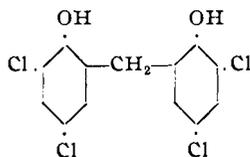


101. Erich Ziegler, Hanna Meralla und Inge Simmler: Über die saure Kondensation des 2,4-Dibrom- und 2,4-Dimethyl-phenols mit Trioxymethylen.

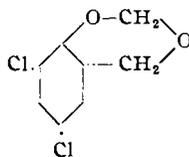
[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Graz.]
(Eingegangen am 7. Mai 1943.)

Die Kondensation von Phenolen mit Formaldehyd führt in Gegenwart verdünnter Säuren im allgemeinen zu Dioxydiphenylmethan-Derivaten^{1) 2)}. Unter Verwendung mäßig verdünnter Schwefelsäure bzw. konz. Salzsäure als Katalysator entstehen vorwiegend laugenunlösliche Produkte, die, wie W. Borsche³⁾ und A. D. Berkhout an einigen Nitrophenolen gezeigt haben, als Abkömmlinge des Benzo-1,3-dioxans aufzufassen sind. Außer der Säurekonzentration sind für die Lenkung der Kondensation in die eine oder die andere Richtung die Substituenten im Phenolkern und wohl auch das Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit denen die zwei Reaktionen nebeneinander verlaufen, ausschlaggebend.

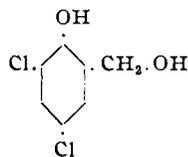
E. Ziegler⁴⁾ und I. Simmler haben die saure Kondensation des 2,4-Dichlorphenols mit Trioxymethylen untersucht und festgestellt, daß die Bildung des Diphenylmethan-Derivates I, als auch die des Benzo-1,3-dioxans II über den 3,5-Dichlorphenolmonoalkohol III verläuft.



I.



II.



III.

Dieser Phenolalkohol III, dessen Entstehung im Reaktionsgemisch mit Eisenchlorid^{4) 5)} nachgewiesen werden konnte, reagiert einerseits leicht mit 2,4-Dichlorphenol zum Diphenylmethankörper I, andererseits mit Trioxymethylen zum Ringacetal II. Im letzteren Falle bildet sich als Nebenprodukt das gegen Säure wenig stabile Kettenacetal analog XVII.

Die leichte Bildung von Benzodioxan-Derivaten aus *o*-Oxy-benzylalkoholen durch Kondensation mit aromatischen Aldehyden (Benzaldehyd) wurde schon früher von R. Adams⁶⁾ am Saligenin und von E. Ziegler⁷⁾ am *m*-Xylenol-alkohol, 2-Oxy-3,5-dichlor-benzylalkohol und Bis-[4,5¹-dioxy-3,5-dimethyl-phenyl]-methan beobachtet. Der direkte Aufbau von Benzo-1,3-dioxanen aus Phenolen durch saure Kondensation mit Acetaldehyd gelang in jüngster Zeit E. Adler⁸⁾ u. Mitarb. Diese Forscher weisen auf die Möglichkeit der Bildung des sek. Alkohols als Zwischenprodukt hin. Durch die oben erwähnte Arbeit von E. Ziegler⁴⁾ und I. Simmler gewinnt diese Anschauung an Wahrscheinlichkeit.

Nachstehend beschreiben wir die bei der sauren Kondensation des 2,4-Dibrom- und 2,4-Dimethyl-phenols mit Trioxymethylen gemachten Beobachtungen.

2,4-Dibrom-phenol (IV) reagiert unter den üblichen Versuchsbedingungen mit Trioxymethylen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure-Essigsäure (1:2)

¹⁾ K. Fries u. K. Kann, A. **353**, 352 [1907].

²⁾ M. Koebner, Angew. Chem. **46**, 251 [1933].

³⁾ A. **330**, 82 [1904].

⁴⁾ B. **74**, 1871 [1941].

