

Neue Kondensationen von Ketonen mit Phenolen II

Weitere Kresol-Phorone

Von

Joseph B. Niederl und Richard Casty

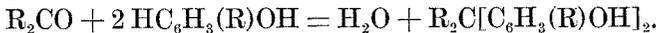
Aus den chemischen Instituten der Universität New-York, Washington Square College, New-York, N. Y., und der Universität in Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. Dezember 1928)

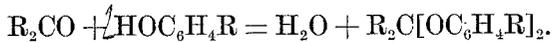
Einleitung.

Von den bisher bekannten Kondensationsreaktionen zwischen Ketonen und Phenolen sind folgende Typen besonders erwähnenswert:

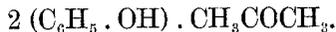
1. Die Bildung von Diphenylmethan-Derivaten ¹



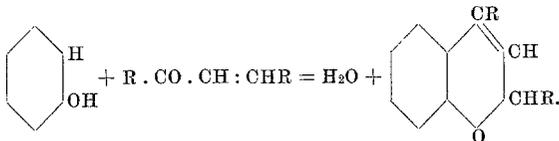
2. Die Bildung von Ketalen ²



3. Die Bildung von Molekülverbindungen ³



4. Die Bildung sauerstoffhaltiger, heterozyklischer Verbindungen ⁴



Nun konnte gezeigt werden ⁵, daß sich Phenole mit ungesättigten Ketonen anlagerungsartig zu kondensieren vermögen; vorliegende Arbeit stellt die Fortsetzung dieser Untersuchungen dar.

¹ Dianin, Journ. Russ. Phys. u. Chem. Ges. **1**, 488—517 (1891); Mackenzie, Journ. Chem. Soc. **1**, 121—122 (1895).

² Claisen, Ber. **29**, 1005 (1896), **31**, 1010 (1893); Mackenzie, Journ. Chem. Soc. T, **1212**, 1697 (1922); Clough, Journ. Chem. Soc. T, **89**, 77 (1906); P. **26**, 170 (1910).

³ Schmidlin, Lang, Ber. **43**, 1896 (1910) u. a.

⁴ Chem. Fabriken vorm. Weiler ter Mer, D. R. P. 357755.

⁵ Niederl, Journ. Am. Chem. Soc. **50**, 2230 (1928); Chem. Zentralbl. **99**, II, 1570 (1928).

Theoretischer Teil.

Di-*o*-tolyl-phoron.

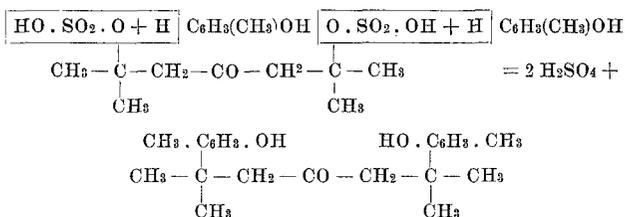
Bei der Behandlung eines Gemisches gleicher Mengen *o*-Kresol und Azeton in der Kälte mit konzentrierter Schwefelsäure bildet sich neben harzartigen Produkten eine in Alkalien lösliche, kristallisierte Substanz, welche sich bei der quantitativen Analyse als Di-*o*-tolyl-phoron erwies.

Die Bildung dieses Körpers hat augenscheinlich in folgenden vier Stufen stattgefunden:

1. Die Bildung von Phoron, mit Mesityloxyd als Zwischenprodukt ⁶;

2. analog den Additionsreaktionen des Phorons mit Halogenwasserstoffsäuren und schwefliger Säure ⁷ reagierte die Schwefelsäure mit Phoron unter Bildung von Phoron-di-schwefelsäure;

3. diese Phoron-di-schwefelsäure reagierte unter Schwefelsäure-Abspaltung mit zwei Molekülen *o*-Kresol in der Weise, daß sich Di-*o*-tolyl-phoron (C₂₃H₃₀O₃, Mol.-Gew. 354) bildete ⁸:



Diese Verbindung erwies sich als gesättigt und alkalilöslich. Zur vollständigeren Identifizierung wurden das Natrium- und Kaliumsalz, ferner ein Bromderivat, der Methyläther und der Benzoeester dargestellt.

Die gleiche Verbindung konnte auch erhalten werden, wenn man ein Gemisch von 1 Molekül Phoron und 2 Molekülen *o*-Kresol in der Kälte mit konzentrierter Schwefelsäure behandelte. Durch diese direkte Synthese des Körpers erscheint nicht nur die vorhin angegebene Bildungsweise, sondern auch die Struktur begründet.

Di-*p*-tolyl-phoron-äther.

