

2,3,6-Unsymmetrisch substituierte 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine: Stellung des Phenylrestes bei der Synthese nach Vorländer¹⁾

Tsann-Long Su, Jutta Schulz und Rudolf Hänsel*

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Str. 2–4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 10. Februar 1977

Bei der Umsetzung von 1-substituiertem 3,4-Dihydroxybenzol mit 1-Aryl-1,2-dibrompropan wurden als einzig kristallisierbare Reaktionsprodukte 2,3-*trans*-2,3,6-trisubstituierte 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-Derivate mit dem Phenylsubstituenten in 2-Stellung erhalten (**1b**, **2b**). Die Konstitutionsaufklärung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Vergleich mit auf eindeutigen Wege²⁾ erhaltenen Vergleichssubstanzen.

Condensation of 1-Aryl-1,2-dibromopropane with 4-Substituted Catechols: 2-Position of the Phenyl Substituent in the 2,3,6-Unsymmetrically Substituted 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine Molecule¹⁾

The reaction of 4-methyl- and 4-formylcatechol with 1-aryl-1,2-dibromopropane leads to 2,3-*trans*-2,3,6-trisubstituted 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine derivatives with the phenyl substituent in position 2 (**1b**, **2b**). The structure of the reaction products is elucidated by comparing the products with those obtained by an unambiguous synthesis²⁾.

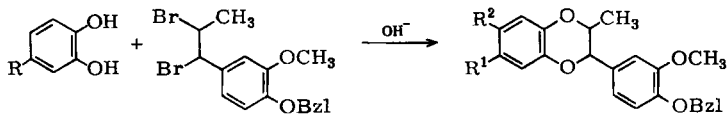
Naturstoffe vom Typus der Flavonolignane³⁾ und der Lignane vom Eusiderintyp⁴⁾ stellen 2,3,6-unsymmetrisch substituierte 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine dar mit einem Phenylrest in 2- oder 3-Stellung, was zu entscheiden sich als außerordentlich schwierig erwies. In Übereinstimmung mit einem radikalischen Biosynthesemechanismus⁴⁾ konnte für den Fall des Silybins bewiesen werden, daß die Benzyletherbindung *meta*-ständig zur Anheftungsstelle der Brenzcatechineinheit ausgebildet ist (Strukturtyp analog **1a** und **2a**)²⁾.

Um die natürlichen 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine, die sich durch pharmakologische Wirkungen auszeichnen, synthetisch herzustellen, bietet sich als einfachstes Verfahren die Kondensation von 1-Phenyl-1,2-dibrompropan-Derivaten mit 1-substituiertem 3,4-Dihydroxybenzol nach Lit.¹⁾ an (Reaktionsweg 1). Ein möglicher Nachteil dieser Reaktion besteht darin, daß sie zu Gemischen der stellungsisomeren Verbindungen vom Typ **a** und **b** wie auch der jeweiligen 2,3-*cis*- und -*trans*-Derivate führen kann. Zur Klärung dieser Frage haben wir 4-Methylbrenzcatechin (**3**) und Protocatechualdehyd (**9**) jeweils mit **20** umgesetzt (Reaktionsweg 1). Die schlecht kristallisierenden, dunkelbraun verfärbten

¹⁾ D. Vorländer, Liebigs Ann. Chem. **280**, 205 (1894); E. Merck AG, Brit. Pat. 1 102 880 (14. Feb. 1968) [Chem. Abstr. **69**, 36 147s (1968)].

²⁾ R. Hänsel, J. Schulz und A. Pelter, Chem. Commun. **1969**, 4417; Chem. Ber. **108**, 1482 (1975).
³⁾ A. Pelter und R. Hänsel, Tetrahedron Lett. **1968**, 2911; Chem. Ber. **108**, 790 (1975).