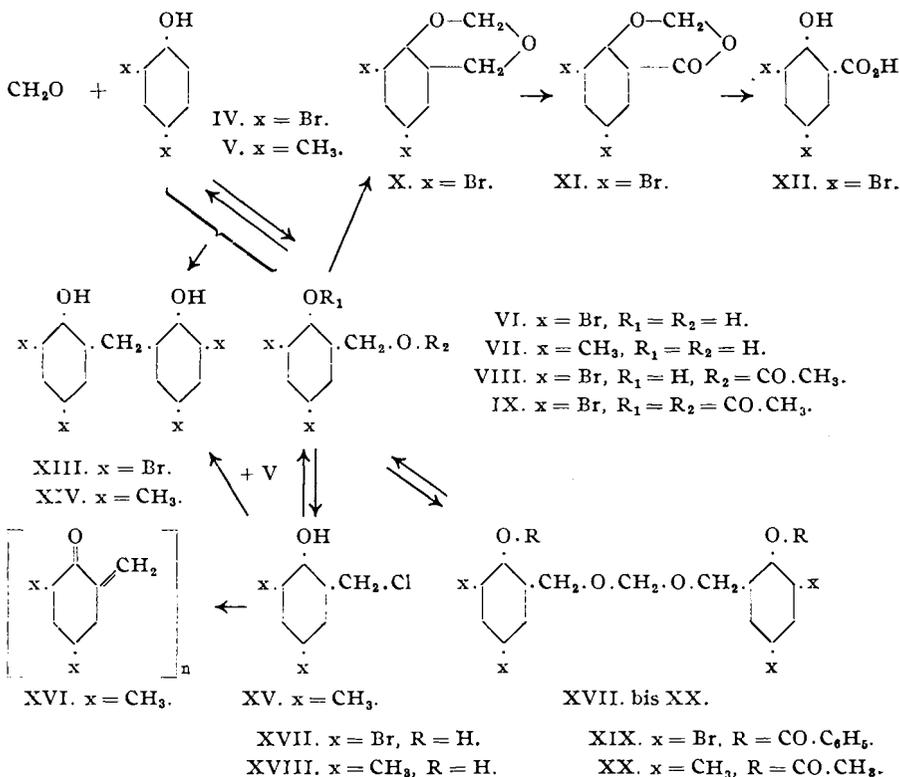
⁵⁾ H. v. Euler u. S. v. Kispoczy, Ztschr. physik. Chem. **189**, 109 [1941].

⁶⁾ R. Adams, M. F. Fogler u. C. W. Kregler, C. **1923** I, 681.

⁷⁾ B. **74**, 842 [1941].

⁸⁾ E. Adler, H. v. Euler u. G. Gie, Ark. Kemi, Mineral., Geol. **16** A, Nr. 12 [1942].

— weniger rasch mit konz. Salzsäure — zum 1',3'-Dibrom-benzo-1,3-dioxan (X). Die Oxydation dieses „Ringacetals“ mit Chromsäure in Eisessig führt zum 3,5-Dibrom-salicylsäure-methylenäther-ester (XI, Schmp. 136°), der beim Erwärmen mit verd. Alkalien zu 3,5-Dibrom-salicylsäure⁹⁾ (XII, Schmp. 218°) und Formaldehyd verseift wird. Die Bildung des Diphenylmethan-Derivates XIII bleibt, im Gegensatz zu den Beobachtungen am 2,4-Dichlorphenol⁴⁾, aus. Auch die sonst allgemein durchführbare Kondensation zu Dioxydiphenylmethan-derivaten aus Phenolen mit Oxybenzylalkoholen^{2) 4)} versagt bei diesem Beispiel. Bei einem Versuch, das 2,2'-Dioxy-3,5,3',5'-tetrabrom-diphenylmethan (XIII) durch Kondensation des 2,4-Dibrom-phenols (IV) mit 3,5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohol (VI) in Eisessig aufzubauen, wurde als einziges Reaktionsprodukt ein Monoacetat VIII (Schmp. 110°) gefaßt, das mit dem von K. Auwers u. G. Büttner¹⁰⁾ durch Schütteln des 3,5-Dibrom-2-oxy-benzylbromids mit Natriumacetat gewonnenen Produkt identisch ist. Dieses Monoacetat geht durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in ein Diacetat IX über, das auch direkt durch Acetylierung des 3,5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohols erhalten werden kann. Das Ausbleiben der Diphenylmethanbildung beobachteten auch W. Borsche³⁾ u. A. D. Berkhout an einigen Nitrophenolen.



⁹⁾ Beilstein, Handb. Organ. Chem., 4. Aufl. [1927], Bd. X, S. 109.

