

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 897–905 (1980)

Zur Kenntnis der schwermetallkatalysierten Spaltung von Phenolbenzylethern **)

Herbert Oelschläger*, Hermann Linde, Gudrun Götze und Julia Iglesias-Meier

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Str. 14, 6000 Frankfurt/M.

Eingegangen am 30. Oktober 1979

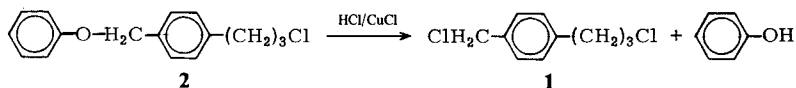
Die Spaltung von in CHCl_3 gelöstem 3-(4-Phenoxymethyl-phenyl)-propylchlorid (**2**) zu Phenol und 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propylchlorid (**1**) durch HCl -Gas wird durch MnCl_2 , CuCl und CoCl_2 merklich katalysiert. Aber nicht alle Chloride der Elemente der ersten Übergangsreihe, wie z. B. NiCl_2 und CrCl_3 , sind brauchbare Katalysatoren. Die als Nebenprodukte erhaltenen zwei Phenolderivate entstehen mit großer Wahrscheinlichkeit sekundär durch Benzylierung von Phenol und nicht durch intramolekulare schwermetallkatalysierte Benzylphenoletherumlagerung. Die Spaltung hängt auch von der Struktur der Phenolbenzylether ab; so ist unter gleichen Bedingungen das 3-(4-Phenoxymethyl-phenyl)-benzylchlorid stabil, während **2** vollständig gespalten wird.

Cleavage of Phenolbenzyl Ethers Catalysed by Heavy Metals

MnCl_2 , CuCl and CoCl_2 catalyse the cleavage of 3-[4-(phenoxymethyl)phenyl]propyl chloride (**2**) by gaseous HCl with subsequent formation of phenol and 3-[4(chloromethyl)phenyl]propyl chloride (**1**). NiCl_2 and CrCl_3 are not useful as catalysts. Two phenol derivatives which occur as by-products probably arise by benzylation of phenol. Their formation by intramolecular heavy metal catalysed rearrangement of the benzyl phenol ether is unlikely.

The ether cleavage depends on the structure of the phenol benzyl ethers: 3-[4-(phenoxymethyl)phenyl]benzyl chloride is more stable than 3-[4-(phenoxymethyl)phenyl]propyl chloride (**2**).

Wir haben vor kurzem berichtet¹⁾, daß reines 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propylchlorid (**1**), u. a. auch durch Spaltung von in Chloroform gelöstem 3-(4-Phenoxymethyl-phenyl)-propylchlorid (**2**) mit Chlorwasserstoff in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid bei 50° in einer Ausbeute von 60 % d. Th. gewonnen werden kann [Ansatz 7 g **2**].



**) Herrn Prof. Dr. C.-H. Brieskorn, Würzburg, anlässlich seines 65. Geburtstages in freundschaftlicher Verbundenheit gewidmet.

Die katalytische Wirkung des Kupferchlorids verdeutlichte ein Versuch ohne Kupferchlorid unter sonst analogen Bedingungen, bei dem nur 26 % d. Th. **1** erhalten wurden. Im Reaktionsgemisch konnten noch etwa 70 % **2** nachgewiesen werden. Durch die CuCl-katalysierte Spaltung ist erstmals ein vom o-Isomer freies **1** zugänglich geworden, denn bei der technischen Herstellung von **1** durch Chlormethylierung von 3-Phenylpropylchlorid nach *Blanc* resultiert nach gc Analyse des Rohproduktes stets ein **1**, das schwankende Mengen (20–30 %) des o-isomeren Chlormethylderivats enthält. **1** ist Zwischenprodukt bei der Herstellung des Lokalanästhetikums Fomocain*).

