

## Herstellung und Beständigkeit im aromatischen Kern substituierter 1.3-Benzodioxane<sup>1</sup>

Von

H. Kämmerer und W. Lotz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz

(Eingegangen am 16. September 1970; endgültige Fassung: 24. März 1971)

### *Preparation and Stability of 1.3-benzodioxanes Substituted in the Benzene Ring*

Derivatives of 1.3-benzodioxane are prepared with alkoxy-carbonyl or carboxyl groups in position 6 and to some extent with chlorine, bromine or a benzyl group in position 8. The hydrolysis by conc. hydrogen chloride of the substances substituted with halogen gives derivatives of dihydroxy-diphenylmethane.

Es werden 1.3-Benzodioxanderivate hergestellt, die in 6-Stellung Alkoxy-carbonyl- oder Carboxylgruppen, einige außerdem in der 8-Stellung Chlor, Brom oder eine Benzylgruppe enthalten. Bei der Hydrolyse der halogensubstituierten Benzodioxane mit konz. Salzsäure werden Dihydroxydiphenylmethanderivate erhalten.

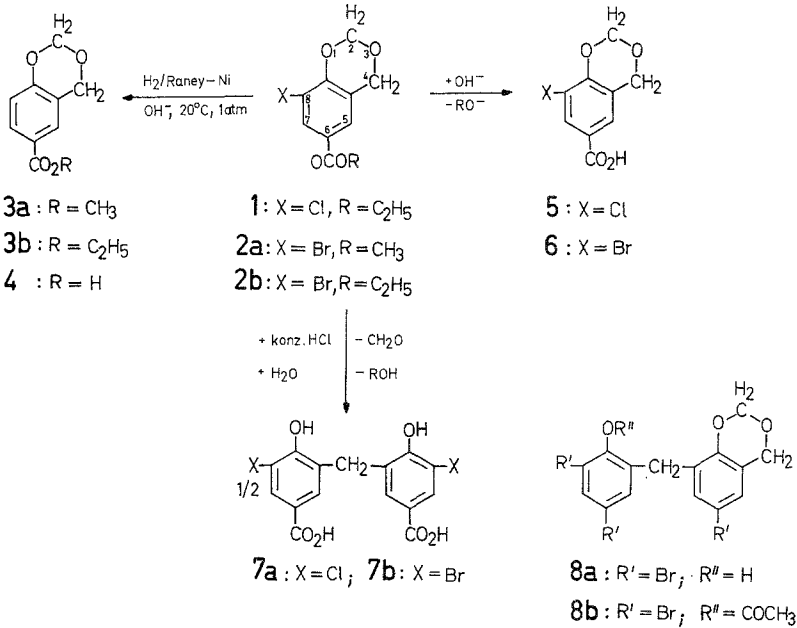
Die 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureester **1**, **2 a** und **2 b** wurden erhalten, indem man 3-Halogen-4-hydroxy-benzoesäureester in konz. Schwefelsäure mit einem großen Überschuß 40proz. wäßriger Formaldehydlösung umsetzte. Diese Verbindungen konnten einerseits zu den 6-Carboxy-1.3-benzodioxanen **3 a** und **3 b** hydrierend enthalogeniert bzw. andererseits zu den 8-Halogen-1.3-benzodioxan-carbonsäuren **5** und **6** verseift werden. Die Verseifung von **3 b** gab die von *Borsche* und *Berkhout*<sup>2</sup> gesuchte 1.3-Benzodioxancarbonsäure (**4**).

### Herstellung und Reaktionen einiger 1.3-Benzodioxane

In phenolischen Zweikernverbindungen ließ sich nur ein Phenolbaustein innerhalb der Molekel zur 1.3-Benzodioxangruppe umsetzen; so entstand Verbindung **8 a** beim Versuch einer Chlormethylierung mit 60% Reinausbeute. Mit Essigsäureanhydrid gab **8 a** glatt das Mono-

<sup>1</sup> Benzodioxane in: Heterocyclic compounds, Vol. 6, p. 59 (*R. C. Elderfield*, ed.), New York: Wiley, 1957.

<sup>2</sup> *W. Borsche* und *A. D. Berkhout*, *Ann. Chem.* **330**, 82 (1904).



acetylderivat **8 b**. In Anlehnung an bekannte Mechanismen könnte man erwarten, daß aus **1**, **2 a** und **2 b** bei salzsaurer Hydrolyse neben Formaldehyd zunächst ein Benzylalkoholderivat entsteht, das über den entsprechenden Dibenzyläther unter weiterem Abspalten von Formaldehyd in die bekannten Diphenylmethanderivate<sup>3</sup> **7 a** und **7 b** übergeht.

