

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz, Sonderforschungsbereich 41, Chemie und Physik der Makromoleküle, Mainz/Darmstadt, 65 Mainz, Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, BRD

Eine Blockierungsmethode zur Darstellung molekular-einheitlicher Hydroxyphenylenmethylen-Verbindungen

HERMANN KÄMMERER, WERNER RAUSCH und INGRID SÖHLE

(Eingangsdatum: 7. November 1972)

ZUSAMMENFASSUNG:

Hydroxyphenylenmethylen-Verbindungen wurden nach verschiedenen Verfahren dargestellt. Dabei wurden folgende Ausgangsprodukte verwendet: *p*-Kresol und Formaldehyd (Gl. (i)) oder *p*-Kresol und 2,6-Bis(hydroxymethyl)-*p*-kresol (**4**) (Gl. (ii)), (Duplikations-Verfahren), 2-Chlor-6-(3'-chlormethyl-2-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-kresol (**5**) und 2-Chlor-*p*-kresol (Gl. (iii)), (schrittweise Synthese) oder 2-Chlor-6-chlormethyl-*p*-kresol (**8**) und *p*-Kresol (Gl. (iv)) (Blockierungsmethode). Die nach den verschiedenen Methoden entstandenen Reaktionsprodukte wurden papierchromatographisch aufgetrennt und identifiziert unter Berücksichtigung der bei der Analyse auftretenden Nebenreaktionen.

SUMMARY:

Hydroxyphenylene methylene compounds were prepared by several methods. The following starting materials were applied: *p*-cresol and formaldehyde (Eq. (i)) or *p*-cresol and 2,6-bis(hydroxymethyl)-*p*-cresol (**4**) (Eq. (ii)) (duplication method), 2-chloro-6-(3'-chloromethyl-2-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-cresol (**5**) and 2-chloro-*p*-cresol (Eq. (iii)) (stepwise synthesis) or 2-chloro-6-chloromethyl-*p*-cresol (**8**) and *p*-cresol (Eq. (iv)) (blocking procedure). The reaction products obtained by the different methods were separated and identified by paper chromatography considering the side reactions taking place during the analyses.

