

**Die stufenweise Synthese von 4,11,18,25-Tetra-
tert-butyl-[1.1.1.]metacyclophan-
7,14,21,28-tetraol und 4,11-Dimethyl-[1.1.1.]-
metacyclophan-7,14,21,28-tetraol**

**Hermann Kämmerer*, Günter Happel, Volker Böhmer
und Dusanka Rathay**

Fachbereich Chemie, Universität Mainz, D-6500 Mainz,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 26. September 1977)

*Stepwise Synthesis of 4,11,18,25-Tetra-*t*-butyl-[1.1.1.]metacyclophane-
7,14,21,28-tetraol and 4,11-Dimethyl-[1.1.1.]metacyclophane-7,14,21,28-tetraol*

Two phenolic alcohols with four phenolic units in their molecules are obtained by stepwise synthesis starting from simple phenolic derivatives. The phenolic alcohols are cyclized by boiling of a diluted solution in acetic acid. A third cyclic compound is obtained by debutylation of that cyclic compound which contains two neighbouring *tert*-butyl groups and two methyl groups *para* to the phenolic hydroxyl groups.

Zinke und Ziegler¹ gelang es, aus 2,6-Bishydroxymethyl-4-*tert*-butylphenol unter bestimmten Bedingungen 4,11,18,25-Tetra-*tert*-butyl-[1.1.1.]metacyclophan-7,14,21,28-tetraol (**7a**) zu erhalten. Nach Patrick und Egan² gewinnt man diese cyclische Verbindung **7a** unmittelbar aus 4-*tert*-Butylphenol und Formaldehyd in einer Art Eintopfreaktion mit 53 % Ausbeute. Weitaus mühsamer ist ein stufenweiser Aufbau derartiger Verbindungen. Er hat den Vorteil, auch Cyclen zugänglich zu machen, die wohl nur sehr schwierig oder überhaupt nicht mittels der angedeuteten Synthesewege zu erreichen sind; z. B. wurde stufenweise eine reine, molekulargewichts- und

* Meiner verehrten Kollegin, Frau Prof. Dr. Helga Wittmann, Universität Graz, gewidmet.

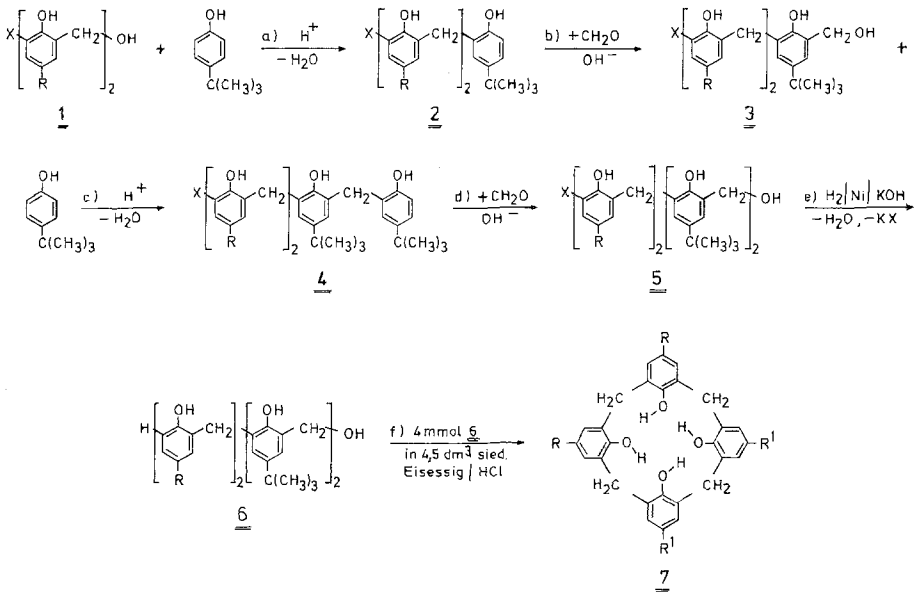
Tabelle 1. Angaben zur Darstellung von phenolischen Mehrkernverbindungen mit

Ver- bin- dung	Ausgangs- verbindung	Zusammensetzung der Reaktionsmischung				H ₂ O cm ³	MeOH cm ³
		g	mol	g	mol		
3a	2a	25,45	0,05	6,6	0,16	30	40
5a	4a	9,0	0,013	2,4	0,06	10	30
1b ⁷	— ^f	15,3	0,05	4,4	0,11	25	—
3b	2b	23,5	0,05	6,6	0,16	30	40
5b	4b	15,8	0,025	4,4	0,11	15	20

^a 40proz., wäbr. Formaldehydlösung.

^b Die reagierende Mischung trennte sich nach x Stdn. in zwei Phasen und wurde mit y cm³ Methanol homogenisiert: x/y .