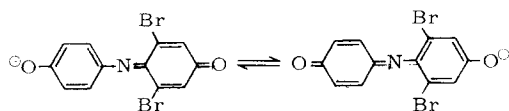
In der vorliegenden Studie haben wir uns zunächst mit der Frage beschäftigt, ob außer Kupferchlorid auch andere Elemente der ersten Übergangsreihe in Form ihrer wasserfreien Chloride, z. B. CrCl₃, MnCl₂, FeCl₃, CoCl₂, NiCl₂ und ZnCl₂, als Katalysatoren dieser Phenoletherspaltung effektiv sind. Darüber hinaus hofften wir, die Ausbeuten bei der Spaltung über die bisher mit CuCl erhältlichen 60 % d. Th. erhöhen zu können. Orientierende Vorversuche mit den genannten Schwermetallchloriden ergaben sehr bald, daß CoCl₂ noch wirksamer als CuCl ist. Andererseits zeigten die Versuche aber auch, daß außer **1** und Phenol noch weitere Gibbs-positive***) Produkte (Reaktion mit 2,6-Dibromchinon-4-chlorimid) entstanden, die in wäßriger Lauge nur schwer löslich waren. Diese Produkte, deren Molekularmasse nach der massenspektrometrischen Analyse 260 betrug, konnten nach unserer Auffassung entweder durch eine schwermetallkatalysierte intramolekulare Phenolbenzyletherumlagerung (Weg A) oder durch eine nachträgliche Benzylierung des bei der Spaltung primär gebildeten Phenols mit **1** (Weg B) entstanden sein.

Um bei der Aufarbeitung den sowohl die Phenolbenzyletherumlagerung als auch die Benzylierung fördernden Temperatureinfluß auszuschalten, wurde auf die bei der ersten Studie¹⁾ angewendete Fraktionierung im Hochvakuum verzichtet und dadurch eine nachträgliche Verfälschung des Ergebnisses vermieden. Die Ansätze wurden jetzt nach dem Erwärmen auf 40° in der Weise aufgearbeitet, daß wir die Chloroformlösung mit Wasser phenolfrei wuschen, sie über Na₂SO₄ trockneten, das CHCl₃ i. Vak. abdestillierten und den Rückstand an einer Kieselgelsäule chromatographierten. Bei dieser SC trat in der ersten Fraktion **1** auf, dann folgte **2** und nach einer größeren Leerfraktion kamen im Nachlauf die als Nebenprodukte entstandenen gibbs-positiven Phenolverbindungen.

Die eingesetzten Schwermetallchloride führten bei der Spaltung von **2** zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (s. Tab. 1). So waren CrCl₃ und NiCl₂ wenig effektiv, während MnCl₂, CoCl₂, CuCl und ZnCl₂ ausgezeichnet wirkten. FeCl₃ erbrachte als ein-

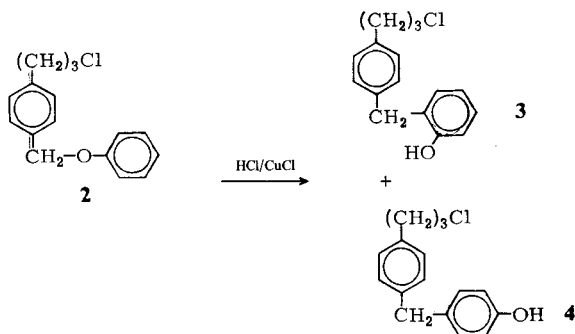
*) Hersteller: Hermal-Chemie, Reinbek bei Hamburg

**) Es bilden sich im alkalischen Milieu blaugefärbte Indophenolderivate, z. B.:

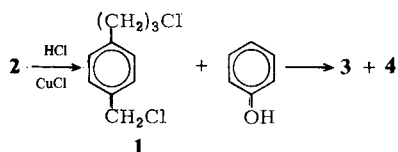


Reaktionsschema 1: Mögliche Mechanismen der Bildung von Phenolen

Weg A:



Weg B:



ziges Chlorid merkliche Mengen von **4** ($\sim 6\%$ d. Th.). Der Nachweis von **3** und **4** erfolgte mit der Reaktion nach *Gibbs*, die im Reaktionsgemisch noch die Anwesenheit von $> 1^\circ/\infty$ **3** und **4** zu detektieren gestattete.

Tab. 1: Katalytischer Effekt der Schwermetallchloride

Chlorid ^{*)}	Gef. in % d. Th.			
	1	2	3	4
CrCl_3	14	46	+	—
MnCl_2	71	5	+	—
FeCl_3	41	0,2	+	6
CoCl_2	80	7	+	—
NiCl_2	29	52	+	—
CuCl	71	10	+	—
ZnCl_2	66	0,5	+	—

^{*)} Alle Chloride waren frei von Kristallwasser.

