

## ALFRED RIECHE und HANS GROSS

Über  $\alpha$ -Halogenäther, XI<sup>1)</sup>Die Darstellung von Homoisochroman<sup>2)</sup>Aus dem Institut für Organische Chemie der  
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

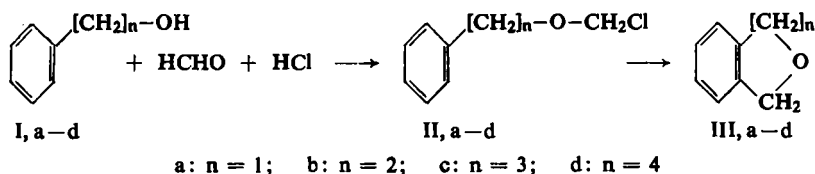
(Eingegangen am 14. Juni 1961)

Durch innermolekularen Ringschluß von Chlormethyl-[3-phenyl-propyl]-äther (IIc) wurde Homoisochroman (IIIc) gewonnen. Die Struktur dieses 7gliedrigen cyclischen Äthers wurde bewiesen. Versuche zur Darstellung von Phthalan (5-Ring) und von höheren als 7gliedrigen cyclischen Äthern nach derselben Methode hatten keinen Erfolg.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Chlorierung von cyclischen Äthern interessierte die Darstellbarkeit von cyclischen Äthern des Typs III.

A. RIECHE und E. SCHMITZ<sup>3)</sup> beschrieben folgende, mit praktisch quantitativer Ausbeute verlaufende Synthese von Isochroman (IIIb): 2-Phenyl-äthylalkohol (Ib) wurde mit Formaldehyd/Salzsäure zum Chlormethyl-[2-phenyl-äthyl]-äther (IIb) umgesetzt, der sich schon ohne zusätzliche Kondensationsmittel zum Isochroman cyclisierte. Es wurde versucht, diese glatte Synthese auf die Darstellung von analogen cyclischen Äthern mit anderer Gliederzahl auszudehnen.

Versuche, Phthalan (IIIa) aus Chlormethyl-benzyl-äther (IIa) darzustellen, blieben überraschenderweise ohne Erfolg. Die Reaktion wurde unter den verschiedensten Bedingungen hinsichtlich Katalysatoren, Reaktionszeit und -medium untersucht. Unter milden Bedingungen wurde das Ausgangsprodukt (bzw. das hieraus durch



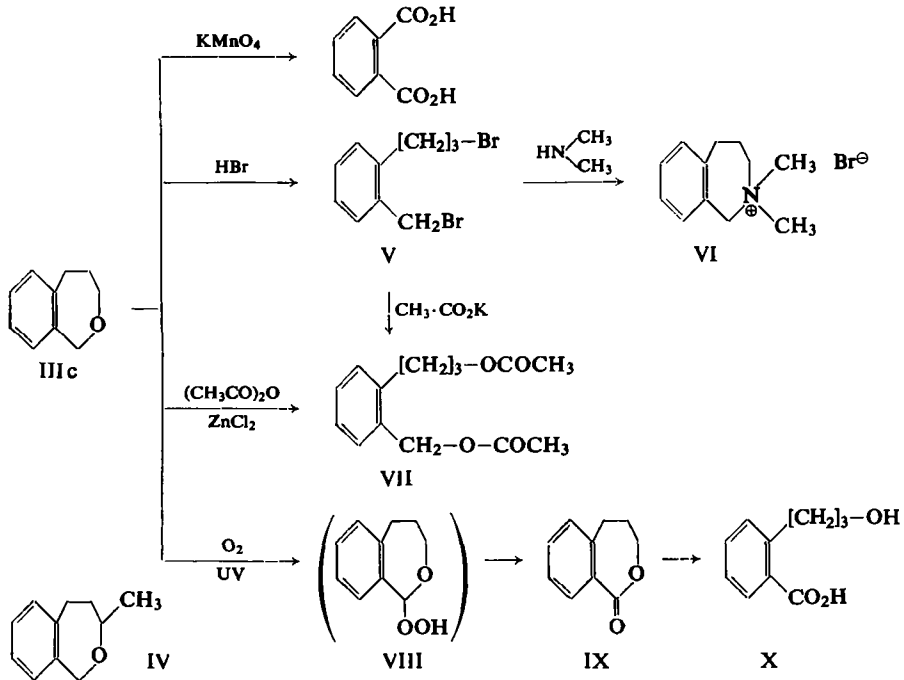
Hydrolyse entstandene Dibenzylformal) erhalten. Reaktionen unter schärferen Bedingungen führten stets zu vollständig verharzten Produkten<sup>4)</sup>. Dagegen konnte der homologe 7-Ring, das bisher unbekannte Homoisochroman (IIIc; 1.3.4.5-Tetrahydro-2-benzoxepin), ähnlich dem Isochroman aus Hydrozimtalkohol (Ic) über den Chlormethyl-[3-phenyl-propyl]-äther (IIc) in Ausb. bis zu 67% d. Th. erhalten werden. Die Kondensation verlief hier jedoch nicht mehr ohne Katalysator. Molare Mengen an gepulvertem Aluminiumchlorid gaben die besten Ergebnisse. Auf analoge Weise ist das

