

Franz Dallacker und Zoltan Damó

Derivate des Methylendioxybenzols, 26<sup>1)</sup>

## Darstellung des 4-Methoxy- und des 4-Hydroxy-2.3-methylendioxy-xanthons

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

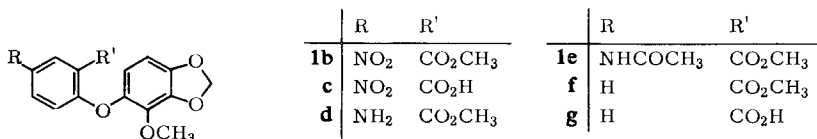
(Eingegangen am 21. Januar 1969)

Durch Synthese wurden die bisher nur durch Reaktionen und spektroskopische Untersuchungen ermittelten Strukturen des 4-Methoxy-2.3-methylendioxy-xanthons (**2a**) und des 4-Hydroxy-2.3-methylendioxy-xanthons (**2g**), die beide aus *Kielmeyera*-Arten isoliert worden waren, bestätigt.

Aus dem Holz der auf dem zentralbrasilianischen Hochplateau vorkommenden Guttiferen *Kielmeyera coriacea* und *K. corymbosa* isolierte Gottlieb<sup>2)</sup> die Xanthone **2a** und **2g**, deren Strukturen er durch Abbau und durch spektroskopische Untersuchungen ermittelte.

Da das Xanthon **2g** nicht durch partielle Ätherspaltung von **2a** darstellbar ist, beschritten wir zur Darstellung von **2a** und **2g** zwei voneinander unabhängige Reaktionswege.

Erwärmt man Kalium-2-methoxy-3.4-methylendioxy-phenolat und 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-methylester in Dimethylformamid, so bildet sich zu 80% **1b**, das durch methanolisches Kaliumhydroxid leicht zu **1c** hydrolysierbar ist. Ebenso glatt erfolgt die Reduktion durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle zu **1d**, das als Acetylderivat **1e** identifiziert wurde. Die Eliminierung der Aminfunktion, die Hydrolyse des entstandenen Esters **1f** und die durch konz. Schwefelsäure katalysierbare Cyclisierung der Säure **1g** ergab das Xanthon **2a**, das sich in seinen physikalischen Eigenschaften nicht vom Naturprodukt unterschied.

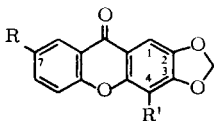


Analog verläuft auch die Umsetzung des Kalium-2-benzyloxy-3.4-methylendioxy-phenolates mit dem 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-methylester, die in 74proz. Ausbeute zum 4-Nitro-2'-benzyloxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)-methylester führt.

<sup>1)</sup> 25. Mittel.: F. Dallacker und A. Weiner, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> O. R. Gottlieb, M. Taveira Magalhães, M. Camey, A. A. Lins Mesquita und D. de Barros Corrêa, Tetrahedron [London] **22**, 1777 (1966).

Da bei ausschließlicher Verwendung von konz. Schwefelsäure als Cyclisierungsmittel eine Spaltung der Methylendioxy-Funktion erfolgt, behandelten wir die 4-Nitro-2'-benzyloxy-3',4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2) in Acetylchlorid mit katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure. Hierbei entstand ein Gemisch, das sich aus den Xanthonen **2b** und **2c** im Verhältnis 3 : 1 zusammensetzte.



	R	R'
<b>2a</b>	H	OCH <sub>3</sub>
<b>b</b>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	NO <sub>2</sub>	OCOCH <sub>3</sub>
<b>d</b>	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>e</b>	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>f</b>	NH <sub>2</sub>	OCOCH <sub>3</sub>
<b>g</b>	H	OH

Die Reduktion von **2b** zum Aminoxanthon **2d** kann durch Zinn(II)-chlorid verwirklicht werden. Durch reduktive Eliminierung der Aminogruppe und Hydrogenolyse der Benzyloxyfunktion des erhaltenen Xanthons **2e** bildet sich das 4-Hydroxy-2.3-methylendioxy-xanthon (**2g**).

**2g** entsteht gleichfalls über das licht- und luftempfindliche 7-Amino-4-acetoxy-2.3-methylendioxy-xanthon (**2f**) durch Desaminierung und Behandlung mit Alkalihydroxid.

Das synthetische Xanthon **2g** erwies sich als identisch mit dem Naturprodukt.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit vielmals gedankt.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Tottoli der Firma Büchi, Flavil (Schweiz), bestimmt. Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. — Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Modell III G (NaCl-Prisma) aufgenommen. Zur UV-Analyse benutzten wir das Spektralphotometer der Firma C. Zeiss, Modell PMQ II.

