

Milan Kratochvíl, Jaroslav Jonas, Oldřich Bartes und Hans Gross

Über  $\alpha$ -Halogenäther, XXVI<sup>1)</sup>

## Chlorierung von Tetrahydropyran

Aus den Instituten für Organische Chemie der Universität Brno/ČSSR und der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 11. Oktober 1965)

Tetrahydropyran gibt bei Tieftemperaturchlorierung je nach eingesetzter Menge Chlor entweder 2-Chlor-tetrahydropyran oder ein Gemisch isomerer Dichlor-tetrahydropyrane, die gaschromatographisch und präparativ als die 2,3- und die 2,6-Dichlorverbindung erkannt wurden. — Darstellung und Reaktionen von 6-Chlor-2-isobutyloxy-tetrahydropyran werden beschrieben.

Durch Chlorierung von Tetrahydrofuran erhält man je nach Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte. Bei Raumtemperatur entsteht 2,3-Dichlor-tetrahydrofuran<sup>2)</sup>, während bei tiefer Temperatur im UV-Licht je nach eingesetzter Menge Chlor entweder 2-Mono- oder aber 2,5-Di- neben 2,3-Dichlor-tetrahydrofuran<sup>3)</sup> erhalten werden kann. Tetrahydropyran (**1**) gibt bei 70° im UV-Licht neben höherchlorierten Produkten wie 2,3,3-Tri- bzw. 2,2,3,3-Tetrachlor-tetrahydropyran hauptsächlich 2,3-Dichlor-tetrahydropyran<sup>4,5)</sup> (**4**). **4** entstand auch durch Addition von Chlor an 2,3-Dihydro-4*H*-pyran bei ca. -20°<sup>5,6)</sup>, während bei 0° 3-Chlor-5,6-dihydro-4*H*-pyran erhalten wurde<sup>7)</sup>.

Wir haben nun Tetrahydropyran (**1**) ebenfalls bei tiefer Temperatur chloriert und haben versucht, über die Art der entstandenen Chlorierungsprodukte Aufschluß zu bekommen. Setzt man **1** mit ca. 1 Moläquiv. Cl<sub>2</sub> um, so entsteht erwartungsgemäß hauptsächlich 2-Chlor-tetrahydropyran (**2**), isolierbar in 48-proz. Ausbeute. Die Verbindung zeigt die gleichen physikalischen Eigenschaften wie ein Produkt, das durch Addition von HCl an 2,3-Dihydro-4*H*-pyran<sup>8)</sup> dargestellt wurde. Die Konsti-

1) XXV. Mitteil.: J. Jonas, M. Kratochvíl, H. Gross und J. Janák, Collect. czechoslov. chem. Commun., im Druck.

2) W. Reppe und H. Kröper, Dtsch. Reichs-Pat. 703 956 (1941), C. 1941 I, 3290; H. Normant, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **226**, 185 (1948); L. Crombie und St. H. Harper, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1714; W. Reppe und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 86, 113 (1955).

3) M. Kratochvíl und J. Hort, Collect. czechoslov. chem. Commun. **27**, 52 (1962); H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).

4) W. Zerweck und H. Ritter, Dtsch. Reichs-Pat. 743 075 (1941), C. 1944 I, 891; P. A. Hawkins und N. Bennett, Amer. Pat. 2 443 388 (1948), C. A. **42**, 7343 g (1948).

5) L. Crombie, J. Gold, St. H. Harper und B. J. Stokes, J. chem. Soc. [London] **1956**, 136.

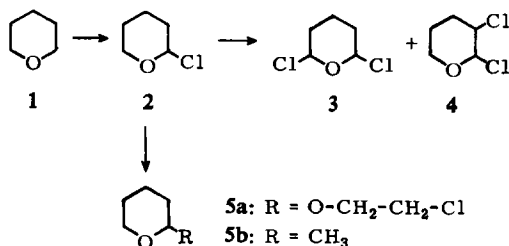
6) R. Paul, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **218**, 122 (1944); M. Jakobson, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1489 (1950).

7) P. A. Hawkins und N. Bennett, Brit. Pat. 571 265 (1945), C. A. **41**, 998 e (1947).

