

Franz Dallacker und Jan Van Wersch

## Synthese von Apiolanaloga, II<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 7. Juni 1972)



Die Darstellung des 5.8-Dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxans (**1f**), des 5.6-Dimethoxy-7-allyl-1.4-benzodioxans (**2g**) und des 3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzols (**3f**) wird beschrieben.

### Synthesis of Analogue of Apiol, II<sup>1)</sup>

The preparation of 5.8-dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan (**1f**), 5.6-dimethoxy-7-allyl-1.4-benzodioxan (**2g**) and 3.4-dichloro-2.5-dimethoxyallylbenzene (**3f**) is described.

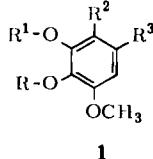


Da unter den synthetischen Sympathicolytica auch Abkömmlinge des 1.4-Benzodioxans zu finden sind, versuchten wir, die ringhomologen Apiole, das 5.8-Dimethoxy-6-allyl- (**1f**) und das 5.6-Dimethoxy-7-allyl-1.4-benzodioxan (**2g**) darzustellen. Zu Vergleichszwecken synthetisierten wir noch das 3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzol (**3f**).

### 5.8-Dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan

Bei der Einwirkung von 1.2-Dibrom-äthan und Kaliumcarbonat auf 2.3-Dihydroxy-4-methoxy-acetophenon<sup>2)</sup> in Dimethylformamid erfolgt nach mehrstündigem Erhitzen auf 150° in 50proz. Ausbeute Ringschluß zum Keton **1a**, dessen Behandlung mit Perameisensäure unter milden Bedingungen das leicht zum 5-Hydroxy-8-methoxy-1.4-benzodioxan (**1c**) hydrolysierbare Phenylacetat **1b** ergibt.

	R, R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>a</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	COCH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OCOCH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OH	H
<b>d</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
<b>e</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OH	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
<b>f</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>



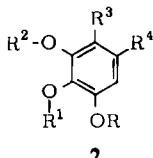
Die Claisen-Umlagerung des **1c**-Allyläthers (**1d**) zum Allylphenol **1e** kann durch kurzes Erhitzen auf 210–220° leicht realisiert werden. Die Methylierung von **1e** zum 5.8-Dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan (**1f**) erfolgt in 90proz. Ausbeute.

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: F. Dallacker und J. Van Wersch, Chem. Ber. 105, 2565 (1972).

<sup>2)</sup> W. Baker, E. T. H. Jukes und C. A. Subrahmanyam, J. chem. Soc. [London] 1934, 1681.

### 5.6-Dimethoxy-7-allyl-1.4-benzodioxan

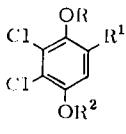
Infolge der durch die Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonyl- und der *o*-ständigen Hydroxylfunktion verminderten Reaktivität der OH-Gruppe in 2-Stellung erfolgt bei der Behandlung des Gallacetophenons<sup>3)</sup> mit 1.2-Dibrom-äthan/Kaliumcarbonat die cyclisierende Verätherung bevorzugt zwischen den Hydroxylen in 3- und 4-Stellung unter Bildung des 5-Hydroxy-6-acetyl-1.4-benzodioxans (**2a**). Das methylierte Keton **2b** kann durch längere Einwirkung von Perameisensäure bei Raumtemperatur leicht in das 5-Methoxy-6-acetoxy-1.4-benzodioxan (**2c**) übergeführt werden, bei dessen Hydrolyse **2d** in 88proz. Ausbeute entsteht. Erhitzt man den frisch dest. Allyläther **2e** auf ca. 210°, so läuft ohne Zersetzung die Umlagerung zum Allylphenol **2f** ab, dessen Behandlung mit Dimethylsulfat in 89proz. Ausbeute das 5.6-Dimethoxy-7-allyl-1.4-benzodioxan (**2g**) ergibt.



	R <sub>1</sub> , R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	COCH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	H
<b>d</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	H
<b>e</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
<b>f</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
<b>g</b>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

### 3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzol

Das aus der Einwirkung von Sulfurylchlorid auf *p*-Benzochinon in Äther entstehende 5.6-Dichlor-cyclohexen-(2)-dion-(1.4)<sup>4)</sup> ist durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure/Eisessig bei 60° in hoher Ausbeute in das 2.3-Dichlor-hydrochinon (**3a**) überführbar. Erhitzt man **3a** mit einem Überschuß an Natronlauge und Dimethylsulfat, so bildet sich in 56proz. Ausbeute das 2.3-Dichlor-4-methoxy-phenol (**3b**) neben wenig Dimethyläther **3c**. Zur Claisen-Umlagerung erhitzt man den Allyläther **3d** vorsichtig auf 200°, wartet den Temperaturanstieg ab und vervollständigt die Reaktion durch weiteres Erhitzen auf 200–210°. Das Allylphenol **3e** lässt sich unter Verwendung von Dimethylsulfat in hoher Ausbeute zum 3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzol (**3f**) umsetzen.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	H	H	H
<b>b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>d</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen werden wir an anderer Stelle berichten.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit.