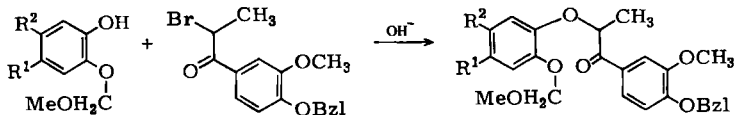
⁴⁾ J. J. Hobbs und F. E. King, J. Chem. Soc. **1960**, 4732; L. Merlini und A. Zanarotti, Tetrahedron Lett. **1975**, 3621.



Reaktionsweg 1 nach Lit. 1)

1, 2, Typ **a**: $R^1 = \text{CH}_3$ od. CHO ; $R^2 = \text{H}$
 Typ **b**: $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{CH}_3$ od. CHO

Bzl = Benzyl



Reaktionsweg 2 nach Lit. 2)

Reaktionsansätze wurden säulenchromatographisch aufgearbeitet. In beiden Fällen erhielten wir jeweils nur *ein* kristallines Kondensationsprodukt mit konstantem Schmelzpunkt mit Ausbeuten um 25%: **3** + **20** → **1b** bzw. **9** + **20** → **2b**. Die analytischen Daten von **1b** und **2b** sprechen eindeutig für das Vorliegen des erwarteten 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxins. Den $^1\text{H-NMR}$ -Daten kann außerdem noch entnommen werden, daß es sich in beiden Fällen um die reinen *trans*-Isomeren handelt (**1b**: $J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$; **2b**: $J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$). Hingegen ergeben sich keine Hinweise zur Stellungsisomerie (**1a** oder **b** bzw. **2a** oder **b**). Andere analytische Methoden zur eindeutigen Unterscheidung der 2,3-stellungsisomeren Verbindungen stehen nicht zur Verfügung. Die Beweisführung erfolgte daher durch Synthese der Substanzen **1a**, **2a** und **2b** nach der von uns früher beschriebenen Methode²⁾ (Reaktionsweg 2). Das so dargestellte **2b** erwies sich als identisch mit dem nach Reaktionsweg 1 erhaltenen Produkt. Ferner wurde das nach Reaktionsweg 1 entstandene Produkt **1b** mittels $\text{Pb}(\text{Ac})_4$ und MnO_2 nach Lit.⁵⁾ in eine Substanz übergeführt, die in jeder Hin-

Tab. 1. Vergleich einiger Eigenschaften der 2,3-stellungsisomeren 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine **1a** und **b** sowie **2a** und **b**

R	Schmp. (°C)	$^1\text{H-NMR}$ (τ) (CDCl_3 , 60 MHz)		DC			
		2-H	3-H	$R_F \times 100$ I	II		
	1a	CH_3	106–107	5.92	5.42	67	45
	2a	CHO	100–101	5.80	5.38	64	22
	1b	CH_3	131–132	5.47	5.92	68	45
	2b	CHO	145–146	5.32	5.84	64	22

Ar = 4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl.

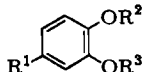
I = Kieselgel, Chloroform/Aceton (9:1).

II = Aluminiumoxid, Toluol/Chloroform (9:1).

⁵⁾ J. Cason, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **3**, 3 (1955); J. M. Goldmann, *J. Org. Chem.* **34**, 1979 (1969).

sicht dieselben Eigenschaften aufwies, wie das nach Reaktionsweg 2 hergestellte Produkt **2b**. Die Isomerenpaare (**1a** und **b** bzw. **2a** und **b**) zeigen weder spektrographisch (UV-, Massen- und NMR-Spektrum) noch chromatographisch (DC: R_F s. Tab. 1) signifikante Unterschiede. Deutlich unterschiedlich sind hingegen die Schmelzpunkte und die IR-Spektren im Fingerprint-Bereich ⁶⁾.

