

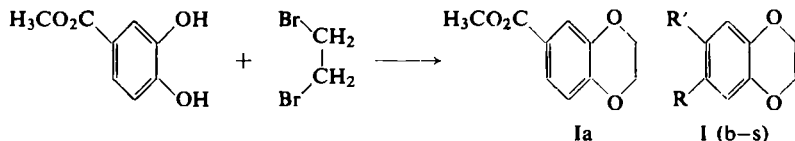
MARIA LIPP, FRANZ DALLACKER und RUDOLF SCHAFFRANEK¹⁾

Darstellung von Derivaten des 1.2-Äthylendioxy-benzols

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen
(Eingegangen am 11. Juli 1958)

Durch Reaktion des 3.4-Dihydroxy-benzoessäure-methylesters mit Dibrom-äthan in Gegenwart alkohol. Kaliumhydroxyds wurde der 3.4-Äthylendioxy-benzoessäure-methylester (Ia) erhalten. Die Nitrierung und die Reduktion des entstandenen Nitroesters führte über die Diazoniumverbindung zum Nitril, das sich zur Dicarbonsäure verseifen ließ. — Neue Hydrazide resultierten aus der Behandlung der Zwischenverbindungen mit Hydrazin-hydrat.

Der Befund, daß 1.2-Äthylendioxy-benzol und seine Derivate²⁾ in die Gruppe der blutdrucksenkenden Mittel gehören³⁾, veranlaßte uns, Substanzen dieser Reihe darzustellen. Das folgende Schema erläutert unsere Synthesefolgen:



b: R = H; R' = CO·NH·NH₂

c: R = NO₂; R' = CO₂CH₃

d: R = NO₂; R' = CO·NH·NH₂

e: R = NH₂; R' = CO₂CH₃

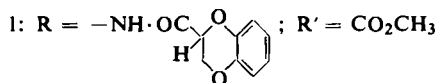
f: R = CN; R' = CO₂CH₃

g: R = CN; R' = CO·NH·NH₂

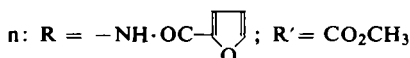
h: R = CO₂H; R' = CO₂H

i: R = -NH·CHO; R' = CO₂CH₃

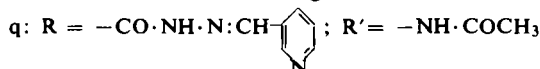
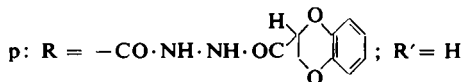
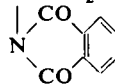
k: R = -NH·COCH₃; R' = CO₂CH₃



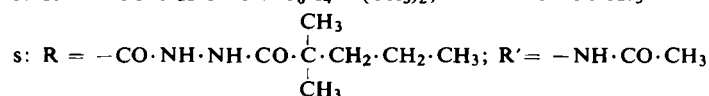
m: R = -NH·OC·CH:CH:CH:CH·CH₃; R' = CO₂CH₃



