

Liebigs Ann. Chem. 719, 112–118 (1968)

Derivate des Methylendioxybenzols, XXIII¹⁾

Über das Benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol

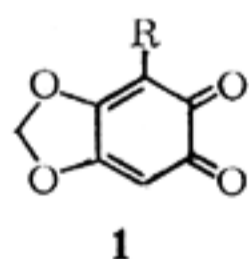
von Franz Dallacker^{*)}, Wolfgang Edelmann und Anton Weiner

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

Eingegangen am 16. April 1968

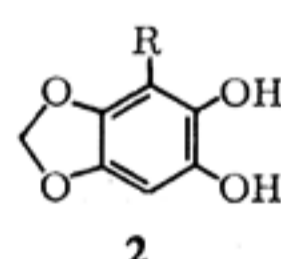
Zur Synthese des Benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxols (**5a**) und seines 4-Methoxy- (**5b**) bzw. 4-Allyl-Derivates (**5c**) wurden 3.4-Methylendioxy-phenol (**3a**), 2-Methoxy-3.4-methylendioxy-phenol und 2-Allyl-3.4-methylendioxy-phenol mit Kaliumnitrosodisulfonat in die 4.5-Methylendioxy-*o*-benzochinone **1a–c** übergeführt. Die aus den *o*-Benzochinonen durch Behandlung mit Natriumdithionit erhältlichen Brenzkatechine **2a–c** ließen sich zu den Benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol-Derivaten **5a–c** methylenieren. Auch die Umsetzungen der Brenzkatechine **2a** und **b** mit Dibromäthan zum 1.3-Dioxolo[4.5-*g*][1.4]benzodioxan (**4a**) und seinem 5-Methoxy-Derivat **4b** verliefen glatt. — Mit *N*-Methyl-formanilid bzw. *N,N*-Dimethyl-formamid/ POCl_3 ließen sich nur die Verbindungen **4b** und **5b** nach Vilsmeier zu den Aldehyden **4d** und **5d** umsetzen.

Da die direkte Methylenierung des 1.2.4.5-Tetrahydroxy-benzols nicht den Bismethylenäther **5a** ergab, versuchten wir das 4.5-Methylendioxy-*o*-benzochinon (**1a**) als Vorstufe einer neuen Synthese des Benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol-Systems²⁾ darzustellen.



1

- a:** R = H
b: R = OCH₃
c: R = CH₂-CH=CH₂



2

Besonders glatt gelingt die Überführung des Sesamols (**3a**)³⁾ in das 4.5-Methylendioxy-*o*-benzochinon (**1a**) mittels Kaliumnitrosodisulfonat⁴⁾. Mit dem gleichen Reagens lassen sich

^{*)} Herrn Professor Dr. Dr. h. c. mult. Karl Ziegler zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ XXII. Mitteilung: F. Dallacker und D. Bernabei, Mh. Chem. 98, 785 (1967).

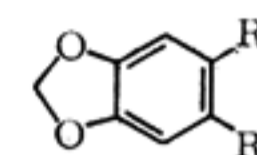
²⁾ P. Karrer, R. Widmer und P. Riso, Helv. chim. Acta 8, 197 (1925).

³⁾ I. Böeseken und W. D. Cohen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 55, 815 (1936); I. E. Hardwicke, J. King und R. C. Terrell, Amer. Pat. 2 885 407 v. 5. 5. 1959 [C. A. 54, 14 268 b (1960)]; F. Benassati, Ital. Pat. 572 305 v. 24. 1. 1958 [C. A. 54, 23 376 e (1960)].

⁴⁾ A. V. Eltsov, [Chem. J. Ser. A, J. allg. Chem.] 33, 2006 (1963) [C. A. 59, 11 463 e (1963)].

