

Über Acylwanderung und Acylabspaltung an den beiden isomeren Monocarbaminsäureestern des 3-Guajacylglycerin-äthers und ihren O-Acetylverbindungen

Von

O. Schmid und D. Voak

Aus den pharmaz.-chem. Laboratorien der Österreichischen Stickstoffwerke Aktiengesellschaft, Linz

(Eingegangen am 9. Oktober 1962)

In vergleichenden präparativen Versuchen wurde die Acylwanderung an den beiden isomeren Monocarbamaten des α -Guajacylglycerinäthers (I, II) sowie die Acylabspaltung an ihren O-Acetylverbindungen (III, IV) untersucht. Es zeigte sich, daß der Carbaminsäurerest sowohl an der primären als auch an der sekundären OH-Gruppe so fest gebunden ist, daß es unter sauren Umesterungsbedingungen präparativ leicht gelingt, die jeweils am benachbarten C-Atom vorhandene O-Acetylgruppe abzuspalten, ohne daß der Carbaminsäurerest wandert oder abgespalten wird. Eine intramolekulare Wanderung des Carbaminsäurerestes wurde in keinem Falle unter sauren, wohl aber schon unter verhältnismäßig milden alkalischen Versuchsbedingungen festgestellt.

Die Herstellung der für diese Untersuchung notwendigen, strukturell gesicherten Verbindungen erfolgte auf eindeutigen Synthesewegen. IR-Untersuchungen (KBr-Preßlinge) an den beiden isomeren Monocarbamaten des α -Guajacylglycerinäthers I u. II sprechen dafür, daß die Verbindungen offenkettig vorliegen.

Einleitung und Problemstellung

Die intramolekulare Wanderung von Acylresten an monoacylierten 1,2-Dihydroxyverbindungen wurde seit den ersten grundlegenden Arbeiten von E. Fischer¹ eingehend erforscht. Insbesondere sind zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Glycerinestern durchgeführt worden, wobei wiederholt festgestellt wurde, daß eine Wanderung des Acylrestes unter dem katalytischen Einfluß von H- und OH-Ionen auffallend rasch und schon unter sehr milden Bedingungen vom sekundären OH (2-Stel-

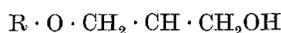
¹ E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1621 (1920).

lung) zum primären OH (1-Stellung) des Glycerins stattfindet. Daß es sich bei einer solchen Acylwanderung um räumlich begünstigte intramolekulare Reaktionsverhältnisse handelt (etwa ähnlich der Bildung eines γ -Lactons aus einer γ -Hydroxysäure, die viel leichter eintritt als eine normale Veresterung), die mit der Annahme einer Cycloform zu erklären sind, hat bereits *E. Fischer* bei seinen ersten diesbezüglichen experimentellen Beobachtungen erkannt, ebenso, daß ein Gleichgewicht beider möglicher Formen (1-Acylverbindung und 2-Acylverbindung) mit der Cycloform als Übergangsform anzunehmen ist. Da im Gleichgewicht die 1-Acylverbindung gegenüber der 2-Acylverbindung meist weit überwiegt (ca. 90%: *J. B. Martin*² und *O. E. van Lohuizen*³), ist es wohl lediglich aus experimentellen Gründen schwieriger, bei Glycerinderivaten präparativ aus einer reinen 1-Acylverbindung eine reine 2-Acylverbindung herzustellen, wohingegen der umgekehrte Fall experimentell sehr leicht und oft realisiert werden konnte.

Für die von uns durchgeführten Untersuchungen über Acylwanderung wurden als Ausgangssubstanzen die beiden isomeren, gut kristallisierten Monocarbamate I und II des 1,2-Dihydroxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan (α -Guajacylglycerinäther) gewählt.

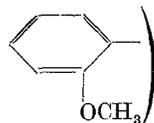


I



II

(R bedeutet hier sowie bei allen folgenden Formeln:



Es war nämlich anzunehmen, daß sich Carbaminsäureester wegen festerer chemischer Bindung des Carbaminoylrestes anders verhalten als in dieser Hinsicht schon oft untersuchte Monoester üblicher aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren von 1,2-Dihydroxyverbindungen. Diese Annahme wurde insbesondere bezüglich nicht erfolgreicher intramolekularer Wanderung des Carbaminoylrestes unter sauren Versuchsbedingungen bestätigt, wie später noch näher ausgeführt wird.

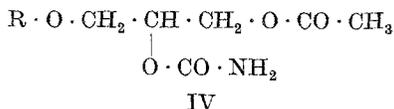
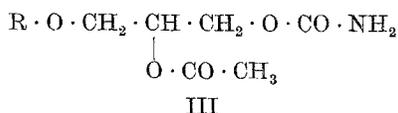
Inzwischen ist eine sehr interessante und auch experimentell gut belegte Veröffentlichung von *M. M. Baizer*, *J. R. Clark* und *J. Swidinsky*⁴

² *J. B. Martin*, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5483 (1953).

³ *O. E. van Lohuizen* und *P. E. Verkade*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **79**, 133 (1960).

⁴ *M. M. Baizer*, *J. R. Clark* und *J. Swidinsky*, *J. Org. Chem.* **22**, 1595 (1957).

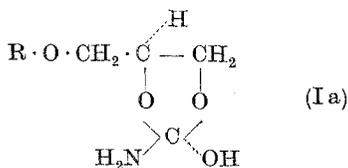
über „Monocarbamates of 1,2-Dihydroxy-3-aryl-oxypropanes“, also über dieselben Verbindungen erschienen, die einen Teil unserer synthetischen Arbeiten und auch unserer Untersuchungen über Acylwanderung an diesen Körpern vorwegnahm, andererseits uns aber als willkommene Ausgangsbasis für weitere Untersuchungen diene. Insbesondere haben wir unsere Untersuchungen über Acylabspaltung und Acylwanderung auch auf die bisher nicht beschriebenen, gut kristallisierten O-Acetylverbindungen des 2-Hydroxy-1-carbaminoyloxy-3-guajacyloxypropanes (III) und des 1-Hydroxy-2-carbaminoyloxy-3-guajacyloxypropanes (IV) ausdehnen können.



Festlegung von I und II als Oxoformen durch IR-Untersuchungen; Polymorphie von II

Die Verbindungen I, II, III und IV wurden mit den oben angegebenen Formelbildern offenkettig formuliert (Oxoform), obwohl grundsätzlich auch die cyclische Formulierung (Cycloform) zutreffend sein könnte. In der Literatur bekanntgewordene Bemühungen, Verbindungen, für die eine cyclische Formulierung anzunehmen ist (in 2-Stellung hydroxylierte 1,3-Dioxolanderivate), in definierter Form herzustellen, sind allerdings nur in besonders gelagerten Ausnahmefällen, nämlich bei Vorhandensein negativer Substituenten, erfolgreich gewesen (*Elderfield*⁵).

