diese infolge ihrer größeren Basizität zuerst und werden vor der eigentlichen Anhydridbildung acetyliert¹. Die technische Anwendbarkeit dieses Verfahrens hängt wesentlich von der leichten Gewinnung des Ketens ab. Diese gelingt durch katalytische Zersetzung von Aceton, Acetaldehyd usw. bei höherer Temperatur sowie durch direkte Synthese aus Kohlenoxyd und Wasserstoff, also immerhin aus einfachen und billigen Substanzen, so daß das Verfahren nicht ganz aussichtslos erscheint².

Weiterhin zersetzt sich Äthylidenacetat beim Erhitzen über den Siedepunkt in Acetaldehyd und Essigsäureanhydrid:



Bei Verwendung geeigneter Katalysatoren, wie P_2O_5 , Aluminiumphosphat³, Zink, Zinkchlorid, freien Mineralsäuren, sauren Salzen usw.⁴, geht die Reaktion schon bei relativ niederen Temperaturen vor sich und verläuft nahezu quantitativ.

II. Spaltung.

1. Hydrolyse.

Die Hydrolyse von Säureanhydriden erfolgt trotz ihrer Reaktionsfähigkeit ohne Katalysator relativ langsam⁵, so daß z. B. Essigsäureanhydrid in kalter wässriger Lösung auch nach Tagen noch nicht völlig zersetzt ist. Dagegen wird die Verseifung in wässriger Lösung schon durch Spuren von Alkali außerordentlich stark beschleunigt⁶, wie es bei der starken Anhäufung saurer Substituenten am Sauerstoffatom auch nicht anders zu erwarten ist. Es ist daher zweckmäßig, zur schnellen Zerstörung von überschüssigem Anhydrid nach Acetylierungsreaktionen, namentlich zum Ausschütteln aus ätherischer oder Chloroformlösung, Soda- oder Natriumbicarbonatlösungen zu verwenden, mit denen sich das Anhydrid sehr schnell umsetzt.

Säuren bewirken in wässriger Lösung nur eine geringfügige Erhöhung der Verseifungsgeschwindigkeit⁷, die auch hier analog der Ätherhydrolyse verläuft. In konzentrierter Form wirken sie dagegen sehr energisch und können, z. B. beim Hinzufügen einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu einem äquimole-

¹ Amer. P. 2236125, Chem. Zbl. 1941 II, 3244; vgl. auch S. 261, 324.

² Literaturzusammenstellung ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 4, S. 695. Berlin und Wien 1929.

³ Ital. P. 336750, 336908, Chem. Zbl. 1937 I, 5046.

⁴ Literaturzusammenstellung ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie Bd. 4, S. 694. Berlin und Wien 1929.

⁵ HOLDE, GENTNER: Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1424 (1925). — Vgl. auch SCABO: Z. physik. Chem. 122, 405 (1926).

⁶ SKRABAL: Mh. Chem. 43, 493 (1923).

⁷ OLIVIER, BERGER: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 46, 609 (1927). — SKRABAL: a. a. O.

kularen Gemisch von Essigsäureanhydrid und Wasser, zu einer fast explosionsartigen Umsetzung führen.

Auf dieser leichten Hydrolysierbarkeit in stark saurer Lösung beruht auch die verschiedentliche Verwendung von Essigsäureanhydrid als wasserbindendes Lösungsmittel, z. B. bei der Nitrierung¹.

2. Alkoholyse, Ammonolyse usw.

Die Alkoholyse erfolgt ohne Katalysator noch langsamer als die Hydrolyse² und ist daher praktisch ohne jede Bedeutung. Sie wird durch eine Reihe von Katalysatoren beschleunigt und stellt dann die bereits oben behandelte³ Acylierung von Alkoholen dar.

Ähnlich findet die Ammonolyse ausschließlich Anwendung für die Darstellung von Säureamiden⁴. Sie erfolgt infolge der größeren Basizität der Amine im allgemeinen ohne Katalysator, kann jedoch bei den schwächer basischen aromatischen Aminen wirksam durch Schwefelsäure⁵ beschleunigt werden.

¹ Vgl. Abschnitt Substitution, S. 272.

² CAUDRI: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 49, 1 (1930).

³ Vgl. S. 319ff.

⁴ Vgl. Abschnitt Substitution, S. 261.

⁵ MANICKE, GRIGEL: Arch. Pharmaz. 264, 322 (1926).