

Über Phenolalkohole.

VI. Mitteilung: Die Kondensation des p-Kresoldialkohols mit Phenolen in Gegenwart von Benzaldehyd und konz. Salzsäure.

Von

E. Ziegler und H. Lüdde.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz.

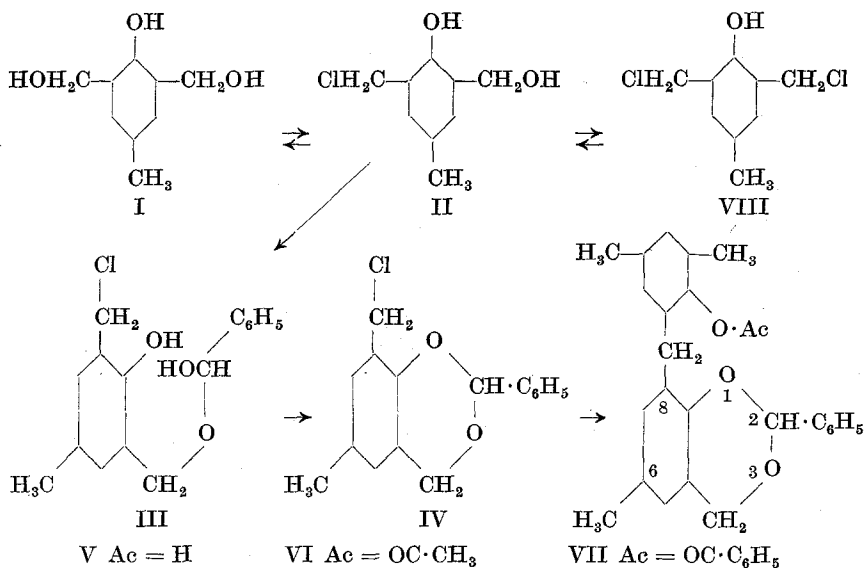
(Eingelangt am 12. Febr. 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 17. April 1947.)

In einer früheren Mitteilung¹ wurde gezeigt, daß bei der Einwirkung von Benzaldehyd auf p-Kresoldialkohol (I) in Gegenwart von konz. Salzsäure ein in wäßrigen Alkalien unlösliches Produkt, das 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (IV) entsteht. Analog reagieren unter gleichen Kondensationsbedingungen auch andere Dioxymethylphenole, wie der p-Chlorphenol-, p-Cyclohexylphenol-, p-tert.-Butylphenol-o,o'-dialkohol und das 4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetraoxymethyl-diphenylmethan.

Erhitzt man hingegen äquimolekulare Mengen von p-Kresoldialkohol (I), Benzaldehyd und 2,4-Dimethylphenol in Gegenwart von 9 n-Salzsäure 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad, so erhält man nach Aufarbeitung der in der Kälte kristallin erstarrenden Schmelze in einer Ausbeute von etwa 50% 6-Methyl-8-(2'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (V). Mit Essigsäureanhydrid bildet sie ein Monoacetat VI, das aus Alkohol mit einem Molekül Kristallalkohol kristallisiert. Nach *Schotten-Baumann* entsteht ein Monobenzoat VII.

Die Reaktion, die zur Bildung des Benzodioxan-Derivates V führt, wird voraussichtlich nach obigem Schema verlaufen: Nach *E. Ziegler*¹ entsteht bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf p-Kresoldialkohol (I) sehr rasch 2,6-Dichlormethyl-4-methylphenol (VIII). Als Zwischenprodukt wird bei dieser Reaktion die Bildung des 2-Chlormethyl-4-methyl-

¹ *E. Ziegler*, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 731 (1944).



6-oxymethyl-phenols (II) angenommen, das unter Anlagerung von Benzaldehyd über das Halbacetal III in das bereits bekannte 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan¹ (IV) übergeht. Durch Kondensation der letztgenannten Verbindungen mit 2,4-Dimethylphenol, die unter Chlorwasserstoff-Abspaltung erfolgen muß, entsteht als Endprodukt 6-Methyl-8-(2'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (V).

Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß die Umsetzung des 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxans (IV) mit 2,4-Dimethylphenol unter den gleichen Reaktionsbedingungen zum selben Endprodukt (V) führt.