Tab. 2. Übersicht über die im experimentellen Teil beschriebenen oder beurteilten Ausgangs- und Zwischenprodukte zur Herstellung von **1a**, **b** und **2a**, **b** nach Reaktionsweg 1 und 2; Ar = 4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl



	R ¹	R ²	R ³
3	CH ₃	H	H
4 ⁸⁾	CH ₃	COC ₆ H ₅	H
5	CH ₃	COC ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃
6 ⁹⁾	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₃
7	CH ₃	-CH(CH ₃)COAr	CH ₂ OCH ₃
8	CH ₃	-CH(CH ₃)CH(OH)Ar	CH ₂ OCH ₃
9	CHO	H	H
10 ¹⁰⁾	CHO	H	CH ₂ OCH ₃
11	CHO	-CH(CH ₃)COAr	CH ₂ OCH ₃
12	CHO	-CH(CH ₃)CH(OH)Ar	CH ₂ OCH ₃
13 ¹⁰⁾	CHO	CH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃
14	CHO	H	COCH ₃
15	CHO	CH ₂ OCH ₃	COCH ₃
16	CHO	CH ₂ OCH ₃	H
17	CHO	CH ₂ OCH ₃	-CH(CH ₃)COAr
18	CHO	CH ₂ OCH ₃	-CH(CH ₃)CH(OH)Ar
19 ¹¹⁾	CH ₃ -CHBr-CO-	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
20 ¹²⁾	CH ₃ -CHBr-CHBr-	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃

Die Reaktionsprodukte **1b** und **2b** sind dadurch charakterisiert, daß der Phenylrest in 2-Stellung, der Alkylrest in 3-Stellung vorliegt. Diese regioselektive Reaktion des Dibromids **20** ist insofern überraschend, als sowohl mit Protocatechualdehyd (**9**) (-M-Effekt) als auch mit Homobrenzcatechin **3** (+M-Effekt) in 2,3-Position analog substituierte Isomere erhalten werden, somit ist der Reaktionsweg 1 zur Darstellung der Naturstoffe nicht geeignet. Ob die gewünschten Isomeren in geringen Mengen im Reaktionsgemisch enthalten sind, läßt sich nicht gänzlich ausschließen. Wie im exp. Teil beschrieben, erhält

⁶⁾ Abbildungen der IR-Spektren finden sich in T.-L. Su, Dissertation, Freie Univ. Berlin 1977.

⁷⁾ M. D. Gibbs, J. Biol. Chem. **72**, 649 (1927); J. Phys. Chem. **31**, 1053 (1927).

⁸⁾ St. L. Cosgrove und W. A. Waters, J. Chem. Soc. **1949**, 3189.

⁹⁾ H. Mishima, M. Kurabayashi und K. Hirai, Sankyo Kenkyusho Nempo **23**, 70 (1971) [Chem. Abstr. **77**, 5413m (1972)].

¹⁰⁾ R. Hänzel, T.-L. Su und J. Schulz, Chem. Ber. **110**, 3664 (1977).

¹¹⁾ E. Adler, S. Delin und G. E. Miksche, Acta Chem. Scand. **20**, 1035 (1966).

¹²⁾ F. J. Pond und F. T. Beers, J. Am. Chem. Soc. **19**, 825 (1897).

man nach säulenchromatographischer Reinigung eine Fraktion, die beide Isomere (siehe Tab. 1: R_F -Werte) in Ausbeuten von etwa 30% enthalten könnte. Da diese Rohfraktion zu mindestens 80% einheitliches Kristallinat (**1b** bzw. **2b**) liefert, können in den Mutterlaugen nur geringe Anteile der isomeren Verbindungen **1a** bzw. **2a** enthalten sein.

Wir danken der Firma *Dr. Madaus & Co.*, Köln, für die Gewährung eines Doktorandenstipendiums für Herrn T.-L. Su.