o: R = -NH·OC·CH₂·CH₂·CH·CO₂H; R' = CO₂CH₃



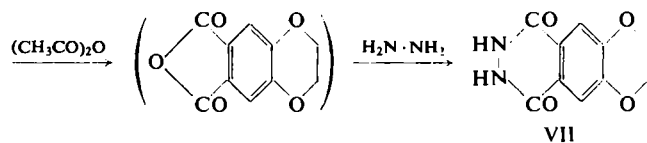
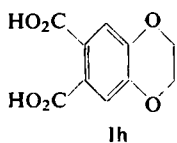
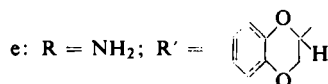
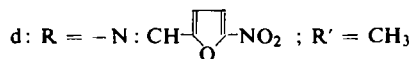
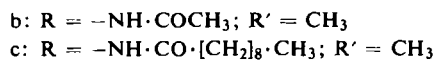
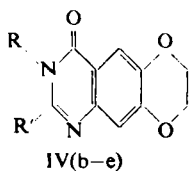
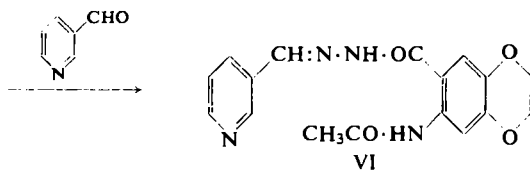
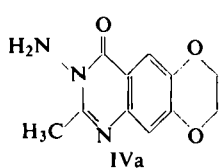
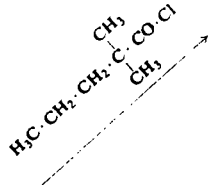
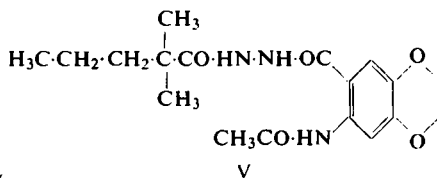
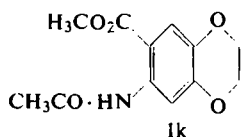
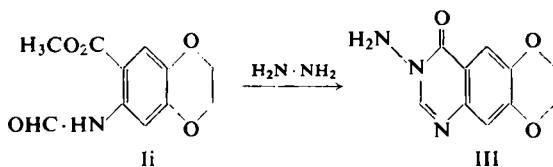
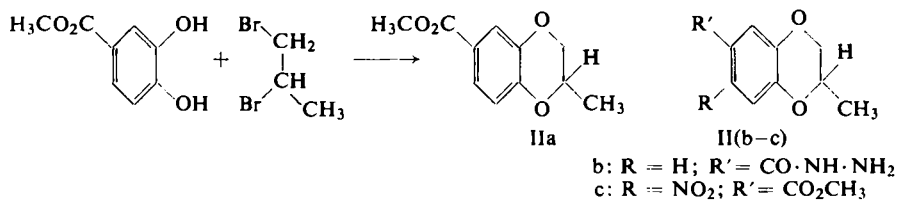
r: R = -CO·NH·N:CH·C₆H₄·N(CH₃)₂; R' = -NH·COCH₃



¹⁾ Dissertat. Techn. Hochschule Aachen 1958.

²⁾ R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. VI, S. 72, John Wiley & Sons, New York 1957.

³⁾ J. DRUCY, Schweiz. Apotheker-Ztg. 1955, 699.



Tab. 1. Übersicht über die hergestellten 3.4-Äthylendioxy-benzoesäure-Abkömmlinge