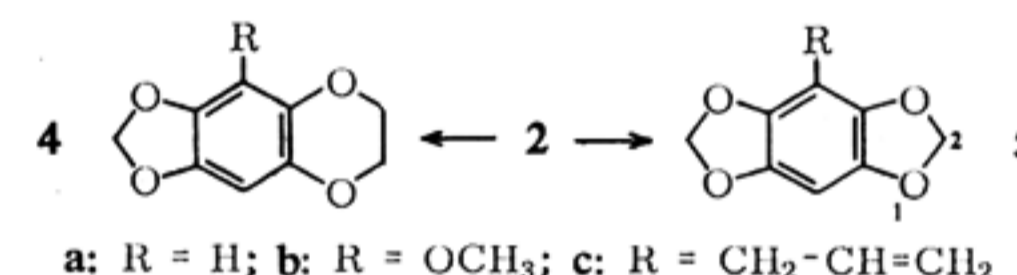
der aus der Formylierung von **3a** nach Vilsmeier resultierende 2-Hydroxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyd (**3b**)⁵⁾ sowie das durch Oxydation des 2-Methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyds (**3c**)⁶⁾ mittels Perameisensäure in 92proz. Ausbeute erhältliche 2-Methoxy-4.5-methylendioxy-phenol (**3d**) unter Decarbonylierung bzw. unter Methan-Abspaltung zum *o*-Benzochinon **1a** oxydieren. Bei der Umsetzung des Phenols **3d** bildet sich das 2.5-Dimethoxy-*p*-benzochinon als Nebenprodukt.

Das Chinon **1a** läßt sich durch Natriumdithionit leicht zum 1.2-Dihydroxy-4.5-methylendioxy-benzol (**2a**) reduzieren.

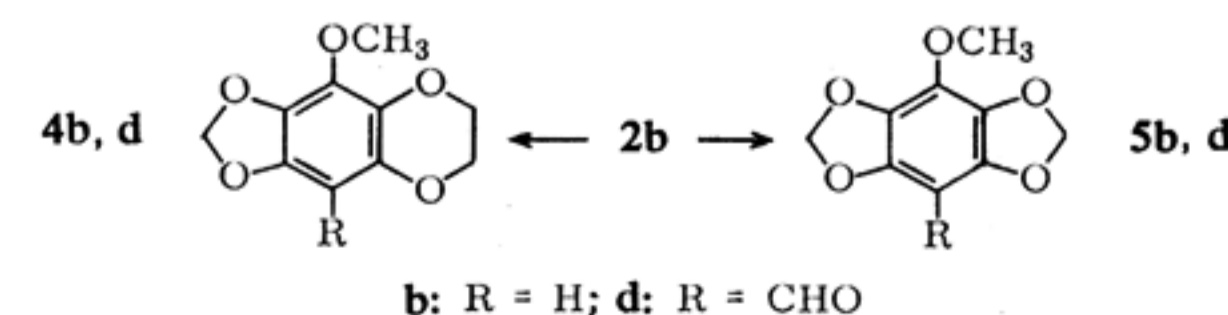


- 3a:** R = OH; R' = H
b: R = CHO; R' = OH
c: R = CHO; R' = OCH₃
d: R = OH; R' = OCH₃
e: R = R' = OCH₃

Als Vorversuche zur Synthese des Bismethylenäthers **5a** dienten die Umsetzungen von **2** mit Dimethylsulfat zum 1.2-Dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzol (**3e**) bzw. mit 1.2-Dibrom-äthan zum 1.3-Dioxolo[4.5-*g*][1.4]benzodioxan (**4a**). Die Methylenierung zum Benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol (**5a**) ließ sich mit nur 25proz. Ausbeute durchführen.