Experimenteller Teil

Massenspektren: CH7 Varian MAT, Bremen (70 eV, Heiztemperatur unterschiedlich). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian S-60, TMS als innerer Standard. – IR-Spektren: Unicam SP 200 G. – UV-Spektren: Zeiss PMQ II. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Hersteller Fa. Reichert). – Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60F 254 „Merck“, Standardbedingungen (siehe hierzu *E. Stahl*, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 58, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg 1967); Nachweis durch Fluoreszenzlöschung bzw. Gibbs' Reaktion (Besprühen der DC-Platten mit 2,6-Dichlorchinonchlorimin und anschließendes Bedampfen mit Ammoniak, siehe auch Lit.⁷⁾). – Säulenchromatographie: Substanz/Kieselgel (Merck) = 1:40, Fließmittel: a: Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), b: Chloroform/Aceton (9:1), Aufarbeitung nach DC-Prüfung der 20-ml-Fractionen.

1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen*: 1.2 mmol Phenol werden in 50 ml Acetonitril mit 0.1 mmol Dibenzo-18-crown-6¹³⁾ und 2.5 mmol wasserfreiem Kaliumcarbonat 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann tropft man 1.0 mmol Halogenverbindung (bzw. 1.3 mmol im Falle des Chlordimethylethers) in 20 ml Acetonitril zu und rührt weitere 6 h bei Raumtemp. (bei der Herstellung von **1b** und **2b** bei Siedetemp.). Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat erschöpfend ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit wäbr. kaltgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.

Tab. 3. Ausgangsverbindungen, R_F -Werte und Ausbeuten der unter 1. dargestellten Produkte

Endprodukt	Phenol	Ausgangsverb. Halogenverb.	DC ^{a)} $R_F \times 100$	Ausb. (%)
1b	3	20 ¹²⁾	51	25
2b	9	20 ¹²⁾	38	26
5	4 ⁸⁾	$\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$	51	52
7	6 ⁹⁾	19 ¹¹⁾	35	56
11	10 ¹⁰⁾	19 ¹¹⁾	18	52
15	14	$\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$	27	58
17	16	19 ¹¹⁾	18	45

^{a)} Kieselgelfertigplatten, Fließmittel Cyclohexan/Ethylacetat (3:1).

a) *2t-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-3r,6-dimethyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin (1b)*: Der Eindampfrückstand (ca. 4.0 g) wurde an Kieselgel (80 g, Säulendurchmesser: 2.5 cm) mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1) chromatographiert. Nach DC-Prüfung wurden alle **1b** (R_F siehe Tab. 3) enthaltenden Fraktionen gesammelt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (1.1 g, ca.

¹³⁾ G. H. H. Rall, M. E. Oberholzer, D. Ferreira und D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1033.

30%) kristallisierte aus Methanol zu 0.94 g (25%) farblosen Nadeln vom konstanten Schmp. 131–132°C.

MS: m/e (%) = 376 (M^+ , 14), 285 (29), 254 (7), 163 (42), 135 (10), 107 (15), 91 (100), 77 (10), 66 (12), 65 (24). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 2.43–3.47 (m, 11 arom. H), 4.87 (2 H, s, CH_2), 5.47 (1 H, d, J = 8 Hz, 2-H), 5.92 (1 H, m, J_1 = 8, J_2 = 6 Hz, 3-H), 6.11 (3 H, s, OCH_3), 7.73 (3 H, s, ArCH_3), 8.85 (3 H, d, CH_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (376.2) Ber. C 76.32 H 6.37 Gef. C 76.57 H 6.43

b) 21-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-3r-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (**2b**): Wie unter a) beschrieben wurde der Eindampfrückstand (ca. 4.0 g) an Kieselgel chromatographiert, nach DC-Prüfung alle **2b** (R_F siehe Tab.3) enthaltenden Fraktionen gesammelt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Rohfraktion (1.2 g, ca. 30%) kristallisierte aus Methanol zu 0.98 g farblosen Nadeln vom konstanten Schmp. 145–146°C. MS und NMR übereinstimmend mit dem des weiter unten beschriebenen Präparats.

c) 4-Benzoyloxy-3-(methoxymethoxy)toluol (**5**): Nach Säulenchromatographie (Fließmittel a, R_F s. Tab. 3) farbloses Öl. — MS: m/e (%) = 272 (M^+ , 3), 166 (4), 136 (17), 106 (37), 105 (100), 77 (71), 61 (23), 51 (44). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 1.69–3.47 (m, 8 arom. H), 4.89 (2H, s, CH_2), 6.59 (3 H, s, OCH_3), 7.63 (3 H, s, CH_3).