¹⁰⁾ A. 302, 151 [1898].

Das 1'.3'-Dibrom-benzo-1.3-dioxan (X) kann auch, wie zu erwarten war, durch Kondensation des 3.5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohols (VI) mit Trioxymethylen in Gegenwart von konz. Salzsäure erhalten werden. Als Nebenprodukt fällt bei diesem Ansatz, je nach Reaktionsdauer, das gegen Säuren unbeständige Kettenacetal XVII (Schmp. 111^o) in wechselnden Mengen an. Es steht mit dem Ausgangsalkohol VI in Gleichgewicht, das dauernd durch die gleichzeitige Bildung des stabilen Benzodioxans X gestört wird. Das Benzodioxan ist gegen Säuren sehr beständig, selbst nach mehrstündigem Kochen mit alkoholischer Salzsäure ist keine Veränderung zu beobachten. Das reine Kettenacetal XVII geht mit Formaldehyd bei Anwesenheit konz. Salzsäure allmählich, mit Schwefelsäure rascher, in das Ringacetal X über. Die gleichen Erscheinungen sind am 3.5-Dichlor-2-oxy-benzylalkohol von E. Ziegler⁴⁾ u. I. Simmler beobachtet worden.

Bei der sauren Kondensation des 2.4-Dimethyl-phenols (V) mit Trioxymethylen wurde als einziges Reaktionsprodukt das 3.5.3'.5'-Tetramethyl-2.2'-dioxy-diphenylmethan (XIV) gefaßt. Die Bildung einer dem 1'.3'-Dibrom-benzo-1.3-dioxan analog gebauten Verbindung konnte nicht nachgewiesen werden. Auch Versuche, das Benzodioxan aus dem 3.5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohol (VII) durch saure Kondensation mit Trioxymethylen aufzubauen, schlugen fehl. Wir erhielten allerdings beim Schütteln des Reaktionsansatzes mit verd. wäßr. Natronlauge neben einem laugenlöslichen auch einen in wäßr. Lauge unlöslichen Anteil. Durch Ansäuern des in Lauge gelösten Anteils mit verd. Salzsäure fällt das Kettenacetal XVIII (Schmp. 91—92^o) aus, das bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin ein Diacetat XX vom Schmp. 83—84^o gibt. Das laugenunlösliche Produkt schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 200^o und ist mit dem von K. Fries¹⁾ u. K. Kann dargestellten Chinonmethid XVI identisch. Da dieses Chinonmethid durch Schütteln einer ätherischen Lösung von Oxy-mesitylchlorid (XV) mit verd. Alkalien entsteht, war anzunehmen, daß im sauren Reaktionsatz ursprünglich das Pseudochlorid vorlag. Es gelang uns auch, das Pseudochlorid XV aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Dieses kann unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen auch aus dem reinen Kettenacetal erhalten werden, d. h. es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Kettenacetal XVIII \rightleftharpoons Phenolalkohol VII \rightleftharpoons Pseudochlorid XV ein, wobei dieses stark nach der Seite des Pseudochlorids hin verschoben wird.

Eine auffallende Reaktionsfähigkeit zeigt das Oxymesitylchlorid gegenüber 2.4-Dimethyl-phenol, mit dem es beim Verschmelzen (100—120^o) unter HCl-Entwicklung quantitativ zum 3.5.3'.5'-Tetramethyl-2.2'-dioxy-diphenylmethan reagiert. K. Auwers¹¹⁾ u. E. Rietz haben am Pseudobromid des 3.5-Dibrom-4-oxy-benzylalkohols einen analogen Reaktionsverlauf beobachtet. Ob das Oxymesitylchlorid bzw. auch noch andere Pseudohalogenide allgemein mit Phenolen so leicht reagieren, wollen wir noch untersuchen.

Läßt man 3.5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohol (VII) (ohne Trioxymethylen) mit konz. Salzsäure einen Tag bei 0^o stehen, so bildet sich vorwiegend das Pseudochlorid XV. Zur Entfernung dieses Chlorids wird mit verd. Lauge geschüttelt und so das Chinonmethid XVI abgeschieden (Ausbeute etwa 90%). Aus dem alkalischen Filtrat fällt nach Neutralisation mit verd.