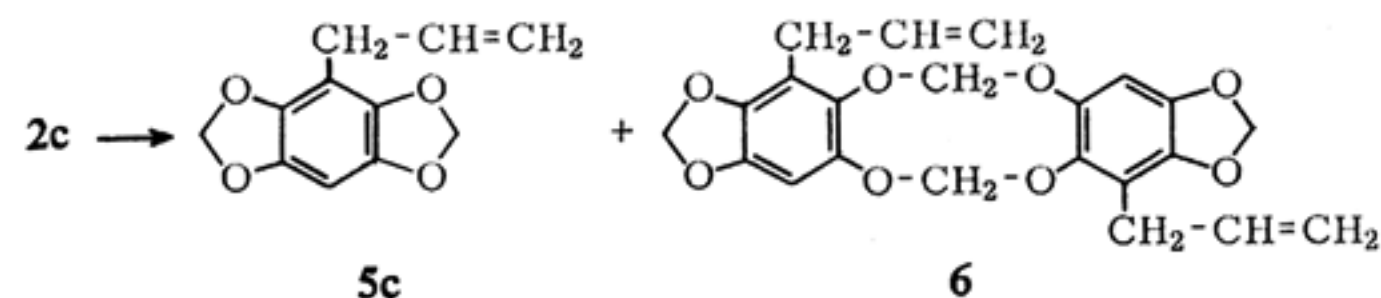
Die Behandlung des 2-Methoxy-3.4-methylendioxy-phenols mit Kaliumnitrosodisulfonat führt in fast 70proz. Ausbeute zum 3-Methoxy-4.5-methylendioxy-*o*-benzochinon (**1b**), das auf Grund der Methylendioxy-Funktion relativ beständig ist und in Aceton/Wasser durch Schwefeldioxid zu 3-Methoxy-4.5-methylendioxy-brenzkatechin (**2b**) reduziert wird. Das Brenzkatechin **2b** läßt sich in 1.2.3-Trimethoxy-4.5-methylendioxy-benzol, 5-Methoxy-1.3-dioxolo[4.5-*g*][1.4]benzodioxan (**4b**) und 4-Methoxy-benzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol (**5b**) überführen.



⁵⁾ K. N. Campbell, P. F. Hopper und B. K. Campbell, J. org. Chemistry 16, 1736 (1951); K. Fukui und M. Nakayama, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1321 (1962) [C. A. 57, 137 126 (1962)].

⁶⁾ K. Fukui und M. Nakayama, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] 84, 606 (1963) [C. A. 60, 5385 (1964)].

2.5-Dimethoxy-3.4-methylenedioxy-phenol reagiert mit dem Fremy-Radikal nicht zu 3.6-Dimethoxy-4.5-methylenedioxy-*o*-benzochinon. Erst nach Zugabe einer Spur des *o*-Benzochinons **1a** verfärbte sich das Gemisch; isoliert wurde eine violettrote Substanz, die nach Analyse 2.5-Dimethoxy-3-hydroxy-*p*-benzochinon sein sollte. Offenbar hat sich der Methylenedioxy-Ring aufgespalten, wobei sich das stabilere *p*-chinoide System ausbildet.



Völlig normal verhält sich Kaliumnitrosodisulfonat gegenüber dem 2-Allyl-3.4-methylenedioxy-phenol, das in etwa 60proz. Ausbeute zu 3-Allyl-4.5-methylenedioxy-*o*-benzochinon (**1c**) reagiert. Es wird durch Natriumborhydrid oder durch Natriumdithionit zum Brenzkatechin **2c** reduziert. Die Methylenierung von **2c** führt zu zwei Verbindungen (**5c**, **6**) gleicher Analysenwerte, die durch Extraktion mit Aceton leicht getrennt werden können. Die Bildung von Verbindungen des Typs **6** wird durch einen Überschuß an Methylenierungsmittel, z. B. Chlorbrommethan, begünstigt.

Die bei sämtlichen Methylenierungen von Brenzkatechin-Derivaten grundsätzlich auch möglichen intermolekularen Verätherungen dürften die Ursache der allzu häufig schlechten Ausbeuten dieser Verätherung sein.

Verhalten gegenüber elektrophilen Agenzien

Weder mit *N*-Methyl-formanilid/ POCl_3 , noch mit Brom in Chloroform bzw. mit Salpetersäure erfolgt unter milder Einwirkung eine Reaktion. Nur drastische Bromierung ergab eine isolierbare Verbindung, nämlich Bromanilsäure. Also ist Benzo-bis[1.3]dioxol elektrophil schwer substituierbar. Aber schon die Einführung einer Methoxy-Gruppe erleichtert den Eintritt von Substituenten; so ist die an **4b** in 68proz. Ausbeute durchführbare Aldehyd-Synthese nach Vilsmeier an 4-Methoxybenzo[1.2-*d*:4.5-*d'*]bis[1.3]dioxol (**5b**) in etwa 50proz. Ausbeute realisierbar.

