

Die vollständige Methylierung phenolischer Hydroxylgruppen in Mehrkernverbindungen mit aromatisch gebundenem Chlor*

Von

H. Kämmerer und G. Gros

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 15. April 1970)

Ein bei der Permethylierung von Kohlenhydraten bewährtes Verfahren [Methylierung mit Dimethylsulfat/ $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in DMF/DMSO]¹ konnte auf phenolische Mehrkernverbindungen übertragen werden. Das Verfahren hat den Vorteil, unter den Reaktionsbedingungen aromatisch gebundenes Chlor unberührt zu lassen.

Permethylation of Phenolic Hydroxyl Groups in Polycyclic Chlorophenols

Methylation with dimethyl sulfate/ $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in DMF/DMSO ¹ a well-established permethylation procedure in carbohydrate chemistry, has successfully been applied to permethylation of phenolic hydroxyl groups in polycyclic chlorophenols. Under the conditions of the reaction, the chlorine atoms are not attacked.

1. Die Methylierung phenolischer Mehrkernverbindungen mit mehreren phenolischen Hydroxylgruppen

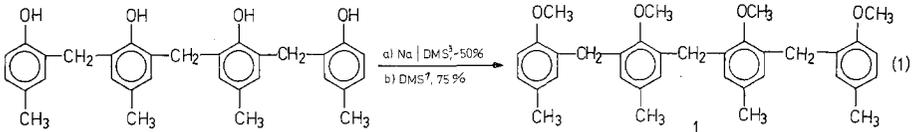
Es ist bekannt, daß phenolische Mehrkernverbindungen wie die Ausgangsverbindung für **1** (Gl. 1) nur schwierig zu permethylieren sind. *H. v. Euler* und Mitarb.² konnten schon mit entsprechenden Zweikernverbindungen durch Umsetzen der phenolischen Hydroxylgruppen mit Diazomethan oder Dimethylsulfat nur teilweise eine Permethylierung erzielen. Mehr als zwei phenolische Hydroxylgruppen im Molekül von Mehrkernverbindungen ließen sich weder mit Diazomethan oder Dimethylsulfat und Natronlauge noch mit Methyljodid und Kalium-

* Der Nachweis der Kettenstruktur von aus p-Kresol und Formaldehyd aufgebauten Mehrkernverbindungen, VI. Mitt.

¹ *K. Wallenfels, G. Bechtler, R. Kuhn, H. Trischmann* und *H. Egge*, *Angew. Chem.* **75**, 1014 (1963).

² *H. v. Euler, E. Adler* und *J. O. Cedwall*, *Ark. Kem. Mineralog. Geol.* **14 A**, Nr. 14 (1941); **15 A**, Nr. 7 (1941).

carbonat in acetonischer Lösung vollständig methylieren³. Schließlich wurde eine Permethylierung phenolischer Hydroxylgruppen in Mehrkernverbindungen erreicht, indem diese in dioxanischer Lösung bei Raumtemperatur abwechselnd und nacheinander mit metallischem Natrium und Dimethylsulfat behandelt wurden. Verbindung **1** wurde so mit etwa 50% Reinausbeute³ (Gl. 1, Weg a) erhalten. Diese Methode versagte aber, wenn die phenolischen Mehrkernverbindungen aromatisch gebundenes Chlor enthielten, das hierbei teilweise abgespalten wurde. Andererseits ist bekannt, daß Zucker, oligomere und polymere Kohlenhydrate bei der Methylierung Schwierigkeiten bereiten. Für diese Substanzen wurde ein sehr wirksames Permethylierungsverfahren¹ [Methylierung mit Dimethylsulfat/Ba(OH)₂ im DMF/DMSO] gefunden. Es

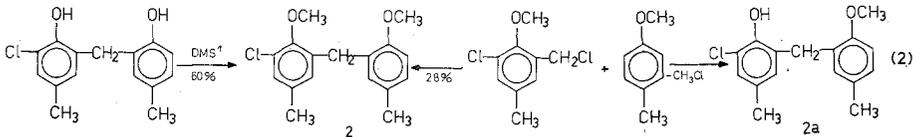


DMS = Dimethylsulfat

ließ sich auch bei phenolischen Mehrkernverbindungen anwenden, wobei **1** mit noch größerer Reinausbeute anfiel (Gl. 1, Weg b). Weiter konnten unter den gleichen Bedingungen phenolische und aromatisch gebundenes Chlor enthaltende Mehrkernverbindungen mit guten Ausbeuten permethyliert werden.

