

ALFRED RIECHE und ERNST SCHMITZ

V. Mitteil. über Isochroman¹⁾; XVI. Mitteil. über Alkylperoxyde¹⁾

SYNTHESEN VON ISOCHROMANYL-HYDROPEROXYD UND
DIISOCHROMANYL-PEROXYDEN
NEUE WEGE ZU ÄTHERPEROXYDEN

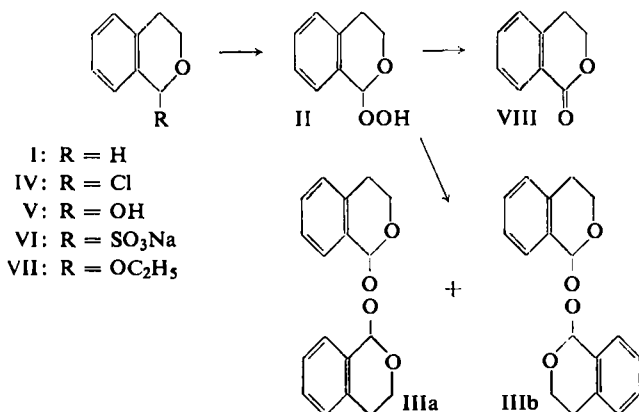
Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 11. Februar 1957)

Herrn Professor Dr. B. Helferich in Verehrung zum 70. Geburtstag gewidmet

Verschiedene Atome und Atomgruppen in 1-Stellung des Isochromans sind leicht beweglich. Man erhält mit Wasserstoffperoxyd je nach den Reaktionsbedingungen Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd oder Di-[isochromanyl-(1)]peroxyde. Chlor, Hydroxy-, Äthoxy- und Sulfogruppe werden glatt ausgetauscht. Hierdurch ergeben sich neue synthetische Möglichkeiten für die Herstellung von Peroxyden.

In der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir gezeigt, daß durch Autoxydation von Isochroman (I) in guter Ausbeute Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II) erhalten wird, das sich in saurer Lösung schnell und fast quantitativ unter Abspaltung von Wasserstoffperoxyd in ein Gemisch zweier diastereomerer Di-[isochromanyl-(1)]peroxyde (IIIa und IIIb) umwandelt.



Den Beweis für die Konstitution des Isochromanyl-(1)-hydroperoxyds (II) hatten wir durch Überführung in das bereits bekannte Isochromanon-(1) (VIII) erbracht.

¹⁾ IV. Mitteil.: A. RIECHE und E. SCHMITZ, Chem. Ber. **90**, 1082 [1957], vorstehend (zugleich XV. Mitteil. über Alkylperoxyde).

Zunächst mit dem Ziel, die Konstitution der durch Autoxydation erhaltenen Peroxyde weiter zu stützen, begannen wir mit Versuchen, diese Peroxyde aus geeigneten Isochroman-Derivaten und Wasserstoffperoxyd aufzubauen. Eine Reihe solcher Isochroman-Derivate mit leicht austauschbaren Gruppen am C-Atom 1 hatten wir bereits früher hergestellt²⁾. Es ergab sich im Laufe der Arbeit eine ganze Reihe neuer Synthesemöglichkeiten für Ätherperoxyde³⁾, über die im folgenden berichtet werden soll.

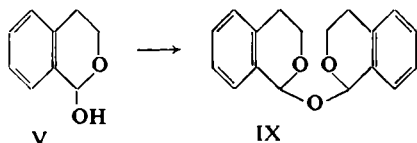
SYNTHESEN DER DI-[ISOCHROMANYL-(1)]-PEROXYDE

Wir begannen mit der Synthese der Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb), deren Bildung in saurem Medium gegenüber der des Isochromanyl-(1)-hydroperoxyds (II) begünstigt ist, und die zudem durch ihren symmetrischen Bau beständiger und durch ihre gute Kristallisationsfähigkeit leicht zu isolieren sind.

