

Über aromatische Glycerinäther und deren Ketale

Von

K. Kratzl, E. Klein und W. Grosch*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. Oktober 1961)

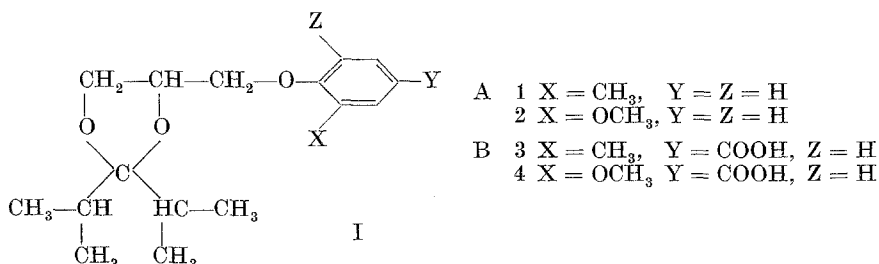
Es wurden Derivate des 1,3-Dioxolans synthetisiert, von welchen man annehmen konnte, daß sie als Tranquilizer wirken könnten. Eine Gruppe (Gruppe A) erfaßte die Kresol- und Guajacoläther (I A, 1 und 2), gewonnen durch Alkylierung von o-Kresol bzw. Guajacol mit dem Tosylester (V) des 2,2-Diisopropyl-4-hydroxy-methyl-1,3-dioxolans, und auch durch Ketalisierung des α -Glycerinäthers des o-Kresols bzw. Guajacols mit Diisopropylketon. Um eine bessere Wasserlöslichkeit zu erreichen, wurden die entsprechenden Säurederivate (Gruppe I B, 3 und 4) hergestellt. Diese werden durch Umsetzung der Äthylester der Äthersäuren mit Diisopropylketon und Verseifung, aber auch durch Umsatz der entsprechenden Tosylester der Dioxolane mit dem Ester der Vanillinsäure etc. dargestellt. Nach Verseifung erhält man die wasserlöslichen Natriumsalze der Säuren. Das 2,2-Diisopropyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolan und das entsprechende Jodderivat erwiesen sich als extrem reaktionsträge.

Unter dem Begriff Tranquilizer werden sehr verschiedene Stoffe zusammengefaßt. Sie können Angst- und Spannungszustände beseitigen, ohne narkotische Nebenwirkungen zu verursachen. Eine Gruppe leitet sich von den Dioxolanen, eine andere von Verbindungen des Typs der Glycerinphenoläther ab, die zunächst als Muskelrelaxantien Verwendung fanden. Der physische Effekt wird bei diesen durch eine Erschlaffung der Skelettmuskulatur eingeleitet. Es lag nahe zu versuchen, durch die Darstellung von kombinierten 1,3-Dioxolanphenoläthern (I) eine größere Wirksamkeit zu erreichen. Sie stehen damit dem Promoxolan einerseits und dem Reorganin bzw. dem Myanesin und Myokain andererseits nahe.

Da Gruppe A schwer wasserlöslich war, wurden auch die Säuren (Gruppe B) hergestellt, deren Natriumsalze sich als leicht löslich erwiesen.

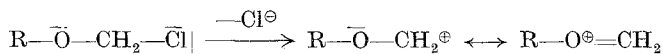
* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 70. Geburtstag gewidmet.

Der an sich einfache Weg über das 3-Chlor-1,2-propandiold, Acetalisierung mit Di-isopropylketon und Austausch des Halogens durch Phe-



nole erwies sich aber als nicht gangbar, da sich das Chloratom — und auch das Jodatome bei der entsprechenden Jodverbindung — als sehr reaktions-träge erwies. Dies war schon bei ähnlichen Verbindungen, namentlich bei β -Halogenäthern^{1, 2}, beobachtet worden.

Im Gegensatz zu den sehr aktiven α -Halogenäthern können jene nur schwer durch Abspaltung des Halogenidions das für die Reaktion notwendige Carbeniumion bilden, das im Falle der α -Halogenäther durch Ausbildung eines Oxoniumions resonanzstabilisiert wird³.



