

# Darstellung von Derivaten des 1,2-Äthylendioxybenzols, 2. Mitt. :\*

Von

**F. Dallacker und J. Bloemen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 15. März 1961)

Es wird die Chlormethylierung von Äthylendioxybenzol und die Umwandlung der Bis-chlormethyl-derivate in das entsprechende Diol, den Dialdehyd und die Dicarbonsäure beschrieben.

Brenzcatechin läßt sich nach verschiedenen Methoden in das Äthylendioxybenzol überführen. Die ersten Kondensationsversuche unternahm *D. Vorländer*<sup>1</sup>, der Brenzcatechin, 1,2-Dibromäthan und Natrium-methylat auf 100° erhitzte. *M. C. Moureu*<sup>2</sup> gelang es, durch Arbeiten in Wasserstoffatmosphäre die Ausbeute zu verbessern, doch lieferte die Modifizierung der Reaktionsbedingungen nach *B. N. Ghosh*<sup>3</sup>, der ein Gemisch von Brenzcatechin, Äthylenbromid, Kupfer, Glycerin und Kaliumcarbonat auf 200° erhitzte, die besten Ergebnisse. Weitere Verfahren beschrieben *S. Sabetay* und *G. Sandulesco*<sup>4</sup> sowie *B. Becker* und *E. Barthell*<sup>5</sup>.

## A. Reaktionen des 1,2-Bis-chlormethyl-4,5-äthylendioxybenzols

Das Äthylendioxybenzol, dessen wichtigste mesomere Formen II und III zu sein scheinen, wird von elektrophilen Reagenzien zuerst an den dem Äthersauerstoff gegenüberliegenden Kohlenstoff-Wasserstoff-

\* 1. Mitt.: *M. Lipp*, *F. Dallacker* und *R. Schaffranek*, Chem. Ber. **91**, 2247 (1958).

<sup>1</sup> *D. Vorländer*, Ann. Chem. **280**, 205 (1894).

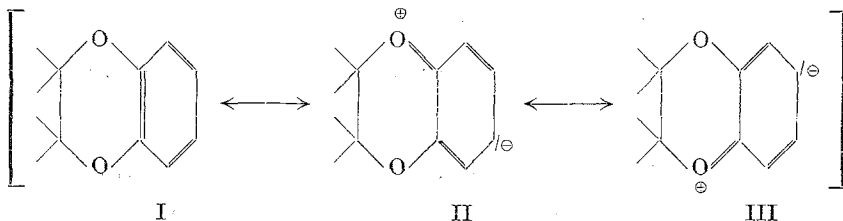
<sup>2</sup> *M. C. Moureu*, Bull. soc. chim. France [3] **19**, 507 (1894); C. r. acad. sci. Paris **126**, 1428 (1898).

<sup>3</sup> *B. N. Ghosh*, J. Chem. Soc. [London] **107**, 1588 (1915).

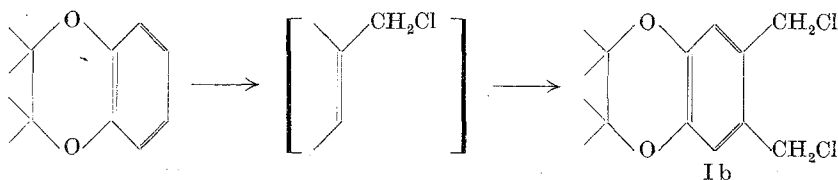
<sup>4</sup> *S. Sabetay* und *G. Sandulesco*, Bull. soc. chim. France **1948**, 905.

<sup>5</sup> *E. Becker* und *E. Barthell*, Mh. Chem. **77**, 80 (1947); s. auch *P. M. Heertjes* und Mitarbb., Rec. Trav. chim. Pays-Bas **60**, 569 (1941); **62**, 620 (1943). **69**, 262 (1950); J. Chem. Soc. [London] **1954**, 18, 1868; **1955**, 1313.