<sup>1)</sup> X. Mitteil.: H. GROSS, Chem. Ber. 95, 83 [1962], vorstehend.

<sup>2)</sup> Siehe auch Dissertat. HANS GROSS, Univ. Jena 1957.    <sup>3)</sup> Chem. Ber. 89, 1254 [1956].

<sup>4)</sup> Phthalan (IIIa) läßt sich jedoch auf anderem Wege darstellen, z. B. nach J. ENTEL, C. H. RUOF und H. C. HOWARD, J. Amer. chem. Soc. 74, 441 [1952], durch innermolekulare Wasserabspaltung aus Phthalylalkohol.

3-Methyl-homoisochroman (IV) aus dem Chlormethyläther des 4-Phenyl-butanols-(2) zugänglich (Ausb. 57% d. Th.). Das Homoisochroman ist eine ölige Flüssigkeit von tetralin-ähnlichem Geruch, die in reiner Form bei ca. 20° zu einer weißen Kristallmasse erstarrt. 3-Methyl-homoisochroman hat einen angenehmen, an Menthol erinnernden Geruch.



Die Struktur des Homoisochromans wurde auf verschiedenen Wegen sichergestellt. Die Äthernatur der Verbindung wurde nach A.v.BAEYER<sup>5)</sup> durch Darstellung eines Komplexsalzes mit Hexacyano-eisen(II)-säure nachgewiesen. Aus dem festen Salz läßt sich das Homoisochroman durch Versetzen mit Lauge wieder in Freiheit setzen. Das IR-Spektrum zeigte im Bereich von 1100/cm eine starke Absorption, was ebenfalls auf eine Ätherbindung deutet.

Durch oxydative Aufspaltung mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung zu *o*-Phthalsäure (55% d. Th.) wurde bewiesen, daß in *o*-Stellung Bildung einer neuen C—C-Bindung erfolgt war. Durch Erwärmen mit konz. Bromwasserstoffsäure konnte der Ätherring aufgespalten werden. Dabei wurde das von J. v. BRAUN und W. KAISER<sup>6)</sup> erstmalig beschriebene, aber nicht rein dargestellte *o*-[3-Brom-propyl]-benzylbromid (V) analysenrein gewonnen (Ausb. 64% d. Th.) und durch Überführung in *N,N*-Dimethyl-tetrahydro-homoisochinoliniumbromid<sup>6)</sup> (VI) identifiziert. Auch mit Acetanhydrid/Zinkchlorid<sup>7)</sup> ließ sich der Ring öffnen. In 52-proz. Ausbeute entstand

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2687 [1901].

<sup>6)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2162 [1925].

<sup>7)</sup> R. PAUL, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 208, 587 [1939]; Bull. Soc. chim. France [5] 6, 1162 [1939].

das *o*-[3-Acetoxy-propyl]-benzylacetat (VII), das auch aus V mit Kaliumacetat/Essigsäure in 86-proz. Ausbeute gewonnen wurde.

Schließlich wurde Homoisochroman im UV-Licht mit Sauerstoff behandelt. Bei Raumtemperatur geht die Sauerstoffaufnahme sehr langsam vor sich, wie ein Vergleich der Autoxydationsgeschwindigkeiten von Isochroman, Homoisochroman und 3-Methyl-homoisochroman zeigt. In dem anoxydierten Homoisochroman ließ sich neben Wasserstoffperoxyd u. a. ein sehr instabiles Hydroperoxyd (VIII) nachweisen, das nicht die für das Isochromanhydroperoxyd<sup>8)</sup> charakteristische Neigung zur Dimerisierung zeigte. Die Reindarstellung von VIII gelang nicht; nach der üblichen Anreicherung<sup>8)</sup> wurde auf jodometrischem Wege ein Hydroperoxydgehalt von 70% gefunden.