^c Es wurde bis zur dünnschichtchromatographischen Reinheit umkristallisiert.



	1a-5a	1b-5b	6a	6b	7a	7b	7c
X	Cl	Br	-	-	-	-	-
R	C(CH ₃) ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	R=R'=C(CH ₃) ₃	R=CH ₃ R'=C(CH ₃) ₃	R=CH ₃ R'=H

o-Hydroxy-benzylalkoholbausteinen (von Phenolalkoholen durch Hydroxymethylierung)

HCHO-Lösung ^a , cm ³	Reaktionszeit, Stdn.	Reaktions-temp., °C	Verhalten der Mischung ^b	Umkristallisiert aus ^c
50 + 30 ^d	10	40	5/20	Toluol/ <i>P</i> \ddot{A} ^e
25 + 20 ^d	27 ± 3	40	20/10	Toluol/ <i>P</i> \ddot{A}
30 + 20 ^g	96	20	— ^h	CHCl ₃ / <i>P</i> \ddot{A}
50 + 50 ^g	72	40	— ^h	Toluol/ <i>P</i> \ddot{A}
30 + 20 ^d	27 ± 3	40	12/20	CHCl ₃ / <i>P</i> \ddot{A}

^d Nach 12 Stdn. zugefügt.

^e Petroläther (Sdp. 70 bis 100 °C).

^f 4,4'-Dimethyl-6-brom-2,2'-methylendiphenol.

^g Nach 24 Stdn. zugefügt.

^h Nach einiger Zeit fällt weißes Produkt aus.

struktureinheitliche Verbindung synthetisiert, die in der Molekel sechs über Methylenbrücken in *o,o'*-Stellungen (bezogen auf die phenolische OH-Gruppe) verknüpfte *p*-Kresolbausteine und einen 4-*tert*-Butylphenolbaustein enthält³.

Vor einiger Zeit haben wir über die Cyclisierung des Phenolalkohols **6b** zu **7b** berichtet⁴, ebenso⁵ über die von **6a** zu **7a**.

Die vorliegende Veröffentlichung beschreibt alle Syntheseschritte mit ihren bisher unbekanntem Zwischenverbindungen. Außerdem soll gezeigt werden, wie über Hydroxymethylierungen, Kondensationen, Cyclisierung und Entbutylierung das bisher unbekanntem 4,11-Dimethyl-[1.1.1.]metacyclophan-7,14,21,28-tetraol (**7c**) zu erhalten ist.

Experimenteller Teil

Darstellung der Phenolalkohole 3a, 5a, 3b und 5b durch Hydroxymethylierung (Schema, Reaktionen b und d)

Die Darstellung von 6-Chlor-6'-hydroxymethyl-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**1a**)⁶ und 6-Brom-6'-hydroxymethyl-4,4'-dimethyl-2,2'-methylendiphenol (**1b**)⁷ ist beschrieben.

Nach folgender Vorschrift wurden dargestellt: 2(2-Hydroxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-6(3-chlor-2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-4-*tert*-butylphenol (**3a**), 6(3-Chlor-2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-6'(2-hydroxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**5a**), 6-Brom-6'-hydroxymethyl-4,4'-dimethyl-2,2'-methylendiphenol (**1b**), 2(2-Hydroxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-6(3-brom-2-hydroxy-5-methylbenzyl)-4-methylphenol (**3b**) und 6(3-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzyl)-6'(2-hy-

droxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-4-methyl-4'-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**5b**).

Eine vorangehende Untersuchung ergab⁸, daß bei der Hydroxymethylierung phenolischer Mehrkernverbindungen nach *Lederer*⁹ und *Manasse*¹⁰ die Ausbeuten an Verbindungen mit *o*-Hydroxy-benzylalkoholbausteinen (Phenolalkoholen) mit steigender rel. mol. Masse abnahmen. Erhöhte Reaktionstemp. oder eine Verlängerung der Reaktionszeit begünstigten die Nebenprodukte. Reinigung und Isolierung der Phenolalkohole wurden immer schwieriger, und ihre Reinausbeuten gingen auf 10 bis 15% zurück. Die vom Luftsauerstoff ausgelöste Autoxydation, die Hauptursache für die Nebenreaktionen, wurde folgendermaßen zurückgedrängt: Zunächst wurden in einem mit Schliffstopfen verschließbaren Erlenmeyerkolben 5 bis 50 mmol (etwa 5 bis 25 g) Ausgangsverbindung (**2a**, **4a**, **2b** oder **4b**) eingewogen und darauf mit N₂ bzw. Argon gespült sowie damit gefüllt. Danach wurde eine eiskalte Lösung von NaOH (1,1 mol/mol phenolische OH-Gruppe) in 6 bis 30 cm³ Wasser und 10 bis 40 cm³ MeOH zugefügt, wobei mit Eis eine Wärmeentwicklung unterdrückt wurde. Nach portionsweisem Zusetzen von 20 bis 90 cm³ kalter, 40proz. Formaldehydlösung wurde mit Petroläther (*PÄ*, Sdp. 70 bis 110°C) überschichtet, der Kolben gut verschlossen und in ein Wasserbad von 40°C gestellt. Die Reaktion ließ sich dünn-schichtchromatographisch verfolgen. Nach ihrem Ende wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt und — falls notwendig — ausgefallenes Produkt gerade eben mit MeOH oder Dioxan gelöst. Nach Eintropfen der Lösung in eisgekühlte, verd. HCl wurde der Phenolalkohol am nächsten Tag abgesaugt, sorgfältig mit dest. Wasser säurefrei gewaschen, gut über P₄O₁₀ getrocknet und umkristallisiert. Zusammensetzung der reagierenden Mischungen sowie weitere Angaben sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Darstellung der Phenolalkohole 6a und 6b durch hydrierende Enthalo-genierung (Schema, Reaktion e)

