

## Synthese und Reinheitskontrolle des 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyl-<sup>14</sup>C)benzols

K. FIGGE

Unilever Forschungslaboratorium Hamburg

Erhalten den 5 Juni 1968

### SUMMARY

*The synthesis of the carbon-labelled antioxidant 1,3,5-trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyl-<sup>14</sup>C) benzene and the thin-layer chromatography of the intermediates and the final product on Kieselgel H, using different solvent systems in order to check the degree of purity is described. The pure antioxidant is prepared from paraformaldehyde-<sup>14</sup>C and 2,6-di-tert.-butyl-phenol via 2,6-di-tert.-butyl-4-hydroxy-methyl-<sup>14</sup>C-phenol with subsequent Friedel-Crafts alkylation. The radiochemical yield of the pure antioxidant amounts to 47,6 % of the theory, based on paraformaldehyde-<sup>14</sup>C, the chemical yield is 49.0 % of the theory, based on paraformaldehyde and 2,6-di-tert.-butyl-phenol. Two further radiochemical simpler reaction routes were tried; namely via 4-cyano-2,6-di-tert-butyl-phenol, which failed in the introduction of the cyano group; mainly 3,3',5,5'-tetra-tert.-butyl-4,4'-diphenoquinone was formed.*

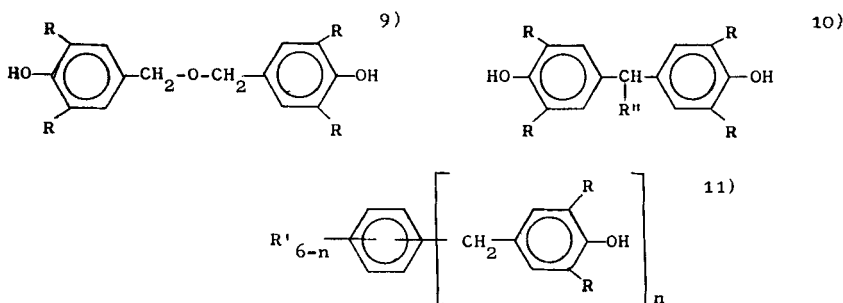
### ZUSAMMENFASSUNG

*Die Synthese des markierten Antioxydants 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyl-<sup>14</sup>C)benzol und die radio-dünnschichtchromatographische Reinheitskontrolle des Zwischen- und Endproduktes auf Kieselgel H mit verschiedenen Fließmittel-systemen werden beschrieben. Ausgehend von Paraformaldehyd-<sup>14</sup>C und 2,6-Di-tert.-butyl-phenol über 2,6-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-methyl-<sup>14</sup>C-phenol und anschließende Friedel-Crafts-Alkylierung von 1,3,5-Trimethylbenzol wird das reine Antioxydant in einer radiochemischen Ausbeute von 47,6 % d. Th., bezogen auf Para-*

formaldehyd-<sup>14</sup>C, und einer chemischen Ausbeute von 49,0 % d.Th., bezogen auf Paraformaldehyd bzw. 2,6-Di-*tert.*-butyl-phenol, erhalten. Zwei weitere, radiochemisch einfachere Reaktionswege über das 4-Cyano-2,6-di-*tert.*-butyl-phenol scheitern an der Einführung der Cyanogruppe; es entsteht als Hauptprodukt das 3,3',5,5'-Tetra-*tert.*-butyl-4,4'-diphenochinon.

## 1. — EINLEITUNG

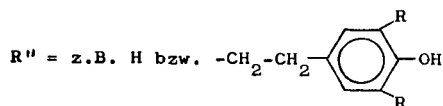
Zur Gruppe der besonders wirksamen phenolischen Antioxydantien für die Verminderung der Autoxydation organischer Produkte, wie fetthaltige Nahrungsmittel, Elastomere, Thermoplaste u.a.<sup>(1, 2)</sup>, gehören 2-*tert.*-butyl-4-hydroxy-anisol = BHA, 3,5-Di-*tert.*-butyl-4-hydroxy-toluol = BHT und 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-hydroxymethyl-phenol = Ionox 100 (I)<sup>(3)</sup>. Diese Verbindungen mit nur einem Phenolkern sind bei hohen Verarbeitungstemperaturen ziemlich flüchtig und wandern leicht aus Polymeren aus. Die mehrkernigen Polyphenole der folgenden allgemeinen Formeln sind weitgehend frei von diesen Nachteilen und ihre Toxizität ist gering<sup>(4-8)</sup>:



$n = 3$  oder  $4$

R = Alkylreste mit 3 bis 8 C-Atomen und Verzweigungen am  $\alpha$ -C-Atom

R' = Alkylreste mit bis zu 8 C-Atomen



Bekannte Vertreter dieser Stabilisator-Typen sind Di-(3,5-di-*tert.*-butyl-4-hydroxybenzyl)äther = Ionox 201<sup>(9)</sup>, Di-(3,5-di-*tert.*-butyl-4-hydroxyphenyl)methan = Ionox 220<sup>(10)</sup> (II) und 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-*tert.*-butyl-4-hydroxybenzyl)benzol = Ionox 330<sup>(11)</sup> (III).

Für entsprechende Migrations-Untersuchungen soll das radiokohlenstoffmarkierte Antioxydans Ionox 330 (III)<sup>(11)</sup> hergestellt und seine Reinheitskontrolle durch Radiodünnschichtchromatographie beschrieben werden.

## 2. — EXPERIMENTELLER TEIL

Die Radioaktivität der Proben wird mit dem Tri-Carb Flüssigkeits-Szintillationszähler, Serie 3314, Packard Instrument Company, USA, und 4,0 g 2,5-Diphenyl-oxazol (PPO) sowie 0,3 g 1,4-Bis-2-(4-methyl-5-phenylphenyloxazolyl)benzol (Dimethyl-POPOP) in 1000,0 ml Toluol p.a.\* als Szintillator bestimmt.