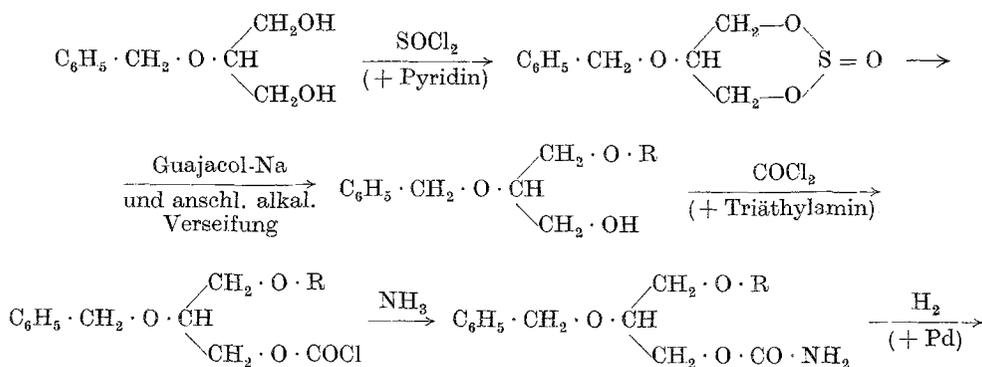
Das Vorliegen der Cycloform schien deshalb in unserem Falle wenig wahrscheinlich. Formelmäßig wäre grundsätzlich allerdings für die beiden Monocarbamate auch die noch zu treffende Zuordnung als cis- und trans-Form I a und II a denkbar.



(Aminogruppe in cis-Stellung zum aromatischen Kern)

⁵ *Elderfield*, Heterocyclic compounds 5, 13 (1957); Elsevier.

Reaktionsfolge A

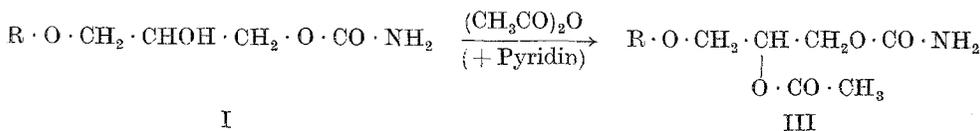


I

b) *Synthese des 2-Acetoxy-1-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan*
(III)

Für die Synthese von III wurde der nachfolgende Weg B, von I ausgehend, gewählt:

Reaktionsfolge B



Daß es sich bei der nach B hergestellten Verbindung III um eine O-Acetylverbindung und um keine N-Acetylverbindung handelt, geht aus der Analogie dieser Synthese zu der der stellungsisomeren Verbindung IV hervor (s. dort), deren Konstitution gesichert ist. Außerdem spricht auch — und dies gilt nicht nur für die Verbindung III, sondern auch für die Verbindung IV — die leichte Abspaltbarkeit des Acylrestes durch saure Umesterung für eine O-Acetylverbindung (s. im exper. Teil).

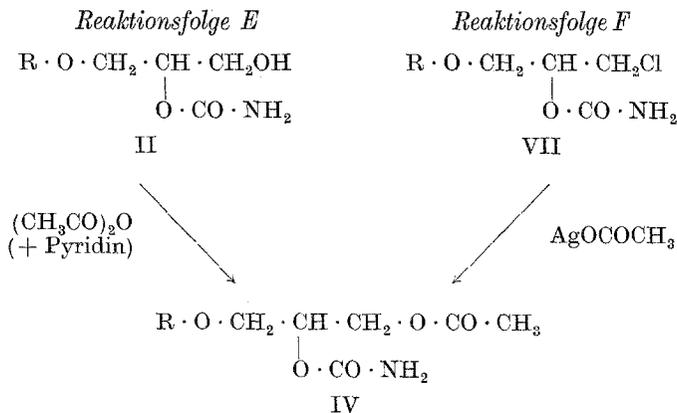
c) *Synthese des 1-Hydroxy-2-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan*
(II)

Die Synthese von II wurde nach folgenden beiden Syntheseverarianten C und D durchgeführt, die ab V identisch sind:

Die Reaktionsfolge C erscheint eindeutiger als die nach Weg D, da der Benzylätherrest in V nach Weg C auf jeden Fall ausschließlich in 1-Stellung des Glycerins sitzen muß, was bei D nicht unbedingt zu erwarten ist. Es ergeben sich aber, wie die Versuche zeigten, bei beiden Wegen identische Endprodukte (II) als auch Zwischenprodukte (V, VI) von praktisch gleicher Reinheit. Der Weg D ist der präparativ besser gangbare.

d) *Synthese des 1-Acetoxy-2-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan*
(IV)

Für die Synthese von IV wurden zwei präparativ gut gangbare Wege gefunden, von denen der eine (E) von II ausgeht, der andere (F) von VII (= Carbamat von *Marles* Chlorhydrin), wobei identische Produkte entstehen:



Der Weg E ist der präparativ angenehmere und lieferte uns auch Produkte mit etwas höherem Schmelzpunkt. Notwendige Voraussetzung ist allerdings hierbei das Vorhandensein der isomerenfreien Verbindung II als Ausgangsmaterial, was nach Weg F auf Grund der bemerkenswerten Ergebnisse von *Baizer*⁴ für die Herstellung von VII als Vorprodukt nicht notwendig ist.

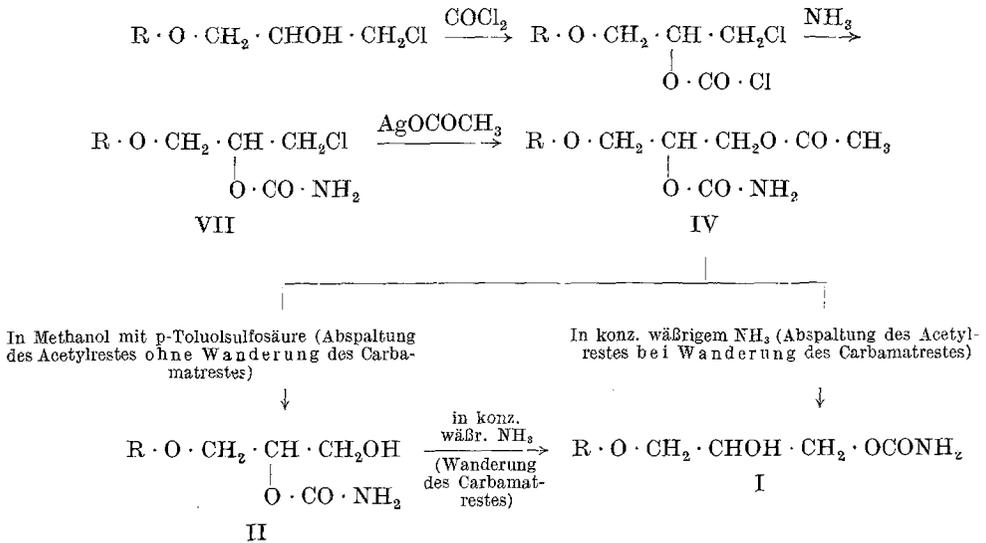
Untersuchungen über Acylwanderung und Acylabspaltung

Die nachfolgend formelmäßig skizzierte Reaktionsfolge zur Herstellung von II bzw. I (Reaktionsfolge G) zeigt, daß man je nach Wahl der Versuchsbedingungen zur Abspaltung der Acetylgruppe entweder zu der einen oder der anderen Verbindung gelangen kann.

Wird nämlich aus IV der Acetylrest durch saure Umesterung in Methanol abgespalten, so bildet sich II, hingegen entsteht bei Behand-

lung von IV mit konz. wäßrigen Ammoniak bei Zimmertemperatur unter Wanderung des Carbaminoylrestes I. Auch läßt sich reines 2-Carbamat (II) mittels konz. wäßrigen Ammoniak unter gleichen Bedingungen in das 1-Carbamat (I) umwandeln (Formelfolge II — I).