8) C. D. Hurd und R. D. Kimbrough, J. Amer. chem. Soc. **83**, 236 (1961); s. a. J. Ficini, Bull. Soc. chim. France (5) **1956**, 119, und B. A. Nelson, E. J. Hodges und J. I. Simon, J. org. Chemistry **21**, 798 (1956).

tution **2** wurde auch auf chemischem Wege gesichert: Durch Addition an Äthylenoxyd entstand in Anlehnung an ein bekanntes Verfahren<sup>9)</sup> 2-[ $\beta$ -Chlor-äthoxy]-tetrahydropyran (**5a**).

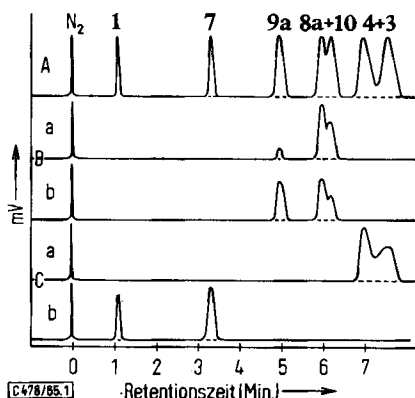
Mit Methylmagnesiumjodid war aus **2** 2-Methyl-tetrahydropyran (**5b**) zugänglich.



Bei länger dauernder Tieftemperaturchlorierung von **1** oder bei Tieftemperaturchlorierung von **2** erhielten wir ein Reaktionsgemisch, das hauptsächlich aus Dichlor-tetrahydropyran bestand und das auch bei sorgfältiger Fraktionierung nur unvollständig aufzutrennen war. Nach Abtrennung von **2** wurde deshalb das Chlorierungsgemisch gaschromatographisch untersucht.

Da unter den gegebenen Bedingungen die erwarteten Dichlorprodukte **3** und **4** gaschromatographisch nicht gut unterscheidbar sind<sup>1)</sup>, nutzten wir zur Identifizierung des Gemisches das unterschiedliche Verhalten der Halogenatome in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung gegenüber Lithiumaluminiumhydrid und gegenüber Methanolyse in Gegenwart von Natriumcarbonat.

Bei der Reduktion der Dichlorprodukte mit Lithiumaluminiumhydrid entstand **1** und 3-Chlor-tetrahydropyran (**7**) (s. Abbild., C), während durch Methanolyse zunächst



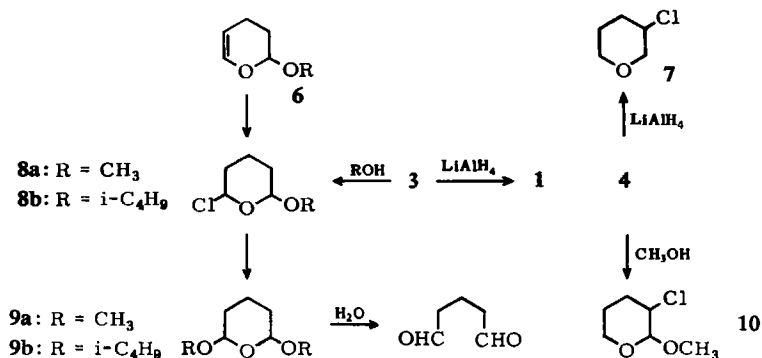
Gaschromatographische Identifizierung der aus **1** gewonnenen Dichlorverbindungen **3** und **4** durch Methanolyse bzw. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid:

- A reine Substanzen
- Ba Methanolyse eines Gemisches von **3** + **4** nach 2 Stdn.
- Bb Methanolyse eines Gemisches von **3** + **4** nach 3 Tagen
- Ca Gemisch von **3** + **4** vor Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid
- Cb Gemisch von **3** + **4** nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

9) M. Kratochvíl, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 742 (1962).

ein Gemisch von 3-Chlor-2-methoxy-(**10**), 6-Chlor-2-methoxy-(**8a**) und 2,6-Dimethoxy-tetrahydropyran (**9a**) erhalten wurde. Bei längerer Reaktionszeit ging **8a** völlig in **9a** über (s. Abbild., B). Aus dem Methanolyse-Gemisch waren **9a** und **10** in reiner Form isolierbar.

Die Konstitution **9a** und damit auch von **3** wurde schließlich noch durch Hydrolyse zu Glutaraldehyd, nachgewiesen als Bis-dinitrophenylhydrazon, gesichert.