Mit Ausnahme von **8 a** wurden in kalter, verd. Natronlauge die darin unlöslichen 1.3-Benzodioxane nicht merklich angegriffen. Erhitzen unter Rückfluß in wäßrig-alkohol. Kalilauge oder 10proz. Natronlauge gab mit guten Ausbeuten die 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäuren. Die Beständigkeit des Benzodioxanringes gegen Alkali hängt von bestimmten Substituenten in den 1.3-Benzodioxanen ab<sup>4</sup>. Die hergestellten Verbindungen zeigten sich beständig gegenüber siedendem Methanol, Äthanol, Methanol/Wasser-Gemischen sowie siedendem Essigsäureanhydrid. Unter den Bedingungen der hydrierenden Ent-halogenierung<sup>5</sup> konnte keine Verseifung der Ester beobachtet werden.

Wir danken der Firma Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler, Frankfurt, für das zur Verfügung gestellte Raney-Nickel.

<sup>3</sup> H. Kämmerer und W. Lotz, Makromol. Chem., im Druck.

<sup>4</sup> F. D. Chattaway und K. Irving, J. chem. Soc. [London] **1934**, 325.

<sup>5</sup> H. Kämmerer und M. Großmann, Chem. Ber. **86**, 1492 (1953).

## Experimenteller Teil

### a) Allgemeines

Die hergestellten Verbindungen waren dünnschichtchromatographisch rein (0.3 mm dicke Kieselgelschichten auf Glasplatten; Laufmittel:  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 : 1, *v/v*),  $\text{CHCl}_3/\text{Eisessig}$  (15 : 1, *v/v*) und  $\text{CHCl}_3/\text{Essigester}$  (5 : 1, *v/v*).

### b) Herstellung der 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureester

Zu in 10 ml eisgekühlter konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelösten 10 mMol 3-Halogen-4-hydroxy-benzoesäurealkylester tropft man langsam unter Rühren 3.0 ml 40proz. wäßr. Formaldehydlösung. Die steif gewordene, eisgekühlte Mischung wird nach 24stdg. Stehen auf Eiswasser gegossen, filtriert, mehrmals mit Wasser, kalter verd. NaOH und wieder mit Wasser gewaschen. Den getrockneten, weißen Rückstand kristallisiert man aus Alkohol oder Alkohol/Wasser um. Die Reinausbeuten liegen zwischen 50 und 90%.

8-Chlor-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureester (**1**). Schmp. 112°.

IR (in KBr): keine OH-Bande um 3500;  $>\text{C}=\text{O}$ , Arylester 1715 (starke, gespaltene Bande); COCOC 1150, 1085/cm<sup>6</sup>.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$  (242.7). Ber. C 54.45, H 4.57, Cl 14.61.

Gef. C 54.81, H 4.46, Cl 14.93.

MG 233 (dampfdruckosmometr. in Dioxan).

8-Brom-1.3-benzodioxan-6-carbonsäuremethylester (**2 a**). Schmp. 147.5 bis 148.5°.

IR (in KBr): keine OH-Bande um 3500;  $>\text{C}=\text{O}$ , Arylester 1730; COCOC 1148, 1080/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$  (273.1). Ber. C 43.98, H 3.32, Br 29.26.

Gef. C 43.98, H 3.33, Br 29.16.

MG 272 (osmometr. in Benzol).

8-Brom-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureäthylester (**2 b**). Schmp. 108 bis 108.5°.

IR (in KBr): keine OH-Bande um 3500;  $>\text{C}=\text{O}$ , Arylester 1720; COCOC 1150, 1085/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$  (287.1). Ber. C 46.02, H 3.86, Br 27.83.

Gef. C 45.97, H 3.79, Br 27.80.

MG 270 (osmometr. in Dioxan).

### c) Herstellung der 1.3-Benzodioxan-6-carbonsäureester

10 mMol 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureester und 0.8 g (14 mMol) KOH werden in 20 ml Methanol + 40 ml Dioxan gelöst, mit *Raney*-Ni versetzt und bei sorgfältigem Ausschluß von Sauerstoff hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom *Raney*-Ni getrennt und die restliche Lösung mit 0.5 l Wasser verdünnt. Aus der bis zur Hälfte eingedampften Lösung (Vakuumrotationsverdampfer) fällt eine weiße

<sup>6</sup> E. D. Bergmann und S. Pinchas, Rec. trav. chim. Pays-Bas **71**, 161 (1952); G. Lagrange und P. Mastagli, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. [Paris] **241**, 1947 (1955).

Substanz aus, die aus Äthanol oder Methanol/Wasser umkristallisiert wird; Reinausb. 75—85%.

1.3-Benzodioxan-6-carbonsäuremethylester (**3 a**). Schmp. 65.5°.

$C_{10}H_{10}O_4$  (194.2). Ber. C 61.85, H 5.19. Gef. C 61.63, H 5.14.  
MG 191 (osmometr. in Benzol).

1.3-Benzodioxan-6-carbonsäureäthylester (**3 b**). Schmp. 65°.