Reaktionsfolge G



Für die konstitutionsbeweisenden Synthesen von I und II haben wir deshalb die schon vorher beschriebenen Wege A oder C bzw. D gewählt. Die eingetretene Wanderung des Carbamatrestes in obigem Falle (Formelfolge G, IV — I) gab andererseits den Anlaß zu weiteren, nachfolgend näher beschriebenen Untersuchungen über Acylwanderung und Acylabspaltung an den beiden Monocarbaminsäureestern des 3-Guajacylglycerinäthers und ihren O-Acetylderivaten unter verschiedenen Bedingungen.

Umwandlung von 1-Hydroxy-2-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (II) in 2-Hydroxy-1-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (I) und umgekehrt

Die Umwandlung von II in I wurde bereits von *Baizer*⁴ eingehend studiert. Er führte sie z. B. mit Natriumalkoholat als Katalysator in Äthanol durch, wobei eine Ausbeute von 60—65% an reinem I isoliert werden konnte. Es wurde von dem genannten Autor angenommen, daß die Umwandlung über den cyclischen Kohlensäureester des Guajacylglycerinäthers vor sich geht, u. a. deshalb, weil das Verhältnis von I zu

II im Reaktionsgemisch (ca. 7:3) etwa dem Verhältnis entspricht, wie es mittels Ammoniak aus dem cyclischen Kohlensäureester entsteht.

Uns gelang es nun in guter Übereinstimmung mit dieser Auffassung, aber bei Einsatz von reinem I statt II unter sonst analogen Reaktionsbedingungen, wie sie *Baizer* angewandt hat, ein Reaktionsgemisch zu erhalten, in dem II etwa in einer Menge entstanden sein dürfte, die *Baizer* bei der Umwandlung von II in I erhalten hat. Es handelt sich also hier um die experimentell belegte (Isolierung von II) Wanderung des Carbamatrestes von der primären zur sekundären OH-Gruppe. Damit ist auch hier bewiesen, daß es sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen um ein Gleichgewicht zwischen I und II handelt.

Die Umwandlung von II in I, wie sie *Baizer* z. B. mit katalytischen Mengen Natriumalkoholat durchführte, konnten wir, wie schon oben erwähnt (Formelfolge G, II — I), auch durch längeres Stehen von II in konz. wäßrigen Ammoniak, aber auch schon mit 1 n NH₄OH oder auch mit 0,1 n NaOH bei Zimmertemperatur bewirken, wobei sich in jedem Falle I in guter Ausbeute bildete und durch Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte. Eine Umwandlung von II in I in wäßriger Lösung mit saurem Katalysator (in 1 n HCl oder bei p-Toluolsulfosäurezusatz) trat hingegen weder in der Kälte bei längerem Stehen noch durch mehrstündiges Erhitzen auf 95—100° ein.

Da *van Lohuizen*³ eine starke Abhängigkeit der Wanderungsgeschwindigkeit von Carbonsäureacylresten im sauren Milieu vom Wassergehalt des Reaktionsmediums (Äthanol) festgestellt hat, wurden von uns auch in dieser Hinsicht Vergleichsversuche angestellt.

Es konnte unter analogen Reaktionsbedingungen, die bei *van Lohuizen* zur Einstellung eines Reaktionsgleichgewichtes zwischen der 1- und 2-Form führt, im Falle unserer Verbindungen keine Wanderung des Carbamatrestes festgestellt werden. Die Versuche wurden in n/2 alkoholischen HCl (Wassergehalt 0,15 Gew.%) bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 4 bzw. 24 Stdn. durchgeführt. Es konnte in beiden Fällen nur eingesetztes II in guter Ausbeute zurückgewonnen werden.

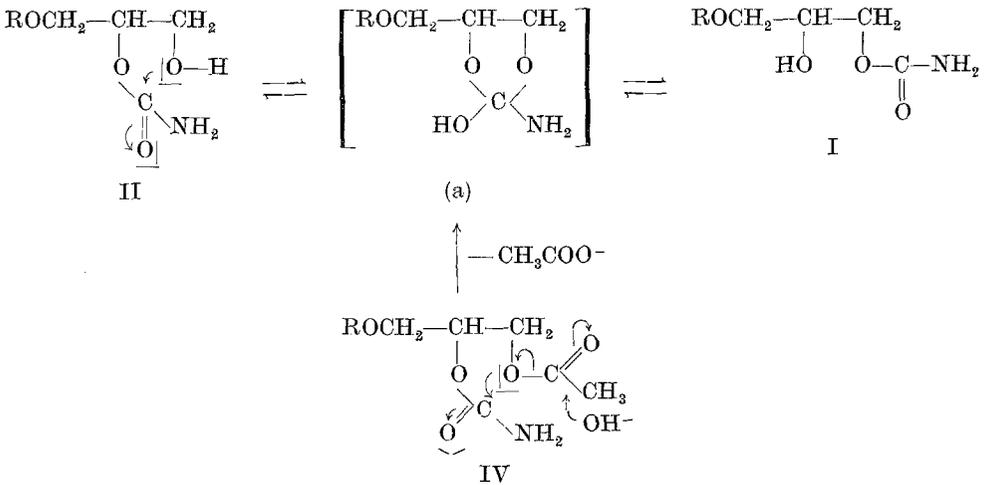
Die Monocarbaminsäureester von 1,2-Dihydroxyverbindungen verhalten sich demnach anders als die Monoester gewöhnlicher aliphatischer und auch aromatischer Carbonsäuren, die auch durch saure Katalyse sehr leicht eine intramolekulare Umlagerung erfahren, wie dies z. B. bereits aus den Untersuchungen von *B. F. Daubert* und *C. G. King*⁷ hervorgeht.

Obige Ergebnisse lassen wohl den Schluß zu, daß auch bei ähnlich gelagerten Fällen unter alkalischen Bedingungen eine Wanderung des Carbaminsäurerestes zu erwarten ist, unter saueren Bedingungen hingegen nicht.

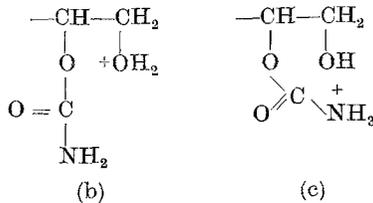
⁷ *B. F. Daubert* und *C. G. King*, *J. Amer. Chem. Soc.* **60**, 3003 (1938).

Eine mögliche Erklärung* für das unterschiedliche Verhalten der Carbamate in alkalischem bzw. saurem Milieu ergibt sich aus der Annahme eines cyclischen Intermediärproduktes (a) (vgl. S. 341 und Formeln Ia, IIa, S. 341, 342).

Unter alkalischen Bedingungen wird der Angriff des einsamen Elektronenpaares der OH-Gruppe in II (bzw. der Acetoxygruppe in IV) am Carbonyl-C-Atom der CONH₂-Gruppe erleichtert und somit die Ausbildung des cyclischen Produktes (a) ermöglicht. Dieses steht im Gleichgewicht mit II und I, wobei die 1-Acylverbindung I überwiegt (vgl. S. 340, Lit. 2, 3); damit ist Wanderung des Carbamatrestes eingetreten.