¹¹⁾ B. 38, 3302 [1905].

Mineralsäuren eine geringe Menge 3,5,3',5'-Tetramethyl-2,2'-dioxy-diphenylmethan aus (etwa 5%). Die Diphenylmethanverbindung entsteht formal aus zwei Mol. Phenolalkohol unter Abspaltung von je einem Mol. Formaldehyd und Wasser. Demnach muß die Reaktion zwischen 2,4-Dimethyl-phenol und Formaldehyd, die sowohl im sauren als auch in alkalischen Medien primär zum Phenolalkohol VII führt, reversibel sein. Das Phenol kondensiert sich dann unter Wasserabspaltung mit noch unverändertem Phenolalkohol zum Diphenylmethanderivat. Ein von uns im molaren Verhältnis angestellter Versuch mit Phenol V-Phenolalkohol VII ergibt nach Zugabe von konz. Salzsäure in guter Ausbeute die Diphenylmethanverbindung XIV. Diese Verbindung kann auch durch Kochen des 3,5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohols¹⁾ mit 3-proz. Natronlauge oder auch, wie A. Zinke¹²⁾ und E. Ziegler beobachtet haben, unter denselben Bedingungen aus 2,2'-Dioxy-3,5,3',5'-tetramethyl-dibenzyläther entstehen. H. v. Euler¹³⁾ konnte dann zeigen, daß bei der Härtung von 3,5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohol ebenfalls das entsprechende Diphenylmethanderivat entsteht, welches, wie er indirekt nachgewiesen hat, über das 2,4-Dimethyl-phenol gebildet wird.

Das Ergebnis der von uns durchgeführten Versuche über die saure Kondensation von 2,4-disubstituierten Phenolen mit Trioxymethylen weist auf den großen unterschiedlichen Einfluß der vorhandenen Substituenten im Phenolkern hin. Halogen- und Nitrophenole kondensieren sich im allgemeinen leicht mit Trioxymethylen zu Benzo-1,3-dioxanen, deren Bildung über die primär entstehenden Oxybenzylalkohole verläuft. Die auf diesem Gebiet erlangten Erkenntnisse sollen durch weitere Versuche der sauren Kondensation von Phenolen mit Trioxymethylen und auch anderen Aldehyden ergänzt werden.

Beschreibung der Versuche.

1) 3,5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohol (VI): Ein Gemisch von 6 g 2,4-Dibrom-phenol (IV), 15 ccm 10-proz. wäbr. Natronlauge und 4,5 ccm Formaldehyd-Lösung (35-proz.) wurde 15 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Nach Neutralisation mit verd. Essigsäure schied sich ein Öl ab, das in Äther aufgenommen wurde. Nach dessen Abdunsten erstarrte das anfangs noch ölige Produkt krystallin. Es wurde mehrmals aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 86°.

$C_7H_6O_2Br_2$. Ber. C 29.80, H 2.15, Br 56.70. Gef. C 29.80, H 2.29, Br 56.71.

Dieser Phenolalkohol ist mit den von K. Auwers u. G. Büttner¹⁰⁾ durch Bromierung des Saligenins bzw. Monobromsaligenins erhaltenen identisch.

2) [1',3'-Dibrom-benzo]-1,3-dioxan (X, Ringacetal): a) eine Mischung von 3 g 2,4-Dibrom-phenol (IV), 1,2 g Trioxymethylen, 6 ccm konz. Schwefelsäure und 12 ccm Eisessig wurde 5 Tage bei 0° stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt, abgesaugt und dann zur Entfernung laugenlöslicher Anteile mit wäbr. Natronlauge geschüttelt. Der unlösliche Rückstand wurde aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln,

¹²⁾ B. 74, 541 [1941].

¹³⁾ H. v. Euler, E. Adler u. I. O. Cedwall, Ark. Kemi, Mineral., Geol. 14 A, Nr. 14 [1941].

Schmp. 112°. Ausb. 0.6 g, bei Anwendung von 12-n. HCl etwas geringer. Das in wäbr. Lauge lösliche Produkt war unverändertes 2.4-Dibrom-phenol.