Wurde Homoisochroman bei 100° im UV-Licht mit Sauerstoff behandelt, dann ließ sich aus dem Reaktionsgemisch das von F. KROLLPFEIFFER und A. MÜLLER<sup>9)</sup> beschriebene *o*-[3-Hydroxy-propyl]-benzoesäure-lacton (IX) isolieren. Durch Verseifen konnte das Lacton in die freie Hydroxysäure (X) übergeführt werden.

Schließlich wurde auch versucht, durch innermolekularen Ringschluß von Chlormethyl-[4-phenyl-butyl]-äther (II d) zum entsprechenden achtgliedrigen Ring (III d) zu gelangen. Diese unter den verschiedensten Bedingungen, z.B. auch unter Anwendung des Verdünnungsprinzips<sup>10)</sup> durchgeführten Reaktionen hatten wiederum keinen Erfolg. Es wurden stets nur, ähnlich wie bei den Versuchen zur Darstellung des Phthalans, das Ausgangsmaterial bzw. verharzte Produkte erhalten.

Wir danken Herrn Dr. KRETZSCHMAR vom Institut für Fettchemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin für die Aufnahme und die Diskussion des IR-Spektrums.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Chlormethyl-[3-phenyl-propyl]-äther (IIc)*: In eine Mischung von 54.5 g (0.4 Mol) *Hydrozimmtalkohol* und 13.2 g *Paraformaldehyd* (0.44 Mol) wird unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz ein lebhafter Strom von getrocknetem Chlorwasserstoff eingeleitet. Im Laufe der Umsetzung wird nahezu aller Paraformaldehyd verbraucht. Wenn kein Chlorwasserstoff mehr absorbiert wird, trennt man den Chlormethyläther von der bei der Reaktion entstandenen wäßrigen Phase ab und trocknet mit Calciumchlorid. Dann wird der Rest des gelösten Chlorwasserstoffs durch kurzes Evakuieren mit eingesetzter Kapillare entfernt. Bei Fraktionierung erhält man 66 g *Chlormethyl-[3-phenyl-propyl]-äther*, entspr. 89.5% d. Th., Sdp.<sub>9</sub> 122.5–123.5°.

*Chlormethyl-[4-phenyl-butyl-(2)]-äther*: 50 g (0.33 Mol) *4-Phenyl-butanol-(2)* und 11.5 g (0.384 Mol) *Paraformaldehyd* werden mit Chlorwasserstoff wie oben behandelt. Man erhält bei analoger Aufarbeitung 59.5 g *Chlormethyl-[4-phenyl-butyl-(2)]-äther*, entspr. 90% d. Th., Sdp.<sub>0.22</sub> 81–84°.

*Homoi-sochroman (IIIc)*: In 340 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff werden 31 g (0.23 Mol) pulverisiertes Aluminiumchlorid suspendiert und die Mischung auf ca. –5° abgekühlt. Dann läßt man unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 41 g *IIc* (0.22 Mol) in 170 ccm Schwefel-

<sup>8)</sup> A. RIECHE und E. SCHMITZ, Chem. Ber. 90, 1082 [1957].

<sup>9)</sup> Ber. dt-sch. chem. Ges. 68, 1169 [1935].

<sup>10)</sup> K. ZIEGLER in Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. IV/2, S. 738, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

kohlenstoff möglichst schnell zufließen. Nach Entfernung des Eisbades wird noch ca. 3–5 Min. gerührt, dann wird der Kolbeninhalt auf  $\frac{1}{2}$  kg Eis gegossen und die organische Schicht nach gutem Durchschütteln abgetrennt. Der Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert und IIIc mit überhitztem Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wird ausgeäthert und die äther. Schicht mit Calciumchlorid getrocknet. Fraktionierung ergibt 22.2 g IIIc, entspr. 67.5% d. Th., Sdp.<sub>8,5</sub> 103.5–104.5°.