Die Strömungsgeschwindigkeit beim Einleiten des Chlorwasserstoffs hat bei den effektiven Schwermetallchloriden keinen merklichen Einfluß auf die Ausbeute an **1** und die prozentuale Zusammensetzung des Rohproduktes. Die Ergebnisse in Tab. 1 wurden bei annähernd gleicher Geschwindigkeit des HCl-Durchleitens ermittelt.

Unsere Vorstellungen über den Mechanismus der Spaltungsreaktion gehen aufgrund zahlreicher Experimente dahin, daß zunächst der Ethersauerstoff von **2** protoniert wird; das entstandene Oxoniumsalz spaltet dann unter CuCl-Katalyse in **1** und Phenol. Ist ausschließlich CoCl_2 oder MnCl_2 als Elektrophil zugegen, fehlt also HCl-Gas, so findet auch in siedendem CHCl_3 keine Spaltung statt. Mit FeCl_3 ist dagegen nach 90 min kein **2** mehr nachzuweisen. Als Produkte treten u. a. **3** und **4** neben Phenol auf.

Eine dc-Kontrolle der Reaktion von **2** mit HCl in Chloroform in Gegenwart von CoCl_2 ergab, daß die Reaktion bei 40° langsam anläuft. Nach 60 min tauchen im Dünnschichtchromatogramm das gut nachweisbare **1** sowie die Phenole auf.

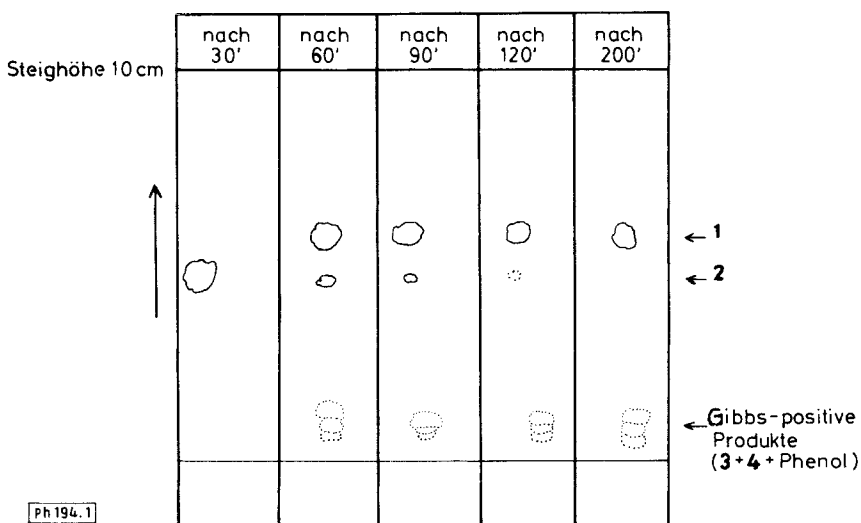


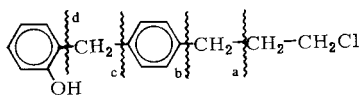
Abb. 1: Dc-Kontrolle der CoCl_2 -katalysierten Spaltung von **2** [KG60F_{254} mit Konzentrationszone, Benzin (DAB 7)/ CHCl_3 (85 + 25)]

Nach insgesamt 120 min gab sich durch Fortfall von **2** das Ende der Reaktion zu erkennen. Eine Auftrennung der Phenolfraktion in **3**, **4** und Phenol gelingt auf KG60F_{254} mit Konzentrationszone und CHCl_3 . Die R_f -Werte fallen von **4** über **3** zu Phenol.

Die im Nachlauf erhaltenen Gibbs-positiven Produkte haben die Strukturen **3** und **4**. Dies ging einwandfrei aus IR-, NMR- und Massenspektren hervor. Außerdem wurde Phenol gefunden.

Beweisend für **3** sind die Massenspektren mit dem Molekularpeak m/e 260 und den Fragmenten m/e 197^(a), 183^(b), 167^(d) und 107^(c):

Reaktionsschema 2: Fragmentierung von **3**



$$M^+ = 260/262$$

Fragment	m/e	% d. Basispeaks
a	197	30
b	183	83
c	107	17
d	167	11

4 fragmentiert weitgehend analog **3**, es fehlt allerdings das Bruchstück a.

