

Derivate des 1.4-Dioxan-2-ons

Von

M. Pailer, W. Streicher und W. J. Hübsch

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

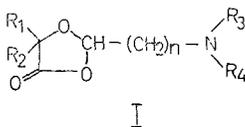
(Eingegangen am 9. März 1971)

Derivatives of 1.4-Dioxan-2-on

The synthesis of some 1.4-dioxan-2-ons is described; they are spasmolytics.

Es wird die Synthese einer Anzahl von spasmolytisch wirksamen 1.4-Dioxan-2-onen aus Benzilsäure und 1.2-Diolen beschrieben.

Wir haben uns vor einiger Zeit mit der Herstellung von 1.3-Dioxolan-4-onen beschäftigt¹, die bei geeigneter Wahl der Substituenten eine ausgezeichnete spasmolytische Aktivität besaßen. Diese Verbindungen (Formeltyp I) wurden aus einer disubstituierten Glykolsäure und einer mit einer Aminogruppe substituierten Aldehydkomponente erhalten.



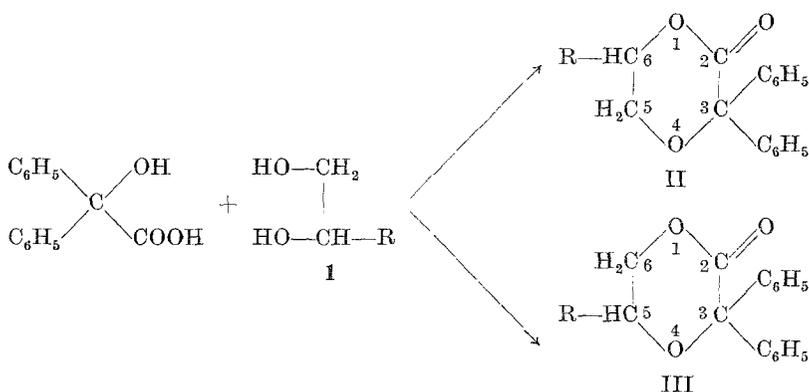
In Fortsetzung dieser Arbeiten haben wir untersucht, ob auch die Umsetzung von Benzilsäure mit geeigneten 1.2-Diolen zu Sechsringverbindungen führt, die möglicherweise ebenfalls eine spasmolytische Aktivität aufweisen könnten.

Die einfachste Verbindung dieses Typs, das 3.3-Diphenyl-1.4-dioxan-2-on (II, R = H) ist bekannt. Sie wurde allerdings nicht durch direkte Umsetzung von Glykol mit Benzilsäure, sondern in 2 Stufen hergestellt: *Joffe* und *Kuznetsov*² erhielten aus Benzilsäure und 2-Halogenäthanol unter saurer Katalyse als Hauptmenge die (2'-Halogenäthoxy)-diphenyl-essigsäure neben wenig Benzilsäure-(2'-halogenäthyl)-ester. Der Äther konnte in der Folge

¹ M. Pailer, W. Streicher, F. Takacs und K. Mörsdorf, Mh. Chem. **99**, 891 (1968).

² D. V. Joffe und S. G. Kuznetsov, J. obschtsch. Chim. **31**, 3501 (1961); Chem. Abstr. **56**, 15 419 d (1962).

durch Kochen mit Pyridin oder anderen Basen zum 3.3-Diphenyl-1.4-dioxan-2-on cyclisiert werden. Zur selben Verbindung gelangten auch *Chubb et al.*³ bei der Umsetzung von 1-Chlor-1.1-diphenylelessigsäure-(2'-dimethylamino-äthyl)-ester mit Glykol. *Joffe und Kuznetsov*² erhielten aus Benzilsäure und Glykol nach 5stündigem Kochen in Benzol mit H_2SO_4 als Katalysator *ohne* Entfernung des entstehenden Wassers den 2-Hydroxyäthylester der Benzilsäure.



Wie wir zeigen konnten, erhält man jedoch bei Entfernung des entstehenden Wassers mittels eines Wasserabscheiders in praktisch quantitativer Ausbeute das 3.3-Diphenyl-1.4-dioxan-2-on.

Aus dem Formelschema ist zwar ersichtlich, daß bei der Umsetzung mit längerkettigen 1.2-Diolen zwei Isomere, II und III, zu erwarten sind, es entsteht jedoch ein weitgehend einheitliches Produkt, dem, wie später gezeigt wird, eindeutig Struktur II zukommt.