Zur Darstellung eines reinen Produktes werden 100 g einmal destilliertes IIIc mit 300 ccm Benzin verdünnt und mit ca. 900 ccm 20-proz. Kaliumcyanoferrat(II)-Lösung unterschichtet. Unter lebhaftem Rühren wird 25-proz. Salzsäure zugegeben, solange sich noch ein Niederschlag abscheidet. Man rührt etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. sehr stark, saugt das abgeschiedene Komplexsalz ab, wäscht mit Benzin und versetzt das abgepreßte Produkt mit soviel 10-proz. Natronlauge, daß sich gerade alles löst. Das hierbei abgeschiedene *Homoisochroman* wird abgetrennt und nach Trocknung mit Calciumchlorid i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0,13</sub> 55°, Schmp. 23.5–24°,  $n_D^{20}$  1.5464.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O (148.2) Ber. C 81.04 H 8.16 Gef. C 80.78 H 8.13

*3-Methyl-homoisochroman (IV)*: 68.5 g (0.315 Mol) *Chlormethyl-[4-phenyl-butyl-(2)]-äther* in 200 ccm Schwefelkohlenstoff werden mit 48 g (0.36 Mol) Aluminiumchlorid in 300 ccm Schwefelkohlenstoff wie bei der Darstellung von *Homoisochroman* umgesetzt. Man erhält 32 g IV (57% d. Th.), Sdp.<sub>11</sub> 109–114°. Zur weiteren Reinigung wird wie bei *Homoisochroman* mit Hexacyanoisen(II)-säure versetzt und wie dort aufgearbeitet. Sdp.<sub>11,5</sub> 115°,  $n_D^{20}$  1.5347.

*Oxydation von Homoisochroman mit Permanganat*: 3 g IIIc werden in 150 ccm Wasser und 15 ccm 20-proz. Natronlauge im siedenden Wasserbad nach und nach unter Umschütteln mit ca. 20 g *Kaliumpermanganat* versetzt, bis die Färbung bestehen bleibt. Durch Zusatz einiger Tropfen Methanol wird der Permanganatüberschuß zerstört; die Mischung wird vom ausgeschiedenen Mangandioxyhydrat filtriert und das Filtrat nach Ansäuern i. Vak. eingedampft. Der ausgeschiedene Kristallkuchen wird mit 50 ccm Äthanol extrahiert, das Lösungsmittel weitgehend abgedampft und der Rückstand mit soviel Wasser unter Erwärmen versetzt, daß sich in der Hitze gerade alles löst. Beim Abkühlen kristallisieren 1.85 g *Phthalsäure* aus (55% d. Th.), Schmp. 190–191° (zugeschmolzenes Rohr). *Phthalanil*, Schmp. 207°.

*o-[3-Brom-propyl]-benzylbromid (V)*: 15 g IIIc werden mit 60 ccm rauchender *Bromwasserstoffsäure* im Bombenrohr 20 Stdn. auf 100° erwärmt. Die organische Schicht wird abgetrennt und zweimal mit Wasser, zweimal mit je 20 ccm konz. Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung und noch einmal mit Wasser gut durchgeschüttelt. Nach Trocknen mit Calciumchlorid wird i. Vak. destilliert. Man erhält nach wenigen Tropfen Vorlauf 18.8 g reines V (64.5% d. Th.), Sdp.<sub>0,35</sub> 129–130°,  $n_D^{20}$  1.5949.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub> (292.0) Ber. Br 54.73 Gef. Br 54.71

*N,N-Dimethyl-tetrahydro-homoisochinoliniumbromid (VI)* wird nach dem l. c.<sup>6)</sup> beschriebenen Verfahren dargestellt; Schmp. 249° (Lit.<sup>6)</sup>: 241–242°).

#### *3-[o-Acetoxy-propyl]-benzylacetat (VII)*

a) Aus *Homoisochroman*: 7.4 g (0.05 Mol) IIIc werden mit 15.3 g (0.15 Mol) *Acetanhydrid* und einigen Körnchen Zinkchlorid 5 Stdn. auf 165–170° erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird dann mit 50 ccm Äther verdünnt, zweimal mit Wasser, zweimal mit wenig 5-proz. Natronlauge und noch zweimal mit Wasser gut durchgeschüttelt und nach Trocknung mit Natriumsulfat fraktioniert. Man erhält 6.5 g VII (52% d. Th.), Sdp.<sub>0,1</sub> 122–124°,  $n_D^{20}$  1.5014.