IR (in KBr): keine OH-Bande um 3500;  $>C=O$ , Arylester 1725; COCOC 1153, 1185/cm.

$C_{11}H_{12}O_4$  (208.2). Ber. C 63.46, H 5.81, O 30.74.  
Gef. C 63.38, H 5.53, O 30.46.  
MG 189 (osmometr. in Dioxan).

d) 1.3-Benzodioxan-6-carbonsäure (**4**)

0.7 g (3.4 mMol) **3 b** werden mit 30 ml 10proz. NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte, alkal. Lösung wird unter Rühren in sehr verd.  $H_2SO_4$  eingetropt. Nach Stehen über Nacht wird die sehr fein verteilte, weiße Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (66%). Schmp. 197°.

IR (in KBr):  $>C=O$ , Arylsäure 1685 (starke, gespaltene Bande); COCOC 1160, 1085/cm.

$C_9H_8O_4$ . Ber. C 60.00, H 4.48. Gef. C 60.19, H 4.51.

e) Herstellung der 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäuren

10 mMol 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureester werden wie bei **4** verseift und aufgearbeitet; Reinausb. 65—90%.

8-Chlor-1.3-benzodioxan-6-carbonsäure (**5**). Schmp. 262—263°.

IR (in KBr):  $>C=O$ , Arylsäure 1690; COCOC 1150, 1085/cm.

$C_9H_7ClO_4$ . Ber. C 50.37, H 3.29, Cl 16.52.  
Gef. C 50.53, H 3.17, Cl 16.40.

8-Brom-1.3-benzodioxan-6-carbonsäure (**6**). Schmp. 267—268°.

IR (in KBr):  $>C=O$ , Arylsäure 1680; COCOC 1145, 1085/cm.

$C_9H_7BrO_4$ . Ber. C 41.73, H 2.72, Br 30.85, O 24.70.  
Gef. C 41.74, H 2.81, Br 30.94\*, O 24.37.

f) 2.2'-Dihydroxy-3.3'-dihalogen-diphenylmethan-5.5'-dicarbonsäuren (**7 a** und **7 b**)

5 mMol 8-Halogen-1.3-benzodioxan-6-carbonsäureäthylester (Halogen = Chlor oder Brom) werden in 30 ml konz. HCl eingerührt, unter Rückfluß erhitzt und Äthanol zugegeben, bis die Lösung homogen wird. Nach 50 Stdn. wird abgekühlt, das Gemisch auf Eis gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in konz. wäbr.  $NaHCO_3$ -Lösung wieder gelöst. Nach Filtrieren wird mit verd.  $H_2SO_4$  vorsichtig angesäuert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser oder Eisessig/Wasser umkristallisiert; Reinausb. 60—65%.

\* Mittelwert.

Die so erhaltenen Verbindungen sind mit den bereits beschriebenen<sup>3</sup> identisch (IR- und UV-Spektren, Mischschmp.).

h) *6-Brom-8-(3,5-dibrom-2-hydroxy-benzyl)-1,3-benzodioxan (8 a)*<sup>7</sup>

3.9 g (8.9 mMol) 3,5,5'-Tribrom-2,2'-dihydroxy-diphenylmethan (Schmp. 193°) werden in 25 ml Eisessig gelöst, 0.2 g ZnCl<sub>2</sub> zugegeben und unter Rühren bei 60° 20 ml Chlormethylmethyläther zugetropft. Danach wird die Mischung 2 Stdn. auf 70° erhitzt. Die ausgefallene Substanz wird wiederholt aus Eisessig umkristallisiert, bis sich dünnschichtchromatographisch nur ein Fleck zeigt (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>). Ausb. 2.7 g (63%), Schmp. 162°.

UV (in Dioxan):  $\lambda_{\max}$  286, 292 m $\mu$  ( $\epsilon = 4800, 5000$ ).

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (479.0). Ber. C 37.61, H 2.31, Br 50.05, O 10.02.  
Gef. C 37.43, H 2.51, Br 50.15, O 9.79.  
MG 499 (osmometr. in Benzol).

*Acetylderivat (8 b)*

0.3 g (0.62 mMol) **8 a** werden in 6 ml Ac<sub>2</sub>O 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Chlorcalciumrohr). Das Gemisch wird danach in Eiswasser eingerührt, das Ausgefällene getrocknet und aus Petroläther (Sdp. 80—100°) umkristallisiert. Ausb. 0.23 g (70%), Schmp. 145—146°.

IR (in KBr): keine Bande mehr bei 3400; >C=O, 1765/cm.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (521.2). Ber. C 39.19, H 2.51, Br 46.01.  
Gef. C 39.52, H 2.40, Br 45.67.  
MG 550 (osmometr. in Benzol).

<sup>7</sup> H. Kämmerer und G. Gros, unveröffentlichte Versuche.