<sup>3)</sup> C. Badwar und K. Venkataram, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 304.

<sup>4)</sup> J. Y. Savoie und P. Brassard, Canad. J. Chem. **44**, 2667 (1966).

## Beschreibung der Versuche

Es wurden die in I. c.<sup>1)</sup> beschriebenen Geräte benutzt.

### 5.8-Dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan

*8-Methoxy-5-acetyl-1.4-benzodioxan (1a):* Unter Feuchtigkeitsausschluß röhrt man zu 182 g 2,3-Dihydroxy-4-methoxy-acetophenon, 152 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 600 ccm DMF bei 80–100° 206 g 1,2-Dibrom-äthan, erhitzt im Verlaufe von 30 Min. auf 125° und hält noch 4 Stdn. auf 150°. Man saugt noch heiß ab, destilliert den größten Teil des DMF unter verminderter Druck ab und nimmt in Äther/Essigester (2 : 1) auf. Man wäscht den Extrakt mit 2n NaOH, mit Wasser neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus Cyclohexan 104 g (50%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,1</sub> 135°, Schmp. 81–82°. IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1667/cm.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (208.2) Ber. C 63,45 H 5,81 Gef. C 63,38 H 5,93

*8-Methoxy-5-acetoxy-1.4-benzodioxan (1b):* Man versetzt unter Eiskühlung ein Gemisch von 70 ccm 30 proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 250 ccm 85 proz. Ameisensäure, das 1 Stde. bei Raumtemperatur gestanden hat, tropfenweise mit 104 g **1a**, gelöst in 750 ccm Ameisensäure, röhrt 96 Stdn. bei Raumtemperatur und gießt auf Eis (3–4 kg). Man nimmt in Äther auf, wäscht neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus Cyclohexan 54,3 g (49%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,4</sub> 140°, Schmp. 94–95°. IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1761/cm.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (224,2) Ber. C 58,92 H 5,40 Gef. C 58,93 H 5,56

*5-Hydroxy-8-methoxy-1.4-benzodioxan (1c):* Man erhitzt 54,3 g **1b** mit 125 ccm 2n NaOH 15 Min. zum Sieden, läßt erkalten, saugt vom evtl. vorhandenen nicht umgesetzten Keton **1a** ab und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Man nimmt in Äther auf, wäscht neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus n-Hexan/Aceton (9 : 1) farblose Kristalle, Schmp. 108–109°. IR (KBr): ν<sub>OH</sub> 3448/cm.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (182,2) Ber. C 59,33 H 5,53 Gef. C 59,14 H 5,40

*8-Methoxy-5-allyloxy-1.4-benzodioxan (1d):* 18,2 g **1c**, 125 ccm absol. Aceton, 15,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 13,3 g Allylbromid werden unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetons versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Extrakt mit 2n NaOH und mit Wasser neutral. Aus n-Hexan 18,1 g (82%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,1</sub> 125–127°, Schmp. 48–49°. IR (KBr): ν<sub>CH=CH<sub>2</sub></sub> 1634/cm.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (222,2) Ber. C 64,85 H 6,35 Gef. C 64,58 H 6,38

*5-Hydroxy-8-methoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan (1e):* Man erhitzt 19,3 g **1d** auf 210–220°, entfernt bei plötzlichem Temperaturanstieg das Heizbad und erhitzt nach Absinken der Temperatur noch 1 Stde. auf 210°. Aus n-Hexan 17,2 g (89%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,2</sub> 135–136°, Schmp. 48–49°. IR (KBr): ν<sub>OH</sub> 3378, ν<sub>CH=CH<sub>2</sub></sub> 1631/cm.

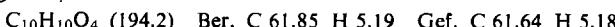
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (222,2) Ber. C 64,85 H 6,35 Gef. C 64,70 H 6,27

*5,8-Dimethoxy-6-allyl-1.4-benzodioxan (1f):* Eine Mischung von 16,6 g **1e**, 150 ccm Aceton, 11,8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 10,7 g Dimethylsulfat wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, ein Teil des Acetons abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Den Extrakt behandelt man mit 2n NaOH, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. 15,9 g (90%) farbloses Öl, Sdp.<sub>0,2</sub> 125–126°. IR (kap.): ν<sub>CH=CH<sub>2</sub></sub> 1634/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236,3) Ber. C 66,08 H 6,83 Gef. C 66,17 H 7,00

