



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 311/76
C 07 D 311/78

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-lichtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) **PATENTSCHRIFT** A5

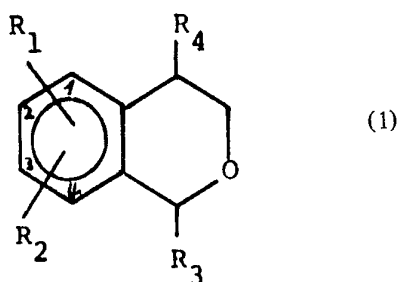
(11)

622 012

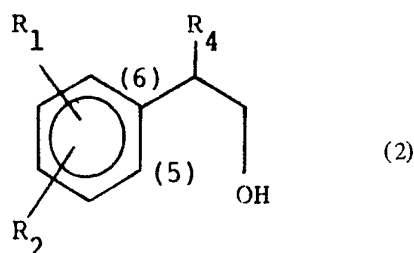
(21) Gesuchsnummer:	11132/75	(73) Inhaber:	International Flavors & Fragrances Inc., New York/NY (US)
(22) Anmeldungsdatum:	28.08.1975		
(30) Priorität(en):	26.06.1975 US 590471	(72) Erfinder:	James Milton Sanders, Eatontown/NJ (US) Loren Hall Michael, Apt. E. Freehold/NJ (US)
(24) Patent erteilt:	13.03.1981		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	13.03.1981	(74) Vertreter:	Ritscher & Seifert, Zürich

(54) **Verfahren zur Herstellung von Isochromanen.**

(57) Isochromane der Formel (1)

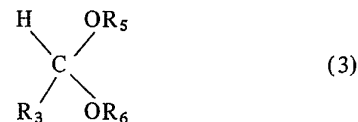


werden hergestellt, indem man einen Arylalkanol der Formel (2)



mit einem Cyclisierungsmittel in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt, und zwar unter folgenden Bedingungen:

(1) als Cyclisierungsmittel wird ein Acetal der Formel



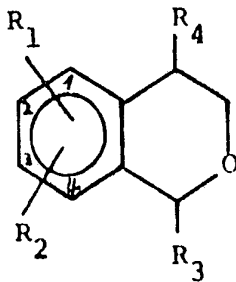
- verwendet,
- (2) als Katalysator wird p-Toluolsulfonsäure oder Phosphorsäure verwendet,
 - (3) die Reaktionsmasse enthält weder während noch nach der Umsetzung irgendwelchen Chlorwasserstoff oder korrodierende Halogenidsalze oder Chlormethylmethylläther,
 - (4) die Reaktionstemperatur wird im Bereich von 80-95°C gehalten,
 - (5) die Säurekonzentration beträgt 1 bis 100% des Gewichts der Reaktionsmasse,
 - (6) das Verhältnis von Acetal zu Arylalkanol beträgt mindestens 0,1:1, und
 - (7) die Reaktion erfolgt in Gegenwart eines Azeotropierungsmittels.

Die Bedeutung der einzelnen Symbole ist dem Anspruch 1 zu entnehmen.

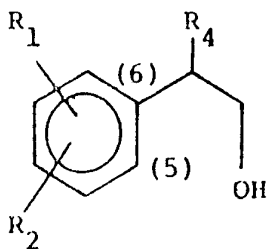
Das Verfahren ist wirtschaftlich und einfach in der Durchführung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Isochromanen der Formel (1)

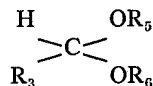


in der R_1 und R_2 jeweils einzeln Wasserstoffatome, Niederalkoxy- oder Niederalkylgruppen oder gemeinsam genommen in den 2- und 3-Stellungen des Benzolringes eine Benzo-, Cyclopentano-, Cyclohexano-, Naphtho-, Mononiederalkylcyclopentano-, Polyniederalkylcyclopentano-, Mononiederalkylcyclohexano- oder Polyniederalkylcyclohexanogruppe bedeuten, R_3 und R_4 gleich oder verschieden und Wasserstoffatome oder Niederalkylgruppen sind, durch Umsetzung von Arylalkanol der Formel (2)



mit einem Cyclisierungsmittel in Gegenwart eines Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass

(1) als Cyclisierungsmittel ein Acetal der Formel (3)



verwendet wird, in der R_5 und R_6 jeweils die 2-Propylgruppe darstellen,

- (2) als Katalysator eine der Protonensäuren p-Toluolsulfonsäure oder Phosphorsäure verwendet wird,
- (3) die Reaktionsmasse weder während noch nach der Umsetzung irgendwelchen Chlorwasserstoff oder korrodierende Halogenidsalze oder Chlormethylmethylläther enthält,
- (4) die Reaktionstemperatur im Bereich von 80-95°C gehalten wird,
- (5) die Säurekonzentration zwischen 1 und 100% des Gewichts, bezogen auf das Gewicht des Restes der Reaktionsmasse, beträgt,
- (6) das Verhältnis von Acetal zu Arylalkanol mindestens 0,1 : 1 beträgt, und
- (7) die Reaktion in Gegenwart eines Azeotropierungsmittels erfolgt, welches die azeotrope Entfernung von Reaktionswasser bewirkt.

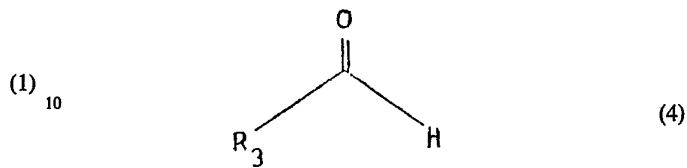
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 Wasserstoff ist.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 die Methylgruppe darstellt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Azeotropierungsmittel n-Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol oder Toluol verwendet wird.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass n-Hexan als Azeotropierungsmittel verwendet wird.

6. Anwendung des Verfahrens nach Patentanspruch 1 auf Acetale, die in situ durch Vermischen eines Aldehyds der Formel (4)



mit 2-Propanol gebildet werden, wobei R_3 das Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Isochromanen gemäss Oberbegriff von Patentanspruch 1.

Ein solches Verfahren ist im Patent Nr. 610 319 beschrieben.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein gegenüber dem genannten Patent in bezug auf Wirtschaftlichkeit und Einfachheit verbessertes Verfahren zur Isochromanherstellung anzugeben.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch ein Verfahren der genannten Art mit den in Patentanspruch 1 angegebenen Merkmalen.

Es wurde gefunden, dass man mit Vorteil den sekundären Alkohol Isopropanol als Trägeralkohol verwenden kann, wenn auch ein Azeotropierungsmittel, wie Hexan, zugegeben wird. Das Azeotropierungsmittel wird benötigt, um die Entfernung des während der Reaktion gebildeten Wassers durch azeotrope Destillation zu ermöglichen und um zu bewirken, dass sich das Destillat in eine wässrige und eine organische Phase trennt, welche dem Reaktionsgefäss wieder zugeführt werden kann. In Abwesenheit des zugesetzten Azeotropierungsmittels destillieren das Wasser und der Isopropanol als eine einzige Phase über. Obwohl die Umsetzung auch ohne zugesetztes Azeotropierungsmittel ausgeführt werden könnte, wenn frisches Isopropanol zum Ersatz des mit dem Wasser abdestillierten Isopropanols hinzugegeben würde, würde dies die Verwendung von erheblich mehr Isopropanol erforderlich machen, als bei der Arbeitsweise unter Verwendung von Hexan, und ausserdem müsste das allenfalls im Verfahren wieder zu verwendende Isopropanol in irgendeiner Weise getrocknet werden.

Das Azeotropierungsmittel sollte allgemein in bezug auf die Reaktionsbedingungen inert sein und Isopropanol wirksam von Wasser trennen. Ausser Hexan können auch andere Stoffe in dieser Weise verwendet werden, z.B. Cyclohexan, Benzol, Toluol und Methylcyclohexan.

Die verwendete Menge an Hexan oder anderem Azeotropierungsmittel beträgt meist 5-50%, bezogen auf das Gewicht des vorgelegten Arylalkanols. Der bevorzugte Bereich beträgt 5-15%.

Die Verwendung von Isopropanol und einem Azeotropierungsmittel (z.B. n-Hexan) hat gegenüber der Verwendung von n-Hexanol folgende Vorteile:

- 1. Isopropanol ist weniger kostspielig als n-Hexanol.
- 2. Es wird eine gewichtsmässig geringere Menge an Isopropanol als an n-Hexanol zur Lieferung der gleichen Anzahl Mole Trägeralkohol benötigt, was einen erhöhten Durchsatz bei der Reaktion ermöglicht und
- 3. eine niedrigere Reaktionstemperatur ist ausreichend: 80-95° bei Verwendung von Isopropanol im Vergleich zu 140°C bei Verwendung von n-Hexanol.

Das oben erwähnte Acetal kann vor der Verwendung in der Reaktion hergestellt oder in situ gebildet werden.