d) 1-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-[2-(methoxymethoxy)-4-methylphenoxy]-1-propanon (**7**): Farblose Nadeln vom Schmp. 75–77°C (aus Ether). — MS: m/e (%) = 437 (M^+ + 1, 3), 436 (M^+ , 10), 240 (16), 177 (30), 165 (4), 149 (5), 135 (7), 91 (100), 79 (5). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 2.12–3.27 (m, 11 arom. H), 4.39 (1H, q, J = 7 Hz, CH), 4.74 (2H, s, CH_2), 4.83 (2H, s, CH_2), 6.05 (3H, s, ArOCH_3), 6.50 (3H, s, OCH_3), 8.20 (3H, s, ArCH_3), 8.26 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (436.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.00 H 6.48

e) 1-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-formyl-2-(methoxymethoxy)phenoxy]-1-propanon (**11**): Farblose Prismen vom Schmp. 50–51°C (aus Ether). — MS: m/e (%) = 451 (M^+ + 1, 1), 450 (M^+ , 4), 242 (5), 241 (20), 195 (3), 163 (3), 151 (4), 149 (3), 92 (10), 91 (100), 79 (3), 77 (3), 65 (10). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 0.18 (1 H, s, CHO), 2.18–3.20 (m, 11 arom. H), 4.44 (1 H, q, J = 7 Hz, CH), 4.79 (4 H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 6.10 (3 H, s, OCH_3), 6.53 (3 H, s, OCH_3), 8.22 (3 H, d, J = 7 Hz, CH_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (450.2) Ber. C 69.32 H 5.82 Gef. C 69.58 H 5.78

f) 3-Acetoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**15**): Nach Säulenchromatographie (Fließmittel a, R_F s. Tab. 3) farbloses Öl. — MS: m/e (%) = 224 (M^+ , 17), 182 (100), 151 (27), 150 (30), 149 (27), 91 (58). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 0.13 (1 H, s, CHO), 2.26 (1 H, q, J_1 = 2, J_2 = 8 Hz, 6-H), 2.41 (1 H, d, J = 2 Hz, 2-H), 2.68 (1 H, d, J = 8 Hz, 5-H), 4.77 (1 H, s, CH_2), 6.55 (3 H, s, OCH_3), 7.70 (3 H, s, OCOCH_3).

g) 1-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-[5-formyl-2-(methoxymethoxy)phenoxy]-1-propanon (**17**): Farblose Prismen vom Schmp. 75–76°C (aus Ether). — MS: m/e (%) = 451 (M^+ + 1, 1), 450 (M^+ , 3), 280 (2), 242 (3), 241 (15), 195 (2), 151 (2), 149 (1), 92 (3), 91 (100), 79 (1), 77 (1), 65 (2). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 0.20 (1 H, s, CHO), 2.18–3.15 (m, 11 arom. H), 4.42 (1 H, q, J = 7 Hz, CH), 4.72 (2 H, s, CH_2), 4.74 (2 H, s, CH_2), 6.09 (3 H, s, OCH_3), 6.53 (3 H, s, OCH_3), 8.27 (3 H, d, J = 7 Hz, CH_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (450.2) Ber. C 69.32 H 5.82 Gef. C 68.92 H 5.90

2. Hydrolyse von **5** zu **6** bzw. von **15** zu **16** sowie Entbenzylierung von **13** zu **14**

a) 2-(Methoxymethoxy)-4-methylphenol (**6**): 20 g **5** werden mit 10 g Natriumhydroxid in 200 ml Methanol 3 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird weitgehend i. Vak. eingeeengt, mit 300 ml Eiswasser versetzt, unter Eiskühlung mit 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat ausgeschütt-

telt. Der Eindampfrückstand der über Natriumsulfat getrockneten organischen Phase wird über eine Kieselsäule (Fließmittel b) chromatographiert; DC: $R_F = 0.49$ (Chloroform/Aceton [9:1]), Gibbs' Test positiv. Man erhält 11.5 g (93%) farbloses Öl (Lit.⁹⁾ farbloses Öl, Sdp. 120–128°C/2 Torr).