### 5.6-Dimethoxy-7-allyl-1,4-benzodioxan

*5-Hydroxy-6-acetyl-1,4-benzodioxan (2a):* Unter Feuchtigkeitsausschluß gibt man zu einer Mischung von 168 g Gallacetophenon<sup>3)</sup>, 152 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 600 ccm DMF 206 g 1,2-Dibromäthan, erhitzt im Verlaufe von 30 Min. auf 125° und dann 4 Stdn. auf 150°. Noch heiß wird abfiltriert, der größte Teil des DMF unter vermindertem Druck abdestilliert und in Wasser gegossen. Man extrahiert mit Äther/Essigester (2 : 1), wäscht neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus viel Cyclohexan 119.7 g (62%) farblose Nadeln, Sdp.<sub>0,3</sub> 142–145°, Schmp. 138°. IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1634/cm.



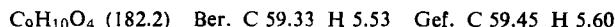
*5-Methoxy-6-acetyl-1,4-benzodioxan (2b):* Man versetzt 112 g **2a**, 1200 ccm absol. Aceton und 88.5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mit 80.2 g Dimethylsulfat, erhitzt 46 Stdn. unter Rückfluß, destilliert den größten Teil des Acetons ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther/Essigester (2 : 1). Man wäscht neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus n-Hexan 101.9 g (85%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,3</sub> 138–140°, Schmp. 43–44°. IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1669/cm.



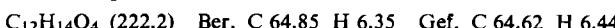
*5-Methoxy-6-acetoxy-1,4-benzodioxan (2c):* Eine Lösung von 250 ccm 85 proz. Ameisensäure und 70 ccm 30 proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, die 2 Stdn. bei Raumtemperatur gestanden hat, tropft man bei –5° zu 93.6 g **2b**, gelöst in 67.5 ccm 85 proz. Ameisensäure, röhrt 120 Stdn. bei Raumtemperatur, gießt auf ca. 5 kg Eis, saugt ab, wäscht neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus Cyclohexan 52 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 79–80°, Sdp.<sub>0,1</sub> 80°. IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1745/cm.



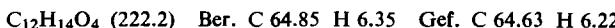
*6-Hydroxy-5-methoxy-1,4-benzodioxan (2d):* Man löst unter Erwärmen 52 g **2c** in 125 ccm 2*n* NaOH, läßt auf Raumtemperatur abkühlen, saugt vom evtl. nicht umgesetzten Keton **2b** ab und säuert das Filtrat an. Man nimmt in Äther auf, wäscht den Extrakt neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus n-Hexan 37 g (88%) farblose Kristalle, Schmp. 82°. IR (KBr): ν<sub>OH</sub> 3401/cm.



*5-Methoxy-6-allyloxy-1,4-benzodioxan (2e):* Eine Mischung von 18.2 g **2d**, 100 ccm absol. Aceton, 15.2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 13.3 g Allylbromid erhitzt man unter Feuchtigkeitsausschluß 28 Stdn. unter Rückfluß, destilliert das Aceton ab, verdünnt mit Wasser und nimmt in Äther auf. Man wäscht den Extrakt mit 2*n* NaOH, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Nach Eindampfen 19.2 g (87%) zitronengelbes Öl, Sdp.<sub>0,2</sub> 114 bis 115°. IR (kap.): ν<sub>CH=CH<sub>2</sub></sub> 1642/cm.



*6-Hydroxy-5-methoxy-7-allyl-1,4-benzodioxan (2f):* Erhitzt man 20 g **2e** allmählich auf 210–220°, so macht sich durch plötzliche Temperatursteigerung der Reaktionsbeginn bemerkbar. Man entfernt das Heizbad, bis die Temperatur auf 200° abgefallen ist, und erhitzt weitere 2 Stdn. auf 210°. Nach Reinigung über das Natriumsalz aus Benzin (Sdp. 40–80°) 17.1 g (86%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0,3</sub> 122–124°, Schmp. 69–70°. IR (KBr): ν<sub>OH</sub> 3448, ν<sub>CH=CH<sub>2</sub></sub> 1639/cm.



*5,6-Dimethoxy-7-allyl-1,4-benzodioxan (2g):* Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 14.9 g **2f**, 150 ccm Aceton, 10.3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 9.32 g Dimethylsulfat 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, ein Teil des Acetons abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Den Extrakt behandelt man mit 2*n* NaOH, wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reak-

tion, trocknet über  $MgSO_4$  und erhält nach Abdampfen 14.1 g (89%) farbloses Öl, Sdp.<sub>0.28</sub> 115–116°. IR (kap.):  $\nu_{CH=CH_2}$  1613/cm.