Substanz	Lösungsmittel beim Umkrist.	Aussehen	Ausb. in % d. Th.	Schmp./Sdp. °C	Summenformel Mol.-Gew.	C	H
Ib	Wasser	farbl. Nadeln	66	141	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ (194.2)	Ber. 55.66 Gef. 55.80	5.19 5.11
Ic	Methanol	gelbe Nadeln	57	103.5	C ₁₀ H ₉ NO ₆ (239.2)	Ber. 50.21 Gef. 50.16	3.79 3.95
Id	Methanol	gelbe Nadeln	64	221	C ₉ H ₉ N ₃ O ₅ (239.2)	Ber. 45.19 Gef. 45.56	3.75 4.00
Ie	Methanol/ Wasser	farbl. Nadeln	41	81	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ (209.2)	Ber. 57.41 Gef. 57.73	5.31 5.24
If	Äthanol	braune Nadeln	50	182	C ₁₁ H ₉ NO ₄ (219.2)	Ber. 60.27 Gef. 60.05	4.13 4.31
Ig	Isopropyl- alkohol	gelbe Kristalle	83	319	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ (219.2)	Ber. 54.79 Gef. 54.89	4.11 4.21
Ih	Wasser	farbl. Substanz	40	243	C ₁₀ H ₈ O ₆ (224.2)	Ber. 53.57 Gef. 53.45	3.59 3.55
Ii	Methanol	farbl. Nadeln	60	135	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅ (237.2)	Ber. 55.69 Gef. 56.00	4.67 4.75
Ik	Methanol	farbl. Nadeln	60	170	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅ (251.2)	Ber. 57.36 Gef. 57.71	5.21 5.31
Il	Dioxan/ Wasser	farbl. Substanz	45	150	C ₁₉ H ₁₇ NO ₇ (371.3)	Ber. 61.45 Gef. 61.71	4.61 4.65
Im	Methanol	farbl. Substanz	38	186	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅ (303.3)	Ber. 63.35 Gef. 62.96	5.64 5.67
In	Dioxan	farbl. Substanz	69	195	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆ (303.3)	Ber. 59.40 Gef. 59.51	4.31 4.14
Io	Dioxan	farbl. Substanz	66	101	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₉ (468.4)	Ber. 58.97 Gef. 58.75	4.31 4.61
IIa		Öl	40	147/ 1 Torr	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ (208.2)	Ber. — Gef. —	—
IIb	Wasser	farbl. Nadeln	50	127	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ (208.2)	Ber. 57.68 Gef. 57.42	5.81 5.63
IIc	Methanol	gelbe Nadeln	33	148	C ₁₁ H ₁₁ NO ₆ (253.2)	Ber. 52.17 Gef. 51.72	4.37 4.37
Ip	Methanol	farbl. Substanz	50	201	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ (356.3)	Ber. 60.67 Gef. 60.39	4.52 4.52
VI	Methanol	farbl. Substanz	75	181	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ (340.3)	Ber. 59.99 Gef. 60.03	4.73 4.40
Ir	Methanol	orangefarbige Nadeln	44	170	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ (382.4)	Ber. 62.81 Gef. 62.58	5.79 5.45
V	Äthanol/ Wasser	farbl. Substanz	76	75	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ (363.4)	Ber. 59.48 Gef. 59.72	6.93 6.95

Unter Modifizierung der bereits bekannten Synthesen gewannen wir 3.4-Äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ia) in 47–50-proz. Ausb. aus Protocatechusäure-methylester und 1.2-Dibrom-äthan durch Erhitzen in alkohol. Kalilauge⁴⁻⁷⁾. Die Nitrierung zur 6-Nitroverbindung Ic mit rauchender Salpetersäure (*d* 1.52) und Eisessig bei –5 bis 0° verlief glatt. Die Reduktion von Ic mit amalgamiertem Aluminiumgrieß oder mit Raney-Nickel in Eisessig lieferte die 6-Aminoverbindung Ie. Die

4) D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. **280**, 205 [1894].

5) J. FITTIG und F. MACALPINE, Liebigs Ann. Chem. **168**, 99 [1873].

6) A. MARTIN, C. HIRT und B. NERACHER, Amer. Pat. 2383874 [1954]; C. A. **39**, 5409 [1945].

7) P. M. HEERTJES, B. J. KNAPE, H. C. A. VAN BEEK und K. VAN DEN BOGART, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3445.

acylierten 6-Aminoester II und Ik ergaben bei der Umsetzung mit Hydrazin-hydrat unter Ringschluß die Aminochinazolone III und IVa, die wiederum auf Grund der vorhandenen Aminogruppe weiteren Reaktionen, Kondensationen mit Aldehyden bzw. Acylierungen, zugänglich waren. Der Chinazolone ring blieb hierbei nicht in allen Fällen erhalten; so führte z. B. der Versuch, das Chinazolone mit Nicotin-aldehyd zu kondensieren, unter Ringöffnung zu VI.