MS: m/e (%) = 168 (M^+ , 86), 137 (18), 136 (100), 135 (32), 123 (32), 105 (23), 77 (45). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 3.00$ – 3.45 (m, 3 arom. H), 4.17 (1 H, s, OH), 6.50 (3 H, s, OCH_3), 7.75 (3 H, s, CH_3). – UV (Methanol): λ_{max} nm ($\lg \epsilon$) = 220 (3.8), 241 (3.7), 292 (3.4); (Methanol + NaOCH_3) 213 (3.8), 241 (3.7), 292 (3.4).

b) 3-Hydroxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (16): Wie unter 2a) beschrieben, wurden aus 9.0 g 15 nach Säulenchromatographie (Fließmittel Cyclohexan/Ethylacetat [8:2]; DC: $R_F = 0.17$, Cyclohexan/Ethylacetat [3:1], Gibbs' Test negativ) 6.7 g farbloses Öl erhalten. Nach Kristallisation aus Petrolether bei -20°C 6.35 g (90%) farblose Prismen vom Schmp. 41–42°C.

MS: m/e (%) = 182 (M^+ , 14), 151 (2), 137 (1), 95 (1), 81 (2), 45 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.17$ (1 H, s, CHO), 2.55 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 2-H), 2.60 (1 H, q, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$ Hz, 6-H), 2.82 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 5-H), 3.78 (1 H, br. OH), 4.70 (1 H, s, CH_2), 6.50 (3 H, s, OCH_3). – UV (Methanol): λ_{max} nm ($\lg \epsilon$) = 228 (4.1), 271 (4.0), 311 (3.8); (Methanol + NaOCH_3) 248 (4.2), 283 (3.9), 355 (3.7).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182.1) Ber. C 59.34 H 5.53 Gef. C 59.56 H 5.50

c) 3-Acetoxy-4-hydroxybenzaldehyd (14): 27.0 g 13¹⁰⁾ werden mit 1 g vorhydriertem 10proz. Pd/Kohle-Katalysator und 20 g Calciumcarbonat in 300 ml Ethanol bei Normaldruck und Raumtemp. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 2.3 Liter) wird filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol. Ausb. 16.2 g (90%) farblose Prismen vom Schmp. 112–113°C.

MS: m/e (%) = 180 (M^+ , 26), 138 (100), 137 (91), 117 (60). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.03$ (1 H, s, CHO), 2.32 (1 H, q, $J_1 = 2$, $J_2 = 9$ Hz, 6-H), 2.33 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 2-H), 2.67 (1 H, s, OH), 2.92 (1 H, d, $J = 9$ Hz, 5-H), 7.67 (3 H, s, OCOCH_3). – UV (Methanol): λ_{max} nm ($\lg \epsilon$) = 232 (4.1), 278 (4.0), 313 (3.9); (Methanol + NaOCH_3): 250 (3.9), 347 (4.2).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ (180.1) Ber. C 60.00 H 4.48 Gef. C 59.89 H 4.47

3. Allgemeine Arbeitsweise zur Cyclisierung zum 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin (ohne Isolierung der Zwischenstufen)

a) 3t-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-2r,6-dimethyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin (1a): 4.3 g 7 in 50 ml Methanol werden mit 250 mg Natriumborhydrid 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird unter Eiskühlung mit 10proz. Salzsäure hydrolysiert, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 3.0 g Öl, das in 10 ml Eisessig/konz. Schwefelsäure (98:2) 5 min unter Rückfluß gekocht wird. Es wird in 100 ml Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit 5proz. wäbr. Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol. Ausb. 1.5 g (41%) farblose Nadeln vom Schmp. 106–107°C.