Die Aktivitätsdiagramme der dünn-schichtchromatographisch getrennten Reaktionsprodukte werden mit dem Radio-Dünnschichtscanner LB 2721, Firma Prof. Berhold Wildbad, aufgenommen und mit dem synchronlaufenden Potentiometerschreiber « Servogor » Type RE 511, Metrawatt AG, Nürnberg, registriert.

Die IR-Spektren erhält man mit dem IR-Spektrographen Mod. 125, Bodenseewerk Perkin-Elmer u. Co., Überlingen/Bodensee, die korrigierten Schmelzpunkte mit dem Kofler-Heizmikroskop. Die verwendeten Glasgeräte werden ca. 15 Std. bei 120 °C ausgeheizt.

### 2.1. — 1,3,5-TRIMETHYL-2,4,6-TRIS-(3,5-TERT.-BUTYL-4-HYDROXY-BENZYL-<sup>14</sup>C) BENZOL (III) (VGL. REAKTIONSSCHEMA, ABB. 1, C).

In inaktiven Vorversuchen wurden die optimalen Reaktionsbedingungen für die Darstellung von III ermittelt.

#### 2.1.1. — 2,6-Di-tert.-butyl-4-hydroxymethyl-<sup>14</sup>C-phenol (I); *Hydroxymethylierung.*

Wasserfreies tert.-Butanol : 1,0 kg tert.-Butanol \*\* wird bei Raumtemperatur und Feuchtigkeitsausschluß 24 Std. über 20 g Natrium-Draht aufbewahrt und anschließend über eine mit Braunschweiger Wendeln gefüllte Kolonne destilliert.

Sdp. 82,8 °C (Lit. 12) Sdp. 82,5 °C).

Kalium-tert.-butylat-Lösung : 1,0 g metallisches Kalium wird bei ca. 60 °C unter Feuchtigkeitsausschluß mit 200,0 ml wasserfreiem tert.-Butanol umgesetzt : 14,0 mg (0,13 mMol) Kalium-tert.-butylat pro ml Lösung.

I : 830,0 mg (4,0 mMol) 2,6-Di-tert.-butyl-phenol (IV) vom Schmp. 36,5 °C (Äthanol) werden bei Raumtemperatur unter einer trocknen Stickstoff-Atmosphäre, die während der gesamten Reaktionsdauer aufrecht erhalten wird, in 3,0 ml wasserfreiem tert.-Butanol gelöst. In der auf 13-14 °C

\* Merck 8325.

\*\* Merck 9629.

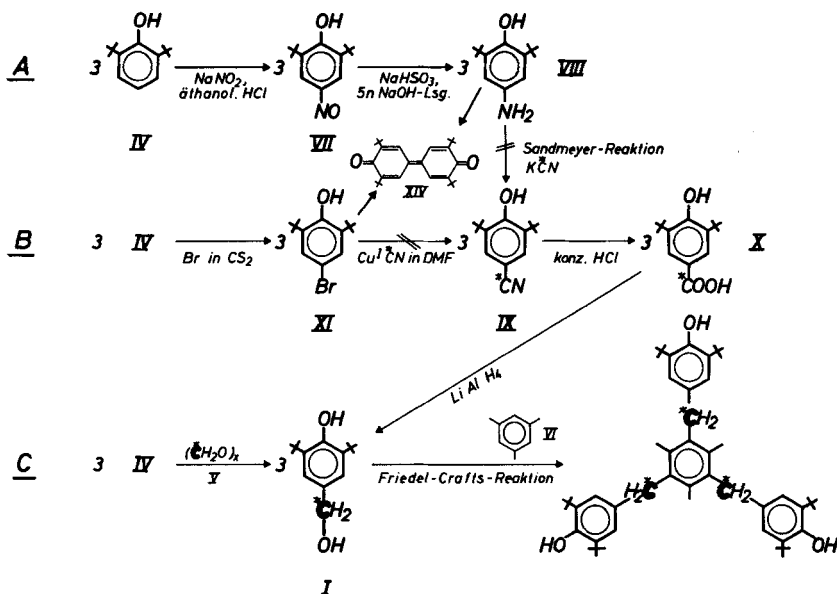


ABB. 1. Reaktionsschema.

abgekühlten Lösung suspendiert man durch Rühren 123,0 mg ( $\sim 4,0$  mMol, 752  $\mu\text{Ci}$ ) Paraformaldehyd-<sup>14</sup>C (V), tropft innerhalb von 3 Min. 2,0 ml der Kalium-tert.-butylat.-Lösung hinzu, spült mit 0,5 ml tert.-Butanol nach und läßt das Reaktionsgemisch unter Rühren bei 16-17°C weitere 40 Min. reagieren. Mit 20,0 ml 0,013 n wässriger Salzsäure wird die Reaktion unterbrochen. Nach 3 Std. Stehen bei 5 °C fällt das gelbe, feste Reaktionsprodukt (I) aus. Es wird über eine eingebaute Glasfritte abgenutscht, der Rückstand zweimal mit je 15 ml Eiswasser ausgewaschen und i. Vak. über Phosphorpentoxid bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Chem. Rohausbeute an I : 96,1 % d.Th., bezogen auf IV bis V. Schmp.-Interval : 115-135, 0 °C. Dünnschichtchromatogramm (DC) und Aktivitätsdiagramm (AD) s. Abb. 2a.

Aktivitätsverteilung auf die einzelnen Reaktionsprodukte anhand des AD 2a : I = 68,0 %; Verunreinigung am Start = 25 %; Di-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)methan (II) = 7,0 %.

I wird im Reaktionskolben aus 21,0 ml *n*-Hexan umkristallisiert, nach 5 stdg. Stehen bei 5 °C abgenutscht, zweimal mit je 2,0 ml eiskaltem *n*-Hexan ausgewaschen und getrocknet.