Die Säurekonzentration bei der Umsetzung liegt im Bereich von 1-100 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der anderen vorgelegten Reaktionskomponenten. Der bevorzugte Bereich hängt von der verwendeten Säure ab. Bei Verwendung von 85%iger Phosphorsäure beträgt die bevorzugte Konzentration 1-50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der verwendeten anderen Reaktionskomponenten.

Bei Bildung des Acetals in situ wird dieses durch Umsetzung eines Aldehydes und 2-Propanol gebildet. Die Konzentration des Aldehydes kann im Bereich von 0,1 bis 100 Mol oder mehr, bezogen auf die Mole an Arylalkanol, liegen. Der bevorzugte Bereich beträgt 1-5 Mol Aldehyd pro Mol Arylalkanol. Der in der Umsetzung mit dem Aldehyd zur Bildung des Acetals verwendete Alkohol kann in Konzentrationen von 0,1 bis 100 Mol pro Mol Arylalkanol verwendet werden. Wenn der Aldehyd in Mengen von weniger als 0,5 Mol pro Mol Arylalkanol eingesetzt wird, ist es wahrscheinlich nicht erforderlich, mehr als 0,1 Mol Isopropanol pro Mol Arylalkanol zu verwenden. Wenn der Aldehyd in einer Menge von über 0,5 Mol pro Mol Arylalkanol eingesetzt wird, sollte der Isopropanol in einer Menge verwendet werden, die mindestens gleich dem Zweifachen des Unterschiedes zwischen der Zahl der Mole Aldehyd und der Hälfte der Zahl der Mole Arylalkanol ist, wodurch sichergestellt wird, dass der gesamte Aldehyd in Acetal umgewandelt und die Selbstkondensation des Aldehydes unter sauren Reaktionsbedingungen vermieden wird. Vorzugsweise wird Isopropanol im Überschuss über die zur vollständigen Umwandlung des Aldehydes in Acetal erforderliche Menge verwendet. Gewünschtenfalls kann der Isopropanol auch als Reaktionslösungsmittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 80 und 95°C, wobei der Bereich von 80-85°C besonders bevorzugt wird.

Die Reaktion kann bei atmosphärischem Druck, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchgeführt werden, sofern die notwendige Reaktionstemperatur für eine brauchbare Umsatzgeschwindigkeit zur Bildung von Isochroman erzielt wird. Bei entsprechender Auswahl der Reaktionskomponenten kann die Umsetzung unter atmosphärischem Druck glatt durchgeführt werden, was die Notwendigkeit der Verwendung von teuren Druck- oder Unterdruckanlagen vermeidet.

Es ist zu betonen, dass die Reaktionsmischung unter Verwendung von Phosphorsäure oder p-Toluolsulfonsäure erheblich weniger korrodierend ist, als die Reaktionsmischung des bekannten Verfahrens, die wässrigen Chlorwasserstoff liefert und Chlorwasserstoffdampf freisetzt. Dementsprechend können weniger teure Stahlreaktoren anstelle der aufwendigeren, mit Glas gefütterten Reaktionsgefäße verwendet werden, die für die stärker korrodierend wirkenden Mischungen erforderlich waren. Weiterhin sind beim vorliegenden Verfahren keine Chlormethylmethylläther vorhanden, und zwar weder als Reaktionskomponenten noch als intermediäre Verbindungen. Diese Gruppe von Verbindungen hat sich als eine erhebliche Gesundheitsgefahr erwiesen, die bei der Handhabung besondere Vorsichtsmassnahmen erfordert.

Gemäss der Erfindung können die Reaktionen wie folgt dargestellt werden: Verbindung (2) + Verbindung (3) → Verbindung (1). Die Acetal-Reaktionskomponente kann vorgängig oder in situ entsprechend der Reaktionsgleichung

O

||

R_3CH (Verbindung 4) + R_6OH + R_6OH → Verbindung (3) gebildet werden.

Beispiele für Arylalkane, die für das erfindungsgemässe Verfahren verwendet werden können, sind die folgenden:

Phenyläthylalkohol, 2-(1',1',2',3',3'-Pentamethylindan-5'-yl)-1-propanol (hergestellt nach Beispiel 15b von US-PS 3 360 530), 1-(2-Hydroxyäthyl)-3,5-diäthylbenzol, 1-(2-Hydroxyäthyl)-2-methoxy-4-methylbenzol, 2-(1',1',2',3',3'-Pentamethylindan-5'-yl)-äthanol, 2-Phenyl-1-propanol, 2-(1',1',2',3',3'-Pentamethylindan-5'-yl)-pentanol-1-.