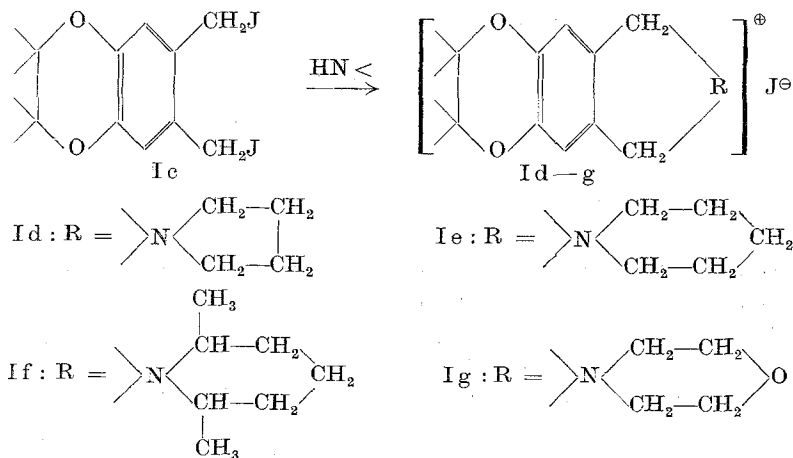
Bindungen angegriffen, so auch durch Haloalkylierungsreaktionen. Die Einwirkung von Formaldehyd/Salzsäure kann je nach Konzentration des Chlormethylierungsmittels und der Reaktionstemperatur zu mono-, di-



und polysubstituierten Produkten führen. Da wir zunächst nur die Bischlormethyl-Verbindungen zu Umsetzungen heranziehen wollten, führten wir die Chlormethylierung bei 50° durch. Schon bei dieser Temperatur bildet sich als Nebenprodukt auch das Trichlormethyl-derivat, das durch Destillation abgetrennt werden kann. Fastreines Bis-chlormethyl-äthylendioxybenzol bildet sich bei 35°, allerdings in schlechterer Ausbeute.



Das Chlor läßt sich durch NaJ in Aceton gegen Jod austauschen<sup>6</sup> und das entstehende Bisjodmethyl-derivat Ic leicht mit sekundären Aminen in Spiroammoniumjodide<sup>7</sup> überführen:

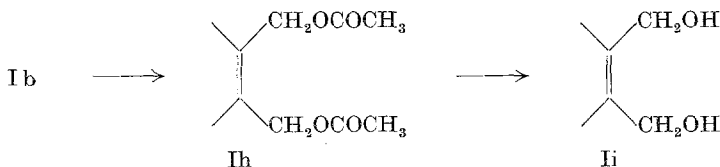


<sup>6</sup> H. Finkelstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1532 (1910).

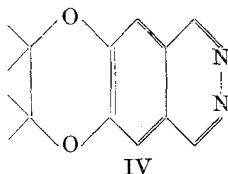
<sup>7</sup> M. Scholtz, ebenda 31, 424 (1898).

## B. 4,5-Äthylendioxy-phthalaldehyd

Behandelt man Ib mit Kaliumacetat in Eisessig, so erhält man das Bis-acetoxymethyl-äthylendioxybenzol (Ih), das durch alkohol. KOH in das entsprechende Diol Ii überführbar ist.

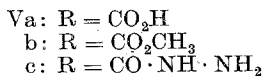
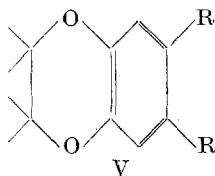


Durch Oxydation von Ii mit Selenioxyd nach der von *F. Weygand*<sup>8</sup> entwickelten und von uns<sup>9</sup> modifizierten Methode läßt sich der Äthylendioxy-phthalaldehyd, der durch Kondensation mit Hydrazin als Phthalazin IV nachgewiesen wurde, in guter Ausbeute synthetisieren:



## C. Abkömmlinge der 4,5-Äthylendioxyphthalsäure

Durch Einwirkung von Kaliumpermanganat in wäßriger Lösung auf Ii bildet sich die 4,5-Äthylendioxy-phthalsäure (Va)<sup>10</sup>, die durch äther. Diazomethanlösung verestert und durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in das Dihydrizid Vc übergeführt werden kann:



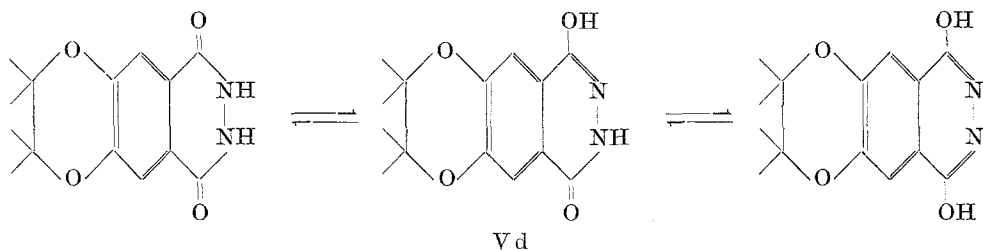
Das Dihydrizid Vc spaltet sehr leicht 1 Mol Hydrazin unter Bildung des 1,4-Dioxo-tetrahydrophthalazins Vd ab. Während der ber. Stickstoffgehalt von Vc bei 22,2% liegt, besitzt die mit Äthanol gewaschene und getrocknete Substanz 21,75%, die 1mal aus Äthanol oder Eisessig umkristallisierte Verbindung 18,0 bzw. 13,0% Stickstoff.

<sup>8</sup> *F. Weygand, K. G. Kinkel und U. Tietjen*, ebenda **83**, 395 (1950).

<sup>9</sup> *F. Dallacker, K. W. Glombitza und M. Lipp*, Ann. Chem., im Druck

<sup>10</sup> *M. Lipp, F. Dallacker und R. Schaffranek*, Chem. Ber. **91**, 2247 (1958).

Nicht nur das Anhydrid der Äthylendioxy-phthalsäure, sondern auch die Säure Va selbst ergibt durch Erhitzen mit 100proz. Hydrazinhydrat das 1,4-Dioxo-tetrahydrophthalazin Vd:



Schließlich führt das Erhitzen von Vd mit  $\text{POCl}_3$  zum 1-Chlor-4-hydroxy-äthylendioxy-phthalazin, das mit Hydrazin das als Acetylverbindung leicht zu reinigende 1-Hydrazino-4-hydroxy-6,7-äthylendioxy-phthalazin ergibt.

Angaben über physiologische Wirkungen vorgenannter Verbindungen werden in einer späteren Veröffentlichung bekanntgegeben.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*1,2-Äthylendioxybenzol*: Ein Gemisch von 110 g Brenzcatechin, 300 g Äthylenbromid, 140 g pulv.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3 g Cu-Pulver und etwas Glycerin wird in einem 1-l-Dreihalskolben, versehen mit einem starken (!) Rührer und Rückflußkühler, auf dem Ölbad bei 190–200° ca, 10 Stdn. erhitzt. Dann macht man das Gemisch mit konz. NaOH alkalisch und unterwirft es der Wasserdampfdestillation. Der ölige Anteil des Destillates wird im Scheidetrichter abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, das Öl und die Extrakte vereinigt, mit Wasser, verd. NaOH und nochmals mit Wasser gewaschen. Man trocknet über  $\text{CaCl}_2$ , destilliert das  $\text{CHCl}_3$  und das Äthylenbromid ab und reinigt das zurückbleibende Öl durch Destillation im Vak. 81,5 g = 60% d. Th. eines farblosen Öles vom Sdp. 216°, Sdp.<sub>17</sub> 90–100°, Sdp.<sub>10</sub> 93–94° werden erhalten.

*1,2-Bis-chlormethyl-4,5-äthylendioxybenzol (Ib)*: In einem mit einem Rührer versehenen Dreihalskolben, der sich in einem Wasserbad befindet, mischt man 136 g Äthylendioxybenzol und 180 g Paraformaldehyd mit 1000 ccm Eisessig. Unter Einleiten von HCl-Gas erwärmt man das Wasserbad im Verlauf von 45 Min. auf 50°, behält diese Temp. 3 Stdn. bei, läßt das Gemisch über Nacht erkalten, filtriert die abgeschiedenen Kristalle ab und gießt das Filtrat in 2 bis 3 l Eiswasser. Das allmählich erstarrende Produkt kann mit dem Filtrerrückstand entweder durch Umkristallisieren aus Cyclohexan oder durch Destillation im Vak. gereinigt werden. Farblose Substanz vom Schmp. 134,5° und dem Sdp.<sub>2</sub> 166–170° wird in 60- bis 70proz. Ausb. erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ . Ber. C 51,50, H 4,32. Gef. C 51,59, H 4,23.