2. Methylierung phenolischer Hydroxylgruppen in aromatisch gebundenes Chlor enthaltenden Mehrkernverbindungen

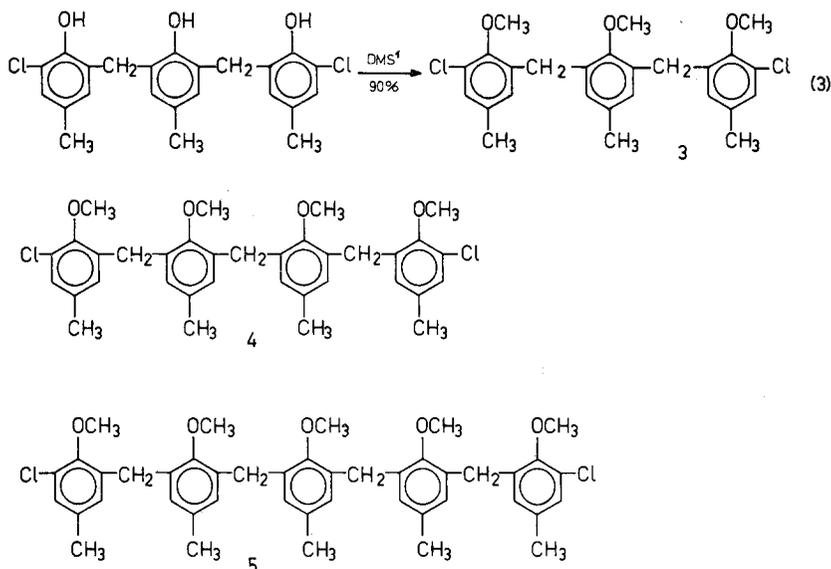
Zuerst wurde versucht, Mehrkernverbindungen mit aromatisch gebundenen Chloratomen und Methoxygruppen durch Kondensation aufzubauen, wie es Gl. (2) mit Verbindung **2** zeigt. Jedoch stellte sich hier



und bei anderen Kondensationen heraus, daß Temperaturen von 140 bis 160°C genügten, daß die frei gewordene Salzsäure die Phenylmethyl-

³ H. Kämmerer und H. Schweikert, Makromolek. Chem. **83**, 188 (1965).

äthergruppen teilweise spaltete, so daß z. B. neben **2** auch **2 a** entstand, das schwierig abzutrennen war [Gl. (2)]. Nahm man gar Kondensationsmittel wie Aluminium- oder Zinkchlorid zu Hilfe, so setzten Spaltungen schon unter 100° C ein. Auch bei Kondensationen mit Polyphosphorsäure um 100° C wurden Spaltungen der Phenylmethyläthergruppen beobachtet. Mit 60% Reinausbeute wurde **2** dagegen erhalten, wenn man das für Zucker angegebene Permethylierungsverfahren¹ übernahm. Dieses Verfahren war verallgemeinerungsfähig, da auch **3** (Gl. 3) sowie **4** und **5** auf gleiche Weise zu erhalten waren.



3. Diskussion der Ergebnisse

Niedermolekulare und einkernige Phenolderivate lassen sich in der Regel auf verschiedene Weisen und mit guten Ausbeuten an der phenolischen Hydroxylgruppe methylieren. Es sollten auch sterisch behinderte, phenolische Hydroxylgruppen mit dem verhältnismäßig kleinen Methylierungsmittel reagieren. Da jedoch Phenol—Formaldehyd-Kondensate mit ätherischen Diazomethanlösungen nicht reagierten, wurde bezweifelt⁴, ob Novolake, phenolische Mehrkernverbindungen mit Methylenbrücken, überhaupt freie phenolische Hydroxylgruppen enthalten. Andererseits unterschied man wegen ausbleibender Löslichkeit in Natronlauge oder ausbleibenden, von gewöhnlichen Phenolen gegebenen Reaktionen

⁴ G. S. Petrov und S. N. Ustinov, *Ind. org. Chem.* **2**, 470 (1936); *C. A.* **31**, 2314 (1937).

Kryptophenole⁵ sowie behinderte Phenole⁶ und machte für das unerwartete Reaktionsverhalten sterische Einflüsse verantwortlich. Jedoch sind daneben zu brechende Wasserstoffbrücken oder unterschiedliche Löslichkeiten bzw. Solvatationen für den Verlauf einer Methylierung maßgebend. Es ist deshalb zu erwarten, daß auch Phenol—Formaldehyd-Kondensate mit höheren Molekulargewichten als die der untersuchten Modellverbindungen mit dem für Kohlenhydrate ausgearbeiteten Methylierungsverfahren, vielleicht nach notwendigen Anpassungen, methyliert werden können.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

Die Herstellung der zu methylierenden Verbindungen ist bekannt⁷.