$C_8H_6O_2Br_2$. Ber. C 32.66, H 2.06, Br 54.37. Gef. C 32.00, H 2.03, Br 54.41.

b) 2 g 3.5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohol (VI), 0.3 g Trioxymethylen und 5 ccm konz. Salzsäure. Nach 3-tägig. Stehenlassen bei 0° wurde wie oben aufgearbeitet. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 112° und der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Versuch 2a erhaltenen Benzodioxan zeigte keine Erniedrigung. Die Isolierung des in Lauge gelösten Kettenacetals wird unter 5 beschrieben.

$C_8H_6O_2Br_2$. Ber. Br 54.37. Gef. Br 54.15.

c) 0.3 g Kettenacetal, 0.01 g Trioxymethylen, 0.6 ccm konz. Schwefelsäure und 1.2 ccm Eisessig. Reaktionstemp. 20°. Nach 2 Tagen war kein laugenlösliches Produkt mehr vorhanden. Dieser Versuch führte quantitativ zum Benzodioxan X. Bei Anwesenheit konz. Salzsäure verlief diese Reaktion bedeutend langsamer.

3) 3.5-Dibrom-2-oxy-benzoesäure-methylenäther-ester (XI):

Eine Lösung von 1.5 g [1'.3'-Dibrom-benzo]-1.3-dioxan in 100 ccm Eisessig wurde mit 5 g Chromsäureanhydrid $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von Wasser bei 20° fielen über Nacht farblose Nadeln aus. Rohausb. 0.9 g. Nach Umkrystallisieren aus verd. Alkohol Schmp. 136°.

$C_8H_4O_3Br_2$. Ber. C 31.18, H 1.31, Br 51.92. Gef. C 30.91, H 1.67, Br 51.54.

4) 3.5-Dibrom-2-oxy-benzoesäure (XII): 0.6 g 3.5-Dibrom-2-oxy-benzoesäure-methylenäther-ester (XI) wurden mit wäbr. Natronlauge warm gelöst. Nach Neutralisation der erkalteten Lösung mit Salzsäure fiel die 2.4-Dibrom-salicylsäure⁹⁾ in farblosen Nadeln an, die nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 217—218° schmolzen. Ihre alkohol. Lösung mit Eisenchlorid ist rotviolett.

$C_8H_4O_3Br_2$. Ber. C 28.39, H 1.36, Br 54.02. Gef. C 28.83, H 1.61, Br 54.00.

5) Kettenacetal XVII: Wie bei 2b. Nach Neutralisation des alkalischen Filtrats aus dem Versuch 2b fiel ein schmieriges Produkt aus, das durch Anreiben mit Alkohol zur Krystallisation gebracht werden konnte. Rohausb. 1.5 g. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol analysenreine farblose Nadeln. Leicht löslich in kalter Natronlauge; die alkohol. Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Färbung. Schmp. 111°.

$C_{13}H_{12}O_4Br_4$. Ber. C 31.26, H 2.10, Br 55.52. Gef. C 31.19, H 2.04, Br 55.17.

6) Dibenzoat des Kettenacetals (XIX): 0.2 g Kettenacetal XVII in Pyridin tropfenweise mit der ber. Menge Benzoylchlorid versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Verd. Schwefelsäure fällte ein Öl, das bald erstarrte. Aus mit Wasser verd. Aceton feine, farblose Nadeln. Schmp. 130.5°.

$C_{29}H_{20}O_6Br_4$. Ber. Br 40.78. Gef. Br 41.08.

7) Monoacetat des 3.5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohols (VIII): 2 g 3.5-Dibrom-2-oxy-benzylalkohol, 16 ccm Eisessig und 8 ccm konz. Salzsäure. Nach 1-täg. Stehenlassen bei Zimmertemp. fiel ein weißer krystalliner Niederschlag aus (2 g). Nach abwechselndem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol und verd. Essigsäure farblose Nadeln. Schmp. 110°. Löslich in n-Natronlauge. Die alkohol. Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion.

$C_9H_8O_3Br_2$. Ber. Br 49.35. Gef. Br 50.01.