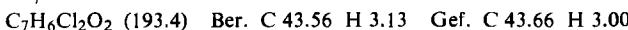
### 3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzol

**5.6-Dichlor-cyclohexen-(2)-dion-(1.4):** Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man zu 43.2 g  $p$ -Benzochinon, gelöst in 350 ccm absol. Äther, 96 g Sulfurylchlorid, röhrt 3 Stdn. bei Raumtemperatur, läßt 12 Stdn. stehen und kühlte im Eisbad ab. Man saugt ab, wäscht mit Äther und verarbeitet dieses Produkt ohne weitere Reinigung. 61.5 g (86%) Kristalle; Zers.-P. 145–146° (Lit.<sup>4,5</sup>): Zers.-P. 146°. IR (KBr):  $\nu_{CO}$  1704/cm.

**2.3-Dichlor-hydrochinon (3a):** 140.2 g 5.6-Dichlor-cyclohexen-(2)-dion-(1.4) suspendiert man in einem Gemisch von 39.2 g konz. Schwefelsäure und 353 g Eisessig, erwärmt 26 Stdn. auf 60°, gießt auf 500 g Eis und gibt soviel Wasser zu, daß sich die Mischung röhren läßt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser, vereinigt die Filtrate und extrahiert mit Äther. Nach Behandlung des äther. Extraktes mit  $NaHCO_3$ -Lösung und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion trocknet man über  $MgSO_4$ . Den Filter- und den Destillationsrückstand vereinigt man und erhält aus Benzol 91.4 g (65%) farblose Kristalle, Schmp. 146–147° (Lit.<sup>6</sup>: Schmp. 146°). IR (KBr):  $\nu_{OH}$  3289/cm.

**2.3-Dichlor-4-methoxy-phenol (3b) und 2.3-Dichlor-hydrochinon-dimethyläther (3c):** Man erhitzt ein Gemisch von 35.8 g **3a**, 300 ccm 2n NaOH und 32 g Dimethylsulfat 2 Stdn. auf 100°, läßt abkühlen, saugt ab (**3b**), säuert das Filtrat an und arbeitet auf.

**3b:** Aus n-Hexan 21.5 g (56%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0.18</sub> 73–75°, Schmp. 115°. IR (KBr):  $\nu_{OH}$  3289/cm.

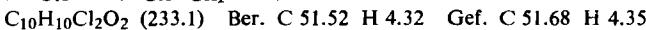


**3c:** Aus verd. Äthanol 5.3 g (13%) farblose Kristalle, Schmp. 125–126° (Lit.<sup>7</sup>): Schmp. 125–126°.

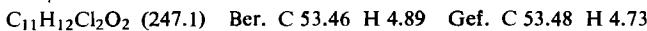
**2.3-Dichlor-4-methoxy-1-allyloxy-benzol (3d):** Ein Gemisch von 61.5 g **3b**, 300 ccm absol. Aceton, 48.4 g  $K_2CO_3$  und 41.2 g Allylbromid wird 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert den größten Teil des Acetons ab, verdünnt mit Wasser und äthert aus. Man arbeitet wie bei **2e** beschrieben auf. Aus Äthanol/Wasser 58.6 g (79%) farblose Kristalle, Sdp.<sub>0.7</sub> 125°, Schmp. 66–67°. IR (KBr):  $\nu_{CH=CH_2}$  1645/cm.



**2.3-Dichlor-4-methoxy-6-allyl-phenol (3e):** man erhitzt 10 g **3d** auf 200°, wartet den Temperaturanstieg ab und erhitzt noch 1 Stde. auf 200–210°. Nach Reinigung über das Natriumsalz aus Benzin (Sdp. 40–80°) 8.4 g (84%) farblose Nadeln, Sdp.<sub>0.18</sub> 93–94°, Schmp. 66 bis 67°. IR (KBr):  $\nu_{OH}$  3344,  $\nu_{CH=CH_2}$  1634/cm.



**3.4-Dichlor-2.5-dimethoxy-allylbenzol (3f):** Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit erhitzt man 5.2 g **3e**, 100 ccm Aceton, 3.46 g  $K_2CO_3$  und 3.15 g Dimethylsulfat 20 Stdn. unter Rückfluß, verdünnt mit Wasser, äthert aus, behandelt den Extrakt mit 2n NaOH, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über  $MgSO_4$ . 4.3 g (78%) farbloses Öl, Sdp.<sub>0.07</sub> 90–92°. IR (kap.):  $\nu_{CH=CH_2}$  1642/cm.



<sup>5)</sup> J. N. Nef, J. Amer. chem. Soc. **13**, 422 (1891); T. H. Clark, ebenda **14**, 553 (1892).

<sup>6)</sup> A. Eckert und R. Endler, J. prakt. Chem. [2] **104**, 81 (1922).

<sup>7)</sup> G. B. Marini-Bettolo und S. Trucco, Gazz. chim. ital. **73**, 350 (1943).