MS: m/e (%) = 376 (M^+ , 17), 285 (35), 254 (9), 168 (8), 163 (50), 107 (13), 105 (6), 103 (8), 92 (11), 91 (100), 79 (7), 77 (9), 66 (10), 65 (20). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.45$ – 3.32 (m, 11 arom. H), 4.83 (2 H, s, CH_2), 5.42 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H), 5.92 (1 H, m, $J_1 = 6$, $J_2 = 8$ Hz, 2-H), 6.10 (3 H, s, OCH_3), 7.75 (3 H, s, ArCH_3), 8.83 (3 H, d, $J = 6$ Hz, CH_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (376.2) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.39 H 6.55

b) 3t-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-2r-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (2a): 4.5 g 11 werden in 10 ml Methanol und 10 ml Orthoameisensäure-trimethylester unter Zusatz von 0.1 g Ammoniumchlorid (Feuchtigkeitsausschluß) 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit wenig Pyridin neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der

Rückstand (4.8 g) wird wie unter 3a) beschrieben mit 250 mg Natriumborhydrid hydriert und anschließend mit Säure cyclisiert. Ausb. 1.6 g (42%) farblose Nadeln vom Schmp. 100–101 °C.

MS: m/e (Intensität >10%) = 390 (M^+), 299, 163, 91 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 0.17 (1 H, s, CHO), 2.47–3.10 (m, 11 arom. H), 4.82 (2 H, s, CH_2), 5.38 (1 H, d, J = 8 Hz, 3-H), 5.80 (1 H, m, J_1 = 6, J_2 = 8 Hz, 2-H), 6.12 (3 H, s, OCH_3), 8.78 (3 H, d, J = 6 Hz, CH_3). – UV (Methanol): λ_{max} nm ($\lg \epsilon$) = 234(4.5), 279(4.2), 309 (3.9).

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (390.2) Ber. C 73.83 H 5.68 2a Gef. C 73.07 H 5.92 2b Gef. C 73.74 H 5.61

c) 2t-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-3r-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (2b): Wie unter 3 b) beschrieben werden 4.5 g 17 umgesetzt. Ausb. 1.8 g (45%) farblose Nadeln vom Schmp. 145–146 °C (aus Methanol). – MS: m/e (Intensität >10%) = 390 (M^+), 299, 163, 91 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 0.12 (1 H, s, CHO), 2.41–3.10 (m, 11 arom. H), 4.82 (2 H, s, CH_2), 5.32 (1 H, d, J = 8 Hz, 2-H), 5.84 (1 H, m, J_1 = 8, J_2 = 6 Hz, 3-H), 6.09 (3 H, s, OCH_3), 8.77 (3 H, d, J = 6 Hz, CH_3). – UV (Methanol): λ_{max} nm ($\lg \epsilon$) = 234 (4.6), 279 (4.2), 309 (3.9).

4. Oxidation von 1a zu 2a und 1b zu 2b (ohne Isolierung der Zwischenstufen)

a) 2a: 500 mg 1a werden in 5 ml Eisessig mit 600 mg Bleitetraacetat 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit 20 ml Wasser verdünnt, mit Ethylacetat ausgeschüttelt, mit wäbr. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 5proz. NaOH/Methanol 3 h unter Rückfluß gekocht, das Methanol i. Vak. weitgehend vertrieben, das Gemisch mit 20 ml 5proz. Salzsäure versetzt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 10 ml Dioxan gelöst und 6 h mit 2 g Mangandioxid bei 60 °C gerührt. Es wird heiß filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. vertrieben und aus Methanol kristallisiert. Ausb. 260 mg (50%) farblose Nadeln vom Schmp. 100–101 °C (Schmp.- und Spektren-Vergleich).

b) 2b: Aus 500 mg 1b werden nach Oxidation (wie unter 4 a) beschrieben) 270 mg (54%) farblose Nadeln vom Schmp. 145–146 °C erhalten (Schmp.- und Spektren-Vergleich).

[55/77]