Als β -Substituent aber setzt eine Alkoxygruppe die Neigung zur Bildung des Carbeniumions herab, da sich hier nur der elektronenziehende induktive Effekt auswirken kann, nicht jedoch der elektronenliefernde Resonanzeffekt. Die Stabilisierung des aus den Halogenmethyl-dioxolanen entstehenden Carbeniumions durch Ausbildung von mesomeren Grenzformen ist daher erschwert und damit auch die Abspaltung des Chlors als Anion. In analoger Weise erwiesen sich β -Chlortetrahydrofurane, α -halogenierte Acetale [R—CHX—CH(OR')₂] und das 2-(α -Halogenalkyl)-1,3-dioxolan⁴ als reaktionsträge Typen.

Hingegen führte der Umsatz des Tosylesters mit dem Phenol zum Erfolg. Das Tosylat (V a) wurde durch Reaktion des 2,2-Di-isopropyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolans (dargestellt aus Glycerin und Di-isopropylketon) mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhalten. Ein anderer Weg war der Umsatz von Guajacol- oder o-Kresolglycerinäther mit Di-isopropylketon.

Da Jodverbindungen im allgemeinen wesentlich reaktionsfähiger sind als die analogen Chlorverbindungen, wurde für die Darstellung der Gruppe B (Säuren) die entsprechende Jodverbindung durch Umsatz des Tosylesters mit NaJ hergestellt. Ferner versuchten wir, das durch Aufspaltung des Glycids mit HJ erhaltene 3-Jod-1,2-propandiold mit Diisopropylketon

¹ Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Auflage, Bd. 4/5, S. 700.

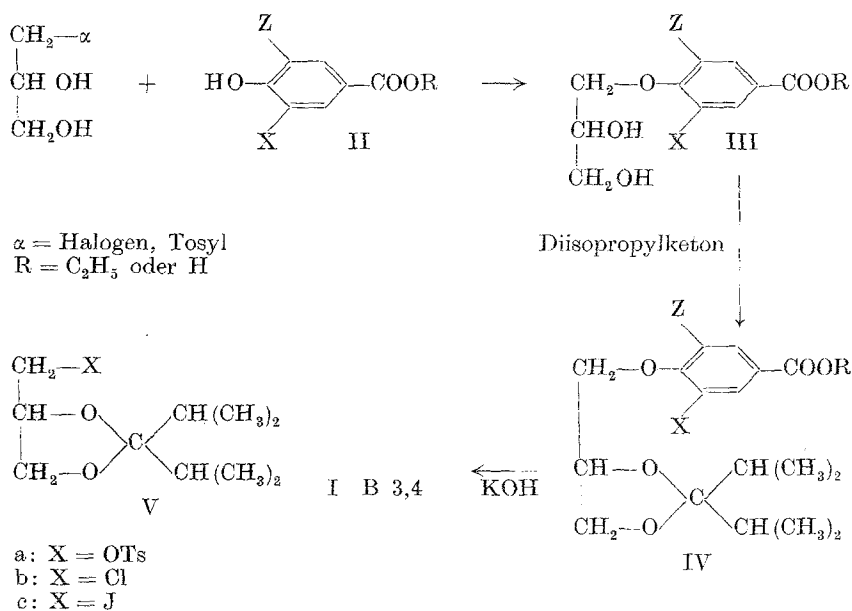
² A. Streitwieser jr., Chem. Rev. 56, 685 (1956).

³ L. Summers, Chem. Rev. 55, 301 (1955).

⁴ C. D. Hurd und M. L. McAuley, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1650 (1948).

zu katalysieren. Obwohl die Jodverbindung (V c) reaktionsfähiger ist [sie gibt mit alkohol. AgNO_3 -Lösung zum Unterschied von der Chlorverbindung (V b) in der Wärme einen Niederschlag], konnte mit den Phenolaten kein Umsatz erzwingen werden.

Um die Säurederivate zu erhalten, erwies sich der Umweg über die Ester als zweckmäßig, da sowohl eine direkte Katalysierung der Glycerinäther der Phenolcarbonsäuren als auch der Umsatz der Halogenverbindungen der Ketale mit den Phenolaten keinen Erfolg hatte.



Die Verbindung III konnte in guter Ausbeute durch Umsatz des p-Toluolsulfosäureesters mit dem entsprechenden Ester II ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) der p-Hydroxybenzoesäuren erhalten werden.

Experimenteller Teil

Darstellung der Glycerinäther

Vanillinsäureester nach Pearl⁵; Syringasäureester nach Horning⁶.