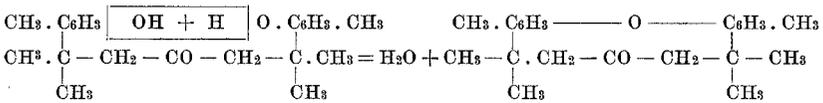
Bei Verwendung von *p*-Kresol im vorhin erwähnten Kondensationsprozeß unter gleichen Reaktionsbedingungen bildete sich ein kristallisierter Körper, der jedoch in Alkalien unlöslich ist und sich ferner als ein Isomeres des Di-*m*-tolyl-phoron-äthers

⁶ Claisen, Annalen, 180, 22 (1875); Orndorff, Young, Journ. Am. Chem. Soc. 15, 255 (1893).

⁷ Claisen, Annalen, 180, 6 (1875); Kasanzew, Ber. 8, 435 (1875); Pinner, Ber. 15, 593 (1882); Vorlaender-Hayakawa, Ber. 36, 3536 (1903).

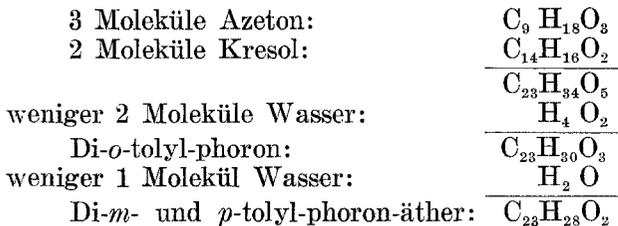
⁸ Casty, Inaug.-Dissertation, Univ. Graz, Mai 1926.

erwies. Die Bildung dieses Körpers erfolgte analog der des Di-*o*-tolyl-phorons, mit der Ausnahme, daß die Reaktion erst bei der Ätherbildung endete ($C_{23}H_{28}O_2$, Mol.-Gew. 336) ⁹:



Auch dieser Körper konnte wie das Di-*o*-tolyl-phoron und der Di-*m*-tolyl-phoron-äther direkt aus Phoron dargestellt werden. Für den Beweis seiner Struktur sind die gleichen Begründungen geltend, wie sie für den Di-*m*-tolyl-phoron-äther erbracht werden ¹⁰.

Die Bildungsweise der drei Phoron-Kresol-Körper kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



Wurden diese Körper der Destillation unterworfen, so fand teilweise Zersetzung statt unter Bildung stark aromatisch riechender Körper, was insbesondere beim Di-*m*-tolyl-phoron-äther der Fall ist.

Aus dem Kondensationsteer, wie er bei der Behandlung von Kresol- und Azetongemischen mit Salzsäuregas entsteht, konnten, nach Hydrierung und folgender Destillation, Thymol und dessen Isomere, ferner Menthol und methylierte Cumarane erhalten werden ¹¹.

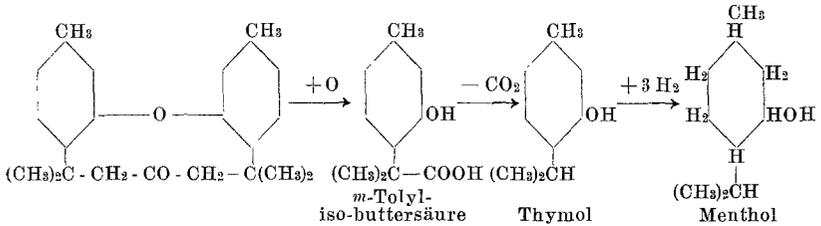
Die Bildung dieser Produkte läßt sich ohne Hydrierung leicht aus den vorhin angegebenen Strukturformeln veranschaulichen und würde weiter beweisen, daß die Substitution in *o*-Stellung zum Hydroxyl erfolgt ist. Da aber in diesen Arbeiten keinerlei Erwähnung einer erfolgten Isolierung und Reindarstellung der Azeton-Kresol-Kondensationsprodukte enthalten ist, so ist der schließliche Beweis, daß sich bei diesem Prozeß auch die soeben beschriebenen Kresol-Phorone bildeten, wenn auch naheliegend, so dennoch ausständig.

Die Bildung von Thymol bzw. Menthol aus dem Di-*m*-tolyl-phoron-äther wäre folgendermaßen durch oxydative Zersetzung bei der Destillation erklärbar:

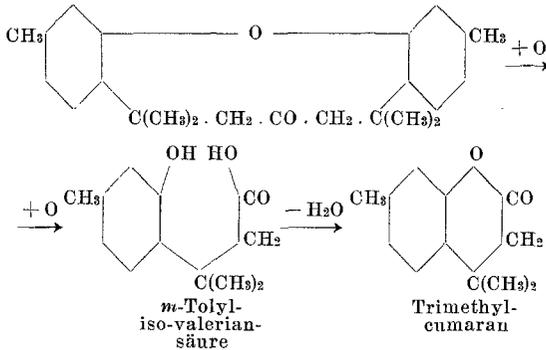
⁹ Casty, Inaug.-Dissertation, Univ. Graz, Mai 1926.