Im 1-Chlor-isochroman (IV) hatten wir eine Substanz kennengelernt, deren Reaktionsfähigkeit etwa der des Acetylchlorids entsprach²⁾: Es reagierte schon in der Kälte momentan mit Wasser oder Alkoholen. Mit etwas mehr als der berechneten Menge absol.-ätherischen Wasserstoffperoxyds gab IV bei 0° in 67-proz. Ausbeute ein Gemisch der diastereomeren Peroxyde IIIa und IIIb, die sich durch fraktionierte Kristallisation aus Äther trennen ließen. Zusatz eines säurebindenden Mittels war nicht erforderlich.

Die Umsetzung von Halogenverbindungen mit Wasserstoffperoxyd war bei Beginn unserer Arbeit auf Säurechloride und Verbindungen vom Typ des Triphenyl-chlormethans beschränkt⁴⁾. Erst kürzlich haben R. HÜTTEL und H. ROSS⁵⁾ gezeigt, daß bei Verwendung überschüssigen 85-proz. Wasserstoffperoxyds auch einfacher gebaute Alkylhalogenide mit beweglichem Halogen in Peroxyde übergeführt werden können.

Wir suchten dann nach einer Vorstufe für unsere Synthese, die ein Arbeiten in wäßriger Lösung erlaubte. Gegen die Verwendung des wasserlöslichen 1-Hydroxyisochromans (V) hatten wir zunächst Bedenken, da V in saurer Lösung unter Wasserabspaltung in Di-[isochromanyl-(1)]-äther (IX) übergeht^{2,*)}.



Es zeigte sich jedoch, daß schon in Gegenwart der berechneten Menge Wasserstoffperoxyd, dessen Konzentration nur ca. 0.5% betrug, *ausschließlich* die Peroxyde IIIa und IIIb gebildet wurden (Ausb. 90% d. Th.), was durch Bestimmung des aktiven Sauerstoffes des Reaktionsproduktes nach dem in der IV. Mitteil.¹⁾ beschriebenen Verfahren leicht zu kontrollieren war.

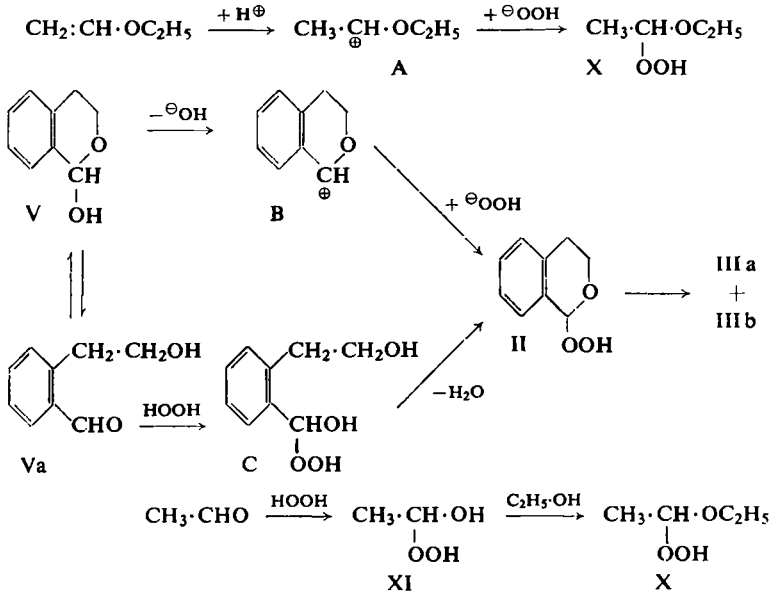
*) Für leicht erfolgende Dimerisierung des 1-Hydroxyisochromans (V) zu IX gelten entsprechende Überlegungen, wie sie für die Dimerisierung des Isochromanyl-(1)-hydroperoxyds (II) zu III angestellt worden sind: l. c.¹⁾.

²⁾ A. RIECHE und E. SCHMITZ, Chem. Ber. **89**, 1254 [1956].