Im IR-Spektrum von **3** (s. Abb. 2) ist eine breite, auf H-Brücken hinweisende O—H-Dehnungsschwingung (ca. $3\,600\text{--}3\,100\text{ cm}^{-1}$, Max. bei $3\,530\text{ cm}^{-1}$), vorhanden.

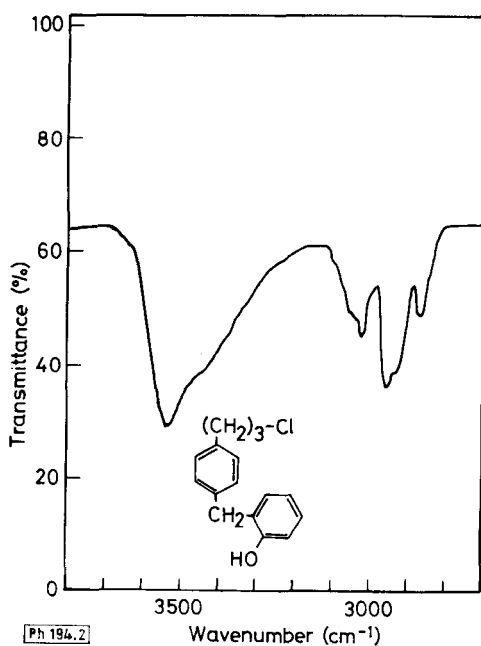


Abb. 2: IR-Spektrum des 3-(4-o-Hydroxybenzyl-phenyl)-propylchlorids (**3**) (KBr, Film)

Das NMR-Spektrum (s. Abb. 3) ist ohne Vergleichsmaterial nicht für die o-Kondensation beweisend, da die Signale stark überlappen und daher nicht interpretierbar sind.

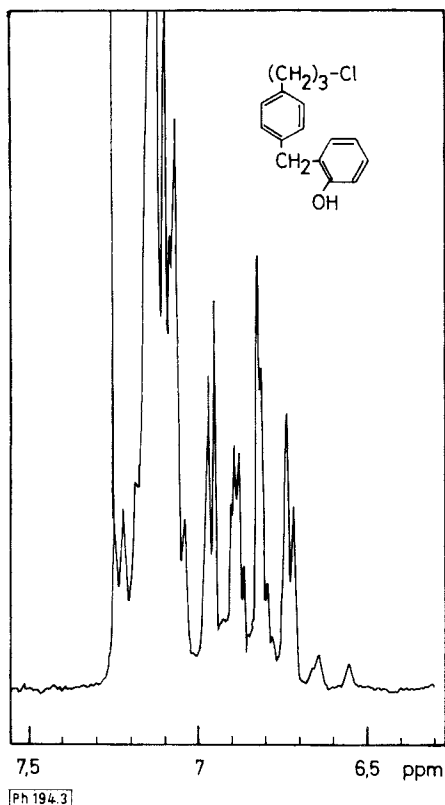


Abb. 3: NMR-Spektrum des 3-(4-o-Hydroxybenzyl-phenyl)-propylchlorids (3)

Zum Vergleich wurden daher die Spektren des 2- (Schmp. 49–51°) und des 4-Benzylphenols (Schmp. 77–83°) sowie die ihrer Methylether registriert (o-Benzylanisol: Schmp. 30°, p-Benzylanisol: Schmp. 20°). Man erkennt, daß sich die Spektren des 0-methylierten, Gibbs-positiven Produktes **3** (s. Abb. 4), erhalten durch Umsetzung von **3** mit Diazomethan, und des o-Benzylanisols (s. Abb. 5) im Bereich der aromatischen Protonen vollständig entsprechen. In analoger Weise wurde das zweite gibbs-positive Produkt als **4** identifiziert. Ältere Untersuchungen²⁾ ergaben, daß der Phenolbenzylether beim Erhitzen mit Zink auf 250° gespalten wird, wobei u. a. ebenfalls o- und p-Benzylphenol neben 2,4-Dibenzylphenol entstehen.

