

HANS PAUL KAUFMANN und WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF

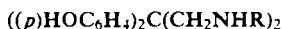
## Über den Austausch des Halogens des 1.3-Dichlor-2.2-bis-[4-hydroxy-phenyl]-propan

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Münster

(Eingegangen am 27. Mai 1959)

Aus 1.3-Dichlor-2.2-bis-[4-hydroxy-phenyl]-propan bildet sich bei Verseifung unter Umlagerung das 4.4'-Dihydroxy-dibenzylketon. Bei Umsetzung mit Aminen tauscht sich das Halogen in der erwarteten Weise aus. Mit Kaliumcyanid wurde 4-Chlor-3.3-bis-[4-hydroxy-phenyl]-buttersäure-nitril erhalten, mit Acetessigester unter Ringschluß der 2-Methyl-5.5-bis-[4-hydroxy-phenyl]-5.6-dihydro-1.4-pyran-carbonsäure-(3)-äthylester.

Die Arbeitshypothese, daß die laxierende Wirkung des Phenolphthaleins auf die Gruppierung  $>C(C_6H_4OH(p))_2$  zurückzuführen ist, hat sich als fruchtbar erwiesen<sup>1)</sup>. Um einen für weitere Synthesen geeigneten Ausgangsstoff zu erhalten, kondensierten wir zunächst 1.3-Dichlor-aceton mit Phenol. Hierbei kann sich durch Kondensation mit 2 Moll. Phenol 1.3-Dichlor-2.2-bis-[4-hydroxy-phenyl]-propan (I) bilden, mit 4 Moll. Phenol unter Chlorwasserstoff-Abspaltung das 1.2.2.3-Tetrakis-[4-hydroxy-phenyl]-propan. ED. LIPPMANN<sup>2)</sup> erhielt aus Monochloraceton und Phenol das 1.2.2-Tris-[4-hydroxy-phenyl]-propan. Analog verläuft die Umsetzung von I mit reaktionsfähigeren Phenolen, z.B. Resorcin<sup>3)</sup>. Phenol ergab aber bei geeigneten Versuchsbedingungen die Verbindung I, die unabhängig von uns<sup>4)</sup> S. H. ZAHEER<sup>5)</sup> gleichzeitig erhalten hat. Während das Halogen des 1.3-Dichlor-acetons sich nur unter energischen Bedingungen substituieren läßt<sup>6)</sup>, sind die Chloratome in I leichter ersetzbar<sup>7)</sup>. Mit Aminen ließen sie sich zu Verbindungen der Konstitution



austauschen, mit Alkalicyaniden entstand neben dem in reiner Form nicht isolierten 3.3-Bis-[4-hydroxy-phenyl]-glutarsäure-dinitril das 4-Chlor-3.3-bis-[4-hydroxy-phenyl]-buttersäure-nitril (II), das bei vorsichtiger Verseifung das entsprechende 4-Hydroxy-Derivat lieferte. Umsetzung von I mit Natrium-acetessigester ergab unter Ringschluß

<sup>1)</sup> H. P. KAUFMANN und L. HAAS, Z. angew. Chem. **40**, 831, 851 [1927]; H. P. KAUFMANN und K. WULZINGER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **272**, 481 [1934]; A. P. T. EASSON, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **7**, 509 [1934]; S. LÖWE und M. HUBACHER, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **65**, 297 [1941]; E. ZIEGLER, G. ZIGEUNER und F. ZEISSLER, Scient. Pharmac. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **288**, 235 [1955]; H. P. KAUFMANN und J. SCHIERHOLT, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland **96**, 443 [1957]; H. P. KAUFMANN, Arzneimittel-Synthese, Verlag Springer, Berlin 1953, S. 255.

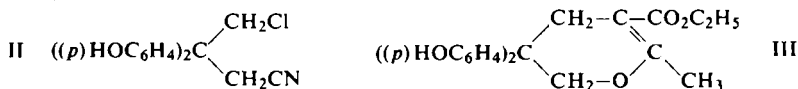
<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2489 [1912]. <sup>3)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>4)</sup> Dissertat. J. SCHIERHOLT, Univ. Münster 1954. <sup>5)</sup> J. chem. Soc. [London] **1955**, 1706.