*2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenol*: In eine auf  $-5^{\circ}$  abgekühlte Lösung von 108 g *2-Methoxy-3,4-methylendioxy-benzaldehyd* (Croweinaldehyd)<sup>3)</sup> und 1500 ccm 85proz. Ameisensäure tropft man unter Rühren *Perameisensäure*, dargestellt aus 300 ccm 85proz. Ameisensäure und 101.5 g 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung durch 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur, läßt etwa 12 Std. bei  $-10^{\circ}$  stehen, saugt ab und gießt das Filtrat in 4 l Eis/Wasser. Man äthert mehrmals aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser neutral. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löst man den Rückstand unter Erwärmen in 10proz. Natronlauge, säuert mit verd. Salzsäure an und äthert mehrmals aus. Man vereinigt die äther. Extrakte, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert ab. Farblose, glänzende Kristalle vom Schmp.  $61.5^{\circ}$ , Sdp.<sub>4</sub>  $110-112^{\circ}$ . Ausb. 65.0 g (64%).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (168.1) Ber. C 57.16 H 4.80 Gef. C 57.06 H 4.75

<sup>3)</sup> W. B. Brownell und A. W. Weston, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4971 (1951); A. F. Wagner, E. Walton, A. N. Wilson, J. O. Rodin, F. W. Holly, N. G. Brink und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4986 (1959); F. Benington und R. D. Morin, J. org. Chemistry **27**, 142 (1962).

*Kalium-2-methoxy-3.4-methylendioxy-phenolat*: Unter schwachem Erwärmen löst man 40 g des *Phenols* in verd. *Kalilauge*, dargestellt aus 13.5 g KOH und 100 ccm Wasser, zieht i. Vak. das Wasser ab und trocknet über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

*4-Nitro-2'-methoxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)-methylester (1b)*: Man versetzt die Lösung des *Kalium-2-methoxy-3.4-methylendioxy-phenolats* in 400 ccm Dimethylformamid mit 47.7 g *2-Fluor-5-nitro-benzoesäure-methylester*<sup>4)</sup>, rührt 20 Min. bei 80° und gießt in 1.5 l Wasser. Aus Äthanol 66.3 g (80%) gelbe Kristalle vom Schmp. 156–157°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  1727,  $\nu_{\text{NO}_2}$  1346/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub> (347.3) Ber. C 55.53 H 3.77 N 4.03 Gef. C 55.30 H 4.12 N 4.40

*4-Nitro-2'-methoxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2) (1c)*: Man rührt in eine Lösung von 1 g KOH, 10 ccm Wasser und 30 ccm Methanol 1.0 g **1b** ein, erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß und säuert mit verd. Salzsäure an. Aus Äthanol 0.8 g (83%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 174–175°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  1681,  $\nu_{\text{NO}_2}$  1351/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>8</sub> (333.3) Ber. C 54.06 H 3.33 N 4.20 Gef. C 54.27 H 3.57 N 5.61

*4-Amino-2'-methoxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)-methylester (1d)*: Man leitet 90 Min. H<sub>2</sub> in ein Gemisch von 17.0 g **1b**, 1.5 g Pd/C (10% Pd) und 200 ccm absol. Essigester bei 40–50° ein, filtriert ab und engt i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation ein. Aus Äthanol 14.5 g (93%) farblose Kristalle vom Schmp. 107–108°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}_2}$  3436, 3356,  $\nu_{\text{C=O}}$  1681/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (317.3) Ber. C 60.56 H 4.77 N 4.41 Gef. C 60.73 H 4.72 N 4.70

*N-Acetylderivat 1e*: Aus Acetanhydrid farblose Kristalle vom Schmp. 176–177°.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (359.2) Ber. C 60.16 H 4.77 N 3.90 Gef. C 60.43 H 4.87 N 4.15

*2'-Methoxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)-methylester (1f)*: Eine Suspension von 10 g **1d**, 50 ccm Äthanol und 5.4 g konz. Schwefelsäure wird bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 2.8 g NaNO<sub>2</sub> und 10 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. gibt man ca. 10 g Cu<sub>2</sub>O zu, erwärmt allmählich zum Sieden, erhitzt 90 Min. unter Rückfluß und filtriert heiß ab. Man wäscht den äther. Extrakt mit verd. Natronlauge und mit Wasser neutral. Das nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Öl wird mehrmals in der Siedehitze mit n-Hexan extrahiert. Aus n-Hexan 4.0 g (42%) farblose Kristalle vom Schmp. 103–104°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (302.3) Ber. C 63.57 H 4.67 Gef. C 63.74 H 5.03

*2'-Methoxy-3'.4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2) (1g)*: Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 6.6 g **1f**, 1.68 g KOH, 10 ccm Wasser und 30 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß und säuert mit verd. Salzsäure an. Aus Äthanol 5.0 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 174–175°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  1672/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (288.3) Ber. C 62.50 H 4.20 Gef. C 62.78 H 4.02

*4-Methoxy-2.3-methylendioxy-xanthon (2a)*: Zu einer Lösung von 2.0 g **1g** und 60 ccm frisch dest. (!) *Acetylchlorid* gibt man bei 10° tropfenweise 1 ccm konz. Schwefelsäure, erwärmt 1 Min. auf 60° und stellt zur Kristallisation bei Raumtemperatur. Aus Aceton 1.3 g (69%) farblose Nadeln vom Schmp. 227–228° (Lit.<sup>2)</sup>: Schmp. 237–238°.