¹⁰ Niederl, Journ. Am. Chem. Soc. 50, 2230 (1928).

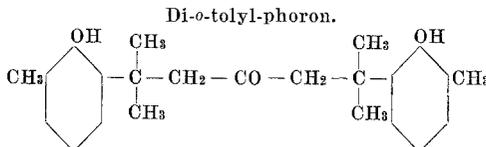
¹¹ Jordan, Chem. Fabrik auf Aktien (vormals Schering), kanad. Patent 281.114—281.120; Jordan, Schering-Kahlbaum, brit. Pat. 279.855, 279.857, 280.924.



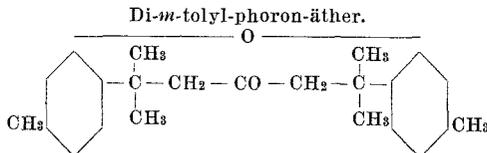
Ebenso die Bildung von methyliertem Cumarin:



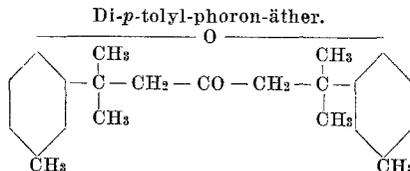
Die Strukturformeln der Kresol-Phorone wären somit wie folgt:



F. P. 245^o, löslich in Alkalien und organischen Lösungsmitteln.



F. P. 127^o, S. P. 270^o, löslich in organischen Lösungsmitteln.



F. P. 137^o, löslich in organischen Lösungsmitteln.

Experimenteller Teil.

Di-*o*-tolyl-phoron: Di-(*o*-tolyl)-iso-butyl-keton; 2,6-Dimethyl-2,6-(2-oxy-1-methyl)-phenyl-heptanon-4; C₂₃H₃₀O₃.

Diese Verbindung wurde wie folgt dargestellt: 1 Molekül reines, trockenes Azeton wurde mit 1 Molekül *o*-Kresol vermischt und diesem Gemisch bei 0° tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure, unter Vermeidung jeglicher Temperaturerhöhung, zugegeben. Die Reaktionsmasse wurde, nachdem sie eine Woche bei Zimmertemperatur stand, fest. Die schließliche Aufarbeitung wurde durchgeführt, indem zuerst mit kaltem, dann mit heißem Wasser die Schwefelsäure und die bei der Reaktion in geringen Mengen gebildeten *o*-Kresolsulfonsäuren extrahiert wurden. Nach dieser Operation erschien das Reaktionsprodukt bereits weiß und wurde filtriert und weiters noch gut mit heißem und kaltem Wasser gewaschen. Das reine Produkt wurde schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 35%.

Das gleiche Produkt konnte erhalten werden, wenn ein Gemisch von 1 Molekül Phoron und 2 Molekülen *o*-Kresol mit 1 Molekül konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte behandelt wurde. Auch hier wurde die Reaktionsmasse nach einer Woche fest und konnte dann, wie oben ausgeführt, weiter verarbeitet und gereinigt werden. Die Ausbeuten bei dieser direkten Synthese waren bedeutend höher.

Das Di-*o*-tolyl-phoron kristallisiert in hexagonalen Platten; F. P. 245°. Es ist unlöslich in kaltem und heißem Wasser, löslich in Alkalien, Alkohol und etwas schwieriger in Chloroform, Äther und Benzol.

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{30}O_3$: C 77·98, H 8·54%.
Gef.: C 78·23, 78·01; H 8·97, 8·78%.

Die qualitative Analyse bewies das Vorhandensein freier Hydroxylgruppen. Versuche, die Verbindung mit alkoholischer Schwefelsäure zu spalten (mögliche Azetalbildung), mißlingen, selbst bei hohen Temperaturen im Einschlußrohr. Desgleichen konnten weder ein Oxim, Hydrazon oder Carbazon erhalten werden, was auf sterische Funktionshinderung der Carbonylgruppe schließen läßt.

Natriumsalz: $C_{23}H_{29}O_3Na$.

Das Di-*o*-tolyl-phoron wurde in alkoholischer Natriumhydroxydlösung (10%) gelöst. Bei Zusatz von Wasser fiel das in kaltem Wasser schwer lösliche Natriumsalz aus. Es wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Salz kristallisiert in Nadeln, welche nicht schmelzen.