Chem. Ausbeute an I : 67,5 % d. Th., bezogen auf IV bzw. V.

Radiochem. Ausbeute an I : 69,9 % d. Th., bezogen auf Paraformaldehyd-<sup>14</sup>C (V). Schmp. und Misch-Schmp. 138-141,5 °C (Lit. 10) Schmp. 140-141,0 °C. DC und AD s. Abb. 2b.

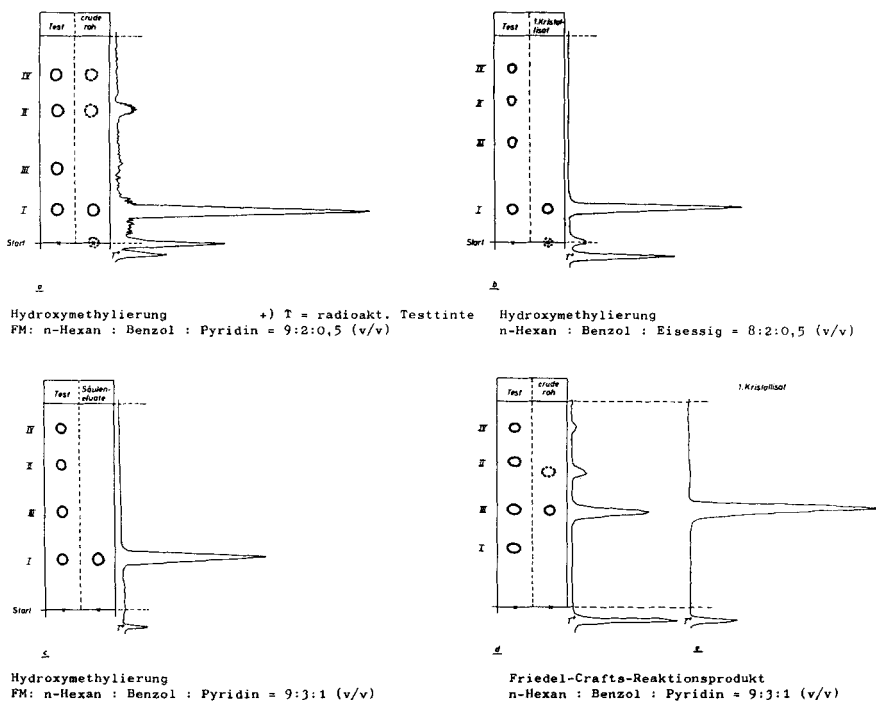


ABB. 2. Radiodünnschichtchromatographische Reinheitskontrolle auf Kieselgel H des Zwischen- und Endproduktes bei der Synthese von Ionox 330 (III).

Das AD zeigt am Start noch eine radioaktive Verunreinigung von ca. 4 %, bezogen auf eingesetzte Gesamtaktivität.

Säulenchromatographie :

40,0 g Kieselgel\* werden 5 Min. in 100,0 ml des Elutionsmittels Cyclohexan :  $\text{CCl}_4$  : Methanol = 4 : 4 : 1 (v/v, vgl. Fließmittel 8 in Abb. 3) kräftig geschüttelt, in ein Chromatographier-Rohr von 3 cm Innendurchmesser und 35 cm Länge überführt und mit 250 ml des gleichen Elutionsmittels ausgewaschen.

637,0 mg I mit 526  $\mu\text{Ci}$  werden mit ca. 18 ml des gleichen Elutionsmittels quantitativ auf die Säule gebracht und eluiert. Die Eluate, deren Daten in Tabelle 1 zusammengestellt sind, werden bei 35 °C/18 mm Hg eingeeengt und die Rückstände i.Vak. über Phosphorpentoxid bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Chem. Ausbeute an I aus Fraktion 2 und 3 : 66,7 % d. Th., bezogen auf IV bzw. V.

\* Merck 7734; 0,05-0,20 mm.