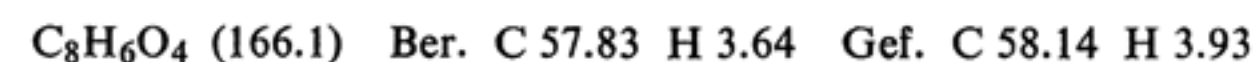
Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach Tottoli der Firma W. Büchi, Flawil (Schweiz), bestimmt. Die Schmelz- und die Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Nr. 65 (NaCl-Prisma) in KBr aufgenommen.

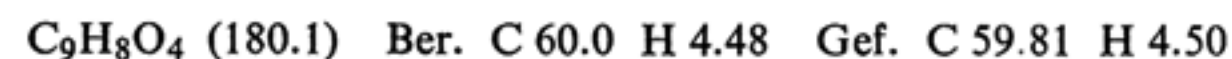
3.4-Methylenedioxy-phenol (Sesamol) (3a). — Unter Eis-Kühlung versetzt man 250 ccm 85proz. Ameisensäure mit 75 ccm 30proz. H_2O_2 -Lösung, läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen und gibt unter Rühren portionsweise zu einer auf -5° abgekühlten Lösung von 75 g 3.4-Methylenedioxy-benzaldehyd (Piperonal der Fa. Haarmann & Reimer) in 750 ccm 85proz.

Ameisensäure. Man gießt nach 16 Stdn. bei ca. -10° in 5 l Eis/Wasser, saugt nach 30 Min. ab, löst den Filtrerrückstand unter gelindem Erwärmen in 2 n NaOH, kühlt ab, säuert mit verd. Salzsäure an und äthert mehrmals aus. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser neutral und trocknet über MgSO_4 . Farbloses Öl vom Sdp.₄ 110–112°, das schnell zu farblosen Kristallen vom Schmp. 65° (Lit.²) 65.5°) erstarrt; Ausbeute 35 g (51%).

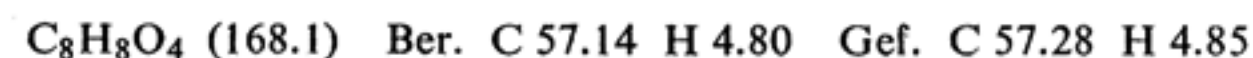
2-Hydroxy-4.5-methylenedioxy-benzaldehyd (3b). — Bei 0° versetzt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit eine Lösung von 19.6 g *N*-Methyl-formanilid in 100 ccm absol. Chlorbenzol tropfenweise mit 22.2 g POCl_3 , gibt nach 1 Stde. 9 g **3a** zu, läßt die Temperatur in 6 Stdn. auf etwa 20° ansteigen, erhitzt 8 Stdn. auf 60–70° (Bad) und gießt das abgekühlte Gemisch in Eis. Man extrahiert mit Äther, wäscht mit 2 n NaOH, säuert die alkalische Phase mit 2 n HCl an und äthert erneut aus. Durch Vakuumdestillation werden farblose Kristalle vom Schmp. 128° (aus Methanol; Lit.⁵) 125–126°, Sdp.₁ 103–104°, erhalten; Ausbeute 6.5 g (60%).



2-Methoxy-4.5-methylenedioxy-benzaldehyd (3c). — Analog **3b** aus 115 g POCl_3 und 111.5 g *N*-Methyl-formanilid in 100 ccm absol. Chlorbenzol mit 76 g 1-Methoxy-3.4-methylenedioxybenzol in 150 ccm Chlorbenzol bei 0°–70°, jedoch saugt man direkt ab, wäscht mit Wasser neutral und kristallisiert aus Methanol/Wasser (1:1) um. Farblose Nadeln vom Schmp. 111° (Lit.⁶) 111.5–112°; Ausbeute 73 g (81%).



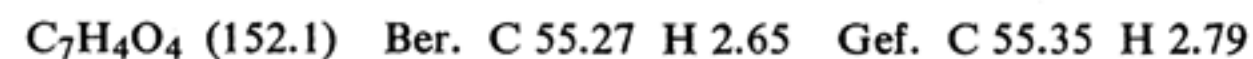
2-Methoxy-4.5-methylenedioxy-phenol (3d). — Analog **3a** aus 165 ccm 85proz. Ameisensäure und 50 g 30proz. H_2O_2 -Lösung mit 60 g **3c** in 500 ccm 85proz. Ameisensäure. Nach etwa 16stdg. Stehenlassen bei 0° gießt man in Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und löst durch gelindes Erwärmen in 300 ccm 3 n NaOH. Die kalte, filtrierte Lösung wird angesäuert, das Produkt in Äther aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Farblose Nadeln vom Schmp. 84° (aus Cyclohexan); Ausbeute 51.5 g (92%).