3,3'-Bis-(2-methoxy-5-methyl-benzyl)-2,2'-dimethoxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethan (1)

Die Lösung von 3,0 g (0,007 Mol) 3,3'-Bis-(2-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethan^{7b} in 30 ml heißem Dimethylformamid wurde mit 30 ml Dimethylsulfoxid verdünnt, 10 g Bariumoxid und 10 g Ba(OH)₂ · 8 H₂O zugegeben und der Kolben mit seinem Inhalt in einem Eisbad auf 0° C abgekühlt. Zu der unter eine Stickstoffatmosphäre gebrachten Mischung tropften unter Rühren während einer Stunde 45 ml Dimethylsulfat. Nach Entfernen des Eisbades erwärmte sich die Reaktionsmischung auf 60 bis 70° C. Unter Stickstoff wurde 24 Stdn. weitergerührt; zunächst lösten sich die Bariumverbindungen auf, dann fiel nach einigen Stunden ein gallertartiger Niederschlag aus. Die Mischung wurde mit Ammoniaklösung neutralisiert, fünfmal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und aus den vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten Auszügen im Vak. die flüchtigen Anteile verdampft. Der Rückstand (3,1 g; 90%) wurde in niedrig siedendem Petroläther gelöst; dünnschichtchromatographisch zeigten sich neben einem Hauptfleck vier kleinere Flecke. Nach mehrmaligem Aufkochen der gelblichen Petrolätherlösung mit Tierkohle war sie farblos. Der nach Abziehen des Lösungsmittels zurückgebliebene, trockene und schaumige Rückstand löste sich in wenig Methanol. Beim Abkühlen (Gefriertruhe) fielen weiße Kristalle aus, die im Dünnschichtchromatogramm einen Fleck zeigten. Schmp. 45—46° (Lit.⁸ 46—48°).

⁵ L. Claisen, F. Kremers, F. Roth und E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. **442**, 210 (1925).

⁶ G. H. Stillson, D. W. Sawyer und C. K. Hunt, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 303 (1945); z. B. auch B. R. C. Parish und L. M. Stock, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1285.

⁷ a) H. Kämmerer und W. Rausch, Makromolekulare Chem. **18/19**, 9 (1956); b) ebenda **24**, 152 (1957); c) H. Kämmerer, W. Rausch und H. Schweikert, Makromolekulare Chem. **56**, 123 (1962).

⁸ H. Kämmerer und H. Schweikert, Makromolek. Chem. **83**, 188 (1965).

2,2'-Dimethoxy-3-chlor-5,5'-dimethyl-diphenylmethan (2)

16,4 g (0,062 Mol) 2,2'-Dihydroxy-3-chlor-5,5'-dimethyl-diphenylmethan^{7a} wurden in 100 ml heißem Dimethylformamid gelöst, mit 100 ml Dimethylsulfoxid verdünnt und 20 g Bariumoxid sowie 20 g Ba(OH)₂ · 8H₂O zugegeben. Die weitere Behandlung geschah wie bei 1. Es wurden während 1 Stde. unter Rühren 90 ml Dimethylsulfat zugetropft. Beim Herausnehmen des Kolbens stieg die Temperatur des Inhalts auf 40° C an. Das zurückgebliebene Rohprodukt, ein gelbes Öl, zeigte im Dünnschichtchromatogramm einen großen Fleck neben wenig Ausgangsverbindung und einem winzigen Fleck dazwischen, der vermutlich von einem Zwischenprodukt herrührte. Das gelbe Öl wurde in Petroläther aufgenommen, danach von einem geringen, unlöslichen Rückstand filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Zurückblieben 13,1 g (72% d. Th.), die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther (40—70°) beim Abkühlen mit Trockeneis ein kristallines Produkt mit dem Schmp. 33° gaben.

IR: —CH₃ 2941; —OCH₃ 1026, Doppelbande; 1,2,3,5-Tetrasubstitution 853; 1,2,4-Trisubstitution 807/cm. UV (in Dioxan): λ_{max} 281 mμ (ε = 3700).

C₁₇H₁₉ClO₂ (290,8). Ber. C 70,21, H 6,59, Cl 12,19, OCH₃ 21,34.
Gef. C 69,70, H 6,65, Cl 12,10, OCH₃ 21,21.
Mol.-Gew. 285 und 281 (osmometr. in Benzol).

Herstellung von 2 durch Kondensation

20,5 g (0,1 Mol) 3-Chlor-4-methoxy-6-chlormethyl-1-methylbenzol wurden mit 85,4 g (0,7 Mol) p-Kresylmethyläther 3 Stdn. auf 140° und danach 5 Stdn. auf 160° C erhitzt. Die Salzsäureentwicklung kam nur zögernd in Gang. Nach Destillieren des überschüssigen Kresyläthers kam beim Sdp._{1,3} 171° der reine Äther 2 über, wie IR-Spektrenvergleich und Mischschmelzpunkt zeigten. Die Reinausbeute betrug 8,1 g (28% d. Th.).

Ber. OCH₃ 21,34. Gef. OCH₃ 21,12.