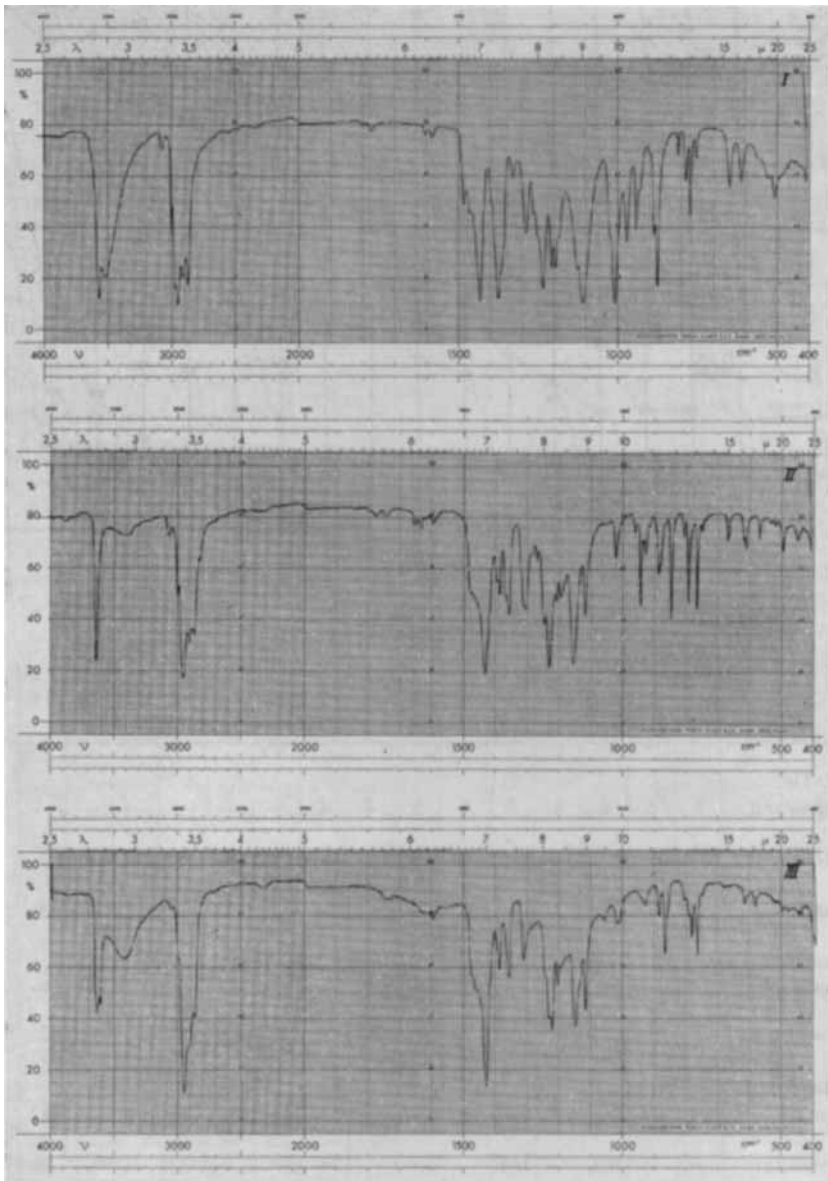
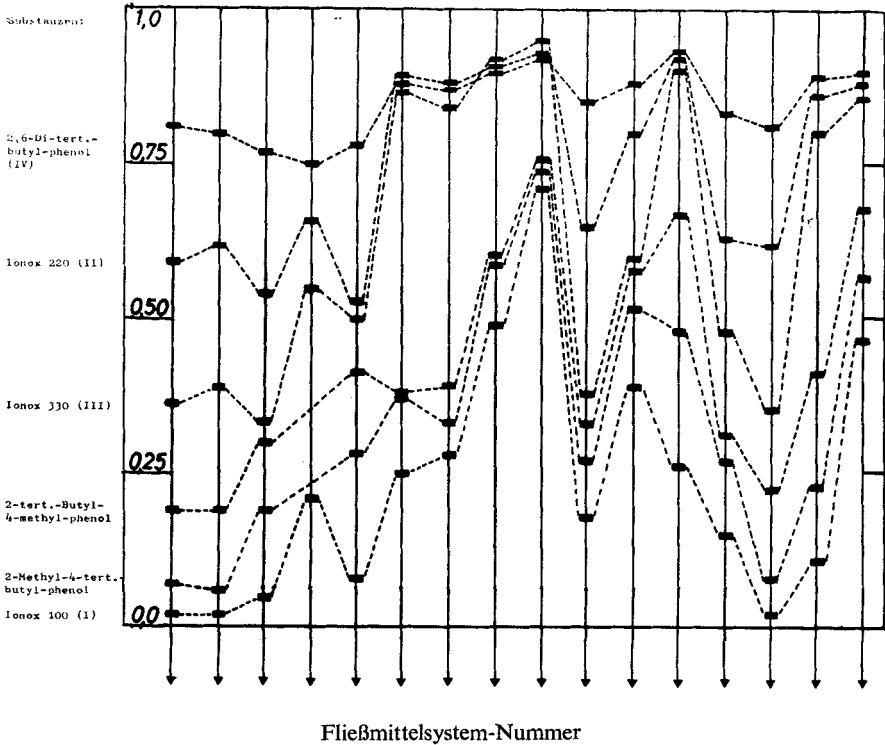


ABB. 3. IR-Spektren von 2,6-Di-tert.-butyl-4-hydroxymethyl-phenol = Ionox 100 (I), Di-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenyl)methan = Ionox 220 (II) und 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)benzol = Ionox 330 (III); KBr-Preßlinge.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Vol.-Tle. Cyclohexan	8	8	8	8	8	6	6	4	4	—	—	—	—	—	—	—
n-Hexan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	9	8	8	7	7	7
Benzol	2	2	2	2	1	—	—	—	—	2	3	3	2	3	3	3
Tetrachlorkohlenstoff	—	—	—	—	—	3	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—
Chloroform	—	0,5	—	—	—	—	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—
Methyläthylketon	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	0,2	—
Butylacetat	—	—	0,2	—	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Methanol	—	—	—	—	—	0,5	0,5	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Pyridin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5	1	—	—	—	—	—
Eisessig	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5	—	—	1

Abb. 4. Fließmittelsysteme und graphische Darstellung zugehöriger Rf-Werte einiger Antioxydantien auf Kieselgel H-Sorptionsschichten.

TABELLE 1.

Eluate		Ausbeute <sup>a</sup>		Schmp. °C Spez. A. : mCi/mMol
Nr.	ml	chemisch mg (%)	radiochemisch μCi (%)	
1	15	0,7 (0,1)	0,5 (<0,1)	—
2	25	341,0 (53,5)	258,8 (49,2)	138,5-141,5 0,180
3	65	289,8 (45,5)	232,5 (44,2)	139,0-141,5 0,189
4	50	1,4 (0,2)	1,1 (0,2)	—
Σ	155	632,9 (99,3)	429,9 (93,4)	

<sup>a</sup> bezogen auf die aufgetragene Substanzmenge.

Radiochem. Ausbeute an I: 65,3 % d. Th., bezogen auf Paraformaldehyd-<sup>14</sup>C (V). Spez. A. = 0,184 mCi/mMol I. Schmp. und Misch-Schmp. 139-141,5 °C (Lit. 10). Schmp. 140-141,0 °C). IR-Spektrum s. Abb. 3.

Nach DC und AD (s. Abb. 2c) ist I einheitlich; d.h. die Mengen evtl. radioaktiver Verunreinigungen liegen unter 0,5 %.