Bei Tieftemperaturchlorierung von **2** tritt demnach Substitution sowohl in 6- als auch in 3-Stellung ein, wobei jeweils Gemische der beiden Isomeren 2,3- (**4**) und 2,6-Dichlor-tetrahydropyran (**3**) entstehen<sup>10</sup>. Die Gesamtausbeute an Dichlorprodukt beträgt 53–60%. Während aus Tetrahydrofuran durch Chlorierung die  $\alpha,\alpha'$ -Dichlorverbindung in reiner Form zugänglich ist, erscheint eine Reindarstellung des entsprechenden Tetrahydropyran-Derivates wegen der Instabilität von **3** und der Schwierigkeiten bei der destillativen Trennung nicht sinnvoll. Andererseits sind durch Addition von Acrolein an Vinyläther 2-Alkoxy-2,3-dihydro-4H-pyran (**6**) zugänglich<sup>11</sup>, die Alkohole zu 2,6-Dialkoxy-tetrahydropyranen anlagern<sup>12</sup>. Diese Derivate können anstelle des 2,6-Dichlor-tetrahydropyrans für weitere Synthesen verwendet werden.

Lagert man an 2-Isobutyloxy-2,3-dihydro-4H-pyran (**6**, R = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) HCl an, so entsteht **8b**. Die Verbindung wurde nicht in reiner Form isoliert, da bei der Destillation teilweise Zersetzung eintritt. Das rohe HCl-Addukt kann jedoch für weitere Umsetzungen verwendet werden. Die Struktur von **8b** wurde durch Überführung in die 2,6-Diisobutyloxyverbindung **9b** (Umsetzung mit Isobutylalkohol/Triäthylamin) bewiesen. Bei Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid, die gaschromatographisch verfolgt wurde, entstand 2-Isobutyloxy-tetrahydropyran. Über weitere Umsetzungen mit **8b** soll später berichtet werden.

<sup>10</sup> 2,6-Dichlor-tetrahydropyran (**3**) wurde erstmalig von *K. Dimroth* und *W. Kinzebach* (Dissertat. W. Kinzebach, Univ. Marburg 1964) durch Umsetzung von Glutaraldehyd mit HCl gewonnen; Sdp.<sub>0,01</sub> 37–39° (Privatmitteil. von Prof. Dr. K. Dimroth). — *J. Strätling*, *J. H. Keijer*, *E. Molenaar* und *L. Brandsma*, *Angew. Chem.* **74**, 465 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 399 (1962), nahmen **3** als Zwischenprodukt bei der Synthese von Pyran aus Glutaraldehyd, HCl und Diäthylamin an.

<sup>11</sup> *C. W. Smith*, *D. G. Norton* und *S. A. Ballard*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5267 (1951); *R. I. Longley jr.* und *W. S. Emerson*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3079 (1950).

<sup>12</sup> *C. W. Smith*, *D. G. Norton* und *S. A. Ballard*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2018 (1952).

Herrn Prof. Dr. A. Rieche danken wir für die großzügige Förderung dieser Untersuchungen. Herrn Dr. J. Janák, D. Sc., Institut für Gasanalyse der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Brno, danken wir für wertvolle Ratschläge bei der Durchführung der gaschromatographischen Versuche.

### Beschreibung der Versuche

Die Gaschromatogramme wurden mit einem Gaschromatographen CCHF-18/II (W. Giede, Berlin) aufgenommen.

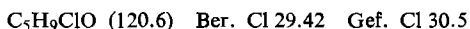
2,3-Dihydro-4H-pyran wurde nach Paul<sup>13)</sup> in einer Apparatur nach Sawyer und Andrus<sup>14)</sup> dargestellt; Füllung des Kontaktrohres nach Herbst und Manske<sup>15)</sup>. Ausb. 85% (bez. auf Tetrahydrofurfurylalkohol). Sdp. 87°,  $n_D^{20}$  1.4393 (Lit.<sup>13)</sup>: Sdp. 86–87°,  $n_D^{19}$  1.4402). Gaschromatographisch bestimmte Reinheit: 99%, geringfügig verunreinigt mit  $CCl_4$ .