Um zu Verbindungen zu gelangen, von denen eine spasmolytische Aktivität erwartet werden kann, sollte R eine mit einem basischen Rest substituierte Alkylgruppe sein. Bei den früher hergestellten 1.3-Dioxolan-4-onen zeigten die Substanzen, bei denen der basische Rest durch 1 C-Atom vom Ringsystem getrennt war, geringe, wenn er 2 C-Atome entfernt war, eine wesentlich höhere Aktivität.

Wir haben daher Benzilsäure mit 3-Chlorpropan-1.2-diol und mit 4-Brombutan-1.2-diol umgesetzt und in den so erhaltenen 1.4-Dioxan-3-onen das Halogen gegen verschiedene sekundäre Amine ausgetauscht.

Das benötigte 4-Brombutan-1.2-diol (**1**) wurde auf bekannte Weise aus Vinylmagnesiumchlorid und Äthylenoxid⁴ und weiter durch Umsetzung des so erhaltenen 3-Buten-1-ols mit PBr_3 ⁵ und anschließende Hydroxylierung der Doppelbindung mit H_2O_2 /Ameisensäure erhalten.

³ *F. L. Chubb, G. Frangatos und J. Niessenbaum, Canad. J. Chem.* **38**, 1231 (1960).

⁴ *D. J. Foster und E. Tobler, J. Org. Chem.* **27**, 834 (1962).

⁵ *R. P. Lindstead und H. N. Rydon, J. Chem. Soc.* **1934**, 1995.

Für die gleichzeitige Verätherung und Veresterung der Benzilsäure mit den 1.2-Diolen erwies sich die Umsetzung äquimolekularer Mengen der beiden Komponenten in absol. Benzol unter Zugabe einer katalyt. Menge 70proz. Perchlorsäure und Entfernung des entstehenden Wassers durch azeotrope Destillation als die günstigste Methode. Der Austausch des Halogenatoms in den so gewonnenen Ringverbindungen gegen sekundäre Amine erfolgte durch Umsetzung mit einem Überschuß des

Tabelle 1. Verbindungen des Formeltyps II

Verb. Nr.	R	Schmp. des Hydrochlorids	Summenformel	Analyse (Hydrochlorid)	
				N Ber. (Gef.)	Cl Ber. (Gef.)
2	—H				
3	—CH ₂ Cl				
4	—CH ₂ —N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	199—201°	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₃	3,73 (3,76)	9,43 (9,34)
5	—CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$	254—255°	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₃	3,61 (3,61)	9,14 (9,06)
6	—CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases}$	215—220°	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₃	3,75 (3,93)	9,46 (9,71)
7	—CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases} \text{O}$	220—227°	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₄	3,59 (3,82)	9,09 (9,81)
8	—CH ₂ —CH ₂ —Br				
9	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	172—174°	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₃	3,59 (3,75)	9,09 (9,30)
10	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$	210—212°	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₃	3,48 (3,57)	8,82 (8,95)
11	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases}$	195—197°	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₃	3,61 (3,72)	9,14 (9,38)
12	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{cases} \text{O}$	202—205°	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₄	3,47 (3,55)	8,78 (9,00)

betreffenden Amins in absol. Dioxan. Anschließend wurden durch Fällung mit gasförmigem HCl in Äther die Hydrochloride hergestellt.

In Tab. 1 sind die von uns so hergestellten Verbindungen zusammengefaßt.

Die angenommene Struktur läßt sich aus den Spektren ableiten. So zeigt das IR-Spektrum sämtlicher Ring-Verbindungen eine starke Carbonylbande bei 1750 cm^{-1} , d. i. etwas höher als man für ein gewöhnliches δ -Lacton erwarten würde. Die Hydrochloride der Basen weisen ferner die charakteristische Bandengruppierung von Ammoniumsalzen um 2500 cm^{-1} auf.

Von **2**, **3** und **8** wurden Massenspektren aufgenommen. Wie bei den früher hergestellten 1,3-Dioxolan-4-onen findet man eine starke ($M-44$)-Spitze, die durch Verlust eines Moleküls CO_2 zustande kommt. Bei **3** und **8** findet man im M^+ - und im $(M-44)^+$ -peak die charakteristische Isotopenverteilung für 1 Cl bzw. 1 Br. Die weiteren Bruchstücke leiten sich bei allen drei Verbindungen vom Benzilsäureteil her: 182, 165, 105 und 77.