2.1.2. — *1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyl-<sup>14</sup>C)benzol (III); Friedel-Crafts-Reaktion.*

535 mg (4,0 mMol) Aluminiumchlorid und ca. 256 mg (~ 1,8 mMol) Phosphorpentoxid werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 3,5 ml wasserfreiem Diäthyläther übergossen. Unter Rühren fügt man 107,0 mg (0,89 mMol) 1,3,5-Trimethylbenzol (VI), gelöst in 1,5 ml Äther, hinzu und tropft nach Abkühlen des Gemisches auf -16 bis -10 °C innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 631,0 mg (2,67 mMol, 491 μCi) 2,6-Di-tert.-butyl-hydroxymethylphenol (I) in 3,5 ml Diäthyläther ein. Das Reaktionsgemisch wird weitere 15 Min. bei -16 bis -10 °C und danach 7 Std., bei Raumtemperatur gehalten.



Mit ca. 20 ml Diäthyläther wird das braunviolette Reaktionsgemisch in einen Schütteltrichter überführt, der 15 ml Wasser enthält, und die ätherische von der wässrigen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 15 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden zweimal mit je 20 ml Wasser, 20 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, abschließend dreimal mit je 20 ml Wasser ausgewaschen, 14 Std. über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeengt. Den Rückstand trocknet man i. Vak. über Phosphorpentoxid bis zum konstanten Gewicht.

Chem. Rohausbeute an III : ca. 66 % d. Th., bezogen auf IV bzw. V. DC und AD s. Abbildung 2d.

Aktivitätsverteilung auf die einzelnen Reaktionsprodukte anhand des AD 2d : III = 73,8 %, zwei unbekannte Verunreinigungen = 16,4 % und 9,8 %.

III wird aus 15,0 ml *n*-Hexan umkristallisiert, das Kristallisat nach ca. 14 Std. bei  $-18^{\circ}\text{C}$  abgenutscht, mit 5-7 ml eiskaltem *n*-Hexan ausgewaschen und bis zum konstanten Gewicht i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet.

Chem. Ausbeute an III : 504 mg (0,65 mMol)  $\hat{=}$  49,0 % d. Th., bezogen auf IV bzw. V; farblose, nadelförmige Kristalle.

Radiochem. Ausbeute an III : 0,358 mCi  $\hat{=}$  47,6 % d. Th., bezogen auf Paraformaldehyd- $^{14}\text{C}$  (V). Spez. A. : = 0,55 mCi/mMol III. Schmp. und Misch-Schmp. : 198-201,0 bzw. 244-245  $^{\circ}\text{C}$  (Lit. 10) Schmp. 200 bzw. 245  $^{\circ}\text{C}$ . III kann aus *n*-Hexan in zwei Kristallformen mit obigen Schmelzpunkten auskristallisieren. IR-Spektrum s. Abb. 3.

Nach DC und AD (s. Abb. 2e) ist III einheitlich; d.h. die Mengen evtl. radioaktiver Verunreinigung liegen unter 0,5 %.

## 2.2. — DÜNNESCHICHTCHROMATOGRAPHIE.

### 2.2.1. — Sorptionsschichten.

40,0 g Kieselgel G bzw. Kieselgel H werden in einem Schliff-Erlenmeyerkolben 30 Sek. mit 80,0 ml bzw. 90 ml entmineralisiertem Wasser kräftig geschüttelt und anschließend mit dem Desaga-Streichgerät (Schlitzweite 250  $\mu$ ) auf fünf 20  $\times$  20-cm-Glasplatten verteilt. Nach 45 Min. — bei Kieselgel H 60 Min. — Abbinden bei Raumbedingungen trocknet man die Sorptionsschichten 30 Min. bei 85-90  $^{\circ}\text{C}$  in vertikaler Lage, überführt sie noch heiß in einen Exsikkator, lagert sie dort mindestens 20 Std. über Calciumchlorid und aktiviert vor der Benutzung 30 Min. bei 120  $^{\circ}\text{C}$ .

### 2.2.2. — Fließmittelsysteme.

Die verwendeten Fließmittelsysteme sind in Abbildung 4 aufgeführt.

2.2.3. — *Sprühreagenzien* <sup>(13)</sup>.

- a) Phosphormolybdänsäure : 10,0 g/100 ml Äthanol;
- b) 2,6-Dichlorchinonchlorimid : 0,5 g/100 ml äthanolische Lösung;
- c) Eisen (III)-hexacyanoferrat (III) <sup>(14)</sup> : Eine 0,5 % ige Lösung von wasserfreiem Eisen (III)-sulfat in 1 *n* Schwefelsäure und eine 0,2 % ige wässrige Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösung werden im Verhältnis 1 : 1 gemischt;
- d)  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl- $\beta$ -picryl-hydrazyl <sup>(13, 15)</sup> : 100 mg/100 ml 96 % iges Äthanol.

2.2.4. — *Nachweisgrenze*.

Je 2,5 mg 2,6-Di-tert.-butyl-phenol (IV), Ionox 100 (I), Ionox 220 (II) und Ionox 330 (III) werden mit Benzol auf 10,0 ml aufgefüllt und gelöst.

Je 0,25-2,5  $\mu$ g der Substanzen werden mit den Fließmittelsystemen 2, 5 und 10 chromatographiert und mit Phosphormolybdänsäure angefärbt.