3-Chlor-tetrahydropyran (7) gewannen wir durch Hydrogenolyse von 4 (hergestellt durch Addition von  $Cl_2$  an 2,3-Dihydro-4H-pyran) mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>5)</sup>. Ausb. 72%, Sdp.<sub>20</sub> 51°,  $n_D^{20}$  1.4589, gaschromatographisch einheitlich (Lit.<sup>5)</sup>: Sdp.<sub>13</sub> 52–54°,  $n_D^{20}$  1.4620).

#### 2-Chlor-tetrahydropyran (2)

a) Durch Addition von  $HCl$  an 4 bei  $-20^\circ$  in  $CCl_4$ <sup>8)</sup>. Ausb. 63%, Sdp.<sub>12</sub> 36–37°,  $n_D^{20}$  1.4677 (Lit.<sup>8)</sup>: Sdp.<sub>16</sub> 45–46°).

b) Aus Tetrahydropyran (1): 25 ccm (22.0 g, 0.25 Mol) 1 in 75 ccm trockenem  $CCl_4$  wurden 1.5 Stdn. bei  $-30$  bis  $-35^\circ$  im Stickstoffstrom chloriert, wobei mit einer 500-W-Quecksilbertauchlampe, die sich im Quarzglasrohr befand, bestrahlt wurde. Nach Beendigung der Chlorierung wurde bei  $-30$  bis  $-20^\circ$  unter Belichtung noch Stickstoff bis zur Entfärbung durchgeleitet. Lösungsmittel und unverbrauchtes 1 wurden unter vermindertem Druck abdestilliert. Wiederholte Vakuumdestillation des Rückstandes ergab 13 ccm (14.5 g, 48%) 2. Die Vorlage wurde bei der Destillation auf  $-15$  bis  $-20^\circ$  gekühlt. Das Destillat wurde im Kühlschrank aufbewahrt, Sdp.<sub>21</sub> 45°,  $n_D^{20}$  1.4678.



Das Gaschromatogramm zeigte dieselben Peaks wie das nach a) erhaltene Produkt. Das Gaschromatogramm des rohen Reaktionsgemisches enthielt darüber hinaus die Peaks der Dichlorprodukte.

#### Gemisch von 3 und 4

a) Aus 2: Wie vorstehend wurden bei  $-30$  bis  $-35^\circ$  unter Belichtung 56 g (0.46 Mol) 2 in 75 ccm trockenem  $CCl_4$  2 Stdn. lang unter Durchleiten von Stickstoff chloriert. Nach Verreiben überschüss. Chlors mit Stickstoff bis zur Entfärbung destillierte man zunächst  $CCl_4$  unter vermindertem Druck ab; dann wurden 10.1 g 2, Sdp.<sub>12</sub> 36–38°, und schließlich das Gemisch von 3 und 4 zwischen 80–95°/25 Torr aufgefangen. Durch weitere Rektifikation waren keine reinen Fraktionen erhältlich. Ausb. 38.1 g (53%),  $n_D^{20}$  1.4985.



b) Aus 1: 22.0 g (0.25 Mol) absol. 1 in 75 ccm absol.  $CCl_4$  wurden 2 Stdn. bei  $-30^\circ$  bis  $-35^\circ$  wie vorstehend photochloriert. Nach Abtrennen von 2.2 g (7%) 2, Sdp.<sub>21</sub> 43–45°, wurden 23 g (60%) des Isomergemisches von 3 und 4 gewonnen, Sdp.<sub>21</sub> 46–87°,  $n_D^{20}$  1.4971.

<sup>13)</sup> R. Paul, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **196**, 1409 (1933); Bull. Soc. chim. France (4) **53**, 1489 (1933).

<sup>14)</sup> R. L. Sawyer und D. W. Andrus, Org. Syntheses Vol. **23**, 25.

<sup>15)</sup> R. M. Herbst und R. H. Manske, Org. Syntheses Coll. Vol. **2**, 389.