4.5-Methylenedioxy-*o*-benzochinon (1a). — a) In einem 8-l-Hüttentrichter versetzt man eine Aufschlämmung von 530 g Kaliumnitrosodisulfonat in 6000 ccm Wasser mit 22 g KH_2PO_4 und mit einer gesätt. Lösung von 100 g **3a** in Aceton. Durch kräftiges Schütteln bildet sich fast momentan eine dunkelrote Lösung, aus der sich das gelbe *o*-Benzochinon **1a** absetzt. Man saugt ab, extrahiert das Filtrat 3 mal mit 1 l Chloroform und trocknet die vereinigten Extrakte über MgSO_4 . Der Rückstand wird sofort verarbeitet.

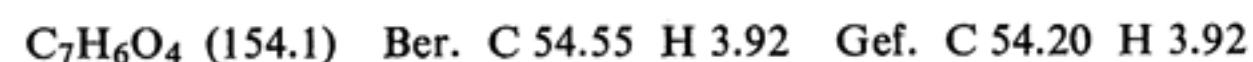
b) Wie bei a) beschrieben aus 16.6 g **3b** und 70 g Kaliumnitrosodisulfonat. Ausbeute 10.5 g (69%).

c) Aus 16.8 g **3d** und 70 g Kaliumnitrosodisulfonat, wie bei a) angeführt. Das Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Der Rückstand enthält 2.5-Dimethoxy-1.4-benzochinon: gelbe Kristalle vom Schmp. 219° (aus Eisessig); Ausbeute 5 g (33%). — Aus dem Filtrat kristallisiert **1a** in zitronengelben Kristallen vom Schmp. 206°; Ausbeute 1.9 g (12%). — $\nu(\text{CO}) = 1631 \text{ cm}^{-1}$.

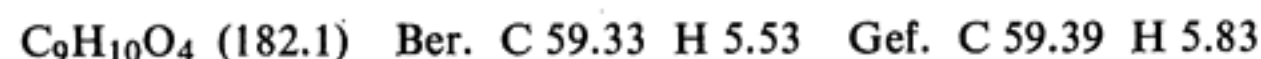


1.2-Dihydroxy-4.5-methylenedioxy-benzol (2a). — a) Bei 70° (Bad) leitet man in eine Lösung von 15.2 g **1a** in 35 ccm Aceton + 300 ccm Wasser 10 Min. einen kräftigen SO₂-Strom ein, kühlt ab und extrahiert 2mal mit 200 ccm Äther. Man wäscht mit einer gesätt. NaHCO₃-Lösung und mit Wasser neutral, trocknet über MgSO₄ und dampft ein. Ausbeute 12.5 g (81%).

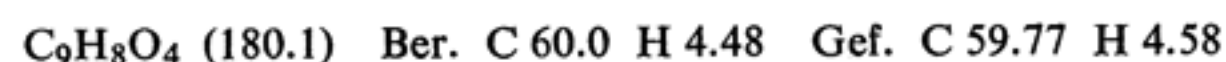
b) Für größere Ansätze wird das nach a) dargestellte rohe **1a** in Wasser aufgeschlämmt und in einem 5-l-Hüttentrichter mit 3 l Äther überschichtet. Nach Zugabe eines Überschusses von gesätt. wäbr. Na₂S₂O₄-Lösung tritt beim Schütteln Entfärbung ein. Man äthert aus und trocknet über MgSO₄. Farblose Kristalle vom Schmp. 159° (aus Cyclohexan); Ausbeute 74.3 g (66%, bez. auf **2a**). — $\nu(\text{OH}) = 3472$ und 3390 cm^{-1} .