Zahlreiche Versuche zur Abklärung des Bildungsmechanismus für die beiden Gibbs-positiven Produkte **3** und **4** deuten darauf hin, daß diese auf dem Weg B (s. Reaktionsschema 1), also durch intermolekulare Reaktion entstehen. So läßt sich geschmolzenes **2** in

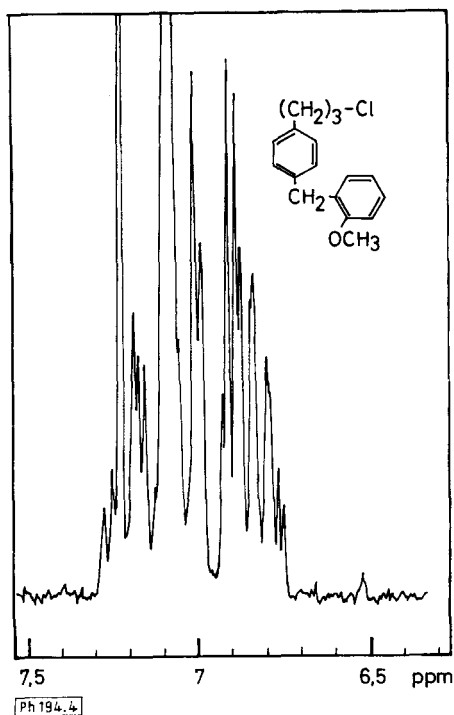


Abb. 4: NMR-Spektrum des 3-(4-o-Methoxybenzyl-phenyl)-propylchlorids, Bereich der aromatischen Protonen

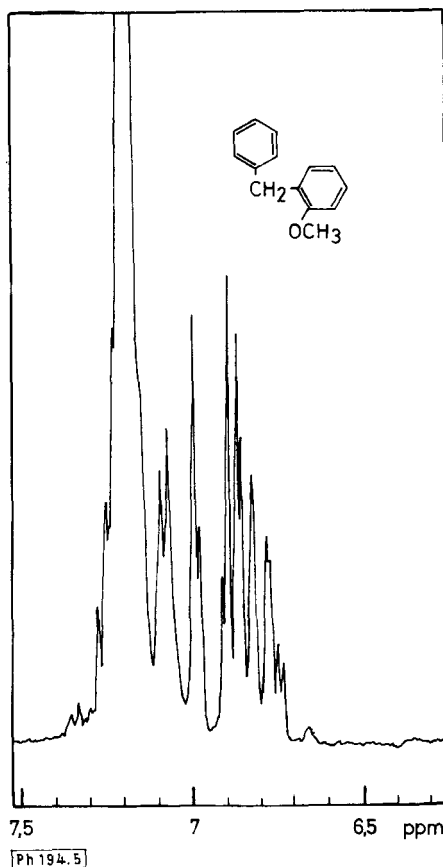
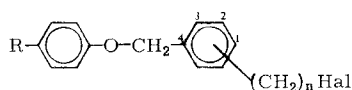


Abb. 5: NMR-Spektrum des o-Benzylanisols, Bereich der aromatischen Protonen

Gegenwart von CuCl unter N₂ erst bei ca. 200° über 3 h zu zwei Gibbs-positiven Verbindungen umlagern, die nach Ausweis der DC identisch mit **3** und **4** waren. Bei 120° (3 h) trat noch keine Phenolbildung ein. Umgekehrt ergibt **1** mit Phenol in CHCl₃ bereits bei 40° in Gegenwart von CuCl oder ZnCl₂ geringe Mengen von 2 Gibbs-positiven Verbindungen, die dc mit **3** und **4** übereinstimmen.

In einer abschließenden Studie untersuchten wir auch unter Standardbedingungen die Abhängigkeit der schwermetallkatalysierten Benzyletherspaltung von der Struktur der Ether. Diese standen uns als Zwischenprodukte aus der Forschung über Fomocaine als Lokalanästhetika und Antiarrhythmika in großer Zahl zur Verfügung (s. u. a. Tab. 2).