3-Methyl-4-hydroxybenzoesäureester

Für diese Verbindung liegt eine einstufige Synthese aus o-Kresol und Tetrachlorkohlenstoff vor⁷. Bei dieser Reaktion entsteht aber auch, nach

⁵ Organic Syntheses **30**, 103 (1950).

⁶ E. C. Horning und J. A. Parker, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2107 (1952).

⁷ J. Zeltner und M. Landau, Friedlaenders Fortschr. Teerfarbenfabrik. **11**, 209 (1915).

eigenen Erfahrungen, als Nebenprodukt ein roter Farbstoff, der sich auf einfache Weise vom Hauptprodukt nicht trennen läßt. Zur Herstellung eines reinen Produktes wurde daher eine andere Methode gewählt:

Der aus o-Kresol und Benzoylchlorid hergestellte Benzoessäureester des o-Kresols wurde mit AlCl_3 in 3-Methyl-4-hydroxy-benzophenon umgelagert und dieses durch eine Alkalischmelze in die 3-Methyl-4-hydroxybenzoessäure gespalten⁸. Diese kristallisiert in farblosen Nadeln, die $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser enthalten.

Vanillinsäure- α -glycerinäther oder *3-(2-Methoxy-4-carboxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = OCH_3 , Z = H, R = H)

16,8 g Vanillinsäure (0,1 Mol) werden in 0,2 Mol 20proz. NaOH gelöst, 11 g 3-Chlor-1,2-propandiol (0,1 Mol) hinzugefügt und 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit starker HCl angesäuert und mit Äther zweimal extrahiert. Im Äther befindet sich die nicht umgesetzte Vanillinsäure. Aus der wäßrigen Phase kristallisiert der Glycerinäther aus. Schmp. 168—169° C (aus Wasser); Ausb.: 55% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (242,22). Ber. C 54,54, H 5,83. Gef. C 54,66, 54,75, H 5,89, 6,03.

Syringasäure- α -glycerinäther oder *3-(2',6'-Dimethoxy-4'-carboxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = Z = OCH_3 , R = H)

19,8 g Syringasäure (0,1 Mol), 8 g NaOH (0,2 Mol) in 32 ml Wasser und 11 g 3-Chlor-1,2-propandiol (0,1 Mol) werden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit starker HCl scheidet sich ein dunkelrotes Öl ab, das mit Äther extrahiert wird und nach dem Abdampfen des Äthers kristallisiert. Der feinkristalline Niederschlag wird aus wenig Wasser oder Essigester umkristallisiert. Schmp. 132—134° C; Ausb. 69% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (272,25). Ber. C 52,94, H 5,92. Gef. C 52,75, 52,80, H 5,88, 5,83.

3-Methyl-4-hydroxy-benzoessäure- α -glycerinäther oder *3-(2'-Methyl-4'-carboxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = CH_3 , Z = H, R = H)

16,1 g 3-Methyl-4-hydroxybenzoessäure $\cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (0,1 Mol) werden wie oben behandelt. Das gewonnene Öl kristallisiert nach einiger Zeit zu meist rosa gefärbtem rohem Glycerinäther. Aus dem mit Na_2SO_4 getrockneten Ätherextrakt fällt manchmal über Nacht ziemlich reiner, farbloser Glycerinäther aus, der nach einiger Zeit zusammen mit dem Natriumsulfat abgesaugt und ebenso wie der rohe Glycerinäther aus Wasser vorsichtig (langsam abkühlen) umkristallisiert wird. Farblose Kristalle, Schmp. 158—159° C. Ausb. bei 55% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (226,22). Ber. C 58,40, H 6,24. Gef. C 58,74, 58,67, H 6,35, 6,39.

Vanillinsäure-glycerinäther-äthylester oder *3-(2'-Methoxy-4'-carboxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = OCH_3 , Z = H, R = C_2H_5)

12,1 g Vanillinsäure-glycerinäther, 100 ml absol. Äthanol und 2 ml konz. Schwefelsäure werden über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rück-

⁸ E. H. Cox, J. Amer. Chem. Soc. **49**, 1029 (1927).

fluß gekocht. Die klare, schwach gelbliche Lösung wird dann durch Abdestillieren des überschüssigen Alkohols eingengt und der Rückstand in Bicarbonatlösung gegossen. Die entstehende schwach gelbliche homogene Lösung wird wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende zähe, gelbliche Öl erstarrt nach einiger Zeit zu farblosen Kristallen, die meist für die weitere Verwendung schon rein genug sind. Ausb.: 80% d. Th.