2,6-Bis-(2-methoxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-methylanisol (3)

2 g (4,8 mMol) 2,6-Bis-(2-hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-methylphenol^{7a} wurden in 14 ml heißem Dimethylformamid gelöst, die Lösung nach Abkühlen mit 14 ml Dimethylsulfoxid verdünnt und 2,3 g fein gepulvertes Bariumoxid sowie 2,3 g Ba(OH)₂ · 8H₂O zugegeben. Die weitere Behandlung erfolgte wie bei 1. Unter Rühren wurden 28 ml Dimethylsulfat zugetropft. Das Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes zeigte einen großen Fleck, der 3 zugeordnet werden kann, und einen von der Ausgangsverbindung stammenden kleinen Fleck. Das schwach gelbe Produkt wurde mit Petroläther (80—100°) aufgeköcht, von einem schmierigen, gelben Tropfen dekantiert und das Lösungsmittel abgedampft. Diese Reinigung wurde solange wiederholt, bis sich dünnschichtchromatographisch ein Fleck zeigte. Das als Öl anfallende Produkt konnte mit Trockeneis nicht zum Kristallisieren gebracht werden. Nach Trocknen bei Raumtemperatur und 4 Stdn. bei 100° im Hochvak. blieben 2 g (91% d. Th.) zurück.

IR: —CH₃ 2882; —OCH₃ 1005; 1,2,3,5-Tetrasubstitution 850/cm. UV (in Dioxan): λ_{max} 281 mμ (ε = 4500); 277,5 mμ (Schulter).

C₂₆H₂₈Cl₂O₃ (459,4). Ber. C 67,92, H 6,14, Cl 15,44, OCH₃ 20,31.
Gef. C 67,37, H 6,13, Cl 15,30, OCH₃ 19,82.
Mol.-Gew. 452 (osmometr. in Benzol).

3,3'-Bis-(2-methoxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2,2'-dimethoxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethan (4)

3,2 g (5,9 mMol) 3,3'-Bis-(2-hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethan^{7c} wurden in heißem Dimethylformamid gelöst, 20 ml Dimethylsulfoxid zugegeben, abgekühlt und je 10 g Bariumoxid sowie $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ zugefügt. Die weitere Behandlung geschah wie bei 1. Es wurden 45 ml Dimethylsulfat unter Rühren zugetropft. Vor dem Neutralisieren mit Ammoniak wurde die gallertartige Masse mit 50 ml Wasser verdünnt. 3,6 g Rohprodukt wurden mehrfach mit Methanol umkristallisiert, bis sich dünnschichtchromatographisch ein Fleck zeigte. 2,5 g (70% d. Th.) hatten einen Schmp. 39–41°.

IR: $-\text{CH}_3$ 2985; $-\text{OCH}_3$ 1015; 1,2,3,5-Tetrasubstitution 855/cm. UV (in Dioxan): λ_{max} 274,5, 280,5 m μ ($\epsilon = 4900, 5000$).

$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (593,6). Ber. C 70,79, H 6,45, Cl 11,94, OCH_3 20,91.
Gef. C 70,39, H 6,48, Cl 11,82, OCH_3 20,65.
Mol.-Gew. 595 und 578 (osmometr. in Benzol).

Herstellung von 5

3,2 g (4,7 mMol) Dichlor-fünfkernverbindung (5 mit 5 Hydroxyl- statt Methoxylgruppen)^{7c} wurden in 30 ml heißem Dimethylformamid gelöst, mit 30 ml Dimethylsulfoxid verdünnt und 10 g gepulvertes Bariumoxid sowie 10 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ zugefügt. Die weitere Herstellung erfolgte wie bei 1. Es wurden während einer halben Stde. 45 ml Dimethylsulfat zugetropft. Die gelbe Lösung des Rohproduktes in Petroläther wurde durch mehrfaches Aufkochen mit Tierkohle entfärbt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende, farblose Öl wurde in Diäthyläther gelöst und nacheinander mehrfach mit verd. Natronlauge sowie destilliertem Wasser gewaschen. Trocknen mit Natriumsulfat, Verdampfen des Äthers und Umkristallisieren aus Methanol sowie Abkühlen mit Trockeneis gaben 2,6 g (74% d. Th.) mit dem Schmp. 58–61°.

IR: $-\text{CH}_3$ 2874; $-\text{OCH}_3$ 1005; 1,2,3,5-Tetrasubstitution 853/cm. UV (in Dioxan): 273, 280,2 m μ ($\epsilon = 6600, 6800$).

$\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{O}_5$ (727,8). Ber. C 72,61, H 6,65, Cl 9,75, OCH_3 21,32.
Gef. C 72,35, H 6,74, Cl 9,38, OCH_3 21,18.
Mol.-Gew. 747 (osmometr. in Benzol).