³⁾ Literaturzusammenstellung über bisherige Synthesen von Ätherperoxyden l. c.¹⁾.

⁴⁾ Literaturzusammenstellung l. c.⁵⁾ ⁵⁾ Chem. Ber. **89**, 2641, 2644 [1956].

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Reaktion des Halbacetals V und der von N. A. MILAS⁶⁾ kürzlich durchgeführten Anlagerung von Wasserstoffperoxyd an Vinyläther.



Bei der von N. A. MILAS⁶⁾ beschriebenen Umsetzung läßt sich die Reaktion über das Carbenium-Kation A formulieren, das aus Äthyl-vinyläther durch Aufnahme eines Protons entsteht. Ein entsprechendes Kation (B) kann aber auch aus 1-Hydroxyisochroman (V) durch Abspaltung eines Hydroxylions entstehen. Die Kationen A und B sind durch Resonanz mit Oxonium-Kationen stabilisiert¹⁾, wodurch die glatt verlaufenden Reaktionen der ihnen zugrunde liegenden Verbindungen verständlich erscheinen.

Die Hydroperoxydbildung aus V läßt sich auch über den zu V tautomeren 2-[β-Hydroxyäthyl]-benzaldehyd (Va) formulieren, der Wasserstoffperoxyd zum α-Hydroxy-alkylhydroperoxyd C anlagert. C schließt dann den Ring zum Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II). Dieser Reaktionsweg steht in Analogie zu der Synthese des α-Hydroperoxy-diäthyläthers (X) durch Verätherung des α-Hydroxy-äthylhydroperoxyds (XI) mit Äthanol⁷⁾. Die beiden Reaktionswege von V bzw. Va zu II unterscheiden sich nur durch die Reihenfolge, in der Alkoxygruppe und Wasserstoffperoxyd mit dem Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehyds Va reagieren.

Wir untersuchten als nächstes die Umsetzung von isochroman-(1)-sulfonsaurem Natrium (VI). VI kann als intramolekular verätherte Hydrogensulfiditverbindung des Aldehyds Va aufgefaßt werden. In saurer Lösung erfolgte Hydrolyse zu dem Tautomerengemisch V und Va, und die weitere Reaktion verlief dann wie bei V. Es war allerdings zu berücksichtigen, daß das bei der Hydrolyse freiwerdende Schwefel-

6) N. A. MILAS, R. L. PEELER jr. und O. L. MAGELI, J. Amer. chem. Soc. 76, 2322 [1954].

7) A. RIECHE und R. MEISTER, Angew. Chem. 49, 101 [1936].

dioxyd ebenfalls Wasserstoffperoxyd verbrauchte. Die Ausbeute an dem Gemisch der isomeren Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb) betrug 84% d.Th.

Trotz der günstigen Ausbeuten, die bei der Peroxydsynthese aus den Verbindungen V und VI erzielt wurden, haftete beiden Verfahren noch ein Mangel an: Beide Verbindungen mußten aus Isochroman (I) auf dem Umweg über 1-Äthoxy-isochroman (VII) hergestellt werden. Es war daher naheliegend, für die Peroxydsynthese gleich die Verbindung VII einzusetzen, obwohl man damit den Vorteil, in wäßriger Lösung arbeiten zu können, einbüßte. Eine ausreichende Reaktionsfähigkeit des Acetals VII war vorauszusehen, denn VII wird schon durch Luftfeuchtigkeit allmählich verseift²⁾. VII wurde in einem Gemisch von Dioxan, Perhydrol und verd. Schwefelsäure umgesetzt. Dabei machten wir die überraschende Beobachtung, daß in diesem Falle die Peroxydbildung sterisch einheitlich verlief und ausschließlich zu dem leichter löslichen der beiden Peroxyde III führte, während wir bei allen vorher durchgeführten Umsetzungen, einschließlich der Autoxydation, immer ein ziemlich konstantes Gemisch von etwa einem Fünftel des schwerer löslichen Peroxyds und etwa vier Fünfteln der leichter löslichen Verbindung erhalten hatten*).