Farblose, geruchlose Nadeln (aus Benzol) vom Schmp. 94—96° C.
 $C_{13}H_{18}O_6$ (270,27). Ber. C 57,77, H 6,71. Gef. C 57,77, 57,87, H 6,69, 6,76.

Syringasäure- α -glycerinäther-äthylester oder *3-(2',6'-Dimethoxy-4'-carbäthoxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = Z = OCH₃, R = C₂H₅)

15,4 g Syringasäure- α -glycerinäther werden wie oben über Nacht unter Rückfluß gekocht. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt am besten durch Hochvakuumdestillation in einem Kugelrohr (10⁻³ mm, 220° C). Das erhaltene Öl erstarrt langsam zu einer vollkommen farblosen Kristallmasse, die beim Erwärmen bei etwa 34° C schmilzt. Ausb.: 75% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_7$ (300,30). Ber. C 56,04, H 6,67. Gef. C 56,01, 55,83, H 6,82, 6,62.

3-Methyl-4-hydroxy-benzoesäure- α -glycerinäther-äthylester oder *3-(2'-Methyl-4'-carbäthoxyphenoxy)-propan-1,2-diol* (III) (X = CH₃, Z = H, R = C₂H₅)

10 g 3-Methyl-4-hydroxy-benzoesäure-glycerinäther werden mit 80 ml absol. Äthanol und 2 ml konz. Schwefelsäure wie oben behandelt. Ausb.: über 80% d. Th. Farblose, geruchlose Nadeln (aus Benzol) vom Schmp. 91—92° C.

$C_{13}H_{18}O_5$ (254,27). Ber. C 61,40, H 7,13. Gef. C 61,37, 61,50, H 7,09, 7,20.

Darstellung der 1,3-Dioxolane

o-Kresol- α -glycerinäther oder *3-(o-Methylphenoxy)-propan-1,2-diol*

Guajacol- α -glycerinäther oder *3-(o-Methoxyphenoxy)-propan-1,2-diol* nach Yale⁹
2,2-Di-isopropyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolan (Vb)

55 g 3-Chlor-1,2-propandiol (0,5 Mol), 57 g Di-isopropylketon (0,5 Mol), 0,7 g p-Toluolsulfosäure und 120 ml absol. Benzol werden zusammen auf dem Wasserbad unter Benützung eines Wasserabscheiders 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; es scheiden sich 7,5 ml Wasser ab. Nach dem Abkühlen wird mit Sodalösung und Wasser gewaschen und das Benzol verdampft. Der Rückstand wird destilliert. Die Hauptmenge geht bei 12 mm Druck bei 92—94° C als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 59 g (64% d. Th.).

$C_{10}H_{19}O_2Cl$ (206,71). Ber. Cl 17,15. Gef. Cl 16,96, 16,93.

2,2-Di-isopropyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan nach Boekelheide¹⁰

22,8 g Di-isopropylketon (0,2 Mol), 23 g Glycerin (0,25 Mol), 0,5 g p-Toluolsulfosäure und 100 ml Benzol werden wie oben erhitzt und aufgearbeitet.

⁹ H. L. Yale, E. J. Pribyl, W. Braker, F. H. Bergeim und W. A. Lott, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3710 (1950).

¹⁰ V. Boekelheide, L. Libermann, J. Figueras, C. Krespan, F. C. Pennington und D. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3303 (1949).

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp.₉ 115° C. Ausb. wechselnd zwischen 50 und 60% d. Th.