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{29}O_3Na$: Na 6·12%.
Gef.: Na 6·15, 5·95%.

Kalialsalz: $C_{23}H_{29}O_3K$.

Dieses Salz wurde auf gleiche Weise mit alkoholischer Kalilauge dargestellt. Es kristallisiert in kleinen rhombischen Platten.

Di-Bromderivat: $C_{23}H_{28}O_3Br_2$.

Der Suspension von Di-*o*-tolyl-phoron in Chloroform wurde tropfenweise bromhaltiges Chloroform zugegeben, bis eine klare

Lösung entstand. Bei Zusatz von Alkohol kristallisierte das Bromderivat in rhombischen Platten aus. F. P. 220°.

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{28}O_3Br_2$: Br 31·25%.

Gef.: Br 31·99, 31·11%.

Außerdem wurde der Di-benzöester (F. P. 120°) und der Di-methyläther (F. P. 154°) dargestellt.

Di-*p*-tolyl-phoron-äther: Di-(*p*-tolyl)-iso-butylketon-äther; 2,6-Dimethyl, 2,6-di-(4-oxy-1-methyl)-phenyl-heptanon (4) äther; $C_{28}H_{38}O_2$.

Ein molekulares Gemisch von reinem, trockenem Azeton und *p*-Kresol wurde mit konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte behandelt und das Reaktionsgemisch eine Woche lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Masse wurde dunkelrot und fest.

Das Reaktionsprodukt wurde hierauf mit kaltem und heißem Wasser gewaschen, zwecks Beseitigung der Schwefelsäure und der *p*-Kresolsulfonsäuren, ferner mit wässriger Kalilauge, um alles freie *p*-Kresol zu extrahieren. Durch Versetzen der Lösung des Kondensationsproduktes in Chloroform mit Alkohol konnte Kristallisation herbeigeführt werden.

Di-*p*-tolyl-phoron-äther kristallisiert in 3 mm langen Nadeln oder in Zwillingrhomboedern von etwa 6 mm Länge und 3 mm Durchmesser. F. P. 137°. Sein physikalisches und chemisches Verhalten gleicht in allem dem seines Isomeren, des Di-*m*-tolyl-phoron-äthers.

Analyse: Ber. für: $C_{23}H_{28}O_2$: C 82·14, H 8·33%.

Gef.: C 82·06, 82·39; H 8·39, 8·45%.

Alle quantitativen Analysen wurden mikroanalytisch nach Pregl ausgeführt.

Wurde ein über Kalziumchlorid vorher getrocknetes Gemisch gleicher Mengen Azeton und technischem Kresol (bestehend aus allen drei Kresolisomeren) mit konzentrierter Schwefelsäure unter den vorhin angegebenen Bedingungen behandelt, so trat ebenfalls Kondensation ein. Die Reaktionsmasse wurde mit kaltem und mit heißem Wasser behandelt. Das übrigbleibende Produkt erwies sich als hauptsächlich aus den vorgenannten Kresolphoronen bestehend. Das Di-*o*-tolyl-phoron konnte mit heißer 10%iger wässriger Kalilauge extrahiert werden, während die Di-*m*- und *p*-tolyl-phoron-äther zurückblieben. Die Trennung der letzteren mißlang infolge der gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Körper.

Zusammenstellung.

1. Weitere Kondensationsmöglichkeiten von Phoron mit *o*- und *p*-Kresol wurden studiert und die entsprechenden Kondensationsprodukte isoliert und identifiziert.

2. Weitere Beweise, sowohl für die Bildung wie für die Struktur dieser Kondensationsprodukte, konnten gegeben werden.

3. Eine Serie analoger Kondensationsprodukte aus dem dem Phoron strukturell verwandten Mesityloxyd konnten bereits erhalten werden¹², was die allgemeine Anwendbarkeit dieses Kondensationsprozesses veranschaulicht.

4. Weitere Untersuchungen über fernere Kondensationsmöglichkeiten sowie über die Oxydationsprodukte dieser Körper sind im Gange.

Die Autoren wünschen hier noch ihren besonderen Dank an die Herren Professoren John A. Mandel und William C. Mac Tavisch der Universität New York und Herrn Professor Anton Skrabal der Universität Graz für erwiesene großzügige Unterstützung und Beratung auszusprechen.

New York City.

¹² Niederl, Ambinder, M. Sc. Thesis, New York University; Niederl, Knowles, M. Sc. Thesis, New York University; Niederl, Rappaport, M. Sc. Thesis, New York University; Niederl, Shulman, Ph. D. Thesis, New York University.