Da von *E. Ziegler*² nachgewiesen worden ist, daß Chlormethylphenole mit Phenolen sehr leicht zu Diphenylmethan-Derivaten zusammentreten können, ist der obige Befund nicht überraschend. Die Reaktionsfähigkeit des Chlorsatoms ist voraussichtlich auf eine gegenseitige Beeinflussung der Chlormethyl- und phenolischen Hydroxylgruppe zurückzuführen. Im 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (IV) ist die phenolische Hydroxylgruppe durch den Acetalring blockiert, deshalb zeigt das Chlorsatom in der Chlormethylgruppe auch eine geringere Reaktionsfähigkeit.

Eine Kondensation zwischen Benzaldehyd und 2,4-Dimethylphenol, die auf Grund der Untersuchungen von *J. P. Lossev*³ und Mitarbeiter

² 4. Mitteilung der Reihe Mh. Chem. 78 (im Druck).

³ *J. P. Lossev* und *M. S. Akutin*, Chem. Zbl. 1941 I, 1359; *J. P. Lossev* und *W. N. Kotrelew*, Chem. Zbl. 1941 I, 1359.

„über die Produkte der Kondensation von Phenol mit Benzaldehyd“ in Analogie zu erwarten wäre, scheint bei der von uns beschriebenen Reaktion keine wesentliche Rolle zu spielen. Die Ausbeuten an Benzodioxan-Produkt V sind dieselben, gleichgültig, ob vom p-Kresoldialkohol (I) oder der Chlormethylverbindung IV ausgegangen wird.

Sehr gering sind die Ausbeuten an Benzodioxan-Derivat V, wenn man p-Kresol mit wäßriger Formaldehydlösung durch Einleiten von Chlorwasserstoffsäure zur Umsetzung bringt — nach einem Patent der I. G. Farbenindustrie⁴ bildet sich bei diesem Prozeß das 2,6-Dichlormethyl-p-kresol (VIII) — und anschließend dieses Produkt mit Benzaldehyd und 2,4-Dimethylphenol kondensiert. Die Bildung von nur geringen Mengen 6-Methyl-8-(2'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (V) ist verständlich, denn das Pseudophenolhalogenid VIII wird, bevor es mit Benzaldehyd die Acetalbildung über die Monochlor-methyl-Verbindung II eingeht, leichter mit 2,4-Dimethylphenol² reagieren.

Analog verläuft die Umsetzung zwischen p-Kresoldialkohol, Benzaldehyd und 2,6-Dimethylphenol in Gegenwart von konz. Salzsäure. Es bildet sich das 6-Methyl-8-(4'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (IX), das auch bei der Kondensation des 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxans (IV) mit 2,6-Dimethylphenol entsteht. Die Ausbeuten an Verbindung IX betragen etwa 70%, ein Beispiel mehr, daß p-ständige Wasserstoffatome in Phenolen reaktionsfähiger sind. Das Benzodioxan-Derivat IX läßt sich durch Überführung in ein Monoacetat X bzw. Monobenzoat XI charakterisieren.

Eine Reindarstellung der Benzodioxan-Verbindungen V und IX gelingt schwer, da bei allen Versuchen in kleinerer oder größerer Menge schlecht abtrennbare harzartige Massen gebildet werden.

Nicht einheitlich verläuft die Umsetzung zwischen dem Benzodioxan-Derivat IV und Anilin. Als Hauptprodukt entsteht eine Verbindung vom Schmp. 112,2°. In sehr geringer Menge bildet sich daneben eine Substanz⁵ vom Schmp. 125 bis 126°.

Die bei 112,2° schmelzende Substanz gibt beim Behandeln mit salpetriger Säure ein Nitrosamin (XIII) vom Schmp. 95°, sie ist daher als 6-Methyl-8-(N-phenyl-methylamin)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (XII) aufzufassen. Es gelang nicht, diese Verbindung XII direkt aus p-Kresoldialkohol mit Benzaldehyd und Anilin in Gegenwart von Salzsäure aufzubauen.

Auf Grund der oben besprochenen Versuche kann gesagt werden,

⁴ Chem. Zbl. 1932 I, 2997.