Tosylester des 2,2-Di-isopropyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolans (Va)

20 g p-Toluolsulfosäurechlorid (0,11 Mol) werden in 40 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 18,8 g (0,1 Mol) des Dioxolans hinzugegeben, worauf nach kurzer Zeit die Abscheidung von Kristallen beginnt. Man läßt dann den Ansatz mindestens 24 Stdn. bei Zimmertemp. unter Feuchtigkeitsschluß stehen und gießt den gebildeten Kristallbrei in 250 ml Wasser. Der sich ölig abscheidende Ester wird 2mal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung 2mal mit Sodalösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Syrup wird in 80 ml Äther gelöst, mit 200 ml Petroläther versetzt und in einer Trockeneis-Aceton-Mischung gekühlt. Nach Anreiben bildet sich ein farbloser Kristallbrei, der nach 1 Stde. schnell abgesaugt und im Vak. vom Lösungsmittel und von Pyridinspuren durch Stehen über Silikagel bzw. H₂SO₄ befreit wird. Farblose Kristalle von eigenartigem Geruch, die nach Wiederholung der beschriebenen Reinigung bei 41—43° C schmelzen. Ausb. durchschnittlich bei 60% d. Th.

C₁₇H₂₆O₅S (342,44). Ber. C 59,62, H 7,65. Gef. C 59,57, 59,87, H 7,70, 7,75.

*2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methylphenoxy)-methyl-1,3-dioxolan (I A, 1.)**

Methode a):

Zur Lösung von 0,335 g Na in 15 ml absol. Äthanol werden 1,58 g o-Kresol und 5 g Tosylester Va hinzugefügt, die Lösung in ein Bombenrohr gefüllt und 2 Stdn. auf 120° C erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und getrocknet. Farbloses Öl vom Sdp.₁₀ 178—180° C. Ausb. 66% d. Th.

C₁₇H₂₆O₃ (278,38). Ber. C 73,34, H 9,42. Gef. C 73,32, 73,25, H 9,45, 9,41.

Methode b):

18,2 g Kresol-glycerinäther (0,1 Mol), 11,4 g Di-isopropylketon (0,1 Mol), 0,2 g p-Toluolsulfosäure und 300 ml Toluol werden unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (etwa 20 Stdn.). Nach dem Erkalten wird mit NaOH und Wasser gewaschen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Ausb. 78% d. Th.

*2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methoxyphenoxy)-methyl-1,3-dioxolan (I A, 2.)**

Methode a):

0,335 g Na in 15 ml Äthanol, 1,8 g Guajacol und 5 g Tosylester Va werden wie oben behandelt und aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand umkristallisiert oder besser im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110° C bei 0,1 mm. Weiße Nadeln vom Schmp. 40—43° C, Ausb. 58% d. Th.

Methode b) ergab dieselbe Verbindung, Ausb. 69% d. Th.

C₁₇H₂₆O₄(294,38). Ber. C 69,35, H 8,91. Gef. C 69,25, 69,24, H 8,97, 8,82.

* siehe Formelbild I.

Die *Löslichkeiten* der dargestellten Dioxolane in Wasser, 1,2-Propylenglykol und Ölsäureäthylester bei 20° C wurden bestimmt (Angaben in g Substanz pro 100 g Lösungsmittel):

Substanz	Wasser	Löslich in Propylenglykol	Ölsäureester
I A 1.	spurenweise	1,8	unbeschränkt mischbar
I A 2.	„	0,2	über 30 %

2.2-Di-isopropyl-4-jodmethyl-1,3-dioxolan (V c)

Die Umsetzung der Chlorverbindung V b mit NaJ in Aceton gelang trotz sehr langer Reaktionsdauer nicht.

Methode a):

20 g Tosylester V a (0,06 Mol) wurden mit 28 g NaJ (0,19 Mol), das vorher mehrere Stunden bei 120° C getrocknet worden war, in 130 ml trockenem Aceton 24 Stdn. unter Lichtausschluß am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Natriumtoluolsulfonat abgesaugt, mit trockenem Aceton nachgewaschen und die Acetonlösung im Vak. zur Trockene eingedampft. Der rotbraune Rückstand wurde wiederholt mit Äther extrahiert und die Ätherlösung durch Schütteln mit verd. Na₂S₂O₃-Lösung entfärbt. Bei der Vakuumdestillation wurde nach einem braunen, mit Joddämpfen gemischten Verlauf die fast farblose Hauptfraktion zwischen 119 und 122° C/10 mm aufgefangen und bei 119—120° C/10 mm redestilliert. Ausb. 60% d. Th. Farblose Flüssigkeit von charakteristischem Geruch.

Da sich die Substanz bald nach der Herstellung zu verfärben beginnt, wurde ein verfärbtes Produkt analysiert.

C₁₀H₁₉O₂J (298,17). Ber. J 42,57. Gef. J 43,12, 43,33.