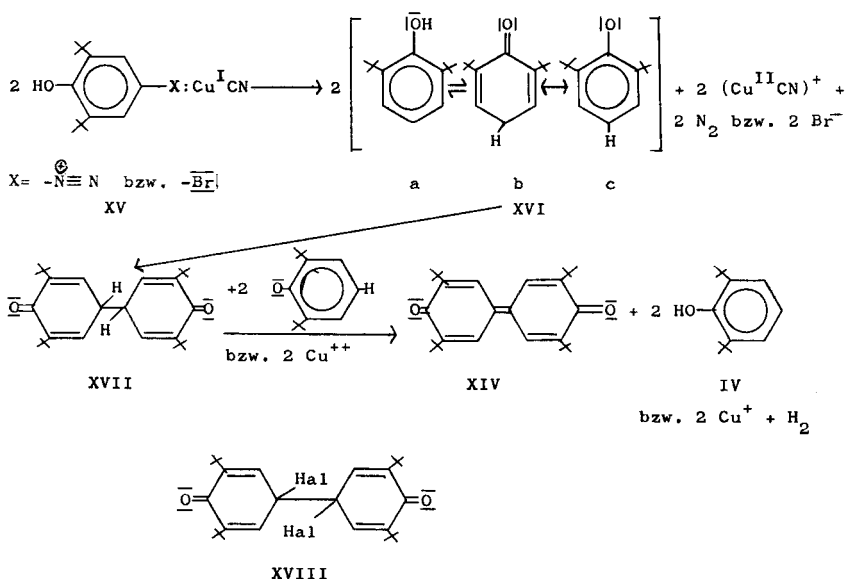
## 3. — ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zur Synthese des <sup>14</sup>C-markierten Ionox 330 (III) wurden die Wege A, B und C (s. Reaktionsschema, Abb. 1) durch inaktive Vorversuche überprüft. Ausgehend von 2,6-Di-tert.-butyl-phenol (IV) sollte über das gemeinsame Zwischenprodukt 2,6-Di-tert.-butyl-hydroxymethyl-phenol (I) und anschließende Friedel-Crafts-Alkylierung des 1,3,5-Trimethylbenzols (VI) III erhalten werden. Weg A scheiterte an der Substitution der Aminogruppe des 4-Amino-2,6-di-tert.-butyl-phenols (VIII) nach der Sandmeyer-Reaktion <sup>(16)</sup>, Weg B \* an der Substitution des Broms im 4-Brom-2,6-di-tert.-butyl-phenol (XI) mit Kupfer (I)cyanid <sup>(17)</sup> durch das radiokohlenstoff-markierte Cyanid-Ion <sup>(18)</sup>. Die Vorstufen VIII — über 4-Nitroso-2,6-di-tert.-butyl-phenol (VII) <sup>(19)</sup> — und XI <sup>(20, 21)</sup> werden dabei in 80-90 % iger Ausbeute erhalten. Das Hauptprodukt der Substitutionsversuche an VIII bzw. XI ist stets das 3,3', 5,5'-Tetra-tert.-butyl-4,4'-diphenochinon (XIV). Nach den neueren Vorstellungen vom Reaktionsmechanismus der Sandmeyer-Reaktion <sup>(16)</sup> und von der dimerisierenden Dehydrierung von Phenolen <sup>(21)</sup> ist die bevorzugte Bildung des Diphenochinons XIV verständlich.

Das Diazonium-Ion bzw. das Arylbromid bildet mit Kupfer(I)cyanid zunächst einen Primärkomplex (XV), innerhalb dessen sich das lockere Valenzelektron des Metall-Ions zum Diazonium-Stickstoff bzw. Bromaton verschiebt. Dadurch und durch den sterischen Effekt der tert.-Butyl-Gruppen wird die Abspaltung des Stickstoffs bzw. des Bromid-Ions unter Bildung des Phenoxyradikals XVI gefördert.

Zwei dieser verhältnismäßig stabilen 2,6-Di-tert.-butyl-phenoxye, mit einer Lebensdauer  $< 10^{-6}$  Sek <sup>(21)</sup>, dimerisieren sich aus der sterisch begün-

\* Diese Untersuchungen wurden überwiegend von den Herren Prof. Dr. Billek und Dr. Stoeppler ausgeführt.



stigten  $\gamma$ -Keto-Form XVI *b* zum Bis-cyclohexadienon-Derivat XVII, das leicht zum Diphenochinon XIV dehydriert wird.

Auch das 2,6-Di-tert.-butyl-phenol (IV) und seine *p*-Halogen-Verbindungen<sup>(22)</sup> werden durch eine alkoholische Eisen(III)-chlorid- bzw. durch eine wässrigalkalische Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung über die Bis-cyclohexadienon-Derivate XVII bzw. XVIII in das Diphenochinon XIV überführt<sup>(21, 23)</sup>. Eine analoge Wirkung wie die erwähnten Oxydationsmittel könnten die  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen haben.

Diese Radikal-Dimerisation unterdrückt vollständig die langsamere Substitution der Aminogruppe bzw. des Broms durch das Cyanid-Ion nach Weg A und B.

Kleine Mengen von monomerem Formaldehyd, der leicht an Glaswänden adsorbiert und polymerisiert wird, ist im Gegensatz zum Kupfer(I)cyanid<sup>(17)</sup> schwer zu handhaben. Nach unseren Erfahrungen läßt sich jedoch die Hydroxymethylierung des 2,6-Di-tert.-butyl-phenols (IV) zu 2,6-Di-tert.-butyl-4-hydroxymethyl-phenol (I) nach Weg C ebenso gut mit dem käuflichen Paraformaldehyd durchführen.

Die Ausbeute an I ist in Gegenwart basischer Katalysatoren wie K-tert.-Butylat sehr von Reaktionsdauer, -temperatur und-medium abhängig. Während bei 2 Std. und 24 °C und höher in guter Ausbeute Di-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenyl)methan (II) entsteht, wie eigene Vorversuche und Lit. 23) zeigen, erhält man unterhalb 17 °C in 40 Min. I in ca. 68 %iger Ausbeute. Die elektrophile Anlagerung des polarisierten Formaldehyds an die para-Stellung des isomeren Phenolat-Ions verläuft sehr schnell<sup>(24)</sup>. Die Bildung

von II wird nach einer der Bildung von Phenol-Formaldehyd-Harz entsprechenden Kondensation der Verbindung I mit IV erfolgen.

Alkylhalogenide werden durch katalytische Mengen an Friedel-Crafts-Katalysatoren so weit polarisiert, daß sie zur elektrophilen Substitution von Aromaten befähigt sind. Alkohole als Alkylierungskomponente erfordern dagegen mindestens molare Mengen an Lewis-Säuren, da das entstehende Wasser einen äquimolekularen Anteil des Katalysators unwirksam macht. Durch Zugabe von Phosphorpentoxid wird zusätzlich Wasser, das einen starken Einfluß auf den Alkylierungsverlauf hat <sup>(25)</sup>, beseitigt, die Verfärbung der Reaktionslösung vermindert und die Ausbeute an III erhöht. Phosphor- und Schwefelsäure sind in Gegenwart von Phosphorpentoxid zwischen  $-14^{\circ}\text{C}$  und  $69^{\circ}\text{C}$  in Diäthyläther oder *n*-Hexan keine wirksamen Alkylierungskatalysatoren, wie Vorversuche ergaben.

Während das Katalysator-Gemisch Aluminiumchlorid/Phosphorpentoxid in *n*-Hexan bei  $69^{\circ}\text{C}$  ebenfalls kein Ionox 330 (III) liefert, erhält man III in Diäthyläther nach ca. 7 Std. und  $20^{\circ}\text{C}$  in 80,0 %iger Ausbeute. Danach begünstigen diese Bedingungen die Wechselwirkung der  $\pi$ -Elektronen des basischen 1,3,5-Trimethylbenzols (VI) mit dem durch Aluminiumchlorid polarisierten Hydroxymethylphenol I und damit die Alkylierung von VI; hierbei sind die Bedingungen noch so mild, daß Rück-, Disproportionierungs- und Isomerisierungsreaktionen <sup>(26)</sup> ohne Bedeutung sind. Bei niedrigerer Temperatur, kürzerer Reaktionsdauer oder Abwesenheit von Phosphorpentoxid unter sonst gleichen Bedingungen sinkt die Ausbeute ab.

Abbildung 4 enthält zur schnellen Beurteilung der Trennwirkung der verschiedenen Fließmittelsysteme 16 Fließmittelkombinationen und die zugehörigen R<sub>f</sub>-Werte von 5 ein- und mehrkernigen Phenolen. Während die aus der Literatur bekannten Fließmittelsysteme für Antioxydantien <sup>(27)</sup> die erwähnten phenolischen Testsubstanzen nur ungenügend trennten, konnten wir mit diesen Fließmittelsystemen sowohl die dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsablaufes in den Vorversuchen als auch die radio-dünnschichtchromatographischen Reinheitsprüfungen der Reaktionsprodukte des Hauptansatzes gut durchführen.

#### DANKSAGUNG

Herrn Dr. Eckert danke ich für die Aufnahme der IR-Spektren

#### LITERATUR

1. LEWIS, D. A. — *Rep. Progr. Appl. Chem.*, **49** : 601 (1964), Literaturübersicht; *Plastics* (London), **31** : 347, 1127 (1966), Antioxydantien.
2. Eastman Kodak Co. (Erf. M. B. Knowles und H. S. Pridgen), A. P. 2 944 908, v. 12.7.1960; Farbwerke Hoechst AG. (Erf. E. Prinz und O. Mauz), D. A. S. 1 224 924, v. 15.9.1966; S. A. Argus Chemical N. V., Belgien (Erf. A. C. Hecker und N. L. Perry), D. A. S. 1 224 034, v. 1.9.1966.