Darstellung von 6(2-Hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-6'(2-hydroxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**6a**).

7,01 g (0,01 mol) **5a** wurden in wenig, mit etwas Dioxan versetztem MeOH gelöst, 0,011 mol (= 10% Überschuß in bezug auf das Chlor) eiskalter wäsr. KOH-Lösung zugefügt, mehrfach evakuiert, mit H₂ überschichtet, danach Raney-Nickel B-113 der Fa. Degussa, Frankfurt/Main, zugegeben und bei Raumtemp. unter Atmosphärendruck in einer Hydrierapparatur geschüttelt. Nach Aufnahme der ber. Menge H₂ wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat in stark verd., eiskalte H₂SO₄ eingetropft; **6a** wurde abgesaugt, säurefrei gewaschen und getrocknet. Die Halogenproben nach *Beilstein* sowie *Lassaigne* waren negativ. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Toluol/*PÄ* gab dünn-schichtchromatographisch reines **6a**. Weitere Daten enthält Tab. 2.

6(2-Hydroxy-5-methylbenzyl)-6'(2-hydroxy-3-hydroxymethyl-5-*tert*-butylbenzyl)-4-methyl-4'-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**6b**) ist bekannt⁴.

Kondensationen (Schema, Reaktionen a und c)

Mittels Kondensation der Phenolalkohole **1a**, **3a**, **1b** und **3b** mit 4-*tert*-Butylphenol wurden die Verbindungen 2(2-Hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-6(3-chlor-2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-4-*tert*-butylphenol (**2a**), 6(3-Chlor-2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-6'(2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**4a**), 2(2-Hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-6(3-brom-2-

Tabelle 2. Ausbeuten, Charakterisierung und UV-Absorptionen (Raumtemperatur, Beckman DK-1A) der cyclischen Verbindungen **7 a**, **7 b** und **7 c** sowie der zu ihrer Synthese verwendeten Verbindungen

	Schmp., °C	Ausb., %	Formel <i>M</i>	UV (Dioxan) λ_{\max} nm ^f	ϵ
1 a	140	90	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₃ ^d 376,9 ^a	283	5 000
2 a	212	75	C ₃₂ H ₄₁ ClO ₃ ^d 509,1 ^a	285	8 900
3 a	178	79	C ₃₃ H ₄₃ ClO ₄ ^e 539,1 ^a	—	—
4 a	149	63	C ₄₃ H ₅₅ ClO ₄ ^b 671,3 ^a	284	10 300
5 a	178	63	C ₄₄ H ₅₇ ClO ₅ ^b 701,3 ^a	—	—
6 a	192	64	C ₄₄ H ₅₈ O ₅ ^c 666,9 ^a	—	—
7 a	329	84	C ₄₄ H ₅₆ O ₄ ^c 648,9 ^b	279 (287)	11 600 8 900
1 b	159	70	C ₁₆ H ₁₇ BrO ₃ ^e 337,2 ^a	—	—
2 b	188	89	C ₂₆ H ₂₉ BrO ₃ ^a 469,4 ^a	(279) 286	7 400 8 100
3 b	130	86	C ₂₇ H ₃₁ BrO ₄ ^e 499,4 ^a	(281) 287	8 300 8 800
4 b	135	73	C ₃₇ H ₄₃ BrO ₄ ^e 631,6 ^a	—	—
5 b	155 ^h	90 ^h	(C ₃₈ H ₄₅ BrO ₅) (661,6)	—	—
6 b	128	68	C ₃₈ H ₄₆ O ₅ ^c 582,7 ^a	—	—
7 b	300	62	C ₃₈ H ₄₄ O ₄ ^c 564,7 ^b	280 (287)	10 700 8 400
7 c	312 ^g	45	C ₃₀ H ₂₈ O ₄ ^c 452,7 ^b	—	—