Im sauren Milieu ist jedoch Protonisierung sowohl der OH-Gruppe (b) als auch des Stickstoffs der NH₂-Gruppe anzunehmen (c). Da aber Fälle von Acylwanderung unter sauren Bedingungen bekannt sind (vgl. 1, 2, 3, 7), muß im vorliegenden Fall der CONH₂-Gruppe, d. h. der Protonisierung des Stickstoffs (vgl. die saure Verseifung von Amiden), die entscheidende Rolle zukommen. Eine positive Ladung am N (c) wird die Polarisierung der Carbonylgruppe unterdrücken und somit den



* Wir danken Herrn Dozent Dr. K. Schlögl, Universität Wien, für seinen wertvollen Diskussionsbeitrag.

nucleophilen Angriff des Sauerstoffs, der zusätzlich durch die Protonisierung (b) erschwert ist, verhindern. Da hiermit die Ausbildung des Intermediärproduktes (a) weitgehend unterdrückt wird, erklärt sich das Fehlen einer Acylwanderung (der CONH_2 -Gruppe) unter sauren Bedingungen.

Abspaltung des Acetylrestes aus III und IV

Die Versuche wurden durchgeführt, um festzustellen, wann bei Abspaltung der Acetylgruppe mit einer intramolekularen Wanderung des Carbamatrestes gerechnet werden muß. Die Untersuchungen erstreckten sich sowohl auf das 2-Acetoxy-1-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (III) als auch auf das isomere 1-Acetoxy-2-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (IV), da bei diesen beiden Substanzen nicht unbedingt gleiche Ergebnisse zu erwarten waren.

Es ergab sich, daß aus III und auch aus IV unter sauren Umesterungsbedingungen in Methanol (p-Toluolsulfosäure als Katalysator, Zimmertemperatur) ohne Wanderung bzw. Abspaltung des Carbamatrestes I bzw. II in guter Ausbeute unter gleichzeitiger Bildung von Essigsäuremethylester (Abspaltung des Acetylrestes durch Umesterung) erhalten wird. Hingegen wurde bei der Abspaltung des Acetylrestes aus IV durch konzentriertes, aber auch schon verdünntes wäßriges Ammoniak eine Wanderung des Carbaminsäurerestes von 2-Stellung in 1-Stellung (in Analogie zu diesbezüglichen Versuchen von *Baizer* mit Natriumalkoholat als Katalysator in alkoholischer Lösung) beobachtet. Eine Abspaltung des Carbaminsäurerestes wurde bei Zimmertemperatur weder bei Verwendung von verdünntem noch von konzentriertem wäßrigem Ammoniak festgestellt, hingegen tritt eine solche bei höherer Temperatur schon mit verdünntem Ammoniak sehr leicht ein. So wird I in 1 n wäßrigem NH_4OH -nach 3stündigem Erhitzen auf 95—100° praktisch vollständig zum 1,2-Dihydroxy-3-guajacyloxypropan verseift.

Für fachliche Diskussionen und wertvolle Anregungen sind wir Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zu besonderem Dank verpflichtet.

Die Analysen wurden im Organischen und pharmazeutischen Untersuchungslabor der Österreichischen Stickstoffwerke AG (Leitung: Herr Dipl.-Chem. *St. Hölzel*) durchgeführt.

Die experimentelle Durchführung oblag Herrn *R. Gratz*, dem auch hier für seine Initiative und die saubere Versuchsführung gedankt sei.

Experimenteller Teil

(Bearbeitet von Herrn *R. Gratz*)

Synthese von I nach Weg A

Cyclischer Schwefligsäureester des 1,3-Dihydroxy-2-benzylxypropans

54,6 g 2-Benzylxypropandiol-(1,3) (0,3 Mol) mit Schmp. 35,5—37° und 56,7 g absol. Pyridin (0,72 Mol) wurden in 300 ml absol. Äther gelöst und bei —5 bis 0° 35,7 g SOCl_2 (0,3 Mol) in 150 ml absol. Äther unter Rühren inner-

halb 30 Min. zufließen gelassen und dann $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgut wurde mit Benzol verdünnt, mit Wasser, verd. HCl, NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die Benzol—Äther-Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und von der klaren Lösung das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Der Eindampfstrest wurde bei 0,1 Torr destilliert.

1. Fraktion 121—122° 27,75 g, $n_D^{20} = 1,5309$, S-Geh.: gef.: 14,2% ber. 14,04%
 2. Fraktion 122—133° 19,79 g, $n_D^{20} = 1,5345$, S-Geh.: gef. 13,2%, ber. 14,04%
- $\overline{47,54 \text{ g}} (= 69\% \text{ d. Th.})$

Die erste Fraktion ist ein farbloses Öl, die 2. Fraktion zeigte stark bläuliche Fluoreszenz und ist, wie aus der Analyse hervorgeht, weniger rein. Für die Weiterverarbeitung wurde die 1. Fraktion verwendet.

1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan

41,45 g cyclischer Schwefligsäureester des 2-Benzyloxy-1,3-propandiols und 26,6 g trockenes Guajacolnatrium (molares Verhältnis 1:1) wurden 6 Stdn. bei 100° gerührt, dann 4,1 g Guajacolnatrium hinzugefügt und weitere 3 Stdn. unter Rühren auf 100° erhitzt. Zu dem Reaktionsprodukt wurde eine Auflösung von 43,5 g NaOH in 565 ml Methanol hinzugefügt und 5 Stdn. am Wasserbad im Sieden gehalten. Der Eindampfstrest nach dem Abdestillieren des Methanols wurde in 300 ml Benzol und 300 ml Wasser gelöst, die Benzolschicht noch 6mal mit je 50 ml Wasser neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol durch Destillation entfernt. Der Eindampfstrest (34,7 g) wurde bei 0,01 Torr destilliert:

bis 163°	0,95 g,
Hauptfraktion 163—165°	29,2 g (= 55% d. Th.).

1-Carbaminoyloxy-2-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan

Zu einer Lösung von 31 g Phosgen in 300 ml absol. Benzol wurde unter Rühren bei — 3° innerhalb 35 Min. eine Mischung von 30,14 g 1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan, 21,2 g Triäthylamin und 370 ml absol. Benzol zutropfen gelassen. Zur Entfernung noch vorhandener flüchtiger Produkte wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in Benzol und Wasser gelöst und die Benzollösung mit Wasser neutral gewaschen. In die über Na_2SO_4 getrocknete klare Benzollösung des Chlorkohlensäureesters vom 1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan wurde 1 Stde. lang NH_3 -Gas eingeleitet und über Nacht stehengelassen, wonach 3,65 g NH_4Cl (= 65% d. Th.) abgetrennt werden konnten. Die mit Wasser gewaschene und dann getrocknete Benzollösung gab nach dem Eindampfen 38,4 g eines öligen Produktes, das mit 60 ml Petroläther zur Kristallisation gebracht werden konnte. Dieses zum Teil noch etwas schmierige Produkt (29,1 g) wurde in 50 ml absol. Benzol gelöst, 1 g Tierkohle zugesetzt und 5 Min. gekocht. Aus dem Filtrat konnten mit 70 ml Petroläther 19,4 g (= 56% der Theorie) Carbat des 1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan mit Schmp.* 55—59° erhalten werden. Durch fraktioniertes Fällen dieser 19,4 g aus einer Lösung in 50 ml Benzol durch 40 ml Petroläther konnten folgende Kristallisate (weißes feinkristallines Pulver) erhalten werden.