SYNTHESEN VON ISOCHROMANYL-(1)-HYDROPEROXYD

Ohne Zweifel trat bei sämtlichen bisher beschriebenen Herstellungsverfahren der Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb) zunächst Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II) auf. Für die Peroxydbildung durch Autoxydation des Isochromans (I) hatten wir das intermediäre Auftreten von II durch dessen Isolierung in kristallisiertem Zustand bewiesen¹⁾. Um den gleichen Nachweis auch für die auf Wasserstoffperoxyd basierenden Synthesen von IIIa und IIIb zu führen und eventuell ein brauchbares Darstellungsverfahren für II zu finden, mußten die Reaktionsbedingungen entsprechend abgeändert werden. Erstens war mit einem großen Überschuß an Wasserstoffperoxyd zu arbeiten, damit dessen einseitige Alkylierung den Vorrang vor der Weiteralkylierung des gebildeten Äther-hydroperoxyds erhalte. Zweitens durfte nur in schwach saurem Medium gearbeitet werden, da in stärker saurem Bereich II sich unter Abspaltung von Wasserstoffperoxyd dimerisiert¹⁾.

1-Chlor-isochroman (IV) wurde mit 4 Moll. absol.-ätherischen Wasserstoffperoxyds in Gegenwart von Pyridin umgesetzt. Die Isolierung des Isochromanyl-(1)-hydroperoxyds (II) machte keine Schwierigkeiten, da es sich von mitentstandenerem dimerem Peroxyd durch seine Löslichkeit in verd. Natronlauge, von überschüssigem Wasserstoffperoxyd durch seine Unlöslichkeit in Wasser leicht abtrennen ließ. Die Ausbeute an II betrug 37% d. Th.

1-Hydroxy-isochroman (V) und isochroman-(1)-sulfonsaures Natrium (VI) wurden mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd zur Umsetzung gebracht, wobei ein p_H von 3 bei längeren Reaktionszeiten nicht unterschritten werden durfte. Während V das

* Frau Prof. Dr. K. BOLL-DORNBERGER hatte die Freundlichkeit, im Institut für Kristallstrukturanalyse der Deutschen Akademie der Wissenschaften Berlin-Adlershof die Elementarzellen der beiden Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb) bestimmen zu lassen (Einzelheiten im Versuchsteil). Eine Zuordnung der diastereomeren Peroxyde zur Mesoform und zur Racemform war jedoch bisher nicht möglich. Wir möchten auch an dieser Stelle Frau Prof. BOLL-DORNBERGER sowie den Herren Dr. H. BUNGE und Dr. K. JOST unseren Dank aussprechen.

Äther-hydroperoxyd (II) in 57-proz. Ausbeute lieferte, erwies sich VI als wenig geeignetes Ausgangsmaterial. Die hydrolytische Abspaltung der Sulfogruppe erforderte Säurekonzentrationen, bei denen die Dimerisierung von II nicht mehr hintangehalten werden konnte. II ließ sich dabei nur in 11-proz. Ausbeute isolieren.

Besonders einfach gestaltete sich die Synthese von II aus dem Acetal VII. Es brauchte nur mit Perhydrol einige Stunden gerührt zu werden. Die im Perhydrol zur Stabilisierung enthaltene Phosphorsäure reichte aus, um die Umsetzung zu katalysieren. Die Ausbeute an II erreichte hierbei 47% d. Th.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Chlor-isochroman (IV): Die Darstellung erfolgte durch Chlorierung von *Isochroman (I)* nach P. MAITTE⁸⁾.

1-Hydroxy-isochroman (V): 10 g *1-Acetoxy-isochroman*²⁾ wurden mit 100 ccm 2*n* NaOH 30 Min. geschüttelt. Anschließend wurde von etwas Ungelöstem abfiltriert und die klare Lösung für die weiteren Umsetzungen verwendet. Die Ausbeuten an den aus V erhaltenen Produkten sind auf *1-Acetoxy-isochroman* berechnet.