^a Dampfdruckosmometrisch in benzolischer Lösung bestimmt.^b Massenspektrometrisch bestimmt.^c Durch Elementaranalyse (CH) gesichert.^d Durch Elementaranalyse (CH, Halogen) gesichert.^e Durch Elementaranalyse (CH, Halogen, O) gesichert.^f Geklammerte Werte bedeuten Schultern.^g Unter Zers.^h Rohprodukt; Umkristallisieren zur dünn-schichtchromatographischen Reinheit gelang nicht; das Folgeprodukt **6 b** ließ sich ohne Schwierigkeiten umkristallisieren.

hydroxy-5-methylbenzyl)-4-methylphenol (**2b**) und 6(3-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzyl)-6'(2-hydroxy-5-*tert*-butylbenzyl)-4-methyl-4'-*tert*-butyl-2,2'-methylendiphenol (**4b**) dargestellt.

Zur Kondensation dienten Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler. In dem vorgelegten, auf 90 °C vorsichtig unterkühlten 4-*tert*-Butylphenol (Schmp. 100 °C), das bezüglich des Reaktionspartners in einem 30- bis 50fach molaren Überschuß vorlag, wurden jeweils 0,01 bis 0,1 Mol der Phenolalkohole **1a**, **3a**, **1b** oder **3b** aufgelöst, zunächst 5 cm³ konz. HCl und nach 2 Stdn. weitere 5 cm³ konz. HCl zugefügt und die Mischung bei 100 bis 120 °C unter durch alkal. Pyrogallollösung geleitetem N₂ 4 Stdn. reagieren gelassen. Dann wurde das überschüss., auch als Lösungsmittel dienende 4-*tert*-Butylphenol mittels Wasserdampfdestillation entfernt. Das rohe, über P₄O₁₀ getrock. **2a** wurde aus Eisessig/Wasser (1 : 1, V/V), **4a** aus Toluol/PÄ, **2b** aus EtOH/Wasser (1 : 1, V/V) und **4b** aus Toluol/PÄ umkristallisiert. Weitere Daten zu den Verbindungen sind in Tab. 2 enthalten.

Cyclisierungen (Schema, Reaktion f)

Der Ringschluß von **6a** zu 4,11,18,25-Tetra-*tert*-butyl-[1.1.1.]metacyclophan-7,14,21,28-tetraol (**7a**)⁵ und von **6b** zu 4,11-Di-*tert*-butyl-18,25-dimethyl-[1.1.1.]metacyclophan-7,14,21,28-tetraol (**7b**)⁴ in verd. siedender Eisessiglösung sind bekannt.

Entbutylierung

Darstellung von 4,11-Dimethyl-[1.1.1.]metacyclophan-7,14,21,28-tetraol (**7c**).

0,59 g (4,43 mmol) AlCl₃ wurden mit 8 cm³ Toluol versetzt und unter Rühren unter N₂ auf 50 °C erwärmt. Dazu gab man 0,5 g (0,89 mmol) **7b**. Die dünn-schichtchromatographisch verfolgte Reaktion wurde nach 180 Min. mit 20 cm³ 10proz. HCl abgebrochen und die abgekühlten Phasen getrennt. Nachdem die wäbr. Phase 2mal mit Toluol extrahiert worden war, wurde sie verworfen. Nach 2maligem Waschen der vereinigten org. Phasen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Verdampfen des Toluols wurde das Rohprodukt mit Aceton gewaschen und 2mal aus Toluol umkristallisiert. Das mit 0,18 g (45% d. Th.) angefallene **7c** schmolz bei 312 °C (Zers.) (Tab. 2).

Wie danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemie — für vielfache Förderung unserer Versuche.

Literatur

- ¹ A. Zinke und E. Ziegler, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1729 (1941); **77**, 264 (1944).
- ² T. B. Patrick und Ph. A. Egan, J. Org. Chem. **42**, 382 (1977).
- ³ H. Kämmerer und G. Happel, Unveröffentlichte Versuche; G. Happel, Dissertation, Universität Mainz, 1976.
- ⁴ G. Happel, B. Mathiasch und H. Kämmerer, Makromol. Chem. **176**, 3317 (1975).
- ⁵ H. Kämmerer und G. Happel, Zur Veröffentlichung in Makromol. Chem. eingereicht.

- ⁶ *H. Kämmerer* und *K. Haberer*, *Mh. Chem.* **95**, 1589 (1964).
- ⁷ *H. Kämmerer* und *W. Rausch*, *Makromol. Chem.* **24**, 152 (1957).
- ⁸ *H. Kämmerer* und *W. Niemann*, *Makromol. Chem.* **174**, 39 (1973).
- ⁹ *L. Lederer*, *J. prakt. Chem.* [2] **50**, 223 (1894).
- ¹⁰ *O. Manasse*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 2409 (1894).