<sup>4)</sup> F. Govaert, Bull. Acad. roy. Belgique, Cl. Sci. [5] **15**, 761 (1929), C. 1930 I, 973.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$  ( $\epsilon$  34080), 279 (5373), 310 (11327); Lit.<sup>2)</sup>:  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$  ( $\epsilon$  35700), 280 (5800), 310 (12100).

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1661, 1627/cm (Lit.<sup>2)</sup>:  $\nu_{C=O}$  1661, 1628/cm).

$C_{15}H_{10}O_5$  (270.2) Ber. C 66.67 H 3.73 Gef. C 66.56 H 3.54

*2-Benzyl oxy-3,4-methylendioxy-acetophenon*: Unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt man ein Gemisch von 36 g *2-Hydroxy-3,4-methylendioxy-acetophenon*<sup>1)</sup>, 150 ccm absol. Aceton, 30.2 g  $K_2CO_3$  und 36.2 g KJ mit 27.8 g *Benzylchlorid*, gelöst in 40 ccm Aceton, erhitzt 7 Std. unter Rückfluß, destilliert einen Teil des Acetons ab und versetzt mit Wasser. Man wäscht den äther. Extrakt mit verd. Natronlauge und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Aus Methanol 47.0 g (87%) farblose Kristalle vom Schmp. 54–55°.

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1664/cm.

$C_{16}H_{14}O_4$  (270.3) Ber. C 71.10 H 5.25 Gef. C 71.13 H 5.45

*2-Benzyl oxy-3,4-methylendioxy-phenol*: Man versetzt bei  $-10^\circ$  eine Lösung von 48 g *2-Benzyl oxy-3,4-methylendioxy-acetophenon* und 300 ccm 85proz. Ameisensäure mit *Perameisensäure*, bereitet aus 100 ccm 85proz. Ameisensäure und 30 g 30proz.  $H_2O_2$ -Lösung durch 1 stdg. Stehenlassen bei  $0^\circ$ , läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und gießt auf Eis. Man wäscht den äther. Extrakt mit Wasser neutral, destilliert den Äther ab, versetzt den Rückstand mit 200 ccm 10proz. Natronlauge, erhitzt 15 Min. auf  $80^\circ$  und säuert mit verd. Salzsäure an. Man wäscht den äther. Extrakt mit verd. Natronlauge, säuert die alkalische Phase an und extrahiert mit Äther. Nach Abdestillieren erhält man 29.7 g (69%) farbloses Öl vom Sdp.<sub>3</sub> 158–160°.

IR ( $CHCl_3$ ):  $\nu_{OH}$  3484/cm.

$C_{14}H_{12}O_4$  (244.2) Ber. C 68.84 H 4.95 Gef. C 68.60 H 5.00

*4-Nitro-2'-benzyl oxy-3',4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)-methylester*: Darstellung analog **1b** aus dem *Kalium-2-benzyl oxy-3,4-methylendioxy-phenolat*, hergestellt aus 11.4 g *2-Benzyl oxy-3,4-methylendioxy-phenol*, 2.8 g KOH und 50 ccm Wasser, und 9.95 g *2-Fluor-5-nitro-benzoesäure-methylester*. Aus Äthanol 14.5 g (74%) gelbe Kristalle vom Schmp. 127–128°.

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1718/cm.

$C_{22}H_{17}NO_8$  (423.4) Ber. C 62.41 H 4.05 N 3.31 Gef. C 62.41 H 4.24 N 3.69

*4-Nitro-2'-benzyl oxy-3',4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)*: Aus 34 g des *Methylesters*, 35 g KOH, 350 ccm Wasser und 900 ccm Methanol analog **1c**. Aus Äthanol 29.1 g (88%) gelbe Kristalle vom Schmp. 161°.

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1692, 1664/cm.

$C_{21}H_{15}NO_8$  (409.3) Ber. C 61.61 H 3.69 N 3.42 Gef. C 61.45 H 3.40 N 3.36

*7-Nitro-4-benzyl oxy-2,3-methylendioxy-xanthon (2b) und 7-Nitro-4-acetoxy-2,3-methylendioxy-xanthon (2c)*: Unter gelindem Erwärmen löst man 1.5 g *4-Nitro-2'-benzyl oxy-3',4'-methylendioxy-diphenyläther-carbonsäure-(2)* in 60 ccm *Acetylchlorid*, kühlt auf  $-10^\circ$  ab, tropft 1 ccm konz. *Schwefelsäure* zu und läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen. Man saugt ab und kristallisiert aus Aceton um. 1.1 g (76%) **2b** in hellgelben Nadeln vom Schmp. 192 bis 193°.