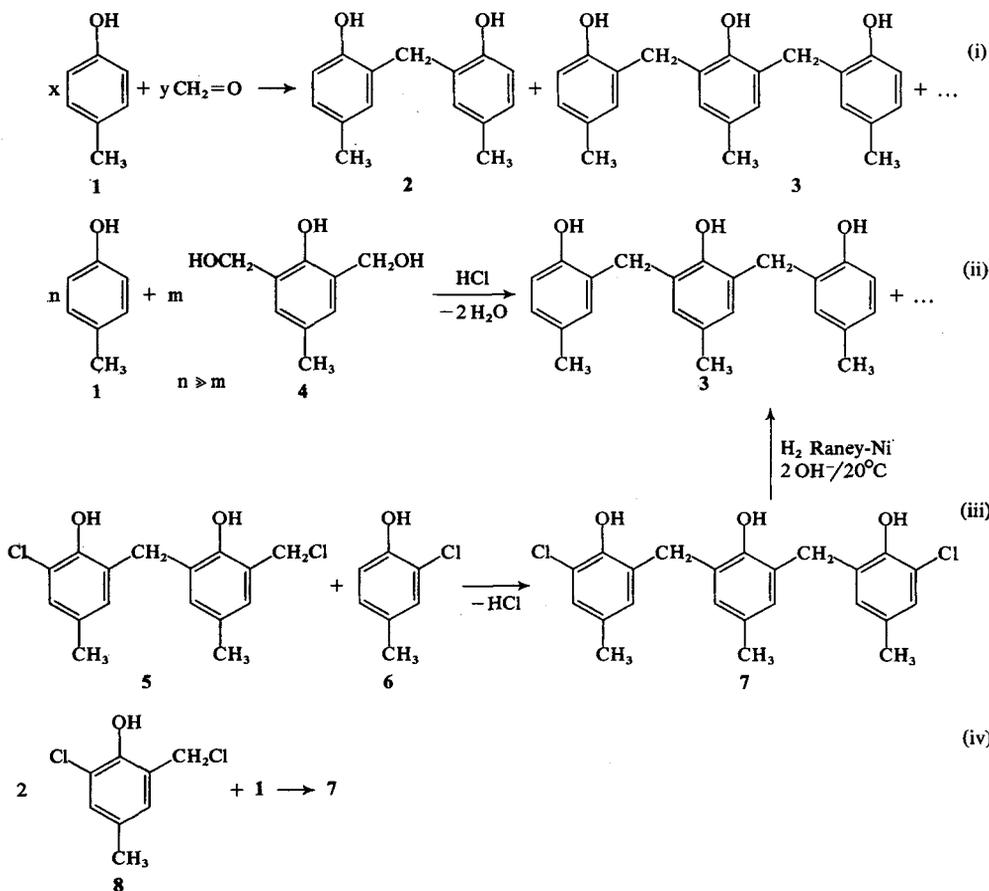
Einleitung

KOEBNER¹⁾ stellte aus *p*-Kresol und Formaldehyd eine homologe Reihe oligomerer Hydroxyphenylenmethylen dar, die zur Untersuchung der Struktur und des Reaktionsverhaltens sogenannter Phenoplaste und insbesondere der Novolake dienen. Nach KOEBNER waren solche Verbindungen rein, d. h. die Moleküle einer Verbindung identisch, deren Struktur er elementaranalytisch, durch Molekulargewichtsbestimmungen und durch Darstellung nicht näher beschriebener Derivate gesichert hatte. Daneben hielt er einige von ihm aufgebaute Verbindungen für nicht rein. Bei einem Teil dieser „reinen“ Verbindungen kann man jedoch nach heutigen Erfahrungen annehmen, daß sie noch durch Anteile anderer Glieder der homologen Reihe verunreinigt waren.

Nach einer neueren Veröffentlichung²⁾ gibt es zwei Methoden, um durch Kondensation oder Addition reine Oligomere zu erhalten. In der schrittweisen Synthese wird z. B. ein Oligopeptid vom Oligomerisationsgrad x mit einer Aminosäure zu einem Oligopeptid vom Oligomerisationsgrad $x + 1$ kondensiert.

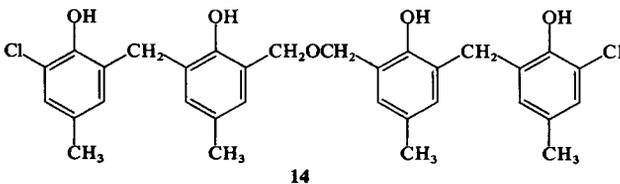
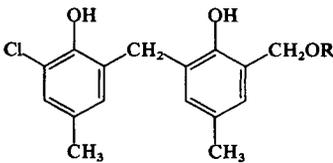
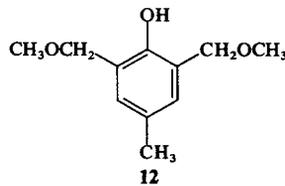
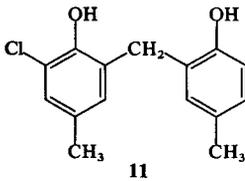
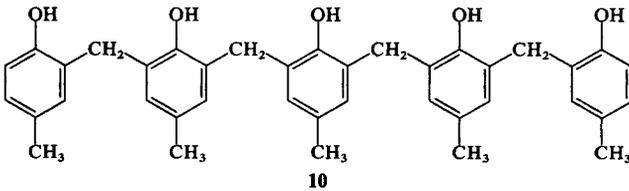
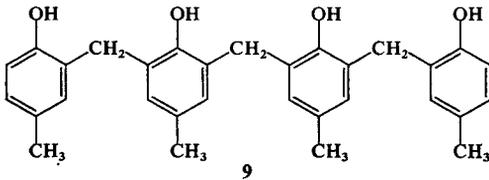
Damit die im Hinblick auf die beabsichtigte Reaktion mindestens bifunktionellen 2-Aminocarbonsäuren nicht unerwünschte Kondensationen eingehen, werden sämtliche Funktionen, die beim Aufbau zunächst ausgeschaltet bleiben sollen, mit geeigneten Schutzgruppen blockiert.

Die Duplikation³⁾ setzt bifunktionelle Verbindungen voraus. Bei der Reaktion von Diolen mit Diisocyanaten, einem Beispiel für eine Duplikation; muß ein Reaktionspartner, am besten das Diol, in einem sehr großen Überschuß vorhanden sein, damit der andere keine unerwünschten Reaktionen eingeht. Bleibt die Reaktionsfähigkeit einer chemischen Funktion eines Moleküls gleich



groß, unabhängig davon, ob die andere chemische Funktion im gleichen Molekül reagiert hat oder nicht, dann läßt sich berechnen⁴⁾, wie der Anteil der unerwünschten höhermolekularen Nebenprodukte, z. B. von Oligomeren mit größerem als angestrebtem Oligomerisationsgrad, vom Überschuß des Reaktionspartners abhängt. Es kann erwartet werden, daß die höhermolekularen Nebenprodukte durch geeignete Reinigungen zu entfernen sind. Das so erhaltene Reaktionsprodukt ist ebenfalls bifunktionell und kann wiederum in großem Überschuß mit einem bifunktionellen Reaktionspartner umgesetzt werden.

Im ersten Schema (S. 2) sind Wege zur Synthese des 2,6-Bis(2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-kresols (3) zusammengestellt, wie sie von KOEBNER selbst



(Gl. (i) und (ii)) und mittels einer Blockierungsmethode (Gl. (iv)) beschriftet wurden. Mit Hilfe einer papierchromatographischen Analyse soll gezeigt werden, in welches Schema (schrittweise Synthese oder Duplikation) sich die Wege zur Herstellung von 3 einordnen lassen.

Die papierchromatographische Analyse

Die Strukturen der Vergleichssubstanzen 2,2'-Methylen-di(*p*-kresol) (2) und 3 sowie α -(2-Hydroxy-5-methyl)benzyl- ω -(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl-bis-[(2-hydroxy-5-methyl-1,3-phenylen)methylen] (9) und das höhere Homologe Tris-[(2-hydroxy-5-methyl-1,3-phenylen)-methylen]-Derivat 10 konnten mit Hilfe mehrerer voneinander unabhängiger Synthesen^{5a)} gesichert werden (s. Formelschema S. 3).

Die Elementaranalysen waren zur Überprüfung der Reinheit nicht geeignet^{5b)}. Die rel. mol. Massen der Verbindungen wurden massenspektrometrisch^{5c)} bestätigt. Die Strukturen und insbesondere die *o,o'*-Verbrückung der *p*-Kresolbausteine über Methylengruppen, bezogen auf die phenolischen Hydroxylgruppen, konnten mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren nachgewiesen werden^{5d)}. Diese Art der Verbrückung ist nicht selbstverständlich, da eine *o,m'*-Verknüpfung^{5e)} häufiger eintreten kann, als man früher angenommen hat. Papier-^{5f)} und dünnschichtchromatographisch^{5g)} sowie gelchromatographisch^{5h)} zeigten die Verbindungen einen Fleck bzw. eine einzige scharf ausgebildete Bande.

Eine Mischung, bereitet aus 2, 3, 9 und 10, ließ sich unter den im Experimentellen Teil aufgeführten Bedingungen papierchromatographisch auftrennen (Abb. 1).

Die Zusammensetzung der bei der Papierchromatographie verwendeten Laufmittelmischung^{5f)} wurde so gewählt, daß möglichst viele Hydroxypheny-

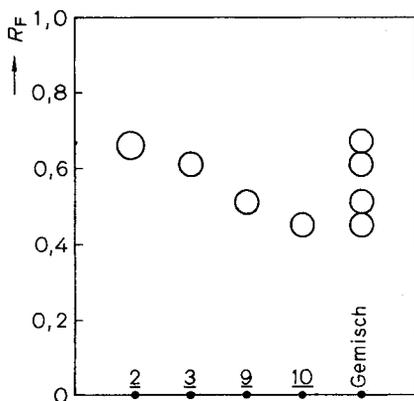
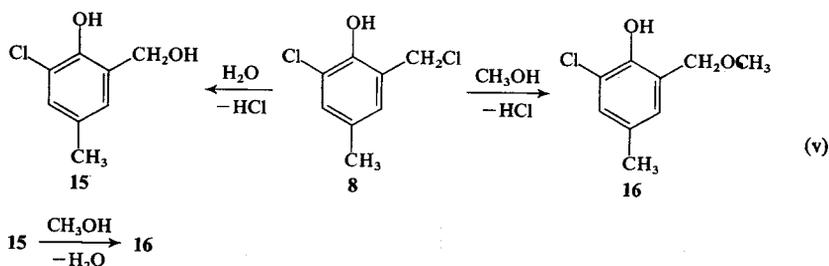


Abb. 1. Die papierchromatographische Auftrennung einer Mischung, bereitet aus den Verbindungen 2, 3, 9 und 10

lenmethylen-Verbindungen mit einheitlicher rel. mol. Masse und deren Ausgangsprodukte zu analysieren waren. Es stellte sich heraus, daß die Chlormethylgruppe in *o*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe bereits durch das Wasser des Laufmittels unter Bildung der Hydroxymethylgruppe langsam verseift wird, so daß Chlormethyl- und Hydroxymethyl-Derivate gewöhnlich nebeneinander vorliegen. Die Auswertung der Papierchromatogramme war möglich, da auch die R_f -Werte der entsprechenden Phenolalkohole bekannt waren⁵⁾. Ferner reagieren sowohl die Chlormethyl- als auch die Hydroxymethyl-Derivate⁶⁾ sehr leicht mit Methanol (Gl. (v)) unter Bildung von Methoxymethyl-Gruppen. Diese Verbindungen geben gewöhnlich mit diazotierter Sulfanilsäure keine farbigen Kupplungsprodukte, jedoch kann die Lage ihrer Flecke unter einer UV-Lampe sichtbar gemacht werden.



Bei der Auswertung der Chromatogramme war außerdem zu beachten, daß Chlormethyl- und Hydroxymethyl-Derivate ihrerseits unter Abspalten von Chlorwasserstoff und Ausbildung einer Ätherbrücke reagieren können. So war im Chromatogramm des Produkts der Stufensynthese (Gl. (iii)) der Äther 14 zu beobachten. Hieraus ergab sich außerdem, daß bei dieser Synthese der Austausch von 5 gegen den entsprechenden Phenolalkohol 13a unter Zufügen wäßriger konz. Salzsäure als Kondensationsmittel deshalb bedenklich ist, weil Dimethylenätherbrücken beim Erhitzen Formaldehyd unter Bildung von Methylenbrücken abspalten können. So könnte aus 14 die Verbindung 9 mit drei *o,o'*-Methylenbrücken entstehen, die wiederum von 3 nur schwierig zu trennen ist.

Analyse der Reaktionsprodukte bei der Darstellung von 3 auf verschiedenen Synthesewegen

Die Ergebnisse der papierchromatographischen Analyse der Rohprodukte bei den Synthesen von 3 nach Gl. (i) – (iv) sind in Abb. 2 zusammengestellt.

Das nach Gl. (i)¹⁾ erhaltene Rohprodukt enthält neben 3 nicht zu vernachlässigende Anteile von 2 und 9. Der Anteil von 2 ist so groß, daß er durch

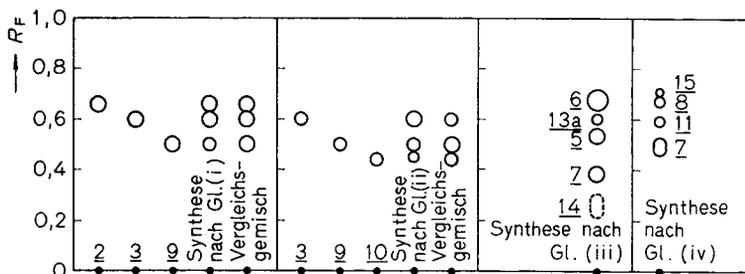


Abb. 2. Die papierchromatographische Analyse der Reaktionsprodukte, die bei den Synthesen nach Gl. (i)–(iv) erhalten wurden

Destillation des Rückstandes zu erhalten war, der nach dem Abtrennen einer kristallisierten, hauptsächlich aus Verbindung 3 bestehenden Fraktion zurückblieb. Aufgrund der Mengenverhältnisse und der Bifunktionalität der Ausgangsverbindungen sowie der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes läßt sich diese Reaktion unter die Duplikationsverfahren einordnen.

Synthese nach Gl. (ii)¹⁾ erweist sich entsprechend als weiteres Beispiel für eine Duplikation. Die Wahl des 2,6-Bis(hydroxymethyl)-*p*-kresols (4) als Reaktionspartner verhindert aber die Bildung der Verbindung 2. Jedoch deuten die beiden neben der gewünschten Verbindung 3 auftretenden Verbindungen 9 und 10 auf Nebenreaktionen, wie Formaldehydübertragungen, hin. Oder 2-Hydroxymethyl-*p*-kresol ist in 4 als Nebenprodukt vorhanden, das die Entstehung von 9 und 10 zwanglos erklären würde.

Die Reaktion nach Gl. (iii)⁷⁾ ist ein Beispiel für die schrittweise Synthese, in der die monofunktionelle Verbindung 2-Chlor-6-(3'-chlormethyl-2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-kresol (5) mit dem monofunktionellen 2-Chlor-*p*-kresol kondensiert wurde. Als Schutzgruppen fungierten Chloratome, die durch hydrierende Enthalo-genierung⁸⁾ leicht zu entfernen waren. 9 oder höhere Homologe konnten nicht festgestellt werden. Die Anwesenheit von 14 im Chromatogramm ist auf die oben erwähnten Nebenreaktionen bei der Analyse zurückzuführen.

Bei der Synthese nach Gl. (iv)^{5a)} wurden zwei Moleküle der monofunktionellen Verbindung 2-Chlor-6-chlormethyl-*p*-kresol (8) mit einem Molekül des bifunktionellen Partners umgesetzt. Das Chromatogramm zeigte außer den Flecken des Zwischenproduktes 2-Chlor-(2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-kresol (11) und der Ausgangsverbindung nur noch den Fleck des beim Chromatographieren entstandenen 2-Chlor-6-hydroxymethyl-*p*-kresols. Es fehlten jedoch Flecke von Verbindungen mit mehr als drei *p*-Kresolbausteinen im Molekül. Ein Abweichen vom Mengenverhältnis 2:1 bei dieser Synthese etwa durch Erhöhen des Anteils der Chlormethylverbindung um 20 % führte zu einer

schnelleren Reaktion und besseren Ausbeute an 2,6-Bis(3'-chlor-2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-*p*-kresol (7). Durch Enthalo-genierung entstand das bifunktionelle 3, das dann z. B. mit 2 Molekülen 5 zu einer Verbindung mit 7-Kresolbausteinen kondensiert werden konnte.

Diese Synthese besitzt weder die Merkmale einer Duplikation noch die einer schrittweisen Synthese. Wir schlagen für derartige Synthesen die Bezeichnung Blockierungsmethode vor.

Die generelle Bezeichnung „Oligomere“ für die untersuchten Verbindungen entspricht wegen der sprunghaft anwachsenden Isomerenzahl bei steigendem Molekulargewicht nur in beschränktem Maße den Gegebenheiten. So wurden im Falle der zwei Bausteine Phenol und Formaldehyd und der Beschränkung auf die Bildung von Methylenbrücken durch *o,o'*-, *p,p'*- und *o,p'*-Verknüpfung, bezogen auf die phenolische Hydroxylgruppe, für die Verbindung mit 5-Phenolbausteinen 99 Isomere⁹⁾ gezählt. KOEBNER¹⁾ wählte daher die Bezeichnung Zwei-, Drei-, Vierkernverbindung bzw. Mehrkernverbindung. Eine vor wenigen Jahren erschienene Monographie¹⁰⁾ über „verbrückte aromatische Verbindungen“ weist in gleicher Richtung.

Experimenteller Teil

Die papierchromatographische Analyse: Die papierchromatographische Analyse erfolgte aufsteigend auf acetyliertem Papier (MN 214 ac, Firma Macherey, Nagel und Co., Düren) bei Zimmertemp. und einer Laufzeit von 15 h. Es wurden jeweils viermal 1 proz., dioxanische Lösungen auf die Startpunkte aufgebracht und nach dem Trocknen mit einer Mischung aus Chloroform, Methanol und Wasser im Volumenverhältnis 50:100:30 entwickelt. Die Flecke wurden durch Besprühen mit einer diazotierten Sulfanilsäurelösung¹¹⁾ sichtbar gemacht.

Es empfiehlt sich, auch unter einer UV-Lampe Zahl und Lage der Flecke zu kontrollieren.

Zu den Synthesen (i)–(iv): Bei den von KOEBNER¹⁾ stammenden Synthesen (i) und (ii) wurde abgewichen, indem bei sonst gleichbleibenden Bedingungen nur 10 % (i) und 2 % (ii) der angegebenen Mengen eingesetzt wurden.

Synthese (iii) und (iv): Man ließ die Reaktionspartner in dioxanischer Lösung 2 h bei 120°C reagieren und verdampfte dann die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum. Der gelblich braune, ölige Rückstand kristallisierte innerhalb weniger Tage. Es wurde eine 1 proz. Lösung in Dioxan hergestellt und aufsteigend chromatographiert.

Zusammensetzung der Reaktionsmischung bei Synthese (iii): 1,00 g (3,2 mmol) Verbindung 5, 0,46 g (3,2 mmol) 2-Chlor-*p*-kresol und 4 cm³ Dioxan.

Bei Synthese (iv): 1,90 g (0,01 mol) 2-Chlor-6-chlormethyl-*p*-kresol, 0,60 g (5,6 mmol) *p*-Kresol und 5 cm³ Dioxan.

Die Darstellungen der Verbindungen 2¹⁾ und 3¹⁾, 5⁸⁾ und 7⁸⁾ sowie 9^{5a)} und 10^{5a)} sind beschrieben.

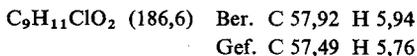
Darstellung der Verbindungen 16, 12, 13b und 14

Allgemeines zur Darstellung der Methoxymethylverbindungen 16, 12 und 13b aus chlormethylierten, phenolischen Verbindungen:

1—7 mmol Chlormethyl-Derivat wurden in 30 cm³ absol. Methanols gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde erneut Methanol zugegeben und verdampft. Nach zwei- bis fünfmaliger Wiederholung dieses Vorgangs war das verdampfte Methanol frei von Chlorwasserstoff. Die Ausb. werden erhöht, wenn man zum Abfangen des frei werdenden Chlorwasserstoffs Natriumhydrogencarbonat zugibt.

2-Chlor-6-methoxymethyl-p-kresol (16):

a) Der aus 1,00 g (5,23 mmol) 2-Chlor-6-chlormethyl-p-kresol erhaltene, gelbe und ölige Rückstand wurde i. Vak. destilliert; Sdp.₁₅ 135—136°C. Farbloses Öl. Ausb.: 40%; n_D^{20} 1,5398; R_f 0,58 (R_f der Ausgangsverbindung: 0,67; R_f von 2-Chlor-6-hydroxymethyl-p-kresol: 0,70); der Fleck ließ sich nicht mit diazotierter Sulfanilsäure¹¹⁾ anfärben.

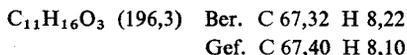


rel. mol. Masse 183,9 (osmometrisch in Benzol).

b) 9,4 g (0,049 mol) 2-Chlor-6-chlormethyl-p-kresol in 70 cm³ absol. Methanol tropft man in eine gerührte und erhitzte Aufschlämmung von 5 g (0,0595 mol) Natriumhydrogencarbonat in 50 cm³ absol. Methanol. Nach 5 h Erhitzen filtriert man die hellgelbe Lösung vom Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid und verdampft das Methanol i. Vak. Ausb.: 60%.

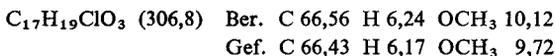
2,6-Bis(methoxymethyl)-p-kresol (12)^{6b)}: Aus 1,50 g (7,31 mmol) 2,6-Bis(chlormethyl)-p-kresol. Ausb.: 30% farbloses Öl. Sdp.₂₀ 135°C (Lit.^{6b)}: Sdp._{0,5} 101—106°C); n_D^{20} 1,5159 (Lit.^{6b)}: n_D^{20} 1,5161). R_f 0,65 (R_f der Ausgangsverbindung: 0,75; R_f von 2,6-Bis(hydroxymethyl)-p-kresol: 0,78 (Lit.^{5f)}: 0,75).

Der Fleck ließ sich nicht mit diazotierter Sulfanilsäure¹¹⁾ anfärben.



rel. mol. Masse 202,8 (osmometrisch in Benzol).

2-Chlor-5-(3'-methoxymethyl-2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-p-kresol (13b): Aus 0,3 g (0,1 mmol) **5** wurde ein weißer, kristalliner Rückstand erhalten, der aus verd. Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 122°C; Ausb.: ca. 80%. R_f 0,53 (R_f von **5**: 0,53; R_f von **13a**: 0,59).



rel. mol. Masse 304,7 (osmometrisch in Benzol).

1,3-Bis[3-(3'-chlor-2'-hydroxy-5'-methylbenzyl)-2-hydroxy-5-methylphenyl]-2-oxatrimethylen (14):

a) 1,05 g (3,37 mmol) **5** und 1,00 g (3,42 mmol) 2-Chlor-6-(2'-hydroxy-3'-hydroxymethyl-5'-methyl-benzyl)-p-kresol (**13b**) (aus **5** durch Austausch der Chlormethyl- gegen die Hydroxymethylgruppe) in 30 cm³ absol. Benzol wurden 3 h unter Rückfluß erhitzt; danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Nach erneutem Zufügen von 30 cm³ absol. Benzol erhitzte man 1 h unter Rückfluß, verdampfte das Benzol wieder i. Vak. und wiederholte den

Darstellung molekularer Hydroxyphenylenmethylen-Verbindungen

Vorgang noch dreimal. Den festen Rückstand kristallisierte man aus Benzol um. Schmp. 167–168°C; Ausb.: 42 %.

$C_{32}H_{32}Cl_2O_4$ (567,5) Ber. C 67,72 H 5,68 Cl 12,50
Gef. C 67,71 H 5,85 Cl 12,40

rel. mol. Masse 594,6 (osmometrisch in Benzol).

b) Zu 2,40 g (7,71 mmol) **5** in 120 cm³ Petroläther fügte man 0,65 g (7,74 mmol) Natriumhydrogencarbonat, ließ unter Rühren eine Lösung von 2,26 g (7,72 mmol) **13a** in 180 cm³ Petroläther zutropfen und erhitze 10 h unter Rückfluß. Nach dem Filtrieren kristallisierte ein farbloser Niederschlag aus (Schmp. 163–165°C), der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol ein Produkt vom Schmp. 166–167°C gab; Ausb.: 57 %.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Verband der Chemischen Industrie, die durch ihre Beihilfen diese Untersuchung ermöglichten.

- ¹⁾ M. KOEBNER, *Angew. Chem.* **46**, 251 (1933).
- ²⁾ W. KERN, H. KÄMMERER, *Chemiker-Ztg.* **91**, 73 (1967).
- ³⁾ W. KERN, *Angew. Chem.* **71**, 585 (1959).
- ⁴⁾ P. J. FLORY, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1877 (1936); *ibid.* **62**, 1057 (1940); W. KERN, K. J. RAUTERKUS, *Makromol. Chem.* **28**, 221 (1958).
- ⁵⁾ a) H. KÄMMERER, W. RAUSCH, H. SCHWEIKERT, *Makromol. Chem.* **56**, 123 (1962); b) H. KÄMMERER, W. RAUSCH, H. SCHWEIKERT, *Makromol. Chem.* **56**, 125 (1962); c) H.-J. EICHHOFF, H. KÄMMERER, D. WELLER, *Makromol. Chem.* **132**, 163 (1970); d) H.-J. EICHHOFF, H. KÄMMERER, D. WELLER, *Makromol. Chem.* **129**, 109 (1969); e) V. BÖHMER, B. MATHIASCH, *Makromol. Chem.* **148**, 41 (1971); f) H. KÄMMERER, SCH. MOFACHAMI, I. GÖBEL, *Makromol. Chem.* **64**, 181 (1963); g) H.-G. HAUB, H. KÄMMERER, *J. Chromatog.* **11**, 487 (1963); h) H. KÄMMERER, E. GRIESHABER, W. HEITZ, unveröffentlichte Versuche.
- ⁶⁾ a) K. AUWERS, F. BAUM, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **29**, 2329 (1896); b) J. DE JONGE, B. H. BIBO, *Rec. Trav. Chim.* **74**, 1448 (1955).
- ⁷⁾ H. KÄMMERER, W. RAUSCH, *Makromol. Chem.* **18/19**, 9 (1956).
- ⁸⁾ H. KÄMMERER, M. GROSSMANN, *Chem. Ber.* **86**, 1492 (1953).
- ⁹⁾ N. J. L. MEGSON, *Phenolic Resin Chemistry*, Butterworths, London 1958, p. 163.
- ¹⁰⁾ B. H. SMITH, *Bridged Aromatic Compounds*, Academic Press, New York 1964.
- ¹¹⁾ F. CRAMER, *Papierchromatographie*, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1958, p. 149.