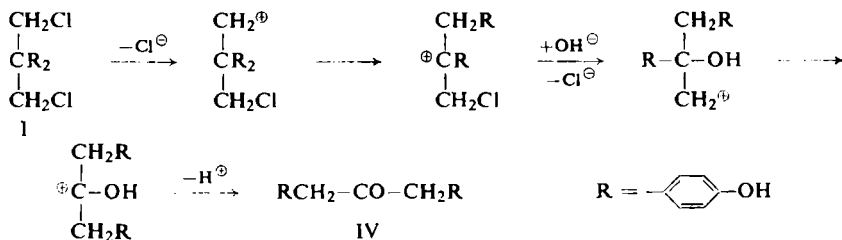
<sup>6)</sup> K. HESS und H. FINK, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 2004 [1915].

<sup>7)</sup> Dissertat. W. KEMNA, Univ. Münster 1956.

den 2-Methyl-5.5-bis-[4-hydroxy-phenyl]-5.6-dihydro-1.4-pyran-carbonsäure-(3)-äthylester (III).



Während die Behandlung mit Alkalien zu Verharzungen führte, entstand durch Kochen mit Wasser eine gut kristallisierende Verbindung der Formel  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (IV), deren Eigenschaften gegen das erwartete 1.3-Dihydroxy-Derivat sprachen. Es lag die Vermutung nahe, daß es sich um 4.4'-Dihydroxy- $\alpha$ -hydroxymethyl-stilben handelte, zumal sich bei der Kondensation von Monochloraceton mit Phenol das 4.4'-Dihydroxy- $\alpha$ -methyl-stilben<sup>8)</sup> bildet. Acetylierungen führten jedoch nur zu Diacetyl-Derivaten; UV- und IR-Spektren wiesen auf das Vorhandensein einer Carbonylgruppe hin, die nicht mit einem Benzolkern konjugiert sein konnte<sup>9)</sup>. Bei der Verbindung handelt es sich demnach um das 4.4'-Dihydroxy-dibenzylketon (IV). Es lieferte ein gut kristallisierendes Dinitrophenylhydrazon, die Methylierung führte zu dem gleichzeitig und unabhängig von uns von S. B. COAN, D. E. TRUCKER und E. I. BECKER<sup>10)</sup> auf anderem Wege hergestellten Dimethyläther. Die Kondensation mit Benzil<sup>11)</sup> ergab das 3.4-Diphenyl-2.5-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-cyclopentadienon. Die Verseifung von I ist demnach von einer zweifachen Wagner-Meerwein-Umlagerung begleitet:



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**1.3-Dichlor-2.2-bis-[4-hydroxy-phenyl]-propan (I):** Eine Lösung von 26 g 1.3-Dichloraceton und 50 g Phenol in 40 ccm Eisessig und 10 ccm Acetanhydrid wird unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt, etwa 20 Stdn. stehengelassen und dann in Eiswasser gegeben. Die Abscheidung wird in 20–30 ccm Alkohol gelöst und in 200 ccm Benzol eingegossen. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser wird die Verbindung rein erhalten. Sie ist einige Zeit haltbar. Ausb. 65% d. Th.

**Diacetyl-Derivat:** Ausb. 74% d. Th., Schmp. 150°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_4$  (381.2) Ber. C 59.8 H 4.7 Cl 18.6 Gef. C 59.4 H 4.8 Cl 18.1

**Dibenzoyl-Derivat:** Ausb. 73% d. Th., Schmp. 184–185°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4$  (505.4) Ber. C 69.00 H 4.36 Cl 14.05 Gef. C 69.22 H 4.50 Cl 14.18

<sup>8)</sup> S. H. ZAHEER, J. chem. Soc. [London] 1954, 3360.

<sup>9)</sup> Dissertat. W. MEYER ZU RECKENDORF, Univ. Münster 1958.

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 60 [1955].

<sup>11)</sup> W. DILTHEY und F. QUINDT, J. prakt. Chem. 128, 139 [1930]; J. R. JOHNSON und O. GRUMMITT, Org. Syntheses 23, 92 [1943].

*Dibenzylamino-Derivat (Dihydrochlorid)*: Ausb. 78% d. Th., Schmp. 174°.

$C_{29}H_{30}N_2O_2 \cdot 2 HCl$  (511.5) Ber. N 5.48 Gef. N 5.44, 5.51

*Dimethylanino-Derivat (Dihydrochlorid)*: Ausb. 73% d. Th., Schmp. 189°.