Beispiele für Aldehyde, die sich zur Bildung der Acetal-Reaktionskomponenten für das erfindungsgemässe Verfahren eignen, sind Formaldehyd, Acetaldehyd und Propionaldehyd.

Anstelle der Aldehyde selbst können leicht zersetzbare Vorläufer dieser Aldehyde verwendet werden, z.B. Paraformaldehyd (zur Erzeugung von Formaldehyd) und Paraldehyd (zur Herstellung von Acetaldehyd).

In den obigen Umsetzungen sind R_1 und R_2 jeweils (i) gesondert gewählt aus der Gruppe: Wasserstoff, Niederalkoxy, Niederalkyl oder (ii) gemeinsam genommen gewählt aus der Gruppe: Benzo, Cyclopentano, Cyclohexano, Naphtho, Monoalkylcyclopentano, Polyalkylcyclohexano. R_3 und R_4 sind gleich oder verschieden und gewählt aus der Gruppe: Wasserstoff und Niederalkyl. R_5 und R_6 sind jeweils Isopropyl. Ein spezielles Beispiel für eine der Umsetzungen gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren ist die Reaktion des 2-Propylalkoholacetals von Formaldehyd (Formel 6) mit 2-(1',1',2',3',3'-Pentamethylindan-5'-yl)-propanol-1 (Formel 5), wodurch 6-Oxa-1,1,2,3,3,8-hexamethyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-benz-(f)-inden (Formel 7) gemäss Reaktionsschema A (siehe Formelblätter) entsteht. Ein anderes Beispiel für das erfindungsgemässe Verfahren ist die Bildung von 2-Oxa-4,5,5,8,8-pentamethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroanthracen (Formel 9) aus (8) und (6) nach Schema B (siehe Formelblätter).

Die gleiche Reaktion mit Bildung der Acetal-Reaktionskomponente in situ verläuft nach Schema C. Das gleiche Material kann auch gemäss einer anderen Reaktionsfolge hergestellt werden, welche eine Umsetzung gemäss einer Ausführungsform der Erfindung nach dem Schema D umfasst.

Nach der erfindungsgemässen Umsetzung zur Bildung des Isochromans kann die Reaktionsmasse mit wässriger Base, wie wässriger Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxid-Lösung, neutralisiert und die gewaschene Mischung dann nach üblichen Verfahren aufgearbeitet werden, etwa durch Destillation, Extraktion, präparative Chromatographie und dergleichen, so dass ein hochreines Isochroman erhalten wird. Die fraktionierte Destillation ist eine bevorzugte Methode zur Isolierung des Isochromans.

In den folgenden Beispielen sind bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens erläutert.

Beispiel 1

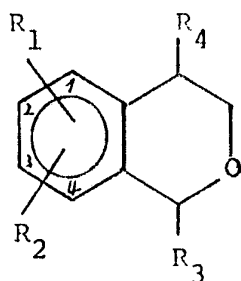
Ein 5-Liter-Kolben wird mit 1935 g 2-(1',1',2',3',3'-Pentamethylindan-5'-yl)-1-propanol (hergestellt nach dem Verfahren gemäss Beispiel 15b der US-PS 3 360 530, Struktur siehe Formel 5), 233 g Paraformaldehyd, 370 g Isopropanol und 126 g p-Toluolsulfonsäure beschickt. Die gerührte Mischung wird auf Rückfluss (94-95°C) während eines Zeitraums von annähernd 4 Stunden erwärmt und dann weitere 10 Stunden bei Rückfluss gerührt. Die Analyse zu diesem Zeitpunkt zeigt eine unvollständige Umwandlung in die gewünschte Verbindung.