2-[ $\beta$ -Chlor-äthoxy]-tetrahydropyran (**5a**): In 34 g (0.28 Mol) **2** in 30 ccm absol.  $\text{CCl}_4$  wurden nach Zugabe von 0.01 g wasserfreiem Zinkchlorid bei 0 bis  $-5^\circ$  unter Rühren 16 g (0.35 Mol) getrocknetes Äthylenoxyd eingeleitet. Nach Abtrennen des Lösungsmittels und eines Vorlaufs von Äthylenchlorhydrin (Sdp.<sub>16</sub>  $40-42^\circ$ ) gewann man 31 g (37%) **5a**. Sdp.<sub>8</sub>  $80-81^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4589,  $d_4^{20}$  1.1183. Die Verbindung war gaschromatographisch rein (Lit.<sup>16</sup>): Sdp.<sub>12</sub>  $85^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4578).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}_2$  (164.6) Ber. Cl 21.53 Gef. Cl 21.27

2-Methyl-tetrahydropyran (**5b**): Aus **2** (dargestellt durch Chlorierung von Tetrahydropyran) und Methylmagnesiumjodid analog l. c.<sup>17</sup>). Ausb. 47%, Sdp.  $101-102^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4198 (Lit.<sup>17</sup>): Sdp.  $101-103^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.42175). Das Präparat war gaschromatographisch rein.

3-Chlor-2-methoxy- (**10**) und 2,6-Dimethoxy-tetrahydropyran (**9a**): 5 g des Gemisches der Dichlorprodukte **3** und **4** ließ man unter Rühren einer Suspension von Natriumcarbonat in absol. Methanol zutropfen und kochte das Gemisch 12 Std. Nach Filtrieren von anorganischen Produkten wurden durch Destillation an einer Drehband-Kolonnen 0.8 g **9a** vom Sdp.<sub>18</sub>  $64^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4287 (Lit.<sup>18</sup>): Sdp.<sub>17</sub>  $63-64^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4236) und 3.3 g **10**, Sdp.<sub>18</sub>  $69.5^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4576 (Lit.<sup>19</sup>): Sdp.<sub>18</sub>  $74^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4646) gewonnen.

Glutaraldehyd-bis-dinitrophenylhydrazon: 2,6-Dimethoxy-tetrahydropyran (**9a**) löste man in der 20fachen Menge Äthanol und ließ unter Umschütteln überschüss. alkoholisch-saure Dinitrophenylhydrazin-Lösung zutropfen. Am andern Morgen wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp.  $182-184^\circ$  (Lit.<sup>20</sup>): Schmp.  $185^\circ$ ).

2-Isobutyloxy-2,3-dihydro-4H-pyran gewannen wir aus Acrolein und Isobutylvinyläther nach Smith, Norton und Ballard<sup>11</sup>). Ausb. 63.5%, Sdp.<sub>13</sub>  $62-65^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4378 (Lit.<sup>11</sup>): Sdp.<sub>100</sub>  $109^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4374.

6-Chlor-2-isobutyloxy-tetrahydropyran (**8b**): In  $\text{CCl}_4$  wurde unter lebhaftem HCl-Einleiten bei  $0-5^\circ$  allmählich vorstehender Vinyläther eingetropf. Die mit HCl gesättigte Lösung wurde schließlich i. Vak. bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz eingengt.

2,6-Diisobutyloxy-tetrahydropyran (**9b**): 19.3 g **8b** wurden bei  $0^\circ$  unter Rühren zu einer Lösung von 11.7 g Triäthylamin und 7.4 g Isobutylalkohol in 60 ccm Äther getropft. Nach 1 std. Rühren unter Eiskühlung wurde vom ausgeschiedenen Triäthylamin-HCl abgesaugt, die Ätherlösung mit Wasser, 2n HCl und Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und destilliert: 7.2 g **9b** (31%), Sdp.<sub>0.02</sub>  $58-59^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4308 (Lit.<sup>12</sup>): Sdp.<sub>0.07</sub>  $63^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4322).

<sup>16</sup> S. O. Lawesson und C. Berglund, Arkiv Kemi **17**, 475 (1961), C. A. **57**, 2060 f (1962).

<sup>17</sup> R. Paul, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **206**, 1028 (1938).

<sup>18</sup> Saburo Hattori und Yuki Gosei, Kagaku Kyokai Shi **19**, 522 (1961), zit. nach C. A. **55**, 20928 b (1961).

<sup>19</sup> O. Riobe, Bull. Soc. chim. France (5) **18**, 829 (1951).

<sup>20</sup> A. J. Birch, J. Cymerman-Craig und M. Slaytor, Australian J. Chem. **8**, 512-8 (1955), C. A. **50**, 10094 b (1956).