Die Tab. 2 weist zwei unerwartete Ergebnisse aus. Einmal zeigt sich, daß die Benzylphenylether mit einer Chlormethyl- oder β-Chlorethylgruppe, unabhängig von

Tab. 2: Auf Spaltung geprüfte Ether

Bez.	Hal	n	R	(CH ₂) _n Hal in Stellung	Spaltung in % d. Th.
Ae 1	Cl	1	H	3	—
Ae 2	Cl	1	H	2	—
Ae 3	Cl	1	H	1	—
Ae 4	Cl	2	H	1	—
Ae 5	Cl	3	H	3	30 %
Ae 6	Br	3	H	3	35 %
Ae 7	Cl	3	H	1	78 %
Ae 8	Cl	3	Br	1	25 %
Ae 9	Cl	3	OCH ₃	1	27 %
Ae 10	Cl	3	F	1	25 %

deren Stellung, unter den Standardbedingungen mit CoCl_2 nicht spaltbar sind. Zum zweiten ist ersichtlich, daß die γ -Chlorpropylgruppe ($\text{R} = \text{H}$) die Etherspaltung nicht behindert, ist dagegen $\text{R} = \text{Br}$, OCH_3 oder F , so sinken die Ausbeuten stark ab.

Wir danken Herrn Dr. W. Schatton und Herrn O. Schreiber für sorgfältige Mitarbeit und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

1.1 Optimierte Arbeitsvorschrift zur Darstellung von reinem 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propylchlorid (**1**) aus 3-(4-Phenoxy-methyl-phenyl)-propylchlorid (**2**)

7 g (0,026 mol) **2** werden in 50 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 0,7 g wasserfreiem CoCl_2 versetzt. Durch das auf 40° erwärmte Gemisch leitet man 3 h einen kräftigen, mit konz. H_2SO_4 getrockneten HCl -Strom. Da sich beim Durchleiten das CHCl_3 z. T. verflüchtigt, muß dieses während der Reaktion ergänzt werden. Nach dem Abkühlen wird vom Schwermetallsalz abfiltriert, die CHCl_3 -Lösung mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das CHCl_3 abdestilliert und der Rückstand an einer 45 cm langen (2,4 cm Durchmesser) Kieselgelsäule [Kieselgel 60 Merck (0,2–0,5 mm) für SC mit CHCl_3 /Benzin (DAB 7) (60 + 40)] chromatographiert. Die Ausb. an dc- und gc-reinem **1**, n_D^{20} 1,5452, beträgt 80 % d. Th.¹⁾

1.2 Die für die Spaltungsversuche benötigten wasserfreien Schwermetallchloride wurden aus dem Handel bezogen: CrCl_3 , purum; Fluka, Neu-Ulm. MnCl_2 , z. Synth.; Merck-Schuchardt, München.

FeCl_3 , purum p. a.; Fluka, Neu-Ulm. CoCl_2 , z. Synth.; Merck-Schuchardt, München. $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, reinst; Merck, Darmstadt. [entwässert mit SOCl_2 nach G. Brauer, Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie, S. 1131, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1954]. CuCl , reinst; Merck, Darmstadt. CuCl_2 , purum; Fluka, Neu-Ulm. ZnCl_2 , p. a.; Merck, Darmstadt.

2. Analytik

2.1 IR-Spektrometer 299 (Bodenseewerk Perkin-Elmer, Überlingen).

2.2 NMR-Spektrometer Bruker WH 90 (Bruker-Physik AG, Rheinstetten-Forchheim), CDCl_3 , TMS als int. Stand.

2.3 Massenspektrometer CH 5 (Varian-MAT/Bremen), 70 eV.

2.4 Gaschromatographie; Philips GCD mit Schreiber Perkin-Elmer 56, 10 mV; Papiervorschub 5 mm/min. Säule: Glassäule 1,5 m mit OV 17 (3 %) auf Chromosorb W (AW. DMDCS, 80–100 mesh), vor der Benutzung mit $3 \times 5 \mu\text{l}$ 1.1.1.3.3.3-Hexamethyldisilazan behandelt. Trägergas: Stickstoff 50 ml/min. Detektion: FID, Wasserstoff 35 ml/min, Luft 250 ml/min. Säulentemp.: 190–280°, Temperaturprogramm $\Delta T = 8^\circ/\text{min}$.

Literatur

- 1 H. Oelschläger, J. Iglesias-Meier und W. Schatton, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 942 (1978).
- 2 O. Behaghel und H. Freiensehner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67, 1368 (1934).

[Ph 194]