Die Diazotierung des Aminoesters Ie und die anschließende Reaktion nach Sandmeyer mit Kupfer(I)-cyanid ergab den 6-Cyan-methylester If, aus dem durch Hydrolyse mit methanol. Kalilauge die 4.5-Äthylendioxy-phthalsäure (Ih) resultierte. Die Dicarbonsäure Ih lieferte durch Behandlung mit Acetanhydrid und anschließendes Erhitzen mit Hydrazin-hydrat in alkohol. Lösung das 6.7-Äthylendioxy-1.4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VII).

Den 3.4-[α -Methyl-äthylendioxy]-benzoesäure-methylester (IIa), der sich in das Hydrazid IIb und in die 6-Nitroverbindung IIc überführen ließ, erhielten wir durch Umsetzung des Protocatechusäure-methylesters mit 1.2-Dibrom-propan und alkohol. Kalilauge.

Die Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen sind in den Tab. 1 und 2 aufgeführt.

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

Tab. 2. Übersicht über die hergestellten 6.7-Äthylendioxy-chinazolone-(4)-Abkömmlinge und das 6.7-Äthylendioxy-1.4-dioxo-tetrahydrophthalazin

Substanz	Lösungsmittel beim Umkrist.	Aussehen	Ausb. in % d. Th.	Schmp. °C	Summenformel Mol.-Gew.	C	H
III	Isopropyl-alkohol	farbl. Nadeln	83	232	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ (219.2)	Ber. 54.78 Gef. 54.45	4.13 4.25
IVa	Isopropyl-alkohol	farbl. Nadeln	86	258	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233.2)	Ber. 56.68 Gef. 56.61	4.75 4.62
IVb	Eisessig	gelbe Nadeln	76	158	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄ (275.3)	Ber. 56.72 Gef. 56.45	4.76 4.75
IVc	Äthanol/ Wasser	farbl. Substanz	40	150	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₄ (387.5)	Ber. 65.09 Gef. 64.71	7.54 7.51
IVd	Methanol	gelbe Substanz	62	233	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₆ (356.3)	Ber. 53.93 Gef. 53.75	3.39 3.30
IVe	Isopropyl-alkohol	farbl. Nadeln	50	193	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅ (353.3)	Ber. 61.18 Gef. 61.00	4.52 4.27
VII	Eisessig	farbl. Nadeln	92	352–354 (Zers.)	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₄ (220.2)	Ber. 54.54 Gef. 54.27	3.67 3.91

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

3.4-Äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ia): Einem Gemisch von 100 g Protocatechusäure-methylester⁹⁾, 500 ccm 96-proz. Äthanol und 200 g 1.2-Dibrom-äthan, das sich in einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben befand, setzten wir, nachdem sich alles gelöst hatte, 10mal 8 g festes Kaliumhydroxyd zu; hierbei erwärmte sich die Lö-

⁸⁾ K. MATSMOTO, Ber. dtsh. chem. Ges. 11, 129 [1878].

^{*)} Die Schmp. sind nicht korrigiert.

sung. Anschließend erhitzen wir den Kolbeninhalt noch 2 Stdn. unter Rückfluß und filtrieren das erhaltene Reaktionsgemisch vom gebildeten Kaliumbromid, das noch mehrmals mit Äthanol ausgewaschen wurde, ab. Nach Einengen der vereinigten Filtrate unter vermind. Druck säuerten wir den Rückstand mit verd. Salzsäure an, nahmen das ausgefallene Öl in Äther/Methanol (1:1) auf und reinigten es durch Destillation bei 135–140°/1–2 Torr. Der Nachlauf, Siedeintervall 145–170° bei gleichem Druck, bestand aus nicht umgesetztem Protocatechusäure-methylester.

Darstellung der Hydrazide (Ib, d, g und IIb): Der jeweilige Ester wurde in Äthanol gelöst und mit einem doppelten Überschuß an *Hydrazin-hydrat* (100-proz.) maximal 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Sollte die Kristallisation nicht schon in der Siedehitze beginnen, wurde solange unter vermind. Druck eingeeengt, bis die ersten Kristalle ausfielen.