Im NMR-Spektrum von **2** findet man neben den Signalen für die 10 aromatischen Protonen bei $\delta = 7.35\text{ ppm}$ je ein 2-Protonensignal bei 4.38 und 3.78 ppm, die den beiden Methylengruppen im Dioxanonring entsprechen. Das Spektrum von Verbindung **3** weist ein Multiplett (1H) bei 4.65 ppm, ein Multiplett (2H) bei 3.8 und ein Dublett (2H, $J = 6\text{ Hz}$) bei 3.57 ppm auf. Dabei ist zweifellos das Dublett bei 3.57 den Protonen der $\text{CH}_2\text{-Cl}$ -Gruppe, das Multiplett bei 3.57 ppm denen der CH_2 -Gruppe und das Multiplett bei 4.7 ppm dem Proton der CH-Gruppe im Ring zuzuordnen. Verbindung **8** zeigt ebenfalls ein Multiplett (1H) bei 4.95 ppm (CH-Gruppe am Ring), eine Bandengruppe von 4.2—3.5 ppm (4H) (CH_2 -Gruppe im Ring sowie $\text{-CH}_2\text{Br}$ -Gruppe) und ein Multiplett (2H) bei 2.2 ppm, das den Protonen der dem Ring benachbarten CH_2 -Gruppe entspricht.

Mit diesen Daten ist somit die Struktur eines 1,4-Dioxan-2-on-Rings gesichert. Lediglich die Lage des Substituenten R in Stellung 6 oder 5 entsprechend Formeltyp II bzw. III war damit nicht eindeutig bestimmbar. Die Tatsache, daß das 1-Protonensignal in **3** und **8** bei deutlich tieferem Feld liegt als das 2-Protonensignal deutet allerdings darauf hin, daß ersteres der Estergruppe und letzteres der Äthergruppe benachbart liegt.

Eine eindeutige Entscheidung zwischen Struktur II und III war durch Reduktion von **3** mit LAH und anschließende Acetylierung des Reduktionsproduktes möglich. Das Formelschema auf S. 1052 zeigt die aus dem jeweiligen Isomeren zu erwartenden Produkte.

Die Acetylierung der beiden möglichen Alkohole IVa bzw. Va sollte im NMR-Spektrum charakteristische Veränderungen zeigen und die Identifizierung ermöglichen, und zwar werden die Signale der Protonen am α -C-Atom von primären Alkoholen durch Acetylierung um etwa 0.5, die von sekundären Alkoholen jedoch um etwa 1 ppm nach tieferem Feld verschoben. Beim Übergang von IIIa zu IIIb sollte also ein Multiplett, das 1H entspricht, um etwa 1 ppm, und ein Singulett, das 2H ent-

4-Brombutan-1,2-diol (1)

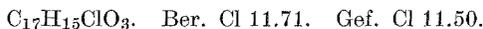
Eine Mischung von 13.5 g 4-Brom-1-buten⁵, 50 ml 87proz. HCOOH und 17 g 30proz. H₂O₂ wird bei 50° 2 Stdn. gerührt. Aus der entstehenden homogenen Lösung wird das Wasser und die Hauptmenge der Ameisensäure im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml methanol. HCl versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das im Kugelrohr bei 110°/0.01 mm übergeht. Ausb. 9.5 g (56% d. Th.), $n_D^{20} = 1.5005$.

3,3-Diphenyl-1,4-dioxan-2-on (2)

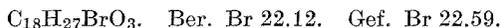
22.8 g Benzilsäure (0.1 Mol) und 6.2 g Glykol (0.1 Mol) werden unter Erwärmen in 150 ml absol. Benzol gelöst, 0.5 ml 70proz. HClO₄ zugegeben und die Mischung am Wasserabscheider gekocht, bis etwa 3.5 ml Wasser überdestilliert sind. Die Benzollösung wird abdekantiert und mehrmals mit gesätt. KHCO₃-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält 25.3 g (100% d. Th.) eines hellgelben Sirups, der durchkristallisiert. Schmp. (aus Petroläther und Äthanol/Wasser): 98—99° C (Lit.³ 98—99° C).