Es werden 200 g n-Hexan zugegeben und die Mischung unter Rückfluss gerührt, während Wasser durch azeotrope Destillation entfernt wird. Die Rückflusstemperatur steigt innerhalb von 8 Stunden von 81°C auf 94°C. Nach weiteren 3 Stunden sind insgesamt 213 ml einer wässrigen Lösung azeotrop übergegangen und die Analyse der Reaktionsmischung zeigt eine im wesentlichen vollständige Umwandlung in das gewünschte Produkt. Die Hauptmenge an Isopropanol wird durch Destillation bei Kolbentemperaturen von bis

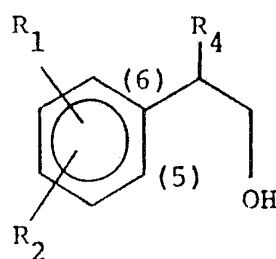
zu 120°C zurückgewonnen und das im Reaktionsgefäß zurückbleibende Material bei 80°C mit 515 g 20%iger Natriumhydroxidlösung gewaschen. Nach Zugabe von 70 g «Primol» (eingetragene Marke für Kohlenwasserstoffmineralöl der Firma Exxon Corp., Linden, N. J., USA), 70 g 20%-igem Natriummethylat in Methanol und 3 g «Ionol» (eingetragene

Marke für 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylphenol) liefert die Destillation des gewaschenen organischen Materials 6-Oxa-1,1,2,3,3,8-hexamethyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-benz-(f)-inden entsprechend der Formel (7) in einer Ausbeute von 85%. Die Struktur wird gaschromatographisch, massenspektroskopisch, durch IR- und Kernresonanzanalyse bestätigt.

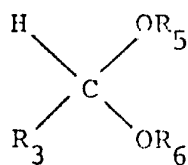
FORMELBLÄTTER



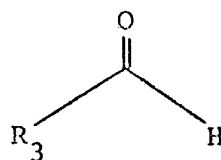
(1)



(2)

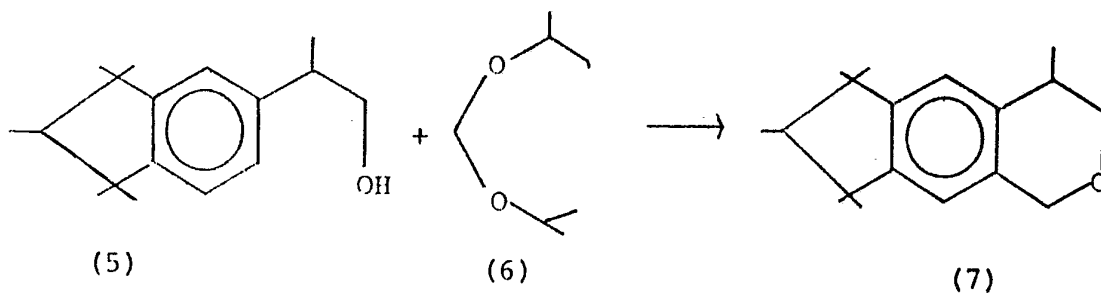


(3)

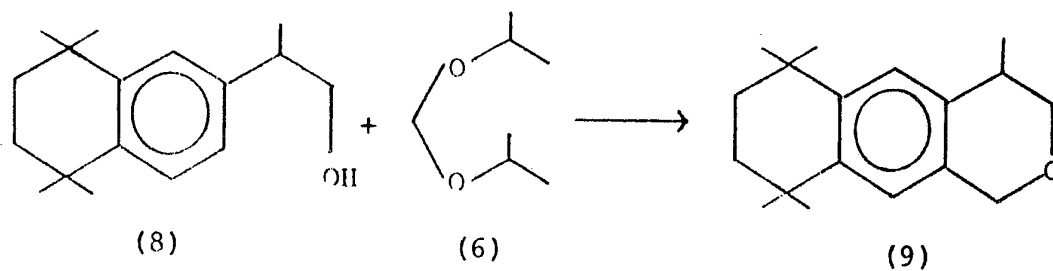


(4)

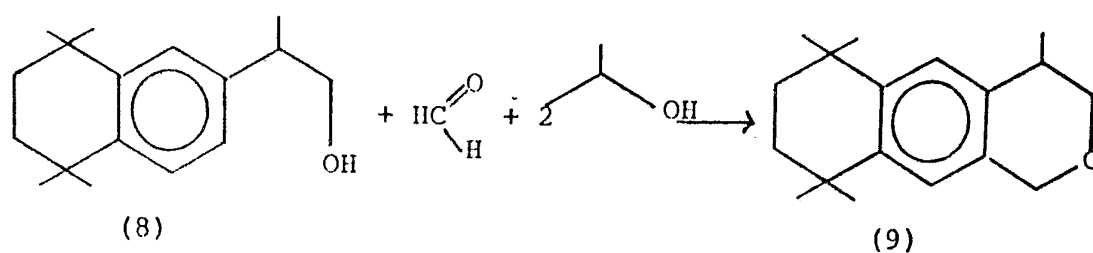
Schema A



Schema B



Schema C



Schema D