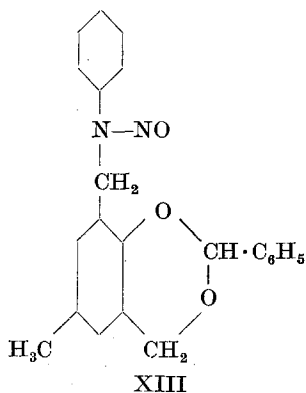
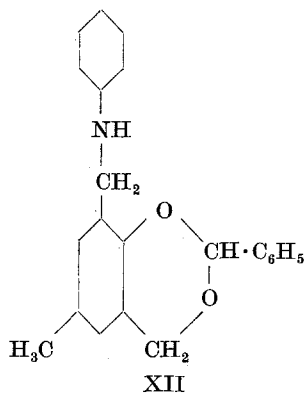
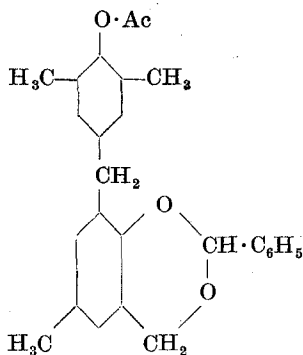
⁵ In Analogie mit der von C. Eberhardt und Ad. Welter [Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 1804 (1894)] beobachteten Umlagerung des Methylendiphenyldiimids zum Diamido-diphenylmethan könnte es sich bei diesem Produkt um das 6-Methyl-8-(4'-amino-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan handeln.

daß bei Mischkondensationen zwischen Phenolen und Aldehyden in saurem Medium eine Reihe schon bekannter Reaktionen ablaufen können und nebenbei die Bildung von Benzodioxan-Derivaten in Betracht zu ziehen wäre.

IX Ac = H

X Ac = OC·CH₃

XI Ac = OC·C₆H₅



Experimenteller Teil.

1. *6-Methyl-8-(2'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenylbenzo-1,3-dioxan* (V). a) Ein Gemisch von 2,5 g p-Kresoldialkohol, 1,6 g Benzaldehyd, 2,4 g 2,4-Dimethylphenol und 10 ccm 9 n-Salzsäure wurde 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die grüne Schmelze erstarrte in der Kälte zu einer kristallinen Masse, die mit wenig wäßriger Natronlauge verrieben wurde. Durch Umfällen des Rückstandes aus viel heißer wäßriger Natronlauge mit Salzsäure konnte eine weitgehende Reinigung erzielt werden. Dieses Rohprodukt wurde mehrmals als Alkohol umkristallisiert. Kleine farblose Plättchen, Schmp. 185,5°.

C₂₄H₂₄O₃ Ber. C 79,97, H 6,72. Gef. C 80,00, H 7,24.

b) 1 g 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenylbenzo-1,3-dioxan (IV) und 2,4 g 2,4-Dimethylphenol wurden unter Feuchtigkeitsabschluß 2 Stunden auf 100° erhitzt. Die Umsetzung erfolgte unter mäßiger Chlorwasserstoff-

entwicklung. Das Rohprodukt wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Der Schmelzpunkt sowie der Misch-Schmelzpunkt mit der nach 1 a gewonnenen Verbindung lag bei 185,5°.

c) In eine Mischung von 15 ccm Formaldehyd (30%) und 12 ccm konz. Salzsäure wurde bis zur Sättigung Chlorwasserstoffsäure eingeleitet und 3,85 g p-Kresol in kleinen Portionen eingetragen. Die Reaktionstemperatur betrug 50°. Nach Zugabe von 3,15 g Benzaldehyd und 7 g 2,4-Dimethylphenol wurde dieses Gemisch 2 Stunden auf 100° erhitzt. Die Abtrennung der Benzodioxan-Verbindung V von der vorwiegend harzigen Masse gestaltete sich sehr schwierig. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 185,5°.

2. *6-Methyl-8-(2'-acetoxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan* (VI). 0,2 g der Benzodioxan-Verbindung V wurden in wenig Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zugabe von etwas wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die nach Verdünnen mit Wasser ausgeschiedenen Kristalle wurden aus wenig Alkohol umkristallisiert. Die feinen farblosen Nadeln, die ein Molekül Kristallalkohol gebunden enthalten, schmolzen bei 150,5°. Durch Verseifung mit wäßriger alkoholischer Kalilauge wurde das Ausgangsprodukt erhalten.