6-Nitro-3.4-äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ic): Eine Lösung des *Methylesters Ia* in Eisessig wurde langsam unter Rühren in ein auf –5° abgekühltes Gemisch von *Salpetersäure* (d 1.52) und Eisessig (2:1) gegeben. Die Temperatur darf 0° nicht überschreiten. 10 Min. nach der letzten Zugabe des Esters wurde der Kolbeninhalt auf Eis geschüttet, wobei sich ein gelb-weißer Niederschlag abtrennte.

6-Amino-3.4-äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ie)

a) *Reduktion mit Aluminiumamalgam:* Der *Nitroester Ic* wurde in Methanol/Äther (2:5) gelöst und mit frisch bereitetem Al-Amalgam 24 Stdn. in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben stehengelassen; anschließend wurde abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert, die äther. Auszüge vereinigt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende gelbbraune Öl kristallisierten wir aus einem Gemisch Wasser/Methanol um.

b) *Durch katalytische Hydrierung:* Den reinen *Nitroester Ic* lösten wir in Eisessig, versetzten ihn mit ca. 20 g Raney-Nickel und leiteten *Wasserstoff* ein (bei ca. 100 g Nitroester ist die Reduktion nach 10–15 Stdn. beendet). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand durch Umkristallisation gereinigt. Ausb. 30–50 % d. Th.

3.4-Äthylendioxy-6-cyan-benzoesäure-methylester (If)

Lösung A: 19 g *Aminoester-hydrochlorid* (durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung von *Ie* erhalten; Schmp. 190°) wurden in einem Becherglas unter Rühren und Kühlen auf 0° mit 20 ccm konz. Salzsäure in 75 ccm Wasser versetzt. Dieser Mischung ließ man innerhalb 1/2 Stde. bei 0 bis 5° eine Lösung von 8 g *Natriumnitrit* in 25 ccm Wasser zutropfen. Die Lösung färbte sich tiefrot.

Lösung B: Unter ständigem Erwärmen auf dem Wasserbad lösten wir nun 20 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 80 ccm Wasser und fügten allmählich 21 g *Kaliumcyanid*, gelöst in 38 ccm Wasser, zu.

Nun gab man die Lösung A bei 70° tropfenweise unter Rühren zur Lösung B und erwärmte zur restlosen Zersetzung der Diazonium-Verbindung nach der letzten Zugabe noch 1/2 Stde. weiter. Der sich bildende braune Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Benzol oder Äthanol extrahiert. Beim Einengen der Extrakte fiel das *Nitril* in braunen Nadeln an.

4.5-Äthylendioxy-phthalsäure (Ih): Das *Nitril If* wurde mit 30-proz. methanol. Kalilauge verseift, das Dikalium-Salz abfiltriert, in Wasser gelöst und die *Dicarbonensäure* durch Ansäuern ausgefällt.

6.7-Äthylendioxy-1.4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VII): Die *Dicarbonensäure Ih* wurde durch kurzes Erhitzen mit *Acetanhydrid* und nach Abdestillieren des Lösungsmittels durch 6stdg. Behandlung mit n-Propanol und *Hydrazin-hydrat* in der Siedehitze in das cyclische *Hydrazid* übergeführt.

6-Formamino-3.4-äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ii) und 6-Acetamino-3.4-äthylendioxy-benzoesäure-methylester (Ik): 3 g Aminoester Ie wurden mit 20 g ca. 100-proz. Ameisensäure bzw. 20 ccm Acetanhydrid kurz zum Sieden erhitzt und die acylierte Verbindung durch Eingießen des Kolbeninhalts in Wasser ausgefällt.