b) Aus *o-[3-Brom-propyl]-benzylbromid*: Einer Mischung von 10 g (0.034 Mol) V und 6.8 g (0.069 Mol) frisch geschmolzenem Kaliumacetat werden 3 ccm *Essigsäure* zugesetzt. Dabei

erwärmt sich der Kolbeninhalt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 3 Stdn. auf 165° und nach Zusatz von weiteren 3 ccm Essigsäure nochmals 2 Stdn. auf 165° erwärmt. Nach dem Erkalten nimmt man in 50 ccm Äther auf, filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumbromid ab, spült das Kaliumbromid gut mit Äther nach und destilliert die vereinigten Ätherlösungen. Man erhält 7.4 g VII (86.5% d. Th.), Sdp.  $0.06$  117°. Das so erhaltene Produkt ist, obwohl es sehr konstant siedet, noch nicht ganz bromfrei. Man erhält es jedoch rein, wenn man die Behandlung mit einer kleinen Menge Kaliumacetat unter Zusatz von etwas Acetanhydrid wiederholt und wie oben aufarbeitet. Sdp.  $0.02$  107°,  $n_D^{20}$  1.5023.

$C_{14}H_{18}O_4$  (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.83 H 7.41

Vergleich der *Autoxydationsgeschwindigkeiten* von Homoisochroman und Isochroman: Je 5 g Isochroman, Homoisochroman und Methylhomoisochroman wurden in einer Schüttelapparatur unter Belichten mit einer UV-Lampe mit Sauerstoff behandelt. Die hierbei erzielten Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Zeit (Min.)	Isochroman (ccm O <sub>2</sub> )	Aufnahme von Sauerstoff bei:	
		Homoisochroman (ccm O <sub>2</sub> )	Methylhomoisochroman (ccm O <sub>2</sub> )
0	0	0	0
31	16.5		
59	31.5		
96	48.2	0.95	0.85
172	84.2	1.80	1.55
230	110	2.40	2.05

*Versuch zur Darstellung von Homoisochroman-hydroperoxyd*: 10 ccm Homoisochroman wurden einige Tage im UV-Licht mit Sauerstoff bei Raumtemperatur behandelt, dann in 20 ccm Äther gelöst und zur Entfernung stark saurer Bestandteile zunächst zweimal mit 10 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Dann wurde das Hydroperoxyd durch zweimaliges Extrahieren mit je 10 ccm eiskalter 5-proz. Kalilauge von der organischen Phase abgetrennt. Die Hydroperoxydlösung wurde unter Eiskühlung und gutem Umrühren mit 1 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 8 gebracht. Das ausgefallene Öl wurde sofort in Äther aufgenommen, der Äther kurz mit Natriumsulfat getrocknet und dann im Wasserstrahlvakuum ohne Kapillare abgezogen. Der letzte Rest Äther wurde an der Ölpumpe bei 0.01 Torr (Raumtemperatur) entfernt. Es blieb eine geringe Menge eines farblosen, öligen Produktes als Rückstand, bei dem der Hydroperoxydgehalt durch Reaktion mit Kaliumjodid in Eisessig in der Kälte bestimmt wurde. Bei einer Einwaage von 0.0576 g Hydroperoxyd wurden 4.53 ccm Thiosulfat verbraucht, was einem Peroxydgehalt von 71.3% d. Th. entspricht.

*o*-[3-Hydroxy-propyl]-benzoesäure-lacton (IX): IIIc wurde mehrere Tage lang mit Sauerstoff bei 100° unter UV-Bestrahlung begast, dann wurde das dunkelgefärbte Reaktionsprodukt in Benzol aufgenommen und mit Kalilauge ausgeschüttelt. Hierbei gingen die dunkelgefärbten Produkte in Lösung. Die schwach gelbbraune Benzolschicht wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei Normaldruck und dann IIIc bei 0.01 Torr/55° abdestilliert. Schließlich wurde eine Fraktion von 95–99°/0.01 Torr erhalten, die durch kurzes Eintauchen in Eiswasser zum größten Teil erstarrte; sie wurde auf Ton abgepreßt und schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 53–55° (Lit.<sup>9</sup>): 54–56°).

*o*-[3-Hydroxy-propyl]-benzoesäure (X): 0.5 g IX wurden mit wenig 2 *n* KOH kurz aufgekocht, die entstandene Säure mit verd. Schwefelsäure ausgefällt, mit Äther extrahiert und der Äther nach Trocknung mit Natriumsulfat abgedampft. Weiße Kristalle, nach Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 70° (Lit.<sup>9</sup>): 70–71°).