$C_{26}H_{26}O_4 \cdot C_2H_5OH$ Ber. C 74,90, H 7,09. Gef. C 74,60, H 7,10.

3. *6-Methyl-8-(2'-benzoyloxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan* (VII). 0,1 g der Benzodioxan-Verbindung V wurde in viel heißer, wäßriger Natronlauge gelöst und die Lösung nach Abkühlen tropfenweise mit Benzoylchlorid versetzt. Das Benzoat kristallisierte aus wenig Tetrachlorkohlenstoff in kleinen, farblosen Plättchen. Schmp. 198°.

$C_{31}H_{28}O_4$ Ber. C 80,15, H 6,07. Gef. C 79,64, H 5,98.

4. *6-Methyl-8-(4'-oxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan* (IX). a) 2,5 g p-Kresoldialkohol (I), 1,6 g Benzaldehyd und 7 g 2,6-Dimethylphenol wurden in Gegenwart von 10 ccm 9 n-HCl 2 Stunden auf 100° erhitzt. Die rotgefärbte, nach dem Abkühlen kristallin erstarrende Masse wurde mit Tetrachlorkohlenstoff angerieben und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Die langen, farblosen Nadeln schmolzen bei 187,7°. Die Ausbeute betrug 2 g.

$C_{24}H_{24}O_3$ Ber. C 79,97, H 6,72. Gef. C 79,58, H 7,40.

b) 0,5 g 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (IV) und 1,2 g 2,6-Dimethylphenol wurden unter den gleichen Bedingungen, wie unter 4a. beschrieben, kondensiert und aufgearbeitet. Aus Alkohol konnten lange Nadeln erhalten werden, die einen Schmp. von 187,7° zeigten.

5. *6-Methyl-8-(4'-acetoxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan* (X).

0,2 g Benzodioxan-Derivat IX wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid und wenig wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluß auf 100° erhitzt. Das Rohprodukt, aus Alkohol umkristallisiert, gab kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 148°. Durch Verseifung des Acetats X mit alkoholischer wäßriger Natronlauge konnte die Ausgangssubstanz IX zurückerhalten werden.

$C_{26}H_{26}O_4 \cdot C_2H_5OH$ Ber. C 74,90, H 7,09. Gef. C 74,66, H 7,04.

6. *6-Methyl-8-(4'-benzoyloxy-3',5'-dimethyl-benzyl)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (XI)*.

0,1 g Kondensationsprodukt IX wurden in viel heißer, wäßriger Natronlauge gelöst und die Lösung nach Abkühlen tropfenweise mit Benzoylchlorid versetzt. Aus Tetrachlorkohlenstoff fielen sehr kleine Kristalle vom Schmp. 195 bis 196° an.

$C_{31}H_{28}O_4$ Ber. C 80,15, H 6,07. Gef. C 79,66, H 5,80.

7. *6-Methyl-8-(N-phenyl-methylamin)-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (XII)*.

1 g 6-Methyl-8-chlormethyl-2-phenyl-benzo-1,3-dioxan (IV) und 1,55 g Anilin wurden in 5 ccm Benzol gelöst und 1/2 Stunde im Sieden erhalten. Nach Abtrennung des Anilinchlorhydrates und Eindampfen des Filtrates im Vakuum konnte die Hauptmenge des Rückstandes leicht mit Alkohol in Lösung gebracht werden. Aus diesem fielen gefiederte Plättchen vom Schmp. 112,2° an.

$C_{22}H_{21}O_2N$ Ber. N 4,23. Gef. N 4,69.

8. *Nitrosamin (XIII)*.

Eine Lösung von 0,1 g des Amins XII in Alkohol und wenig konz. Salzsäure wurde auf —5° abgekühlt und dazu unter Rühren eine konz. Lösung von 0,1 g Natriumnitrit in Wasser zugetropft. Aus viel Alkohol kristallisierte das Nitrosamin in schwach gelblich-grünen Stäbchen, die bei 95° schmolzen.

$C_{22}H_{20}O_3N_2$ Ber. N 7,77. Gef. N 8,26.