*1,2-Bis-jodmethyl-4,5-äthylendioxybenzol (Ic)*: Man versetzt eine Lösung von 58,2 g 1,2-Bis-chlormethyl-4,5-äthylendioxybenzol und 200 ccm Aceton mit 75 g pulv. NaJ, erhitzt unter starkem Rühren 3—4 Stdn. unter Rückfluß, filtriert das noch heiße Reaktionsgemisch ab und stellt das Filtrat zur Kristallisation in den Eiskasten. Nach dem Absaugen der gelben Kristalle wäscht man mit Aceton nach, versetzt das Filtrat mit Wasser, filtriert den sich bildenden Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus wenig Aceton oder aus Cyclohexan/Essigester (3:1) um. Ausb. 60% d. Theorie, gelbe Nadeln, die sich ab 123—124° zersetzen.

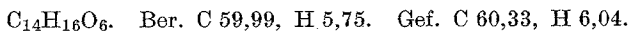


*4,5-Äthylendioxy-1,2-xylylenspiroammoniumjodide Id—g*: Zu einer Lösung von 0,025 Mol 1,2-Bis-jodmethyl-4,5-äthylendioxybenzol und 75 ccm  $\text{CHCl}_3$  gibt man 0,05 Mol eines Amins, vermischt mit 25 ccm  $\text{CHCl}_3$ , wobei man eine Farbaufhellung und schwache Erwärmung beobachtet. 60 Min. nach der Zugabe destilliert man das Lösungsmittel ab, behandelt den Rückstand mit konz. KOH, filtriert die nach mehrstündigem Stehen ausgefallenen Kristalle ab, wäscht mit wenig Wasser nach, kristallisiert mehrmals aus heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle um und erhält farblose Kristalle.

Tabelle 1

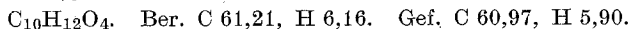
Formelbild	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	N Ber.	N Gef.
Id	219 Zers.	30	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{JNO}_2$	3,90	3,88
e	216 Zers.	37	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{JNO}_2$	3,75	4,21
f	221 Zers.	40	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{JNO}_2$	3,49	3,37
g	250 Zers.	25	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{JNO}_3$	3,75	4,06

*1,2-Bis-acetoxymethyl-4,5-äthylendioxybenzol (Ih)*: Unter starkem Rühren erhitzt man ein Gemisch von 116 g 1,2-Bis-chlormethyl-4,5-äthylendioxybenzol, 196 g wasserfreies K-Acetat und 300 ccm Eisessig 3 Stdn. im Ölbad am Rückflußkühler, destilliert ca. 150 ccm Eisessig ab, gießt den Kolbeninhalt in 1500 ccm Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , vertreibt den Äther und reinigt das zurückbleibende Öl durch Vakuumdestillation. Farblose wachsartige, aus Diisopropyläther umkristallisierbare Substanz vom Schmp. 71,5° und dem Sdp.<sub>3</sub> 185—195° wird in 60—65% Ausb. erhalten.



$$\nu_{\text{CO}} = 5,80 \mu; \nu_{\text{C-O-C}} = 8,12 \text{ und } 9,78 \mu.$$

*4,5-Äthylendioxy-phthalatalkohol (Ii)*: 140 g Diacetat Ih, 130 g KOH, 230 ccm Äthanol und 350 ccm Wasser werden 3 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt, der größte Teil des Alkohols abdestilliert und das Reaktionsgemisch mit 200 ccm Wasser verdünnt. Beim Stehen im Eiskasten (—10°) kristallisiert der größte Teil des Diols aus; man filtriert ab und erhält noch restliche Mengen durch Aussalzen des Filtrats. Durch Umkristallisieren aus Wasser gewinnt man farblose Nadeln vom Schmp. 110,5° in 89,6% Ausb.



$$\nu_{\text{OH}} = 3,11 \mu; \nu_{\text{C-O-C}} = 7,81, 9,35, 9,95 \text{ und } 10,05 \mu.$$

*4,5-Äthylendioxy-phthalaldehyd*: 98 g 4,5-Äthylendioxy-phthalalkohol (Ii) und 58 g frisch sublim.  $\text{SeO}_2$  werden in 700 ccm absol. Dioxan suspendiert und unter kräftigem Rühren langsam während 45 Min. im Ölbad zum Sieden erhitzt. Man destilliert etwa 475 ccm Dioxan ab, läßt erkalten, nutsch ab, engt das Filtrat auf ein Viertel ein, läßt wieder auskristallisieren und saugt erneut ab. Die 1. Fraktion ist praktisch rein, während die 2. aus wenig Dioxan umkristallisiert werden muß. Ausb. an Selenit 135 g = 95% d. Th., Schmp.  $181^\circ$  u. Zers.