Die Darstellung von *isochroman-(1)-sulfonsaurem Natrium (VI)* und von *1-Äthoxy-isochroman (VII)* ist in der I. Mitteil. beschrieben²⁾.

Ätherisches Wasserstoffperoxyd wurde durch kontinuierliche Extraktion von Perhydrol (unstabilisiertes Produkt der Firma MERCK) hergestellt und 24 Std. mit Natriumsulfat und 1 Stde. mit Diphosphorperoxyd getrocknet.

Herstellung der diastereomeren Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb)

1. Aus *1-Chlor-isochroman (IV)*: Zu einer Lösung von 0.03 Mol frisch hergestelltem IV in 50 ccm absol. Äther ließ man innerhalb von 10 Min. unter Rühren und Eiskühlung 40 ccm 1.5-proz. absol.-ätherisches *Wasserstoffperoxyd* zutropfen. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemperatur saugte man die ausgeschiedenen Kristalle (1.8 g) ab. Aus dem Filtrat wurden nach Ausschütteln mit verd. Natronlauge und Entfernen des Äthers weitere 1.22 g Kristalle gewonnen. Man erhielt insgesamt 3.02 g (67.5% d. Th.) eines Gemisches der beiden *Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyde (IIIa und IIIb)*. Akt. O ber. 5.36, gef. 5.08; Zers.-P. 118–125°.

2. Aus *1-Hydroxy-isochroman (V)*: 20 ccm der wäßrig-alkalischen Lösung von V wurden mit 0.6 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* versetzt und mit 15 ccm 4*n* H₂SO₄ angesäuert. Nach zwei Tagen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.40 g (90% d. Th.). Akt. O ber. 5.36, gef. 4.98.

3. Aus *isochroman-(1)-sulfonsaurem Natrium (VI)*: 10 g VI in 125 ccm Wasser wurden mit 10 ccm *Perhydrol* und 100 ccm 2*n* H₂SO₄ versetzt. Am nächsten Tag hatten sich 5.32 g Peroxydgemisch abgeschieden (84% d. Th.). Zers.-P. 117°. Akt. O ber. 5.36, gef. 4.96.

Die Auftrennung des nach Versuch 1–3 erhaltenen Peroxydgemisches erfolgte nach den Angaben der IV. Mitteil.¹⁾ In allen drei Fällen wurde aus 5 g Peroxydgemisch ca. 1 g des schwerlöslichen *Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyds* in Form von Nadeln vom Zers.-P. 147° erhalten. Löslichkeit in siedendem Diäthyläther ca. 1:100.

Elementarzelle: Rhombisch, A-flächenzentriert. *a* 7.7 Å (in Nadelrichtung), *b* 13.1 Å, *c* 14.7 Å. Volumen der Elementarzelle 1480 Å³.

Spezif. Gew. ber. (für 4 Moll. je Elementarzelle) 1.33;
gef. (pyknometrisch in Cyclohexan⁹⁾) 1.31.

⁸⁾ Ann. Chimie [12] 9, 431 [1954].

Hauptprodukt war in allen Fällen das *leichtlösliche Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyd*, von dem aus 5 g Peroxydgemisch jeweils etwa 2 g in reiner Form gewonnen wurden. Blättchen vom Zers.-P. 132–136°. Löslichkeit in siedendem Diäthyläther ca. 1:25.

Elementarzelle: Rhombisch, B-flächenzentriert. a 7.7 Å, b 7.3 Å, c 27.0 Å. Volumen der Elementarzelle 1520 Å³.

Spezif. Gew. ber. (für 4 Moll. je Elementarzelle) 1.30;
gef. (pyknometrisch in Cyclohexan) 1.29.