1. Kristallisat	2,75 g, Schmp.* 60—62°
2. Kristallisat	8,7 g, Schmp.* 62—63,5°
3. Kristallisat	2,45 g, Schmp.* 59—62°

$\overline{13,90 \text{ g}} = 40\% \text{ d. Th.},$

* Kofler-Apparat.

bezogen auf 1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan.

2. Kristallisat ($C_{18}H_{21}O_5N$). Ber. C 65,24, H 6,39, N 4,23.
Gef. C 64,5, H 6,05, N 4,10.

*2-Hydroxy-1-carbaminoyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (I)*⁴

10 g Carbat des 1-Hydroxy-2-benzyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan wurden in 250 ml absol. Äthanol gelöst und mit 3 g 10proz. Pd-Kohle hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme nach der ber. Wasserstoffmenge (675 ml bei 0° und 760 Torr) praktisch zum Stillstand kam. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde im Vak. eingedampft, wobei 7,06 g kristallisierter Rückstand (97% d. Th.) erhalten wurde, der aus 250 ml Benzol umgelöst wurde, wobei 6,72 g (92% d. Th.) mit Schmp. 91—94° erhalten wurden. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus 250 ml Benzol wurden 6,0 g mit Schmp. 93—95° gewonnen. Makroschmelzpunkt 93,5—95,5°. Verbindung I, mit II vermischt, ergibt eine starke Schmelzpunktsdepression (ca. 80—81°C).

$C_{11}H_{15}O_5N$. Ber. C 54,77, H 6,27, N 5,81.
Gef. C 54,45, H 6,3, N 5,72.

Synthese von III nach Weg B

5 g I (Schmp. [Kofler] 92—95°) wurden mit 2,54 g Essigsäureanhydrid und 2,3 g absol. Pyridin vermischt. Nach 2 Stdn. war eine praktisch klare Lösung entstanden, die über Nacht zu einem Kristallkuchen erstarrte. Dieser wurde in einer Reibschale mit 50 ml Wasser digeriert, abgesaugt und mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über NaOH wurden 5,74 g (= 98% d. Th.) mit Schmp. [Kofler] 94,5—95° erhalten. Durch Umlösen dieses Produktes aus 45 ml Methanol—Wasser 1:1 konnte keine Schmelzpunktserhöhung erreicht werden (5,11 g).

$C_{13}H_{17}O_6N$. Ber. C 55,12, H 6,05, N 4,94. Gef. C 55,2, H 6,15, N 4,91.

Synthese von II nach Weg C

*2,2-Dimethyl-4-benzyloxymethyl-dioxolan-(1,3)*⁹

Zu einer Aufschlammung von 77,4 g $NaNH_2$ in 1200 ml absol. Toluol wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei Zimmertemp. 237,6 g 2,2-Dimethyl-4-oxymethyl-dioxolan-(1,3) zugetropft und dann 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei das entweichende Ammoniak über einen Kühler abgeleitet wurde. Zu dem gebildeten 2,2-Dimethyl-4-natriumoxymethyl-dioxolan-(1,3) wurden 288 g Benzylchlorid zugesetzt und die Reaktion durch 6stdg. Kochen vervollständigt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser gewaschen, von der organischen Schicht nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 das Toluol entfernt und der Rückstand im Vak. bei 18 Torr destilliert:

bis 158° 84,65 g
158—162° (Hauptfraktion) 313,05 g (78% d. Th.)

*2,3-Dihydroxy-1-benzyloxypropan*¹⁰

313 g 2,2-Dimethyl-4-benzyloxymethyl-dioxolan-(1,3) wurden mit 18 ml konz. H_2SO_4 in 1000 ml Wasser 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete

⁹ O. Th. Schmidt und W. Blank. Ber. dtsh. chem. Ges. **89**, 287 (1920).

¹⁰ Boehringer, DRP 403 050, Chem. Zbl. **1925**, I 293; Z. C. Sowden und H. O. L. Fischer, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3245 (1941); O. Th. Schmidt und W. Blank, l. c.,⁹ 288.

Lösung wurde mit festem NaHCO_3 neutralisiert und dann 500 ml Wasser im Vak. abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde mit K_2CO_3 gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherauszüge mit Na_2SO_4 und Entfernen des Äthers wurde der Rückstand bei 0,1 Torr destilliert:

bis 130° 5,45 g
 $130\text{--}131^\circ$ (Hauptfraktion) 180, 0 g (70% d. Th.), $n_D^{20} = 1,5305$

*Cyclischer Schwefligsäureester des 2,3-Dihydroxy-1-benzyloxypropan*s

Zu einer Auflösung von 85 g 2,3-Dihydroxy-1-benzyloxypropan, 41 g abs. Pyridin und 400 ml abs. Äther wurde unter Rühren bei einer Temp. von -2 bis -5° eine Lösung von 61 g SOCl_2 in 350 ml absol. Äther innerhalb von 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß zutropfen gelassen. Es wurde noch 10 Min. bei Zimmertemp. weitergerührt und anschließend der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde 2 Stdn. auf 50° erwärmt und nach dem Erkalten das Reaktionsgut mit Eiswasser und Äther versetzt, die Ätherschicht abgetrennt und die wässrige Schicht 2mal mit Äther ausgezogen, Ätherlösung mit Eiswasser, NaHCO_3 -Lösung und anschließend wieder mit Eiswasser gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Entfernen des Äthers der Rückstand bei 0,2 Torr destilliert:

bis 126° 3,2 g, $n_D^{20} = 1,5190$,
 $126\text{--}132^\circ$ 3,5 g, $n_D^{20} = 1,5245$,
 $132\text{--}134^\circ$ (Hauptfraktion) 89,2 g (83% d. Th.), $n_D^{20} = 1,5251$.

Der cyclische Schwefelsäureester des 2,3-Dihydroxy-1-benzyloxypropan ist ein schwach gelblich gefärbtes, in Wasser schwer, in organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Öl.

*2-Hydroxy-1-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (V)*⁴

30,65 g cyclischer Schwefligsäureester des 2,3-Dihydroxy-1-benzyloxypropan und 20 g fein pulverisiertes, trockenes Guajacolnatrium (hergestellt aus Guajacol und Natriumalkoholat in Äthanol, anschließendes Entfernen des Alkohols) wurden innig vermischt und 8 Stdn. auf 100° Badtemp. erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nun mit einer Auflösung von 26 g NaOH in 250 ml Alkohol versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Benzollösung mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen der Benzollösung mit Na_2SO_4 wurde nach Entfernen des Benzols der Rückstand bei 0,3 Torr destilliert:

bis 183° 1,75 g,
 $183\text{--}185^\circ$ 23,8 g, $n_D^{20} = 1,5606$.

Die zweite Fraktion wurde bei 0,4 Torr nochmals destilliert.

$184\text{--}186,5^\circ$ 1,0 g
 $186,5\text{--}187,5^\circ$ 21,8 g (56% d. Th.), $n_D^{20} = 1,5599$.