6-Chlormethyl-3,3-diphenyl-1,4-dioxan-2-on (3)

228 g Benzilsäure (1 Mol) und 110 g 3-Chlor-propan-1,2-diol (1 Mol) werden in 1400 ml absol. Benzol unter Erwärmen und Rühren gelöst; dann werden 5 ml 70proz. HClO₄ zugesetzt und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Das entstehende Wasser (2 Mol) wird mit einem Wasserabscheider entfernt. Nach beendeter Reaktion (etwa 2 Stdn.) wird wie bei **2** aufgearbeitet. Man erhält ein dünn-schichtchromatographisch einheitliches (Kieselgel HF, Benzol/CHCl₃ 1/1) hellbraun gefärbtes zähes Öl, das direkt für die weitere Umsetzung verwendet werden kann. Ausb. 300 g (100% d. Th.). Das Öl kann im Kugelrohr bei 140°/0.001 mm destilliert werden. Es kristallisiert nach längerem Stehen durch; aus Äther/Petroläther Schmp. 68—70° C.

*6-(2-Bromäthyl)-3,3-diphenyl-1,4-dioxan-2-on (8)*

24.4 g Benzilsäure und 18 g 4-Brombutan-1,2-diol werden in 150 ml Benzol gelöst, 0.5 ml 70proz. HClO₄ zugegeben und die Lösung am Wasserabscheider gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **2** erhält man ein Öl, dessen Dünnschichtchromatogramm einige polare Verunreinigungen anzeigt. Nach Chromatographieren über eine Kieselgelsäule (CHCl₃) erhält man 17 g eines farblosen Öls, das dünn-schichtchromatographisch einheitlich ist. Die Substanz läßt sich im Kugelrohr bei 160°/0.005 mm destillieren.

*3,3-Diphenyl-6-(N-piperidylmethyl)-1,4-dioxan-2-on-hydrochlorid (5)*

30.3 g **3** (0.1 Mol), 21.3 g Piperidin (0.25 Mol) werden in 40 ml absol. Dioxan gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 12—15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Dioxan und das überschüss. Piperidin abdestilliert, der Rückstand mit kalter 1*n*-NaOH aufgenommen und mit Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit 0.5*n*-NaOH und mehrmals mit Wasser gewaschen, dann mit Na₂SO₄ sorg-

fältig getrocknet. In die trockene äther. Lösung der Base wird unter Kühlen HCl-Gas eingeleitet, das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/CHCl₃ und CHCl₃/Aceton erhält man weiße Kristalle, Schmp. 254—255° C; Ausb. 80% d. Th.

Auf die gleiche Weise können Verbindung **6** und **7** aus **3** bzw. **9**, **10**, **11** und **12** aus **8** erhalten werden. Die Ausbeuten liegen zwischen 40 und 60% d. Th. Verbindung **4** wurde durch 15stdg. Erhitzen von **3** mit 2.5 Mol Diäthylamin in absol. Dioxan im Autoklaven bei 110° in etwa 40% Ausbeute erhalten.

(1.1-Diphenyl-2-hydroxyäthyl)-(2-hydroxy-3-chlorpropyl)-äther (13)

6.05 g **3** werden in 20 ml absol. THF gelöst und 0.42 g LiAlH₄, gelöst in 20 ml THF, langsam unter Rühren zuge tropft. Anschließend wird 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das überschüss. LAH wird mit wassergesättigtem Äther vorsichtig zersetzt, der Niederschlag abzentrifugiert und mit Äther nachgewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Öl zeigt im DC (KG HF, CHCl₃: Äthanol = 100:3) neben einer Hauptmenge mehrere nicht identifizierte Verunreinigungen. Durch präparative DC wurden aus 250 mg Rohprodukt 190 mg eines DC-einheitlichen Öles gewonnen, das nach einiger Zeit durchkristallisierte; Schmp. (Äther/Petroläther): 86—88° C.

C₁₇H₁₉ClO₃. Ber. Cl 11.55. Gef. Cl 11.87.

(2-Acetoxy-3-chlorpropyl)-(1.1-diphenyl-2-acetoxyäthyl)-äther (14)

150 mg **13** werden mit Essigsäureanhydrid/Pyridin acetyliert. Nach der Aufarbeitung erhält man 78 mg eines DC-einheitlichen Öls.

C₂₁H₂₃ClO₅. Ber. Cl 9.07. Gef. Cl 9.17.