3. Shell International Research Maatschappij N. V. Holland (Erf. R. C. Morris und A. L. Rocklin), D. A. S. 1 234 217, v. 28.6.1960.
4. WRIGHT, A. S., AKINTONWA, D. A. A., CROWNE, R. S. und HATHWAY, D. E. — *Biochem. J.*, **97** : 303 (1965).
5. WRIGHT, A. S., CROWNE, R. S. und HATHWAY, D. E. — *Biochem. J.*, **102** : 351 (1967).
6. WRIGHT, A. S., CROWNE, R. S. und HATHWAY, D. E. — *Biochem. J.*, **99** : 146 (1966).
7. WRIGHT, A. S., CROWNE, R. S. und HATHWAY, D. E. — *Biochem. J.*, **95** : 98 (1965).
8. GROTZ, L. C. — *J. Appl. Polymer Sci.*, **9**(1), 207 (1965); ROBINSON, L. und BECKER, K. — *Kunststoffe*, **55** : 233 (1965).
9. Shell Development Co. (Erf. R. C. Morris und W. J. Sullivan), D. A. S. 1 184 763, v. 1965 mit brit. Priorität : B. P. 932 818, v. 1963.
10. Farbwerke Hoechst AG. (Erf. J. Winter, O. Mauz und E. Prinz), D. A. S. 1 223 540, v. 19.1.1963; A. P. 2 807 653 (Erf. A. H. Filbey und T. H. Coffield).
11. Shell International Research Maatschappij N. V., Holland (Erf. A. L. Rocklin und J. L. Winkle), D. A. S. 1 201 351, v. 10.7.1961; HAWARD, R. N. — *Chem. Ind.*, **1964** : 1442.
12. D'ANS-LAX. — Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Bd. 2, S. 228, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.
13. VAN DER HEIDE, R. F. — *J. Chromatog.*, **24** : 243 (1966).
14. TER HEIDE, R. — Seifen-Oele-Fette-Wachse, **92** : 890 (1966).
15. WOGGON, H., KORN, O. und JEHL, D. — *Nahrung*, **9** : 495 (1965).
16. PFEIL, E. — *Angew. Chem.*, **65** : 155 (1953); COWDREY, W. A. und DAVIES, D. S. — *Quart. Rev. (London)*, **6** : 358 (1952); COWDREY, W. A. und DAVIES, D. S. — *J. Chem. Soc. (London)*, **1949** : 48; HODSON, H. H. und HEYWORTH, F. — *J. Chem. Soc. (London)*, **1949** : 1131; BACON, R. G. R. und HILL, H. A. O. — *Proc. Chem. Soc.*; **1962** : 113; MAREK, J. — *Chem. Listy*, **48** : 1253 (1954); LIBERMAN, A. L., STERLIGOV, O. D., LAPSHIMA, T. V. und KAZANSKIË, B. A. — *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **91** : 845 (1953).
17. BILLEK, G., SHIKO, O., STEPHEN, A. und WESSELY, F. — *Monatsh. Chem.*, **97** : 633 (1966); Dissertation A. Schimpl, Wien 1964; GRISEBACH, H. und PATSCHKE, L. — *Chem. Ber.*, **95** : 2098 (1962).
18. BILLEK, G. — Private Mitteilung.
19. J. R. GEIGY, A. G. SCHWEIZ. — B. P. 977 589, v. 9.12.1964; J. R. GEIGY, A. G. SCHWEIZ, — (Erf. M. DEXTER, M. Knell und E. A. Roskin), A. P. 3 156 689, v. 10.11.1964.
20. COHEN, L. A. — *J. Org. Chem.*, **22** : 1333 (1957); ERSHOV, V. V. und VOLODKIN, A. A. — *Izv. Akad. Nauk SSSR Otd. Khim. Nauk*, **1962** : 730; HART, H. und CASSIS, F. — *J. Am. Chem. Soc.*, **73** : 3179 (1951).
21. LEY, K., MÜLLER, E., MAYER, R. und SCHEFFLER, K. — *Chem. Ber.*, **91** : 2670 (1958); MÜLLER, E., LEY, K. und KEIDAISCH, W. — *Chem. Ber.*, **87** : 1605 (1954); MÜLLER, E., LEY, K. und SCHLECHTE, G. — *Chem. Ber.*, **90** : 2660 (1957).
22. CAMPBELL, T. W. und COPPINGER, G. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, **74** : 1469 (1952), **75** : 734 (1953); COOK, C. D. — *J. Org. Chem.*, **18** : 261 (1953); COOK, C. D. und MITARB. — *J. Am. Chem. Soc.*, **78** : 3797 (1956), **77** : 1783 (1955); FUJISAKI, T. — *J. Chem. Soc. Japan*, **77** : 733 (1956); MÜLLER, E., LEY, K. und SCHMIDHUBER, W. — *Chem. Ber.*, **89** : 1738 (1956).
23. COFFIELD, T. H., FILBEY, A. H., ECKE, G. G. und KOLKA, A. J. — *J. Am. Chem. Soc.*, **79** : 5019 (1957); JONES, D. G. — B. P. 686 261, v. 21.1.1953 (*C. A.*, **48** : 4593 (1954)); JONES, D. G. — B. P. 687 293, v. 11.2.1953 (*C. A.*, **48** : 3385 (1954)); COOK, C. D. und GILMOUR, N. D. — *J. Org. Chem.*, **25** : 1429 (1960).
24. YEDDANAPALTI, L. M. und GOPALAKVISHNA, V. V. — *Makromol. Chem.*, **32** : 112 (1959); PEER, H. G. — *Rec. Trav. Chim.*, **78** : 851 (1959).
25. PINES, H. und WACKHER, R. — *J. Am. Chem. Soc.*, **68** : 599 (1946).
26. JOFFE, B. V. und TSZAN-SI YAN. — *J. Gen. Chem. USSR*, **33** : 2196 (1963).

27. VETCHINKINA, V. N. und OBUKHOVA, L. K. — *J. Anal. Chem. USSR*, **20** : 933 (1965), übersetzt aus : *Zh. Analiti. Khim.*, **20** : 860 (1965); FREIMUTH, U., FOERSTER, K. und LUDWIG, E. — *Nahrung*, **9** : 41 (1965); JENTZSCH, J. und MARTIN, R. — *Plaste Kautschuk*, **13** : 464 (1966); SALO, T., MÄKINEN, R. und SALMINEN, K. — *Z. Lebensm. Unters. -Forsch.*, **125** : 167, 450 (1964); VAN DER NEUT, J. H. und MAAGDENBERG, A. C. — *Plastics*, **31** : 66, 339 (1966); SOUCEK, J., VÁSATKOVÁ, J. und CADERSKY, J. — *Chem. Prumysl (Chem. Ind. Prag)*, **16** (41) : 348 (1966); VAN DER HEIDE, R. F. und WOUTERS, O. — *Z. Lebensm. Untersuch. -Forsch.*, **117** : 129 (1962); SEEBOTH, H. und GÖRSCH, H. — *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, **211** : 287 (1965); YUASA, T. und KAMIYA K. — *Japan. Analyst*, **13** : 966 (1964), Kurzref. in : *Z. Anal. Chem.*, **213** : 377 (1965); CRABTREE, A. N. und MCGILL, A. E. J. — *Mikrochim. Acta*, **1967** : 85; BRAUN, D. VORENDHRE, G. — *Z. Anal. Chem.*, **207** : 26 (1965); VAN DER HEIDE, R. F. und MITARB. *Chem. Weekblad*, **61** (38) : 440 (1965); DAVIDEK, J., JANICEK, G. und DAVIDKOVA, E. — *Z. Lebensm. Unters. -Forsch.*, **131** : 345 (1957); CADERSKÝ, J. — *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, **222** : 437 (1966); COPIUS-PEEREBOOM, J. W. — *Nature* (London), **204** : 748 (1964); SEHER, A. — *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, **61** : 345 (1959); JONAS, J. — *J. Pharm. Belg.*, **17** : 103 (1962); STROHECKER, R. *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, **66** : 787 (1964).