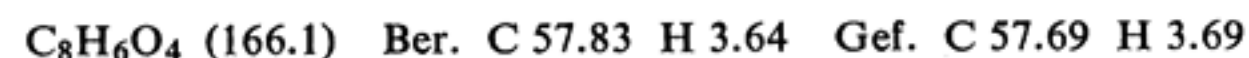
1.2-Dimethoxy-4.5-methylenedioxy-benzol (3e). — Unter Rühren erhitzt man bei Feuchtigkeitsausschluß ein Gemisch von 15.5 g **2a**, 125 ccm absol. Aceton, 26 g Dimethylsulfat und 28 g wasserfreiem K₂CO₃ 12 Stdn. unter Rückfluß, engt ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Man wäscht mit Wasser neutral und trocknet über MgSO₄. Farblose Kristalle vom Schmp. 111° (aus Cyclohexan oder Petroläther, 35–70°); Ausbeute 13.3 g (73%).



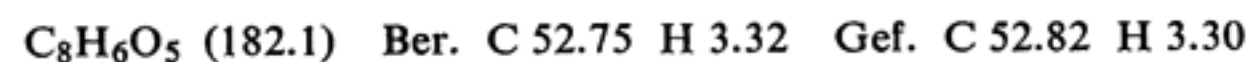
1.3-Dioxolo[4.5-g][1.4]benzodioxan (4a). — Man rührt 16 g **2a**, 40 g 1.2-Dibrom-äthan, 40 g wasserfreies K₂CO₃ und 300 ccm absol. Aceton bei 125° (Bad) unter Rückfluß. Nach 42 Stdn. dampft man ein, versetzt mit Wasser und extrahiert 3mal mit 200 ccm Äther. Nach Waschen der vereinigten äther. Extrakte mit verd. Natronlauge und mit Wasser trocknet man über MgSO₄. Farblose Nadeln vom Schmp. 89° (aus Cyclohexan); Ausbeute 4.35 g (23%).



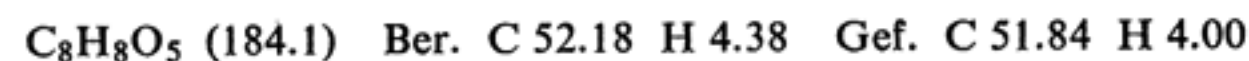
Benzo[1.2-d:4.5-d']bis[1.3]dioxol (5a). — 74.3 g **2a** in 250 ccm Dimethylformamid versetzt man mit 76 g K₂CO₃ und 72.5 g Chlorbrommethan, rührt 42 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 100° (Bad), saugt nach dem Erkalten ab, wäscht mit wenig DMF, gießt in etwa 3 l Äther, versetzt mit 1 l Wasser, dekantiert von den Harzen und wäscht den äther. Extrakt 2mal mit 1 l Wasser, dann mit 0.5 n NaOH und anschließend mit Wasser neutral. Nach Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen erhält man durch Umkristallisieren aus Cyclohexan 20.1 g (25%) farblose Kristalle vom Schmp. 141°.



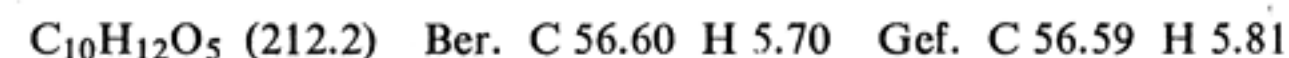
3-Methoxy-4.5-methylenedioxy-o-benzochinon (1b). — Darstellung analog **1a** aus 16.8 g 2-Methoxy-3.4-methylenedioxy-phenol⁷⁾ (Schmp. 61.5°). Dunkelrote Kristalle vom Schmp. 160° (aus Äthanol); Ausbeute 15.9 g (69%). — $\nu(\text{CO}) = 1631 \text{ cm}^{-1}$.



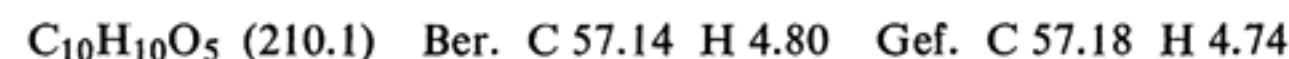
1.2-Dihydroxy-3-methoxy-4.5-methylenedioxy-benzol (2b). — Darstellung analog **2a** aus 18.2 g **1b**. Farblose Nadeln vom Schmp. 130° (aus Ligroin); Ausbeute 12 g (65%). — $\nu(\text{CO}) = 3390$ und 3236 cm^{-1} .