$C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot 2 HCl$  (359.3) Ber. N 7.79 Gef. N 7.73

*4-Chlor-3,3-bis-[4-hydroxy-phenyl]-buttersäure-nitril (II)*: 2.5 g *I* in 10 ccm Äthanol werden zu einer Lösung von 0.6 g Natriumcyanid in 5 ccm wäßr. Alkohol gegeben, Äther bis zur beginnenden Trübung zugefügt und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Gemisch wird i. Vak. eingeeengt, das Reaktionsprodukt mit Wasser ausgefällt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 47% d. Th., Schmp. 163°.

$C_{16}H_{14}ClNO_2$  (287.7) Ber. Cl 10.15 N 4.88 Gef. Cl 10.31 N 5.07

*Dibenzoyl-Derivat*: Ausb. 78% d. Th., Schmp. 154–155°.

$C_{30}H_{22}ClNO_4$  (496.0) Ber. C 72.65 H 4.50 Cl 7.16 N 2.83

Gef. C 72.76 H 4.72 Cl 7.25 N 3.02

*4-Hydroxy-3,3-bis-[4-hydroxy-phenyl]-buttersäure-nitril* 0.5 g des Chlorderivates werden in 10 ccm alkohol. Kalilauge 24 Stdn. stehengelassen, darauf wird mit Wasser verdünnt, die Lösung neutralisiert und das Reaktionsprodukt aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 32% d. Th., Schmp. 208°.

$C_{16}H_{15}NO_3$  (269.3) Ber. N 5.21 Gef. N 5.27

*2-Methyl-5,5-bis-[4-hydroxy-phenyl]-5,6-dihydro-1,4-pyran-carbonsäure-(3)-äthylester (III)*: Zu einer Lösung von 4 g Acetessigester und 0.7 g Natrium in 20 ccm absol. Alkohol werden 11 g *I* in wenig absol. Alkohol gegeben. Nach 6stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur fügt man 0.7 g Natrium in 20 ccm Alkohol hinzu, läßt 1 Tag stehen, verdünnt mit 300 ccm Wasser und überschichtet mit 40 ccm Benzol. Das träge kristallisierende Produkt wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 93% d. Th., Schmp. 169°.

$C_{21}H_{22}O_5$  (354.4) Ber. C 71.19 H 6.22 Gef. C 71.20 H 6.35

*Diacetyl-Derivat*: Ausb. 72% d. Th., Schmp. 106°.

$C_{25}H_{26}O_7$  (438.5) Ber. C 68.49 H 5.94 Gef. C 68.36 H 6.12

*4,4'-Dihydroxy-dibenzylketon (IV)*: 10 g *I* in 25 ccm Alkohol werden schnell in 500 ccm kochendes Wasser gegeben. Dann kocht man 2 Stdn. unter Rückfluß, zum Schluß unter Zusatz von Tierkohle, filtriert, kühlt schnell ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 65% d. Th., Schmp. 171–172°.

$C_{15}H_{14}O_3$  (242.3) Ber. C 74.40 H 5.80 Gef. C 74.33 H 6.07

*Diacetyl-Derivat*: Ausb. 80% d. Th., Schmp. 139–140°.

$C_{19}H_{18}O_5$  (326.3) Ber. C 69.94 H 5.56 Gef. C 70.09 H 5.61

*Dimethyl-Derivat (4,4'-Dimethoxy-dibenzylketon)*: Ausb. 64% d. Th., Schmp. 85–86° (Lit.<sup>10)</sup>: 86–86.2°).

$C_{17}H_{18}O_3$  (270.3) Ber. C 75.55 H 6.68 Gef. C 75.28 H 6.86

Liefert bei Kondensation mit Benzil das bekannte *3,4-Diphenyl-2,5-bis-[4-methoxy-phenyl]-cyclopentadienon* vom Schmp. 195–196° in einer Ausbeute von 85% d. Th.

*4,4'-Dihydroxy-dibenzylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon*: Ausb. 66% d. Th., Schmp. 178°.

$C_{21}H_{18}N_4O_6$  (422.4) Ber. C 59.72 H 4.30 N 13.29 Gef. C 60.08 H 4.35 N 13.04

*4,4'-Dimethoxy-dibenzylketon-semicarbazon*: Ausb. 79% d. Th., Schmp. 109–110°.

$C_{18}H_{21}N_3O_3$  (327.4) Ber. C 66.04 H 6.47 N 12.84 Gef. C 66.08 H 6.57 N 13.01