Methode b) Durch Ketalisierung von 3-Jod-1,2-propandiol

1. Glycerin- α -jodhydrin (3-Jod-1,2-propandiol)

Die Umsetzung von Glycerin- α -chlorhydrin mit trockenem NaJ ist nicht zu empfehlen. Als gut geeignet erwies sich die Darstellung aus Glycid.

Glycid (2,3-Epoxy-1-propanol) nach *Rider* und *Hill*¹¹, 3-Jod-1,2-propandiol aus Glycid nach *Verkade*¹².

2. Ketalisierung von 3-Jod-1,2-propandiol

10,1 g Jodhydrin (0,05 Mol), 8,0 g Di-isopropylketon (0,07 Mol) und 0,1 g p-Toluolsulfosäure wurden mit 50 ml Benzol unter Lichtausschluß auf dem Wasserbad unter Verwendung eines Wasserabscheiders 24 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die entstandene dunkelbraune Lösung wurde mit Sodalösung, Thiosulfatlösung (keine Entfärbung) und Wasser ausgeschüttelt. Die getrocknete Benzollösung wurde im Vak. konzentriert und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.₁₀ nach Redestillation 118—120° C, Ausb. 70% d. Th.

2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methoxy-4'-carboxy-phenoxy-methyl)-1,3-dioxolan (I B 4.)

1. Durch Ketalisierung des Vanillinsäureglycerinäther-äthylesters (III) (X = OCH₃, Z = H, R = C₂H₅)

a) 2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methoxy-4'-carbäthoxy-phenoxy)-methyl-1,3-dioxolan.

¹¹ T. H. Rider, A. J. Hill, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 1521 (1930).

¹² L. W. Hessel, O. E. van Lohuizen und P. E. Verkade, Rec. Trav. Chim. Pays-bas **73**, 842 (1954).

8,1 g Vanillinsäureglycerinäther-äthylester (0,03 g Mol), 5,6 g Diisopropylketon (0,05 Mol), 0,05 g p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Benzol wurden unter Verwendung eines Wasserabscheiders 21 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit hatten sich 0,5 ml Wasser abgeschieden. Die gelbliche Lösung wurde einmal mit Sodalösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Destillation bei 10^{-3} Torr und 130°C Luftbadtemp. ergab ein sehr zähes, schwach gelbliches Öl. Ausb. 73% d. Th.

b) Verseifung zu (I B, 4.): 3,7 g Ketaester (0,01 Mol) wurden in 9 ml Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 0,85 g KOH (0,015 Mol) in 2 ml Wasser versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand nach dem Verdünnen mit Wasser mit sehr verdünnter Essigsäure vorsichtig auf pH = 6 gebracht. Die entstehende trübe Lösung wurde nach einigem Stehen klar; hierauf wurde das abgeschiedene kristalline Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 85% d. Th. Aus wenig Äthanol mehrmals umkristallisiert, farblose Nadeln, Schmp. $113\text{--}114^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (338,39). Ber. C 63,89, H 7,75. Gef. C 63,77, 63,77, H 7,94, 7,79.

Die bei 20°C gesättigte Lösung der Säure (I B, 4.) in Wasser enthält weniger als 0,1% Substanz, die Lösung ihres Natriumsalzes mehr als 30%.

2. *Durch Alkylierung des Vanillinsäure-äthylesters* mit dem Tosylat V a zur Verbindung (IV) ($\text{X} = \text{OCH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$).

0,77 g Na (0,034 Mol) wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, 6,55 g Vanillinsäureester (0,034 Mol), dargestellt nach Pearl¹³, hinzugefügt und sodann 11,4 g Tosylester V a (0,034 Mol) zugegeben. Die Lösung wurde in einem Autoklaven $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 120°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das abgeschiedene Natrium-toluolsulfonat abgesaugt, mit absol. Äthanol nachgewaschen und die alkohol. Lösung im Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Bei 10^{-3} Torr ging nach einem geringen Vorlauf der Hauptanteil bei 130°C Luftbadtemp. als farbloses Öl über. Ausb. 10,1 g an rohem (IV) ($\text{X} = \text{OCH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

Verseifung zu (I B, 4.): Das erhaltene Öl wurde in 30 ml Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 1,3 g NaOH in 3 ml H_2O versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vak. entfernt und wie unter 1 b) weiter aufgearbeitet. Es wurden schließlich 1,95 g an reiner Substanz mit dem Schmp. $113\text{--}114^\circ\text{C}$ gewonnen.