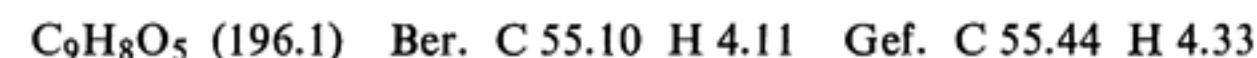
1.2.3-Trimethoxy-4.5-methylenedioxy-benzol. — Man erwärmt ein Gemisch aus 9.2 g **2b**, 14.2 g Methyljodid, 13.8 g K₂CO₃ und 250 ccm Aceton unter Feuchtigkeitsausschluß 10 Stdn. auf 50°, dampft ein, versetzt mit Wasser, äthert aus und wäscht mit 1 n NaOH und mit Wasser neutral. Farbloses Öl vom Sdp.₂ 113°, das nach mehreren Stunden zu farblosen Kristallen vom Schmp. 46° erstarrt; Ausbeute 8 g (76%).



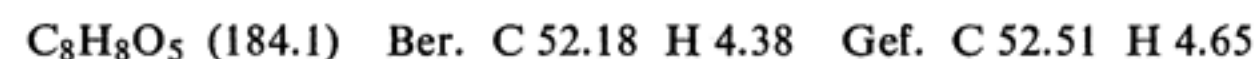
5-Methoxy-1.3-dioxolo[4.5-g][1.4]benzodioxan (4b). — Ein Gemisch von 25 g **2b**, 40 g 1.2-Dibrom-äthan, 60 g K₂CO₃ und 200 ccm Aceton wird 25 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 130° (Bad) erhitzt. Nach dem Eindampfen versetzt man mit Wasser, äthert aus und wäscht mit 1 n NaOH und mit Wasser neutral. Farblose Kristalle vom Schmp. 66° (aus Cyclohexan); Ausbeute 17.5 g (61%).



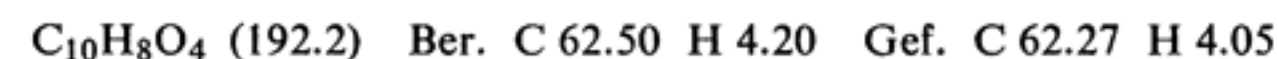
4-Methoxy-benzo[1.2-d:5.4-d']bis[1.3]dioxol (5b). — Analog **5a** aus 18.5 g **2b**. In 36 Stdn. bei 120° (Bad) bilden sich farblose Nadeln und Spieße vom Schmp. 83° (aus Cyclohexan); Sdp._{2,4} 88–96°; Ausbeute 8.8 g (45%).



2.5-Dimethoxy-3-hydroxy-p-benzochinon. — Wie bei **1a** beschrieben aus 1.8 g 2.5-Dimethoxy-3.4-methylenedioxy-phenol⁷⁾ (Schmp. 85.5°), 24 g Kaliumnitrosodisulfonat und 13.6 g KH₂PO₄ in Aceton/Wasser unter Zusatz von 0.01 g 4.5-Methylenedioxy-o-benzochinon (**1a**). Violetrote Kristalle vom Schmp. 207°; Ausbeute 0.9 g (53%). o-Chinon-Struktur wurde indirekt durch das Fehlen der O-CH₂-O-Bande (924 cm^{-1}) im IR-Spektrum ausgeschlossen.



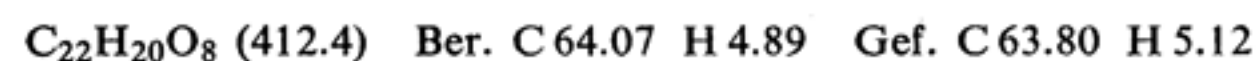
3-Allyl-4.5-methylenedioxy-o-benzochinon (1c). — Analog **1a** aus 9 g 2-Allyl-3.4-methylenedioxy-phenol⁸⁾. Orangefarbene Kristalle vom Schmp. 104° (aus Ligroin); Ausbeute 5.6 g (58%). — $\nu(\text{CO}) = 1635 \text{ cm}^{-1}$.



1.2-Dihydroxy-3-allyl-4.5-methylenedioxy-benzol (2c). — Das Rohchinon **1c** nimmt man in Äther auf, schüttelt bis zur Entfärbung mit einer kalt gesätt. Na₂S₂O₄-Lösung, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über MgSO₄ und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird wegen der Zersetzlichkeit möglichst schnell methyliert.