*1-Benzyloxy-2-carbaminoxyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan (VI)*⁴

Zu einer Lösung von 28 g COCl_2 in 150 ml absol. Benzol wurde bei -5° eine Mischung von 21,8 g 2-Hydroxy-1-benzyloxy-3-(o-methoxyphenoxy)-pro-

pan, 15,3 g Triäthylamin und 150 ml Benzol unter Rühren zugetropft, 10 Min. bei Zimmertemp. nachgerührt und 4 Stdn. auf 50° erwärmt. Das Benzol und noch vorhandenes Phosgen wurden im Vak. entfernt. Der Eindampfrest wurde mit Benzol und Wasser versetzt, die wässrige Schicht abgetrennt, die Benzolschicht mehrmals mit Wasser gewaschen, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und das Benzol im Vak. abdestilliert. Es wurden so 29,8 g roher Chlorameisensäureester des 2-Hydroxy-1-benzyloxy-3-guajacyloxypropans erhalten.

Zur Überführung in das *Carbamat* wurden 29,8 g des erhaltenen rohen Chlorameisensäureesters in 200 ml Benzol gelöst und 30 Min. trockenes NH₃-Gas eingeleitet. Die benzol. Lösung, aus der sich NH₄Cl abgeschieden hatte, wurde mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Benzols wurden 26,1 g eines schwach rötlich gefärbten Öles erhalten. Das Produkt wurde in 40 ml Benzol gelöst und mit 140 ml nieder siedendem Petroläther versetzt. Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen der ausgefallenen Kristalle wurden 16,13 g rohes 1-Benzyloxy-2-carbaminoyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan erhalten. Zur Umkristallisation wurden 16 g dieses Produktes in 150 ml Petroläther (Sdp. 60—80°C) zum Sieden erhitzt und bis zur Lösung der Substanz Benzol zugesetzt (60 ml). Nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen waren es 14,3 g = 57% d. Th., bez. auf eingesetztes 2-Hydroxy-1-benzyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan. Schmp. (Kofler) 79—80°.

C₁₈H₂₁O₅N. Ber. C 65,24, H 6,39, N 4,23. Gef. C 65,2, H 6,35, N 4,15.

1-Hydroxy-2-carbaminoyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan (II)⁴

12,5 g reines Carbamat des 1-Benzyloxy-2-carbaminoyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propans wurden in 300 ml absol. Äthanol gelöst und mit 3 g 10proz. Pd-Kohle hydriert, wobei die H₂-Aufnahme nach der ber. Wasserstoffmenge (945 ml bei 25° und 745 Torr) praktisch zum Stillstand kam. Nach Abtrennen der Pd-Kohle wurde der Alkohol und das gebildete Toluol im Vak. entfernt und 9,0 g rohes 1-Hydroxy-2-carbaminoyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propan mit einem Schmp. von 100—104° erhalten. Durch Umkristallisation aus 700 ml Benzol wurden 8,3 g [91% d. Th., bezogen auf eingesetztes Carbamat des 2-Hydroxy-1-benzyloxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)-propans] mit einem Schmp. (Kofler) von 103—105° gewonnen.

Auch durch weiteres mehrmaliges Umkristallisieren dieses Produktes aus Benzol war es nicht möglich, Schmelzpunkte zu erhalten, die höher als 104 bis 106° lagen. Von uns durchgeführte Analysen dieses Produktes weisen darauf hin, daß Benzol in das Kristallgitter eingebaut sein dürfte, das auch durch Evakuieren bei erhöhter Temp. nicht vollständig entfernt werden kann. Durch Umkristallisation von 2 g einer solchen Substanz aus 70 ml Wasser bei 60° wurden 1,4 g in Form feiner Nadeln erhalten, die einen Schmp. (Kofler) von 117—118° und eine gut stimmende Analyse zeigten. Derselbe Schmp. konnte auch ohne besondere Schwierigkeiten durch Umlösen aus Essigester (ein Lösungsmittel, das Baizer⁴ zur Reindarstellung von II verwendete) erhalten werden.

Diese hoch schmelzende Modifikation ging bei erneuter Umkristallisation aus Benzol (1,4 g aus 110 ml) wieder in die Substanz von Schmp. 104—106° über.

C₁₁H₁₅O₅N. Ber. C 54,77, H 6,27, N 5,81. Gef. C 54,8, H 6,3, N 5,92.

Synthese von II nach Weg D

2-Hydroxy-3-chlor-1-benzylxypropan

Ein Gemisch von 21,62 g (0,2 Mole) Benzylalkohol und 9,25 g (0,1 Mole) Epichlorhydrin wurde mit 0,1 ml frisch destilliertem SnCl_4 versetzt, wonach die Temp. innerhalb kurzer Zeit auf 87° anstieg. Anschließend wurde noch 2 Stdn. unter Rühren auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt zur Entfernung des SnCl_4 in Benzol aufgenommen und mit Wasser, Na_2CO_3 -Lösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen. Die benzol. Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und nach Entfernen des Benzols der Rückstand bei 9 Torr destilliert:

98— 164° 8,95 g, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5378$;
 164— 167° (Hauptfraktion, 14,0 g) $n_{\text{D}}^{20} = 1,5271$.

Bei der Redestillation der Hauptfraktion konnte noch ein kleiner Vorlauf (1,2 g) abgetrennt werden. Die Hauptmenge ging bei 167° unter 9 Torr über (11,7 g; $n_{\text{D}}^{20} = 1,5283$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 17,73. Gef. Cl 16,6.

2-Hydroxy-1-benzylxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan⁴

Zu einer Auflösung von 0,7 g Na in 10 ml Methanol wurden 3,72 g Guajacol in 7 ml Methanol hinzugefügt, das Methanol im Vak. weitgehend entfernt und nach Zugabe von 40 ml absol. Toluol ca. 20 ml mit dem noch vorhandenen Rest Methanol abdestilliert. Zu dem weißen kristallinen, noch Toluol enthaltenden Rückstand wurden unter Rühren 6 g 2-Hydroxy-3-chlor-1-benzylxypropan, in 12 ml Toluol gelöst, zugesetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren von noch 10 ml Toluol wurde noch $3\frac{1}{2}$ Stdn. im Sieden gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 40 ml Toluol verdünnt und mit 15 ml Wasser gewaschen. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Toluollösung wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand bei 0,6 Torr destilliert:

62— 182° 3,8 g,
 182— 185° (Hauptfraktion) 4,2 g (48% d. Th.) 2-Hydroxy-1-benzylxy-3-(o-methoxyphenoxy)-propan.

Ab hier folgen die unter Weg A angegebenen weiteren gemeinsamen Syntheseschritte zu der Verbindung II.

Synthese von IV nach Weg E

5 g II (aus Äthylacetat umkristallisiertes Produkt, Schmp. $116\text{—}119^\circ$) wurden mit 2,54 g Essigsäureanhydrid und 2,3 g absol. Pyridin vermischt, wobei die Temp. auf ca. 45° anstieg. Nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde das Reaktionsprodukt mit 50 ml Wasser digeriert, abgesaugt und mit 10 ml Wasser gewaschen. Ausb. an getrocknetem Produkt 5,6 g (= 95% d. Th.) mit Schmp. (Kofler) $124\text{—}125^\circ$. Durch Umkristallisation aus 80 ml eines Gemisches Methanol—Wasser (1:1) und Waschen mit einem solchen Gemisch (60 ml, -10°) wurden 5,4 g an IV mit unverändertem Schmp. ($124\text{—}125^\circ$, Kofler) erhalten.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}$. Ber. C 55,12, H 6,05, N 4,94. Gef. C 55,0, H 6,1, N 4,9.