Man setzt auf einen 3-l-Dreihalskolben, der tief in einem Ölbad steht, KPG-Rührer, Thermometer und eine Xylolwasserbestimmungsapparatur mit einem Rückflußkühler, aus dem oben ein Rohr mit Dreiweghahn (zum Belüften) über eine leere Waschflasche in ein 250 ccm-Becherglas mit 100 ccm rauch.  $\text{HNO}_3$  führt. Im Reaktionskolben erhitzt man 2400 ccm absol. Dekalin und 72 g Selenit unter intensivem Rühren während 45 Min. allmählich zum heftigen Sieden (Badtemp.  $210\text{--}220^\circ$ ). Nach ca. 30 Min. haben sich im Wasserauffänger etwa 4,0—4,3 ccm Wasser angesammelt. Man filtriert rasch die Dekalinlösung vom ausgeschiedenen Se ab. — Der größte Teil des Selens haftet an den Kolbenwänden, es kann vorsichtig mit  $\text{HNO}_3$  gelöst und nach Stein<sup>11</sup> aufgearbeitet werden. — Aus dem Dekalin kristallisiert beim Erkalten etwa 35 g Rohaldehyd aus. Zur Reinigung kristallisiert man am besten 1- oder 2-mal aus Dekalin unter Zusatz von A-Kohle um, indem man für je 35 g Rohprodukt 180 ccm Dekalin zum Sieden bringt, erst dann den Aldehyd zusetzt und nach dem Lösen und der Zugabe von A-Kohle rasch abfiltriert. Gelbgefärbte Kristalle vom Schmp.  $137^\circ$  können in 80proz. Ausb. isoliert werden.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ . Ber. C 62,52, H 4,19. Gef. C 62,51, H 4,30.

$\nu_{\text{CO}} = 5,90 \mu$ ;  $\nu_{\text{C-O-C}} = 9,03, 9,45$  und  $10,80 \mu$ .

*6,7-Äthylendioxy-phthalazin (IV)*: Man löst 4,5-Äthylendioxy-phthalaldehyd in 75 ccm absol. Dioxan, läßt unter Rühren eine Lösung von 2 g 100proz. Hydrazinhydrat und 20 ccm Methanol zutropfen, erhitzt nach 3stdg. Stehen bei Raumtemp. kurz zum Sieden und filtriert die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle ab. Man kocht mit Alkohol aus und es hinterbleiben gelbe Kristalle vom Schmp.  $260^\circ$  u. Zers. in 35proz. Ausb.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber. C 63,81, H 4,28. Gef. C 63,86, H 4,41.

$\nu_{\text{C-N}} = 6,98, 7,49$  und  $9,42 \mu$ .

*4,5-Äthylendioxy-phthalsäure (Va)*: Zu einer siedenden Lösung von 98 g 4,5-Äthylendioxy-phthalalkohol, 15 g KOH und 1000 ccm Wasser läßt man unter intensivem Rühren eine Lösung von 330 g  $\text{KMnO}_4$  in 1500 ccm Wasser tropfen, beseitigt evtl. vorhandenen Überschuß an  $\text{KMnO}_4$  durch Zugabe von Methanol, filtriert das noch heiße Reaktionsgemisch ab, kocht den Filtrerrückstand noch 2mal mit verd. KOH-Lsg. aus und säuert mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  an. Nach mehrstdg. Stehen filtriert man die Säure ab und erhält sie nach 1maliger Umkristallisation unter Zusatz von A-Kohle als farblose Substanz vom Schmp.  $242\text{--}243^\circ$  in 90% Ausb.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6$ . Ber. C 53,38, H 3,59. Gef. C 53,34, H 3,64.