4-Allyl-benzo[1.2-d:4.5-d']bis[1.3]dioxol (5c) und Dimeres 6. — Man rührt 19.4 g rohes **2c**, 19.4 g Chlorbrommethan, 27.6 g K₂CO₃ und 250 ccm Aceton 56 Stdn. bei etwa 150° (Bad) unter Rückfluß. Nach Eindampfen bei 100° äthert man mehrmals aus und wäscht mit 1 n NaOH und mit Wasser neutral. Den Rückstand kristallisiert man aus 50 ccm Aceton bei –5° um.

6: Man saugt ab und wäscht mit wenig Aceton. Farblose Substanz vom Schmp. 152°; Ausbeute 2.9 g (21%).

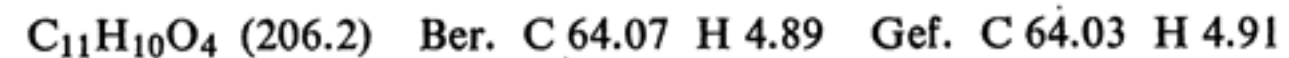


Mol.-Gew. 420 (osmometr. in DMF)

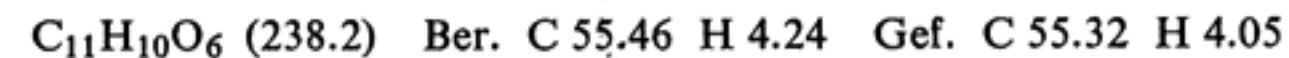
⁷⁾ Diese Verbindung wurde bisher mit ungenügender Ausbeute erhalten; eine verbesserte Vorschrift ist in Vorbereitung.

⁸⁾ R. T. Arnold und N. Bortnick, J. Amer. chem. Soc. 67, 1797 (1945).

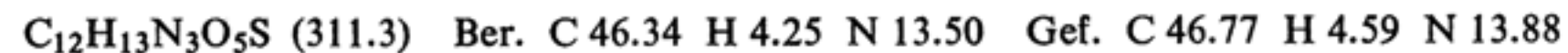
5c: Man dampft das Filtrat von **6** ein und destilliert den öligen Rückstand i. Vak. Farbloses Öl vom Sdp.₂ 108—112°, das aus n-Hexan in farblosen Nadeln vom Schmp. 53.5° kristallisiert; Ausbeute 3 g (44%).



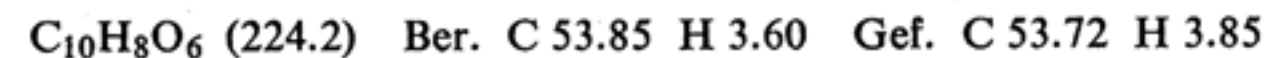
8-Formyl-5-methoxy-1,3-dioxolo[4.5-g][1.4]benzodioxan (4d). — Analog **3b** aus 15.3 g POCl_3 , 13.5 g *N-Methyl-formanilid*, gelöst in 200 ccm *o*-Dichlorbenzol, und 16 g **4b** in 40 ccm *o*-Dichlorbenzol bei 0°—50°, jedoch wäscht man nur mit Wasser neutral und trocknet über MgSO_4 . Gelbe Kristalle vom Schmp. 160° (aus Äthanol); Ausbeute 12.5 g (68%). — $\nu(\text{CO}) = 1661 \text{ cm}^{-1}$.



Thiosemicarbazon: Aus Eisessig unter Zusatz von A-Kohle farblose Kristalle vom Zers.-P. 233°.



1-Formyl-4-methoxy-benzo[1.2-d:4.5-d']bis[1.3]dioxol (5d). — Analog **3b** aus 8 g POCl_3 und 16 g *N,N*-Dimethyl-formamid mit 8 g **5b** bei 0—100°. Aufarbeitung wie bei **4d** beschrieben. Farblose Kristalle vom Schmp. 164° (aus Eisessig); Ausbeute 4.4 g (48%).



Thiosemicarbazon: Farblose Kristalle vom Zers.-P. 242° (aus Eisessig).