Synthese von IV nach Weg F

65,4 g VII (aus II durch Umsatz mit SOCl_2 nach der Vorschrift von *Baizer*⁴ hergestellt) mit Schmp. 107,5—110° wurden mit 79,5 g Ag-Acetat 4 Stdn. unter Rühren auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung mit NaCl -Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wurde von der klaren Lösung das CHCl_3 abdestilliert. Der in 300 ml Methanol gelöste Rückstand wurde mit 8 g Tierkohle 10 Min. zum Sieden erhitzt, das klare farblose Filtrat mit 300 ml Wasser versetzt und nach dem Erkalten 2 Stdn. bei — 15° gehalten. Es konnten so nach dem Absaugen und Trocknen der Kristalle 44,6 g (62% d. Th.) an IV mit Schmp. (*Kofler*) 119—121° erhalten werden. Ein nochmaliges Umkristallisieren aus 500 ml einer Mischung Methanol—Wasser 1:1 brachte keine Schmelzpunktserhöhung (42,8 g, Schmp. 119—121°).

Eine Mischung des nach Weg E und nach Weg F hergestellten Produktes zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

Versuche über Acylwanderung und Acylabspaltung

Umwandlung von IV in II durch Umesterung (s. Weg G)

3 g IV (hergestellt nach Weg D, Schmp. 119—121°) und 0,6 g p-Toluolsulfonsäure wurden in 48 ml Methanol gelöst und 3 Tage bei Zimmertemp. stehengelassen. Nun wurden 0,43 g wasserfr. Na-Acetat zugesetzt und das Methanol im Vak. bei Zimmertemp. abgedampft. Der kristallisierte Eindampfrest wurde mit 10 ml Wasser digeriert, abgesaugt, mit 3 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Rohprodukt: 2,14 g I. Durch Umkristallisation aus 20 ml Äthylacetat wurden 1,5 g I mit gleichem Schmp. erhalten (115—117° [*Kofler*], Stäbchenmodifikation).

Bei anderen gleich durchgeführten Versuchen wurde beim Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester unter Anreiben meist ca. 1,3 g der schön kristallisierenden niedrig schmelzenden Modifikation (makroskopisch viereckige Platten) von II mit Schmp. 93—94° erhalten (über die Umwandlung der beiden Modifikationen ineinander s. am Ende des exper. Teiles).

Umwandlung von IV in I (s. Weg G)

3 g IV (hergestellt nach Weg D, Schmp. 119—121°) wurden in 20 ml konz. wässerigen NH_3 3 Tage bei Zimmertemp. stehengelassen, wobei IV langsam in Lösung ging. Aus der klaren Lösung war ein Kristallinat entstanden, das abgesaugt und getrocknet wurde; 1,9 g I mit Schmp. 85—92°. Durch Umkristallisation aus 10 ml Äthylacetat ergaben sich 1,55 g I mit Schmp. 93—95°. Die Substanz zeigte mit einer Probe eines auf eindeutige Synthesewege (Weg E) hergestellten Produktes I keine Schmelzpunktsdepression. Hingegen ist mit eindeutigem II (Weg A) beim Mischschmelzpunkt eine sehr deutliche Depression zu beobachten (sowohl mit der Modifikation vom Schmp. 93—94° als auch mit der Modifikation vom Schmp. 116—118°).

Umwandlung von II in I mit wässerigem NH_3 (s. Weg G)

3 g II (hergestellt nach Weg A, Schmp. 117—118°) wurden mit 30 ml 25proz. NH_3 stehengelassen. Bereits nach 4 Stdn. war nach gelegentlichem Umschwenken alles gelöst, später fiel wieder ein Kristallinat an. Nach 10täg. Stehen bei Zimmertemp. wurde 5 Stdn. bei — 15° gehalten, wodurch sich

das Kristallisat noch ganz wesentlich vermehrte. Nach dem Absaugen, Waschen mit Eiswasser und Trocknen im Vak. über NaOH waren es 2,32 g (77,3% der eingesetzten Menge, Schmp. 90—95°). Nach Umkristallisieren von 2 g aus Äthylacetat wurden 1,2 g mit einem Schmp. von 92—95° erhalten. Ein Mischschmelzpunkt dieses Produktes mit reinem I (nach Weg E hergestellt) ergab keine Depression, hingegen schmolz ein Gemisch mit dem Ausgangsprodukt (II) bei 84—88°.

Umwandlung von III in I (Umesterung)

2 g III (Schmp. 94,5—95°) wurden zusammen mit 0,3 g p-Toluolsulfosäure in 35 ml absol. Methanol aufgelöst und 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Der durch Umesterung gebildete Essigsäuremethylester war geruchlich deutlich wahrnehmbar. Nun wurden 0,214 g trockenes N-Acetat im Reaktionsprodukt aufgelöst und die klare Lösung zur Trockene eingedampft. Der Eindampfrest wurde mit 5 ml Wasser digeriert, abgesaugt, mit 1 ml Wasser gewaschen und getrocknet. 1,54 g (90,6% d. Th., Schmp. 91—93,5°). Aus 12 ml Äthylacetat umkristallisiert, wurden 1,1 g I mit Schmp. (Kofler) 93,5—96° gewonnen. Das Produkt gab mit nach Weg B hergestelltem reinen I keine Schmelzpunktsdepression.

Versuche mit II unter wäßrig-alkalischen Bedingungen

3 g II wurden in 50 ml 1 n wäßriger NH₄OH-Lösung als Aufschlammung 8 Stdn. bei 25° geschüttelt und dann 16 Stdn. bei gleicher Temp. stehengelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet, wonach 1,8 g I, Schmp. 90—93° erhalten wurden. Durch Umkristallisation aus 18 ml Äthylacetat konnten daraus 1,5 g reines I mit Schmp. (Kofler) 93—96° isoliert werden. Das Produkt erwies sich mit dem nach Weg A auf eindeutigen Wege hergestellten I als identisch (Mischschmelzpunkt¹).

Die Umwandlung von II in I konnte in an sich gleicher Weise und mit demselben Ergebnis wie oben angegeben auch in 50 ml 1/10 n NaOH anstelle 1 n NH₄OH durchgeführt werden. Demnach geht auch in diesem Falle die Umwandlung von II in I wesentlich rascher vor sich als die Verseifung zum 1,2-Dihydroxy-3-guajacyloxy-propan.

Eine praktisch quantitative Verseifung von II zum α -Guajacylglycerin-äther (Identifizierung durch Mischschmelzpunkt) wurde hingegen bei 100° in 1 n wäßriger NH₄OH-Lösung bereits nach 3stdg. Reaktion festgestellt, wobei anzunehmen ist, daß die Verseifung über I als Zwischenprodukt geht.

Versuche mit II unter sauren Bedingungen in Wasser

3 g II wurden in 50 ml n-HCl 8 Stdn. bei 25° als Aufschlammung geschüttelt und dann 16 Stdn. bei dieser Temp. stehengelassen. Nach dem Kühlen, Absaugen, Waschen mit wenig Wasser und Trocknen im Vak. wurden 2,7 g Einsatzprodukt (Schmp. 115—117°) zurück erhalten.