*4,5-Äthylendioxy-phthalsäuredimethylester (Vb)*: Eine äther. Lösung von 1 Mol Diazomethan versetzt man unter Rühren mit 0,2 Mol 4,5-Äthylendioxy-phthalsäure (Va), rührt das Gemisch weitere 24 Stdn. bei Raumtemp.,

<sup>11</sup> G. Stein, Angew. Chem. 54, 146 (1941).

beseitigt den Überschuß an  $\text{CH}_2\text{N}_2$  durch Zugabe von Eisessig, destilliert den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan um. In 95% Ausb. werden farblose Nadeln vom Schmp.  $73,5^\circ$  erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6$ . Ber. C 57,17, H 4,80. Gef. C 57,06, H 4,67.

*4,5-Äthylendioxy-phthalsäuredihydrazid (Vc)*: Man erhitzt eine Lösung von 0,2 Mol Dimethylester Vb, 100 ccm Isopropylalkohol und 2 Mol 100proz. Hydrazinhydrat 8 Stdn. unter Rückfluß, filtriert die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle ab, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und erhält noch restliche Mengen Dihydrazid. Nach Waschen mit Äthanol farblose Nadeln vom Schmp.  $350^\circ$  u. Zers.; Ausb. 60% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ . Ber. C 47,66, H 4,80, N 22,21.  
Gef. C 47,42, H 4,71, N 21,75.

*4,5-Äthylendioxy-phthalsäureanhydrid*: 22,4 g Äthylendioxy-phthalsäure erhitzt man ca. 30 Min. in 200  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid, destilliert bis zur beginnenden Kristallisation im Vak. das Acetanhydrid ab und stellt zur Kristallisation den Reaktionskolben in den Eiskasten. In 95proz. Ausb. erhält man farblose Nadeln vom Schmp.  $242^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_5$ . Ber. C 58,20, H 2,93. Gef. C 57,78, H 2,90.  
 $\nu_{\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{CO}} = 5,48$  und  $5,72 \mu$ .

*6,7-Äthylendioxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazin (Vd)*: 10,3 g Äthylendioxy-phthalsäureanhydrid löst man in 100 ccm Isopropylalkohol, dem man 4 g Hydrazinhydrat (100proz.) zugesetzt hat, erhitzt das Gemisch 6 Stdn. unter Rückfluß, läßt erkalten und filtriert die ausfallenden Kristalle aus Eisessig um. Ausb.: 82% d. Th., Schmp.  $354^\circ$  u. Zers.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 54,54, H 3,67, N 12,72. Gef. C 54,28, H 3,49, N 12,75.  
 $\nu_{\text{NH}} = 3,10\text{--}3,75 \mu$ ;  $\nu_{\text{CO}\cdot\text{NH}} = 6,10 \mu$ ;  $\nu_{\text{C}\text{--}\text{O}\text{--}\text{C}} = 7,68$  und  $9,45 \mu$ .

*6,7-Äthylendioxy-1-chlor-4-hydroxy-phthalazin*: Eine Mischung von 11 g Phthalazin Vf und 95 ccm  $\text{POCl}_3$  erhitzt man 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß, destilliert den  $\text{POCl}_3$ -Überschuß im Vak. ab, versetzt den Rückstand mit ca. 200 ccm Eiswasser, neutralisiert mit verd. NaOH bis pH 7, saugt den gelben Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Eisessig um. Gelbe Kristalle vom Zersp.  $336^\circ$  werden in 90proz. Ausb. erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ . Ber. N 11,74, Gef. N 11,52.

*6,7-Äthylendioxy-1-acethydrazino-4-hydroxy-phthalazin*: 11 g 6,7-Äthylendioxy-1-chlor-4-hydroxy-phthalazin, 200 ccm Äthanol und 25 ccm 100proz. Hydrazinhydrat werden 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das noch heiße Reaktionsgemisch filtriert man ab, stellt das Filtrat zur Kristallisation in den Eiskasten, filtriert erneut ab, trocknet und kristallisiert aus Acetanhydrid um. Farblose Kristalle vom Schmp.  $285^\circ$  u. Zers. bilden sich in 70proz. Ausb.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ . Ber. N 20,28. Gef. N 20,22.