Umsetzungen des Aminoesters Ie mit 1.2-[α -Chlorformyl-äthylendioxy]-benzol⁹⁾ zu II, mit Sorbinsäure-chlorid zu Im und mit Furan-carbonsäure-(2)-chlorid zu In: Ie, gelöst in wasserfreiem Dioxan, wurde unter Zugabe von überschüss. N-Methyl-morpholin zur Bindung des freiwerdenden Chlorwasserstoffs tropfenweise mit der äquiv. Menge Säurechlorid versetzt und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Hierbei verfestigte sich der Kolbeninhalt meist; durch Waschen mit Wasser und Umkristallisieren wurde die Acylaminoverbindung in reiner Form erhalten.

Umsetzung des Aminoesters Ie mit N-Phthalyl-DL-glutaminsäure-anhydrid zu Io: Äquiv. Mengen Ie und Säureanhydrid erhitzten wir 5 Stdn. in Dioxan unter Rückfluß. Beim Einengen unter vermind. Druck fiel die Acylaminoverbindung aus.

3.4-[α -Methyl-äthylendioxy]-benzoesäure-methylester (IIa): Darstellung analog Ia aus Protocatechusäure-methylester und 1.2-Dibrom-propan.

6-Nitro-3.4-[α -methyl-äthylendioxy]-benzoesäure-methylester (IIc): Durch Nitrierung von IIa mit rauchender Salpetersäure und Eisessig bei 0° wie bei Ic beschrieben.

Darstellung der 2-substituierten 3-Amino-6.7-äthylendioxy-chinazolone-(4) (III, IVa und IVe): Der Formaminoester Ii, der Acetaminoester Ik bzw. der Acylaminoester II wurden jeweils in Äthanol mit einem Überschuß an Hydrazin-hydrat 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen bzw. beim Einengen der Lösungen trat Kristallisation ein.

Umsetzungsversuche mit 3-Amino-2-methyl-6.7-äthylendioxy-chinazolone-(4) (IVa): Die Acylierungen führten wir wie bei II bis In beschrieben durch. Die Kondensationen mit den Aldehyden erfolgten in Methanol durch Zugabe äquiv. Mengen Oxo-Verbindung zum Aminochinazolone in Gegenwart einiger ccm Eisessig. Das Ringsystem blieb erhalten bei der Kondensation mit 5-Nitro-furan-aldehyd-(2) zu IVd und den Acylierungen mit Acetanhydrid zu IVb bzw. mit Caprinsäurechlorid zu IVc, dagegen erfolgte Aufspaltung bei der Reaktion mit Nicotinaldehyd zu VI und mit p-Dimethylamino-benzaldehyd zu Ir, ferner durch Substitution mit α,α -Dimethyl-valeriansäurechlorid zu V.

⁹⁾ J. KOO, S. AVAKIAN und G. J. MARTIN, J. Amer. chem. Soc. 77, 373 [1955].

BERICHTIGUNG

Jahrg. 91 [1958], Heft 9, S. 1982, Tab. 2 des Versuchsteils, 2., senkrechte Spalte, 5. Wort v. unten lies: „143“ statt „187“.

W. RIED, H. BODEM

© Verlag Chemie, GmbH. 1958

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Wilhelm Merz, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3 · Fernsprecher Sammelnummer 3635 · Fernschreiber 0465516 chemieverl wnh. Telegramm-Adresse: Chemievorlag Weinheimbergstr.

Gesetzt aus der Monotype-Times-Schrift; Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die der Übersetzung. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. — All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photoprint, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. — Preis jährlich DM 190.—; Einzelheft DM 16.—. — Zahlungen an: Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Postscheckkonten: Frankfurt a. M. Nr. 145314, Berlin-West Nr. 7430, Wien 108750, Zürich VIII 47055, Stockholm 74137. Banken: Volksbank eGmbH., Deutsche Bank AG., Weinheim/Bergstr., Dresdner Bank A. G., Mannheim, P. 2, 10/13. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf eines Halbjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.