Auch bei 3stdg. Erwärmen von II als Lösung in 1 n-HCl 100° konnte nach dem Erkalten durch Umkristallisation des so erhaltenen Rohproduktes aus Äthylacetat nur unverändertes II in einer Ausb. von 15% (Schmp. 115—117°) isoliert werden.

Ein weiterer Versuch bei erhöhter Temp. wurde unter Zusatz von p-Toluolsulfosäure in wäßriger Lösung durchgeführt. Dazu wurden 3 g II (hergestellt nach Weg A, Schmp. 117—118°) in 30 ml Wasser unter Zusatz

von 0,3 g p-Toluolsulfosäure 2 Tage bei 40° stehengelassen. Da keine Veränderung zu beobachten war, wurde das Reaktionsgemisch 3 Stdn. auf 60° gehalten, wobei Lösung eintrat, anschließend noch 12 Stdn. bei 95—100°. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt wurde nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser (5 ml) getrocknet und auf 25 ml Äthylacetat umgelöst. 2,33 g (77,7% der eingesetzten Menge) mit Schmp. 115—117°. Es wurde also in guter Ausbeute unverändertes Einsatzprodukt zurückgewonnen, eine merkbare Umwandlung von II in I trat auch unter diesen Bedingungen nicht ein.

Versuche mit II unter sauren Bedingungen in Äthanol

1 g II (Schmp. 115,5—117°C) wurden in 50 ml n/2 alkohol. HCl (Wassergehalt 0,15 Gew.-%) 4 bzw. 24 Stdn. bei 25° stehengelassen. Dann wurden je 2,05 g wasserfreies Na-Acetat zugefügt und der Alkohol im Vak. bei 30°C verdampft. Der Eindampfrest wurde jeweils mit 10 ml H₂O verrieben, das Kristallisat abgesaugt und nach Waschen mit H₂O im Vak. getrocknet. Nach Umkristallisation aus je 15 ml Äthylacetat konnten aus dem 4-Stunden-Reaktionsansatz 0,95 g (95% der eingesetzten Menge) Rohausbeute und 0,65 g (65% der eingesetzten Menge) Reinausbeute mit Schmp. 113,5 bis 115,5°C zurückgewonnen werden. Aus dem 24-Stunden-Reaktionsansatz wurden 0,60 g, entsprechend 60% der eingesetzten Menge, Schmp. 113,5 bis 115,5°C, zurückgewonnen.

Teilweise Umwandlung von I in II mittels Natriumäthylat als Katalysator

Nachfolgender Versuch wurde angestellt, um nachzuweisen, daß nicht nur zu wesentlichem Teil eine Umwandlung von II in I mittels Na-Äthylat als Katalysator stattfindet, wie dies *Baizer*⁴ nachgewiesen hat, sondern auch unter praktisch gleichem prozentuellen Anteil, eine Umwandlung von I in II eintritt.

121 g I (besonders gereinigt, und zwar aus Aceton—Benzol und anschließend aus Essigester umkristallisiert; Schmp. 94—96°) wurden mit 800 ml absol. Äthanol, das bei Zimmertemp. mit NH₃-Gas gesättigt wurde, versetzt und dazu eine Auflösung von 0,56 g Na in 200 ml absol. Äthanol gegeben. Nach 5stdg. Rühren bei Zimmertemp. war praktisch die gesamte Substanz gelöst. Das Reaktionsprodukt wurde über Nacht stehengelassen, 2,2 g Eisessig zugesetzt (etwa 1,5fache Menge der zur Neutralisation des Natriumäthylats notwendigen Menge) und dann im Vak. zur Trockene eingedampft. Der kristalline Eindampfrest wurde in 400 ml siedendem Äthylacetat gelöst und nach 3stdg. Stehen bei Zimmertemp. abgesaugt und getrocknet.

1. Kristallisat: 37,7 g = 31,2% der eingesetzten Menge, Schmp. 91—93,5° (erwies sich als praktisch reines I).

Die nach dem 1. Kristallisat erhaltene Mutterlauge wurde 14 Stdr. auf —10° gekühlt, dann abgesaugt und getrocknet.

2. Kristallisat: 43,7 g = 36,2% der eingesetzten Menge, Schmp. 84—99°, Rest bis 105° (Mischprodukt aus I und II).

Die Mutterlauge vom 2. Kristallisat wurde auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft und 20 Stdn. bei —15° gehalten. Es wurde nach dem Absaugen und Waschen mit tiefgekühltem Äthylacetat nach dem Trocknen ein weiteres Kristallisat erhalten, das sich hauptsächlich als II erwies.

3. Kristallisat: 11,0 g = 9,1% der eingesetzten Menge, Schmp. 109 bis 114° (weitgehend reines II).

Der Rückstand vom 3. Kristallisat nach dem Eindampfen war ein Öl (24,4 g entsprechend 20,1% der eingesetzten Menge an I). Das 3. Kristallisat (11,0 g) wurde aus 40 ml Äthylacetat umkristallisiert, wobei 9,6 g mit einem Schmp. von 112—115° erhalten wurden. Das Produkt erwies sich nach Mischschmelzpunkt als praktisch reines II.

Als Kontrollversuch wurde die Ausgangssubstanz (I) auf gleiche Weise fraktioniert kristallisiert wie der Eindampfrestand nach der katalyt. Behandlung mit Na-Äthylat in oben angeführtem Versuch. Es konnte dabei auch als 3. Kristallisat nur reines I (Schmp. 94—96°) erhalten werden.

Umwandlung der beiden Modifikationen von II (kleine Stäbchen mit Schmp. 117—118° und große viereckige Platten mit Schmp. 93—94°) ineinander

Baizer⁴ hat lediglich die Modifikation mit dem Schmp. 117—119° angegeben. Die Modifikation mit dem Schmp. 93—94° wurde von uns erstmalig aus IV nach Umesterung in methanol. Lösung (Abspaltung des O-Acetylrestes als Essigsäuremethylester) mit p-Toluolsulfosäure als Katalysator erhalten (s. S. 355). Beim Vorhandensein von Impfkristallen dieser Modifikation machte es später keine Schwierigkeiten, durch Auflösung der hoch schmelzenden Modifikation in warmem Essigester beim Erkalten die niedrig schmelzende Modifikation zu erhalten, die schon äußerlich leicht erkennbar ist (große viereckige glänzende Platten). Falls Impfkristalle fehlen, genügt gegebenenfalls auch das Reiben an der Gefäßwand, um die niedrig schmelzende Modifikation zu erzeugen. Wenn allerdings auch nur geringfügige Mengen an Keimen der hoch schmelzenden Modifikation vorhanden sind, tritt schnell vollständige Umwandlung der Platten in kurze Stäbchen (in kugeligen Aggregaten angeordnet) über die Lösung ein.

Die Umwandlung der tief schmelzenden Modifikation von I (Schmp. 93—94°) in die hoch schmelzende kann nicht nur über die Lösung (Rühren einer Kristallsuspension in Essigester oder Wasser) erfolgen, sondern ist auch durch Kristallisation der hoch schmelzenden Modifikation aus der Schmelze der tief schmelzenden Modifikation durchführbar. Durch Anreiben einer solchen klaren Schmelze bei 95—100° tritt Erstarren ein und es wird ein Produkt mit dem Schmp. 114—116° erhalten (hoch schmelzende Modifikation).