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1653, 1613/cm.

$C_{21}H_{13}NO_7$  (391.3) Ber. C 64.45 H 3.35 N 3.58 Gef. C 64.48 H 3.53 N 3.56

**2c**: Man engt das acetylchloridhaltige Filtrat ein. Aus Aceton 300 mg hellgrüne Nadeln vom Schmp. 246–247°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1770,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1653, 1613/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_8$  (343.2) Ber. C 55.98 H 2.64 N 4.08 Gef. C 56.00 H 2.90 N 3.92

**7-Amino-4-benzyloxy-2.3-methylenedioxy-xanthon (2d)**: Bis zur Lösung leitet man unter Feuchtigkeitsausschluß in eine Suspension von 22.5 g  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und 250 ccm Eisessig Chlorwasserstoff ein, kühlt auf 15° ab, gibt 3.9 g **2b** zu, erwärmt auf 40–50° und läßt die plötzlich entstehende Lösung durch 30 Min. Erwärmen auf 60° zu Ende reagieren. Man saugt ab, rührt den gelben Rückstand sofort in 150 ccm 10proz. Natronlauge, erwärmt 15 Min. auf 50°, extrahiert 5 mal mit je 100 ccm Essigester und wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser neutral. Aus Essigester 1.0 g (28%) gelbe Kristalle vom Zers.-P. 235–238°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}_2}$  3436, 3344,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1613/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (361.3) Ber. C 69.80 H 4.18 N 3.88 Gef. C 69.41 H 4.23 N 3.60

**4-Benzyloxy-2.3-methylenedioxy-xanthon (2e)**: In der Siedehitze versetzt man 2.0 g **2d** in 80 ccm Äthanol mit 2 ccm konz. Schwefelsäure, erhitzt, bis das Sulfat auskristallisiert (ca. 20 Min.), rührt 2 Stdn. bei 0° und gibt tropfenweise 0.85 g  $\text{NaNO}_2$  in 5 ccm Wasser zu und hält 1 Stde. bei 5°. Man versetzt mit 1 g  $\text{Cu}_2\text{O}$ , erwärmt allmählich zum Sieden, erhitzt 15 Min. unter Rückfluß und filtriert noch heiß ab. Dann versetzt man mit Äther, wäscht den Extrakt mit 10proz. Natronlauge, mit verd. Salzsäure sowie mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Aus Methanol 1.1 g (57%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 177–178°.

IR (KBr):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1637, 1618, 1605/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (346.3) Ber. C 72.83 H 4.07 Gef. C 72.39 H 3.66

**7-Amino-4-acetoxy-2.3-methylenedioxy-xanthon (2f)**: Bei 50° leitet man in eine Suspension von 1.5 g **2c**, 250 ccm Methanol, 100 ccm Essigester und 1 g Palladium/Kohle (10% Pd) 4 Stdn.  $\text{H}_2$  ein, versetzt mit 300 ccm Essigester, erhitzt zum Sieden und filtriert noch heiß unter  $\text{N}_2$  ab. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterbleiben 1.2 g (87%) gelbe licht- und luftempfindliche Kristalle vom Zers.-P. 230–240°, die sofort weiterverarbeitet wurden.

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}_2}$  3401, 3333/cm.

#### 4-Hydroxy-2.3-methylenedioxy-xanthon (2g)

a) Man desaminiert 1.4 g **2f** wie bei **2e** beschrieben, erhitzt das Rohprodukt in 300 ccm 30proz. Natronlauge 30 Min. auf 80°, säuert die entstandene Lösung mit konz. Salzsäure an, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 0.5 g (44%).

b) In ein Gemisch von 0.7 g **2e**, 300 ccm Methanol und 0.7 g Palladium/Kohle (10% Pd) leitet man 6 Stdn.  $\text{H}_2$  ein, filtriert ab und engt ein. Aus Äthanol 0.3 g (57%) gelbe Kristalle vom Zers.-P. 294–300° (Lit.<sup>2)</sup>: Schmp. 298–299°).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  245 m $\mu$  ( $\epsilon$  30768), 286 (6161), 319 (11776); Lit.<sup>2)</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  244 m $\mu$  ( $\epsilon$  34000), 287 (6600), 325 (12800).

IR (KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  3175,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1636 (Lit.<sup>2)</sup>:  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1634/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_5$  (256.2) Ber. C 65.63 H 3.15 Gef. C 65.43 H 3.39

(Lit.<sup>2)</sup>: Analysenwerte wurden nicht angegeben).