Leichtlösliches Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyd aus *1-Äthoxy-isochroman (VII)*: 20 g VII in 150 ccm Dioxan wurden mit 100 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* und 200 ccm 2 *n* H₂SO₄ versetzt. Dabei wurde mit Leitungswasser gekühlt. Die klare Lösung begann nach 1 Stde. Kristalle abzuscheiden. Nach 8 Stdn. setzte man 450 ccm Wasser zu und ließ noch 16 Stdn. stehen. Das in schön ausgebildeten Blättchen ausgefallene *leichtlösliche Di-[isochromanyl-(1)]-peroxyd* wurde abgesaugt und mit wäßrigem Dioxan, dann mit Wasser gewaschen und auf Filterpapier getrocknet. Ausb. 12.5 g (74.5% d. Th.). Unter dem Mikroskop waren nur Spuren des isomeren Peroxyds zu erkennen. Akt. O ber. 5.36, gef. 5.07.

Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II)

1. Aus *1-Chlor-isochroman (IV)*: Aus 5 g *Isochroman (I)* frisch hergestelltes *1-Chlor-isochroman (IV)* wurde in 40 ccm absol. Äther gelöst und innerhalb von 20 Min. tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung zu 90 ccm einer 5.3-proz. absol.-ätherischen Lösung von *Wasserstoffperoxyd* gegeben. Der Lösung des *Wasserstoffperoxyds* waren 6 ccm trockenes Pyridin zugesetzt. Man rührte noch 45 Min. ohne Kühlung, schüttelte dreimal mit dem gleichen Vol. Wasser aus und extrahierte das gebildete *Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II)* durch zweimaliges Ausschütteln mit je 25 ccm 2 *n* NaOH.

Die alkalische Lösung von II wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 2 *n* H₂SO₄ neutralisiert, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers i. Vak. hinterblieben 2.3 g eines schwach gefärbten Öles, das beim Impfen und Anreiben mit Petroläther kristallisierte (37% d. Th.). Schmp. 58–62°, Reinheitsgrad (Jodometr. bestimmt) 87%.

2. Aus *1-Hydroxy-isochroman (V)*: 50 ccm der alkalischen Lösung von *1-Hydroxy-isochroman (V)* wurden mit 20 ccm *Perhydrol* versetzt, wobei die Lösung milchig trübe wurde. Man neutralisierte unter Kühlung mit 4 *n* H₂SO₄ und gab nach Erreichen des Neutralpunktes noch 3 ccm 4 *n* H₂SO₄ zu. Der Ansatz blieb 18 Stdn. stehen. Dann nahm man das ausgeschiedene Öl in 200 ccm Äther auf und schüttelte zur Entfernung des *Wasserstoffperoxyds* zweimal mit dem gleichen Vol. Wasser aus. Durch dreimaliges Ausschütteln mit je 20 ccm 2 *n* NaOH extrahierte man das *Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II)* und isolierte es nach den Angaben des vorstehenden Versuches. Ausb. 2.46 g (57% d. Th.). Das Rohprodukt war farblos und schmelzpunktsrein (Schmp. 67.5–69.5°).

3. Aus *isochroman-(1)-sulfonsaurem Natrium (VI)*: 1.0 g VI in 10 ccm Wasser wurde mit 10 ccm *Perhydrol* versetzt und mit 2.5 ccm *n*/10 H₂SO₄ auf p_H 4–5 gebracht. Nach 40 Stdn. wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 0.08 g (11% d. Th.), Schmp. 69°.

4. Aus *1-Äthoxy-isochroman (VII)*: 5 g VII wurden mit 25 ccm *Perhydrol* (das *Perhydrol* war 0.06 *n* an H₃PO₄) 4 Stdn. gerührt. Nach 3 Stdn. hatte sich das Reaktionsprodukt als halbfeste Masse am Rührer festgesetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 2.18 g *Isochromanyl-(1)-hydroperoxyd (II)* (47% d. Th.) vom Schmp. 68–69.5°.

9) Die spezif. Gewichte wurden nach der Arbeitsweise von W. NEUDERT und H. RÖPKE bestimmt, Chem. Ber. 87, 659 [1954].