Ein Mischschmelzpunkt mit der nach der Methode 1.) erhaltenen Substanz zeigte keine Depression.

2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methyl-4'-carboxy-phenoxy-methyl)-1,3-dioxolan (I B, 3.)

1. *Durch Katalisierung des 3-Methyl-4-hydroxy-benzoessäureglycerinäther-äthylesters* (III) ($\text{X} = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$)

a) 2,2-Di-isopropyl-4-(2'-methyl-4'-carbäthoxy-phenoxy)-methyl-1,3-dioxolan

8 g 3-Methyl-4-hydroxybenzoessäure-glycerinäther-äthylester (0,032 Mol), 5 g Diisopropylketon (0,044 Mol), 0,05 g p-Toluolsulfonsäure und 120 ml Benzol wurden 22 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Die Destillation im

¹³ I. A. Pearl und J. F. McCoy, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 3071 (1947).

Kugelrohr bei 10^{-3} mm Druck und $140\text{--}145^\circ\text{C}$ Luftbadtemp. ergab 9 g (= 81% d. Th.) eines schwach gelblichen Öles, das ohne Analyse weiterverarbeitet wurde.

b) Verseifung zu I B, 3: 7,7 g Ester (0,022 Mol) wurden mit einer Lösung von 1,5 g KOH (0,027 Mol) in 10 ml Methanol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und dann das Methanol im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, sodann mit sehr verd. Essigsäure vorsichtig auf pH 6 gebracht. Die zuerst ölige Abscheidung erstarrte nach kurzer Zeit zu farblosen Kristallen, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Ausb. an Rohprodukt 91% d. Th., nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. $142\text{--}144^\circ\text{C}$, Ausb. 55% d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (322,39). Ber. C 67,06, H 8,13. Gef. C 66,87, 66,81, H 8,18, 8,34.

2. *Durch Alkylierung des 3-Methyl-4-hydroxy-benzoesäure-äthylesters mit Va.*

Zur Lösung von 0,96 g Na (0,042 Mol) in 60 ml absol. Äthanol wurden 7,5 g 3-Methyl-4-hydroxybenzoesäure-äthylester (0,042 Mol), dargestellt nach *Auwers*¹⁴, und anschließend 14,2 g Tosylester (Va, 0,042 Mol) zugegeben. Die vom Toluolsulfonat befreite Lösung wurde im Vak. eingeeengt, der Rückstand in Wasser gegossen, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die gelbe wäßrige Lösung noch einmal mit Äther extrahiert und die vereinigten, fast farblosen Ätherauszüge mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Kugelrohr bei 10^{-3} Torr zwischen $120\text{--}135^\circ\text{C}$ Luftbadtemperatur als schwach gelbes Öl destilliert, aus dem sich schon während der Destillation Kristalle auszuscheiden begannen und das deutlich nach dem eingesetzten Tosylester roch und, wie auch die weitere Aufarbeitung zeigte, zu einem beträchtlichen Teil aus Ausgangsmaterial bestand.

Die erhaltenen 11 g Substanzgemisch wurden wie unter 1 b) mit methanol. KOH verseift und der gebildete Kristallbrei, der zum Teil aus Natriumtoluolsulfonat bestand, wie üblich aufgearbeitet. Es konnten schließlich nach wiederholtem Umkristallisieren des rohen Produktes 2 g einer farblosen, kristallisierten Substanz vom Schmp. $142\text{--}144^\circ\text{C}$ erhalten werden, deren Mischschmelzpunkt mit der nach Methode 1. erhaltenen Substanz keine Depression zeigte.

Das bisher erzielte Ergebnis zeigte also, daß die Darstellung des gewünschten Ketals auch auf dem eben beschriebenen Wege möglich ist, daß aber zur Erzielung einer befriedigenden Ausbeute energiereichere Reaktionsbedingungen (Autoklav) als die in dieser Arbeit verwendeten angewendet werden müssen.

Nähere experimentelle Angaben siehe Dissertation *W. Grosch*, Universität Wien, 1960.

Den Österreichischen Stickstoffwerken danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁴ *K. Auwers*, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3174 (1906).