8) 3.5-Dimethyl-o-chinonmethid (XVI): a) 1.5 g 3.5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohol (VII), 0.5 g Trioxymethylen und 2.5 ccm konz. Salzsäure wurden

einen Tag bei 0° stehengelassen, die abgeschiedenen Krystalle in Äther aufgenommen und die äther. Lösung mit 3-proz. Natronlauge geschüttelt. Die dabei auftretende Gelbfärbung verschwand wieder unter Abscheidung von Krystallen. Aus verd. Alkohol oder einem Gemisch von Benzol-Benzin krystallisiert das Chinonmethid¹⁾ in farblosen Nadelchen. Ausb. an reinem Produkt 0.2 g. Schmp. 200°. Die Isolierung des in Lauge gelösten Kettenacetals s. unter 9.

$C_9H_{10}O$. Ber. C 80.55, H 7.51. Gef. C 81.00, H 7.59.

b) 0.2 g Kettenacetal XVIII, 0.1 g Trioxymethylen und 2 ccm konz. Salzsäure wurden 1 Tag stehengelassen und wie unter 8a) beschrieben aufgearbeitet. Das in Lauge unlösliche Produkt war identisch mit dem Chinonmethid vom Schmp. 200°.

9) Kettenacetal XVIII: Wie unter 8a. Aus dem alkal. Filtrat von 8a fielen nach Neutralisation mit verd. Salzsäure bei längerem Stehenlassen farblose Nadeln aus. Ausb. an aus Gasolin oder verd. Alkohol umkrystallisiertem, gereinigtem Produkt etwa 0.2 g. Schmp. 91—92°. Die alkohol. Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion.

$C_{19}H_{24}O_4$. Ber. C 72.10, H 7.64. Gef. C 72.10, H 7.61.

10) Diacetat des Kettenacetals (XX): 0.1 g Kettenacetal XVIII wurde mit 3 ccm Essigsäureanhydrid + Pyridin (1:8) 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Verdünnen mit Wasser fielen Öltröpfchen aus, die bald krystallin erstarrten. Mehrmals aus verd. Alkohol umkrystallisiert: Schmp. 83—84°.

$C_{23}H_{28}O_6$. Ber. C 68.97, H 7.05. Gef. C 69.11, H 6.99.

11) *o*-Oxy-mesitylpseudochlorid (XV): 1.5 g *m*-Xylenolalkohol (VII) und 5 ccm konz. Salzsäure. Die Aufschlammung blieb einen Tag bei 0° stehen, die Krystallmasse wurde dann abgesaugt, getrocknet und mehrmals aus Petroläther umkrystallisiert. Ausb. an Rohprodukt etwa 90%. Schmp. 58°. Der Mischschmelzpunkt mit einem nach K. Fries und K. Kann¹⁾ dargestellten Produkt zeigte keine Erniedrigung.

12) 3,5,3',5'-Tetramethyl-2,2'-dioxy-diphenylmethan (XIV):
a) Wie bei 11. Bei diesem Versuch wurde analysenreiner 3,5-Dimethyl-2-oxy-benzylalkohol verwendet. Die angefallene Krystallmasse wurde zur Entfernung des Pseudochlorids mit verd. Natronlauge geschüttelt und das gebildete Chinonmethid abgesaugt (1.2 g). Aus dem alkal. Filtrat fiel nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure die Diphenylmethanverbindung aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin bei 148° schmolz. Ausb. 0.06 g.

$C_{17}H_{20}O_2$. Ber. C 79.64, H 7.87. Gef. C 79.24, H 7.47.

b) 0.7 g *m*-Xylenolalkohol (VII), 0.6 g *m*-Xylenol und 2 ccm konz. Salzsäure. Reaktionszeit 1 Tag, Temp. 0°. Das Rohprodukt war vollständig in wäbr. Lauge löslich. Farblose Nadelchen aus Ligroin. Schmp. und Mischschmelzpunkt mit dem oben dargestellten Produkt 148°.

c) 0.15 g Pseudochlorid XV und 0.1 g *m*-Xylenol wurden in einem Kölbchen $\frac{3}{4}$ Stdn. auf 100—110° erhitzt, wobei die Abspaltung von Chlorwasserstoff beobachtet wurde. Das nach dem Erkalten erstarrte Reaktionsprodukt wurde in wäbr. Lauge gelöst, die Lösung filtriert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die ausgefallene Verbindung erwies sich nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin mit den nach 12a und b gewonnenen Produkten identisch. Ausb. 0.23 g.

Frau Dr. K. Pregler danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen.