

## Derivate des Methylendioxybenzols, 22. Mitt.<sup>1</sup>:

Über die Synthese von Indolderivaten der  
Methylendioxybenzolreihe

Von

F. Dallacker und D. Bernabei\*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 15. Februar 1967)

Ausgehend vom Piperonal, dem Croweacin-, dem Myristicin-, dem Apiol-, dem Dillapiol-aldehyd und dem 2.3-Methylendioxy-4.5-dimethoxy-benzaldehyd wird die Darstellung des 5.6-Methylendioxy-, 4-Methoxy-5.6-methylendioxy-, 7-Methoxy-5.6-methylendioxy-, des 4.7-Dimethoxy-5.6-methylendioxy-, des 6.7-Dimethoxy-4.5-methylendioxy- und des 4.5-Dimethoxy-6.7-methylendioxyindols beschrieben.

Dem Indol und seinen Abkömmlingen wurde auf Grund der interessanten chemischen und physiologischen Aspekte zahlreiche Arbeiten und Untersuchungen gewidmet. Unter diesen Indolderivaten beanspruchen die, welche Sauerstoff-Funktionen am Benzolkern tragen, ein besonderes Interesse. Hierzu gehört auch das 5.6-Methylendioxy-indol (1e).

Die erste Verbindung dieses Typs, das 5.6-Methylendioxy-isatin, wurde bereits von Herz<sup>2</sup> zu Beginn dieses Jahrhunderts beschrieben. In neuerer Zeit erschienen Arbeiten, die die Synthese des 5.6-Methylendioxy-benzols direkt zum Gegenstand hatten. Fujisawa und Okada<sup>3</sup> sowie eine indische Arbeitsgruppe<sup>4</sup> synthetisierten methylierte Abkömmlinge des Methylendioxy-indols. Im Verlaufe der Arbeiten über hypotensiv wirkende Substanzen stellten

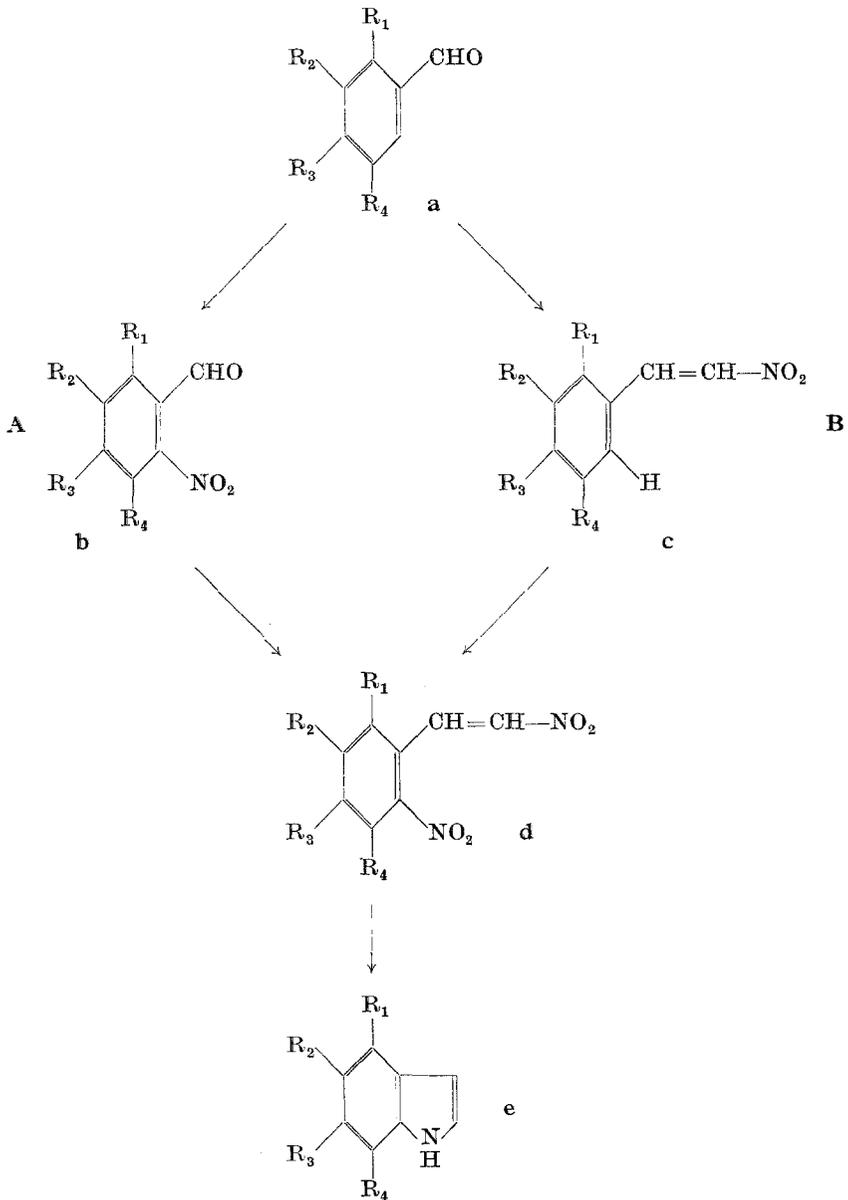
\* Herrn Professor Dr. Friedrich Asinger zum 60. Geburtstag gewidmet

<sup>1</sup> 21. Mitt.: F. Dallacker, L. Doyen und G. Schmets, Ann. Chem. **694**, 117 (1966).

<sup>2</sup> P. Herz, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2857 (1905).

<sup>3</sup> T. Fujisawa und K. Okada, Yakugaku Zasshi **79**, 778 (1959); Chem. Abstr. **53**, 21 951 (1959).

<sup>4</sup> S. S. Salgar und J. R. Merchant, J. prakt. Chem. **14**, 108 (1961).



- 1:  $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 + \text{R}_3 = \text{OCH}_2\text{O}$
- 2:  $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_2 + \text{R}_3 = \text{OCH}_2\text{O}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$
- 3:  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_2 + \text{R}_3 = \text{OCH}_2\text{O}$
- 4:  $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_2 + \text{R}_3 = \text{OCH}_2\text{O}$
- 5:  $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{OCH}_2\text{O}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{OCH}_3$
- 6:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_3 + \text{R}_4 = \text{OCH}_2\text{O}$ .

*Protiva* und Mitarbeiter<sup>5</sup> unter anderem das unsubstit. 5.6-Methylendioxy-indol (**1 e**) dar. Sie beschritten dabei einen Reaktionsweg, den *Burton* und *Duffield*<sup>6</sup> zehn Jahre vorher zur Herstellung des gleichen Ringsystems vorgezeichnet hatten: Man stellt das  $\omega$ -Dinitrostyrol dar und cyclisiert es mit Eisenpulver/Eisessig, also reduktiv, nach *Nenitzescu*<sup>7</sup>. Nach diesem Verfahren gelang auch *Hardegger*<sup>8</sup> die Synthese des 5.6.7-Trimethoxy-indols.

Da der Chemismus häufig durch die Anzahl der am Benzolkern vorhandenen Methoxyl-Funktionen beeinflusst wird, machten wir die Synthese höher methoxylierter Methylendioxy-indole zum Gegenstand unserer Untersuchungen. Die durchgeführten Umsetzungen gehen aus dem Reaktionsschema (S. 786) hervor.

Die Schlüsselsubstanz dieser Indolsynthese ist das  $\omega$ -Dinitrostyrol (**d**), dessen Darstellung prinzipiell auf zwei verschiedenen Reaktionswegen realisiert werden kann. Entweder man kondensiert den aus der Einwirkung von Salpetersäure resultierenden Nitrobenzaldehyd (**b**) mit Nitromethan (Reaktionsweg **A**) oder aber man unterwirft das leicht darstellbare  $\omega$ -Nitrostyrol (**c**) der Behandlung nitrierender Agentien (Reaktionsweg **B**). Wenn auch die von uns synthetisierten  $\omega$ -Dinitrostyrole (**d**) auf beiden Wegen dargestellt wurden, so erscheint das Verfahren **B** insofern günstiger, als die Nitrierung der ausgezeichnet kristallisierenden  $\omega$ -Nitrostyrole (**c**) weniger temperatur- und konzentrationsabhängig ist als die der entsprechenden Methylendioxy-benzaldehyde. Die Darstellung der Indole (**d**) kann nach der von *Protiva*<sup>5</sup> ermittelten Varianten der reduktiven Cyclisierung in zum Teil hohen Ausbeuten verwirklicht werden.

### 5.6-Methylendioxy-indol

Sowohl der 3.4-Methylendioxy-benzaldehyd (Piperonal) (**1 a**) als auch das hieraus durch Nitrierung leicht darstellbare Nitro-piperonal (**1 b**)<sup>9</sup> sind mit Nitromethan in Ammoniumacetat/Eisessig nach *Govindachari*<sup>10</sup> glatt in das  $\omega$ -Nitrostyrol **1 c** bzw. in das  $\omega$ -Dinitrostyrol **1 d** überführbar. Die Kondensation mit Nitromethan zu **1 c** erfolgt im stark alkalischen Medium weniger glatt. Die Nitrierung von **1 c** ist mit Kupfernitrat/

<sup>5</sup> *M. Protiva, E. Adlerova, Z. J. Vejdělek, L. Novak, M. Rajsner* und *I. Ernest*, *Naturwissenschaften* **46**, 263 (1959); *E. Adlerova, I. Ernest, V. Hnevsova, J. O. Jilek, L. Novak, J. Pomykacek, M. Rajsner, J. Sova, Z. J. Vejdělek* und *M. Protiva*, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **25**, 784 (1960); *Chem. Abstr.* **54**, 13095 (1960).

<sup>6</sup> *H. Burton* und *J. A. Duffield*, *Nature [London]* **161**, 725 (1948); *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 78.

<sup>7</sup> *C. Nenitzescu*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 1063 (1925).

<sup>8</sup> *E. Hardegger* und *H. Corrodi*, *Pharm. Acta Helv.* **39**, 101 (1964).

<sup>9</sup> *M. T. Bogert* und *F. R. Elder*, *J. Amer. chem. Soc.* **51**, 534 (1929).

<sup>10</sup> *T. R. Govindachari, S. Rajadurai, C. V. Ramadas* und *N. Yiswanathan*, *Chem. Ber.* **93**, 360 (1960).

Acetanhydrid in 70- und mit Salpetersäure bei 0° C in 86proz. Ausbeute realisierbar. Der Erfolg der 5.6-Methylendioxy-indol-Synthese ist in erster Linie von der Aufarbeitungsmethodik abhängig. Eine weitgehende Reinigung des 5.6-Methylendioxy-indols (**1 e**) gelang uns durch Einleiten von Wasserdampf in das Reduktionsgemisch und Umkristallisieren.

#### *4-Methoxy-5.6-methylendioxy-indol*

Zur Durchführung des Reaktionsweges **A** erwies es sich als notwendig, zunächst den 2-Nitro-4.5-methylendioxy-6-methoxy-benzaldehyd (**2 b**) darzustellen und die Position der eintretenden Nitro-Funktion zu beweisen. Behandelt man den Croweacinaldehyd (**2 a**) mit konz. Salpetersäure, so entsteht in 72proz. Ausbeute der Aldehyd **2 b**, dessen Oxydationsprodukt sich als identisch mit der 2-Nitro-4.5-methylen-dioxy-6-methoxy-benzoessäure erwies. Die Bildung des isomeren 3-Nitro-4.5-methylendioxy-6-methoxy-benzaldehydes wurde nicht beobachtet. Die Umsetzung der Aldehyde **2 a** und **2 b** mit Nitromethan führt zu den Nitrostyrolen **2 c** bzw. **2 d**. Durch Verminderung der Kondensationszeit auf 1 Stde. kann die Ausbeute an 2-Methoxy-3.4-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (**2 c**) auf 95% d. Th. gesteigert werden. Die Nitrierung zum  $o,\omega$ -Dinitrostyrol **2 d** ist sowohl mittels Kupfernitrat/Acetanhydrid als auch mittels konz. Salpetersäure leicht realisierbar. Das 4-Methoxy-5.6-methylendioxy-indol (**2 e**) kann durch Wasserdampfdestillation aus dem Reduktionsgemisch isoliert und durch Umkristallisieren gereinigt werden.

#### *7-Methoxy-5.6-methylendioxy-indol*

Problematischer als die Nitrierung der Aldehyde **1 a** und **2 a** erwies sich die Darstellung des 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehydes (**3 b**). Durch Einwirkung von Salpetersäure auf den 3-Methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyd (**3 a**) entsteht unter Decarboxylierung in hoher Ausbeute das 3-Methoxy-4.5-methylendioxy-nitrobenzol<sup>11</sup>. Nitriert man dagegen **3 a** mit Kupfernitrat/Acetanhydrid, so bildet sich das 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat, dessen Struktur durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  und Veresterung der entstehenden Säure mit Diazomethan zum 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzoessäure-methylester eindeutig bewiesen werden konnte. Nicht nur der freie Aldehyd, sondern auch sein Diacetat sind zur Reaktion mit Nitromethan in Ammoniumacetat/Eisessig befähigt. Dabei bildet sich das 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (**3 d**) in 50proz. Ausbeute. Wählt man zur Synthese des  $o,\omega$ -Dinitrostyrols **3 d** den Reaktionsweg **B**, so läßt sich zwar die Kondensation zum  $\omega$ -Nitrostyrol **3 c** leicht

<sup>11</sup> A. H. Salway, J. chem. Soc. [London] **95**, 1155 (1909); V. J. Harding, ebenda **105**, 2790 (1914).

realisieren, doch führt die weitere Behandlung mit Salpetersäure nur in etwa 40proz. Ausbeute zum gewünschten Produkt **3 d**. Das 7-Methoxy-5.6-methylendioxy-indol (**3 e**) läßt sich leicht durch Reduktion mit Eisenpulver/Eisessig darstellen und durch Umkristallisieren reinigen.

#### 4.7-Dimethoxy-5.6-methylendioxy-indol

Beide Reaktionswege sind hier prinzipiell durchführbar. Die Nitrierung zum Nitro-apioaldehyd ist nur (!) mittels Kupfernitrat/Acetanhydrid realisierbar. Das dabei entstehende 2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat läßt sich mit Nitromethan in Gegenwart von Ammoniumacetat/Eisessig zum  $\omega$ , $\omega$ -Dinitrostyrol **4 d** umsetzen. Da die Bildung des  $\omega$ -Nitrostyrols **4 c** in 82proz. Ausbeute erfolgt und die Nitrierung zum  $\omega$ , $\omega$ -Dinitrostyrol **4 d** mit Salpetersäure/Eisessig in 63proz. Ausbeute durchführbar ist, scheint dieser Reaktionsweg der günstigere zu sein. Die Cyclisierung zum 4.7-Dimethoxy-5.6-methylendioxy-indol (**4 e**) verläuft nur bei kleinen Reduktionsansätzen glatt.

#### 6.7-Dimethoxy-4.5-methylendioxy-indol

Sämtliche Umsetzungen des Reaktionsweges **A** und **B** lassen sich in über 90proz. Ausbeute durchführen. Das System zeigt bei hoher Nucleophilie eine überraschend große Beständigkeit gegen die zur Anwendung gekommenen elektrophilen Agentien. Das Rohindol **5 e** entsteht sogar in fast 90proz. Ausbeute.

#### 4.5-Dimethoxy-6.7-methylendioxy-indol

Da die Nitrierung des Dillapioaldehydes (**6 a**) uneinheitlich verläuft — man erhält ein öliges Produkt, das sich nach Umkristallisieren aus Äthanol als ein Gemisch des 2-Nitro-3.4-methylendioxy-5.6-dimethoxy-benzaldehydes (**6 b**) und seines Diacetats erwies —, ist hier der Reaktionsweg **B** vorzuziehen. Die Kondensation zum  $\omega$ -Nitrostyrol **6 c** erfolgt in 73proz. und die Nitrierung zum  $\omega$ , $\omega$ -Dinitrostyrol **6 d** in 74proz. Ausbeute. Das Indol **6 e** wurde schließlich durch Sublimation im Vakuum und Umkristallisieren in Form farbloser Kristalle erhalten.

Die hier beschriebenen Indole der Methylendioxybenzol-Reihe erwiesen sich in reinem Zustand bei Lichtausschluß als recht beständig.

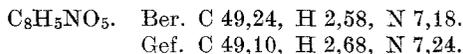
Unserer jüngst verstorbenen verehrten Lehrerin, Frau Professor Dr.-Ing. *Maria Lipp*, möchten wir an dieser Stelle besonders für die in den vergangenen Jahren gewährte Unterstützung und für ihr stetes Interesse danken. Weiterhin gilt unser Dank dem Direktor des Institutes für Organische Chemie, Herrn Professor Dr. *H. Stetter*, für die Schaffung günstiger Arbeitsbedingungen. Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Zurverfügungstellung von Sachmitteln gedankt.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach Dr. Tottoli der Firma W. Büchi, Flawil (Schweiz), bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Nr. 65 (NaCl-Prisma) in KBr aufgenommen.

#### 2-Nitro-4.5-methylendioxy-benzaldehyd (1 b)

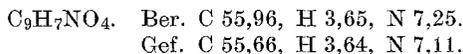
Unter intensivem Rühren und unter Eiskühlung versetzt man 500 cm<sup>3</sup> konz. HNO<sub>3</sub> (D ~ 1,39) portionsweise mit 50 g pulv. Piperonal, so daß die Temp. von 0° nicht wesentlich überschritten wird. 2 Stdn. nach beendeter Zugabe gießt man auf Eis, saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und kristallisiert aus Essigester/Äthanol (1:1) um. Zitronengelbe, etwas lichtempfindliche Kristalle vom Schmp. 97—98°. Ausb. 46 g (71% d. Th.).



#### 3.4-Methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (1 c)

a) Unter Rühren versetzt man eine auf —15° abgekühlte Lösung von 102 g 3.4-Methylendioxybenzaldehyd (1 a), 44 cm<sup>3</sup> Nitromethan und 960 cm<sup>3</sup> absol. Methanol tropfenweise mit 192 g KOH, gelöst in 550 cm<sup>3</sup> Methanol, gießt nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. auf Eis, setzt 320 cm<sup>3</sup> konz. HCl zu, saugt ab und wäscht neutral. Ausb. 85,5 g (65% d. Th.).

b) Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 200 g 3.4-Methylendioxybenzaldehyd, 172 g Ammoniumacetat, 346 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> und 1200 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt mehrere Tage im Dunkeln zur Kristallisation bei Raumtemp. stehen, saugt scharf ab, wäscht mit Eisessig nach und kristallisiert aus Äthanol oder Eisessig um. Gelbe Nadeln, Schmp. 159—161°. Ausb. 215,5 g (81% d. Th.).



#### 2-Nitro-4.5-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (1 d)

a) Man erhitzt ein Gemisch von 43,8 g 2-Nitro-4.5-methylendioxybenzaldehyd, 58,5 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 29,2 g Ammoniumacetat und 225 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert etwa die Hälfte des Lösungsmittels ab und gießt unter intensivem Rühren in Eis/Wasser, saugt sofort (!) ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet. Ausb. 47,5 g (89% d. Th.).

b) Eine Lösung von 19,4 g  $\omega$ -Nitrostyrol 1 c und 400 cm<sup>3</sup> Ac<sub>2</sub>O, die sich in einem Dreihalskolben (mit Rührer und Thermometer) befindet, versetzt man portionsweise mit 30 g Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3 H<sub>2</sub>O so, daß die Temp. im Kolben 50—65° nicht übersteigt. Nach beendeter Reaktion rührt man 1 Stde. bei Raumtemp., gießt auf Eis, saugt nach ca. 4 Stdn. ab und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 16,8 g (70% d. Th.).

c) Unter Rühren wird eine mit Eis gekühlte Mischung von 400 cm<sup>3</sup> konz. HNO<sub>3</sub> und 300 cm<sup>3</sup> Eisessig portionsweise mit 100 g  $\omega$ -Nitrostyrol 1 c versetzt. Nach der Zugabe entfernt man das Kühlbad, bis die Temp. auf etwa 40° angestiegen ist, rührt eine weitere Stunde erneut bei 0°, saugt ab und gießt das Filtrat in Eis/Wasser. Man saugt erneut ab, vereinigt die Filtrückstände,

wäscht mit Wasser neutral und trocknet. Ausb. 105,7 g (86% d. Th.). Eine Probe der lichtempfindlichen gelben Substanz wird aus Äthanol oder *DMF*/Wasser umkristallisiert. Schmp. 121—122°.

$C_9H_6N_2O_6$ . Ber. C 45,39, H 2,54, N 11,76.  
Gef. C 45,51, H 2,71, N 11,96.

#### 5.6-Methylendioxy-indol (**1e**)

In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer und Rückflußkühler, erhitzt man auf dem Wasserbad ein Gemisch von 21 g  $\alpha,\omega$ -Dinitrostyrol **1d**, 165 cm<sup>3</sup> Eisessig und 82 g Eisenpulver bis zum Beginn der exotherm ablaufenden Reaktion; man kühlt zunächst mit Wasser und erhitzt nach Abklingen der Reaktion noch 15 Min. unter Rückfluß. Anschließend wird eine Lösung von 120 g NaOH und 500 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt, das Gemisch in einen 4-Literkolben, der mit einer Füllkörperkolonne als Aufsatz versehen ist, übergeführt und Wasserdampf eingeleitet. Man äthert das Destillat (25 l) mehrmals aus, vereinigt die Extrakte, trocknet über  $MgSO_4$  und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab (ohne Anwendung von Wärme), kristallisiert den fast farblosen Rückstand aus Benzin (Sdp. 80—110°) um. Glimmerähnliche, farblose Blättchen vom Schmp. 108—110° werden in 33proz. Ausb. (4,7 g) erhalten. IR-Spektrum:  $\nu_{NH} = 3,05 \mu$  (3279 cm<sup>-1</sup>). *Ehrlich*-Reaktion: gelbgrün.

$C_9H_7NO_2$ . Ber. C 67,07, H 4,38, N 8,69.  
Gef. C 67,04, H 4,42, N 8,79.

#### 2-Nitro-4.5-methylendioxy-6-methoxy-benzaldehyd (**2b**)

Man rührt zu 500 cm<sup>3</sup>  $HNO_3$  (*D* 1,39) bei 0° portionenweise 50 g 2-Methoxy-3.4-methylendioxy-benzaldehyd (Croweacinaldehyd) (**2a**) so, daß die Temp. von + 3° nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe läßt man bis zur Lösung die Temp. auf maximal 25° ansteigen, gießt auf Eis, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man derbe gelbe lichtempfindliche Kristalle vom Schmp. 90—91°; Ausb. 45 g (72% d. Th.).

$C_9H_7NO_6$ . Ber. C 48,01, H 3,13, N 6,22.  
Gef. C 47,81, H 3,34, N 6,39.

#### 2-Nitro-4.5-methylendioxy-6-methoxy-benzoesäure (Croweacinsäure)

Unter Rühren tropft man zu einer siedenden Lösung von 4,5 g Nitroaldehyd **2b** und 100 cm<sup>3</sup> Aceton schnell eine heiße, wäßrige Lösung von 6,7 g  $KMnO_4$ , rührt nach der Zugabe 2 Stdn. bei Raumtemp. (!), filtriert ab, wäscht den Filtrerrückstand mit verd. NaOH, vereinigt die Filtrate, vertreibt den größten Teil des Acetons und stellt mehrere Stdn. zur Kristallisation des nichtumgesetzten Aldehydes. Man filtriert ab und säuert mit verd. HCl an. Die nach längerem Stehen anfallende Säure wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser in Form gelber, glänzender Nadeln vom Schmp. 195°<sup>12</sup> in 58proz. Ausb. (2,8 g) erhalten. IR-Spektrum:  $\nu_{OH} = 3,05—$

<sup>12</sup> 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**, 4983 (1959).

—4,30  $\mu$  (3279—2326  $\text{cm}^{-1}$ );  $\nu_{\text{CO}_2\text{H}} = 5,90 \mu$  (1695  $\text{cm}^{-1}$ );  $\nu_{\text{NO}_2} = 7,40 \mu$  (1351  $\text{cm}^{-1}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 39,10, H 3,99, N 5,06.

Gef. C 39,54, H 4,29, N 5,30.

#### 2-Methoxy-3,4-methylenedioxy- $\omega$ -nitrostyrol (2c)

Man erhitzt ein intensiv gerührtes Gemisch von 14,5 g Croweacinaldehyd (2a), 21  $\text{cm}^3$   $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 10,5 g Ammoniumacetat und 81  $\text{cm}^3$  Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß, läßt unter Lichtausschluß kristallisieren, saugt ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser auf das doppelte Volumen, saugt ab, vereinigt die Filtrerrückstände und kristallisiert aus Äthanol um. Grünlich-gelbe lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 119° werden in 95proz. Ausbeute (17,1 g) erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$ . Ber. C 53,81, H 4,06, N 6,28.

Gef. C 54,25, H 4,16, N 6,56.

#### 2-Nitro-4,5-methylenedioxy-6-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol (2d)

a) Darstellung analog 1d aus 16,3 g 2-Nitro-4,5-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd (2b), 18,7  $\text{cm}^3$   $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 9,3 g Ammoniumacetat und 72  $\text{cm}^3$  Eisessig. Man stellt das Reaktionsgemisch über Nacht zur Kristallisation, saugt ab und trocknet. Ausb. 17 g (88% d. Th.).

b) Man behandelt 11,1 g  $\omega$ -Nitrostyrol 2c portionsweise mit 15 g  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  und 200  $\text{cm}^3$   $\text{Ac}_2\text{O}$ , wie bei 1d beschrieben. Ausb. 10,8 g (81% d. Th.).

c) Unter Rühren versetzt man ein auf 0° abgekühltes Gemisch von 45  $\text{cm}^3$  konz.  $\text{HNO}_3$  und 39  $\text{cm}^3$  Eisessig portionsweise mit 10 g  $\omega$ -Nitrostyrol 2c, saugt 1 Stde. nach der Zugabe ab, wäscht mit wenig Eisessig nach und kristallisiert aus Eisessig oder Äthanol um. Strohgelbe Nadeln vom Schmp. 167°; Ausb. 8,8 g (74% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_7$ . Ber. C 44,78, H 3,01, N 10,45.

Gef. C 45,18, H 3,25, N 10,71.

#### 4-Methoxy-5,6-methylenedioxy-indol (2e)

Darstellung (wie bei 1e beschrieben) aus 11 g  $\text{o},\omega$ -Dinitrostyrol 2d, 100  $\text{cm}^3$  Äthanol, 100  $\text{cm}^3$  Eisessig und 40 g Eisenpulver. Vor Beginn der Wasserdampfdestillation macht man das Reaktionsgemisch durch tropfenweise Zugabe von 80 g NaOH, gelöst in 100  $\text{cm}^3$  Wasser, alkalisch. Man extrahiert das Destillat (25 l) mehrmals mit Äther, trocknet die vereinigten äther. Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel ab. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan oder aus Äthanol/Wasser (1:1) unter Zusatz von A-Kohle entstehen farblose Nadeln vom Schmp. 108° in 35proz. Ausb. (2,5 g). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}} = 2,93 \mu$  (3413  $\text{cm}^{-1}$ ); Ehrlich-Reaktion: azurblau.

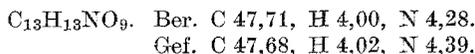
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ . Ber. C 62,82, H 4,75, N 7,33.

Gef. C 62,77, H 4,83, N 7,51.

#### 2-Nitro-3-methoxy-4,5-methylenedioxy-benzaldehyddiacetat

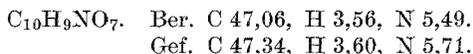
Bis zum Beginn der exothermen Reaktion versetzt man eine intensivgerührte Lösung von 23 g 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-benzaldehyd (Myristicinaldehyd) (3a) und 500  $\text{cm}^3$   $\text{Ac}_2\text{O}$  portionsweise mit 37,5 g  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , so daß die Temp. von 60° nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 2 Stdn. bei Raumtemp., gießt auf Eis, rührt einige

Stdn. die wäßrige Emulsion und läßt kristallisieren. Man saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und kristallisiert aus Äthanol/Wasser und anschließend aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle um. In 44proz. Ausbeute (26,7 g) erhält man derbe farblose Kristalle vom Schmp. 108°.



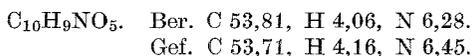
*2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzoesäuremethylester*

Zu einer Lösung von 6,55 g 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat und 60 cm<sup>3</sup> Aceton rührt man tropfenweise 6,7 g KMnO<sub>4</sub>, gelöst in 100 cm<sup>3</sup> heißem Wasser, läßt mehrere Stdn. bei Raumtemp. weiterreagieren, filtriert ab, wäscht den Filtrückstand mit verd. NaOH, vereinigt die wäßrigen Phasen, filtriert vom nicht ungesetzten Aldehyd ab und säuert mit verd. HCl an. Die aus Wasser umkristallisierte 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzoesäure rührt man portionsweise zu einer mit Eis gekühlten äther. Diazomethanlösung. 4 Stdn. nach beendeter Zugabe verdampft man das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle um. Farblose Kristalle vom Schmp. 127,5°<sup>13</sup> werden in 50proz. Ausbeute isoliert.



*3-Methoxy-4.5-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (3 c)*

Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 26,6 g Myristinaldehyd (**3 a**), 38,5 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 19,3 g Ammoniumacetat und 130 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß. Ohne zu rühren, läßt man im Dunkeln (!) möglichst langsam auf Raumtemp. abkühlen, saugt ab, wäscht mit wenig Eisessig nach und kristallisiert aus Äthanol oder *n*-Butanol um. Gelbe Nadeln vom Schmp. 211—212°<sup>14</sup>; Ausb. 26,5 g (81% d. Th.).



*2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (3 d)*

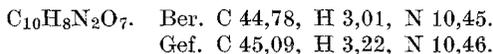
a) Darstellung analog **2 d** aus 17,9 g 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat, 14,2 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 7,1 g Ammoniumacetat und 55 cm<sup>3</sup> Eisessig. Erhitzungsdauer: 2 Stdn. Man destilliert etwa die Hälfte des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ab und stellt zur Kristallisation unter Lichtausschluß. Man saugt ab und kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle um. Es bilden sich gelbe Kristalle vom Schmp. 150—151° in 50proz. Ausb. (7,4 g).

b) 10 g pulv.  $\omega$ -Nitrostyrol **3 c** rührt man portionsweise in ein auf 0° abgekühltes Gemisch aus 45 cm<sup>3</sup> HNO<sub>3</sub> und 39 cm<sup>3</sup> Eisessig. Nach der Zugabe entfernt man das Kühlbad, läßt die Temp. auf 25° ansteigen, rührt anschließend 3 Stdn. bei 0° und saugt ab. Man gießt das Filtrat in Wasser, saugt ab, ver-

<sup>13</sup> F. Dallacker, F. Gohlke und M. Lipp, Mh. Chem. **91**, 1089 (1960).

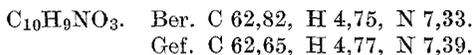
<sup>14</sup> E. Späth und J. Gangl, Mh. Chem. **44**, 110 (1922); K. E. Hamlin und W. Weston, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2210 (1949).

einigt die Filtrerrückstände, wäscht mit Wasser neutral und kristallisiert um. Ausb. 2,3 g (38% d. Th.).



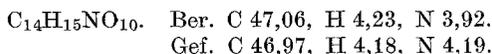
#### 7-Methoxy-5.6-methylendioxy-indol (**3e**)

Die Ringsynthese erfolgt analog der Darstellung von **2e** aus 7,5 g  $\omega$ -Dinitrostyrol **3d**, 65 cm<sup>3</sup> Äthanol, 55 cm<sup>3</sup> Eisessig und 27 g Eisenpulver. Nach der Reduktion gießt man die heiße Lösung in 500 cm<sup>3</sup> 40proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung, saugt schnell ab und extrahiert den Filtrerrückstand mit Äther unter Verwendung eines Heißdampfextraktors (Zusatz einiger Körnchen Hydrochinon in die Extraktionshülse). Das Filtrat wird mehrmals ausgeäthert, sämtliche äther. Extrakte vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man destilliert den Äther ab, extrahiert den teerigen Rückstand mehrmals mit Wasser in der Siedehitze, saugt ab und kristallisiert erneut aus Wasser unter Zusatz von A-Kohle um. Silbrig glänzende Blättchen vom Schmp. 84—85°; Ausb. 4,8 g (90% d. Th.). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}} = 3,01 \mu$  (3322 cm<sup>-1</sup>); Ehrlich-Reaktion: dunkelblau.



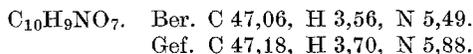
#### 2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat

Darstellung analog 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat aus 7,1 g 2,5-Dimethoxy-3.4-methylendioxy-benzaldehyd (Apiolaldehyd) (**4a**), 10,1 g Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3 H<sub>2</sub>O und 100 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid. Man saugt nach der Zersetzung ab, wäscht mit wenig Wasser nach und kristallisiert 1mal aus Äthanol/Wasser (1 : 1) und 1mal aus Äthanol um. Gelbe Kristalle vom Schmp. 106° entstehen in 86proz. Ausb. (10,4 g).



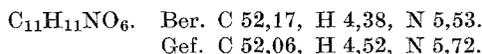
#### 2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyd (**4b**)

Durch mehrmaliges Umkristallisieren des 2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetates aus heißem Äthanol entsteht der Aldehyd **4b** in 70proz. Ausbeute als beige gefärbte Substanz vom Schmp. 140,5°.



#### 2.5-Dimethoxy-3.4-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (**4c**)

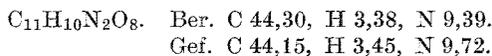
Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 67,1 g 2.5-Dimethoxy-3.4-methylendioxy-benzaldehyd (**4a**), 83 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 41,5 g Ammoniumacetat und 200 cm<sup>3</sup> Eisessig 1 Stde. (!) unter Rückfluß, läßt möglichst langsam unter Lichtausschluß kristallisieren, saugt ab, wäscht mit wenig Äthanol nach und kristallisiert aus Äthanol oder Eisessig um. Gelbbraune Kristalle vom Schmp. 166—167° werden in 82proz. Ausb. (66,5 g) erhalten.



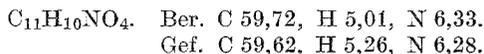
*2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol (4d)*

a) Darstellung, wie bei **2d** beschrieben, aus 8,8 g 2-Nitro-3.6-dimethoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat, 65 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 3,2 g Ammoniumacetat und 25 cm<sup>3</sup> Eisessig. Nach 2stdg. Erhitzen destilliert man etwa die Hälfte des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ab, läßt unter Lichtausschluß kristallisieren, saugt ab und kristallisiert aus Eisessig oder Äthanol um. Ausb. 3,1 g (42% d. Th.).

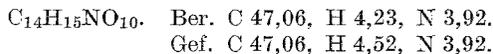
b) Man rührt zu dem auf 0° abgekühlten Gemisch von 54 cm<sup>3</sup> konz. HNO<sub>3</sub> (D 1,39), 60 cm<sup>3</sup> Eisessig und 24,5 g  $\omega$ -Nitrostyrol **4c** läßt nach beendeter Zugabe die Temp. auf 30° ansteigen, kühlt erneut auf 0° und saugt ab. Man gießt das Filtrat in Eis/Wasser, saugt erneut ab, vereinigt die beiden Filtrerrückstände, wäscht mit wenig Äthanol nach und kristallisiert um. Zitronengelbe, lichtempfindliche Kristalle vom Schmp. 137° werden in 63proz. Ausb. (18 g) erhalten.

*4.7-Dimethoxy-5.6-methylendioxy-indol (4e)*

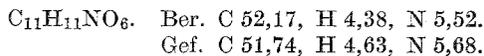
Darstellung analog **3e** aus 6,1 g *o*, $\omega$ -Dinitrostyrol **4d**, 40 cm<sup>3</sup> Äthanol, 40 cm<sup>3</sup> Eisessig und 20 g Eisenpulver. Der nach Abdestillieren des Äthers kristallin erstarrende rotbraune Rückstand wird mehrmals mit heißem Wasser extrahiert, die Extrakte vereinigt und auf etwa + 5° abgekühlt. Man saugt ab und kristallisiert aus Wasser oder Cyclohexan unter Zusatz von A-Kohle um. Farblose Nadeln vom Schmp. 113° bilden sich in 80proz. Ausb. (3,6 g). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}} = 2,96 \mu$  (3378 cm<sup>-1</sup>); *Ehrlich*-Reaktion: violett  $\rightarrow$  purpur  $\rightarrow$  hellblau.

*2-Nitro-3.4-dimethoxy-5.6-methylendioxy-benzaldehyddiacetat*

Darstellung, wie bei 2-Nitro-3-methoxy-4.5-methylendioxy-benzaldehyddiacetat beschrieben, aus 19 g 2.3-Methylendioxy-4.5-dimethoxy-benzaldehyd (**5a**), 27,2 g Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3 H<sub>2</sub>O und 300 cm<sup>3</sup> Ac<sub>2</sub>O. Man löst das Rohprodukt in Äthanol, filtriert heiß, versetzt das noch heiße Filtrat bis zur beginnenden Trübung tropfenweise mit Wasser, kühlt auf etwa 5° und saugt ab. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhält man gelbe Flitter vom Schmp. 83—84° in 93proz. Ausb. (30 g).

*2.3-Methylendioxy-4.5-dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol (5c)*

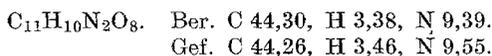
Durch 2stdg. Erhitzen eines gerührten Gemisches von 19 g 2.3-Methylendioxy-4.5-dimethoxy-benzaldehyd (**5a**), 21 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 10,5 g Ammoniumacetat und 81 cm<sup>3</sup> Eisessig erhält man nach langsamem Abkühlen rotbraune Fäden, die nach Waschen mit Eisessig und Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser in 97proz. Ausb. isoliert werden können. Schmp. 130°.



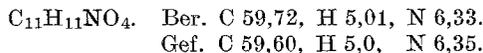
*2-Nitro-3,4-dimethoxy-5,6-methylenedioxy- $\omega$ -nitrostyrol (5 d)*

a) Darstellung analog **1 d** aus 11,75 g 2-Nitro-3,4-dimethoxy-5,6-methylenedioxy-benzaldehyddiacetat, 12 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 6 g Ammoniumacetat und 46 cm<sup>3</sup> Eisessig. Beim Abkühlen fällt ein bräunlicher Brei an, der abgesaugt und mit wenig Eisessig gewaschen wird. Ausb. 9,0 g (93% d. Th.).

b) Zu einem Gemisch von 40 cm<sup>3</sup> konz. HNO<sub>3</sub> und 45 cm<sup>3</sup> Eisessig rührt man bei 0° portionsweise 10,7 g  $\omega$ -Nitrostyrol **5 c**, entfernt das Kühlbad, läßt die Temp. auf maximal 30° ansteigen, kühlt erneut auf 0° und saugt ab. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser eigelbe Kristalle vom Schmp. 164—165°, Ausb. 10,1 g (95% d. Th.).

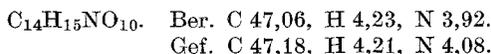
*6,7-Dimethoxy-4,5-methylenedioxy-indol (5 e)*

Die Reduktion erfolgt, wie bei **3 d** beschrieben, durch Erhitzen eines Gemisches von 16,4 g  $\omega$ , $\omega$ -Dinitrostyrol **5 d**, 108 cm<sup>3</sup> Äthanol, 108 cm<sup>3</sup> Eisessig und 54 g Eisenpulver. Den Rückstand des äther. Extraktes extrahiert man mehrmals mit heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle, löst in heißem Cyclohexan, gibt bis zur Entfärbung Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zu, filtriert ab und stellt zur Kristallisation. Farblose, derbe Blättchen vom Schmp. 106—107°, Ausb. 10,8 g (89% d. Th.). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}} = 3,02 \mu$  (3279 cm<sup>-1</sup>); Ehrlich-Reaktion: grünblau.

*2-Nitro-3,4-methylenedioxy-5,6-dimethoxy-benzaldehyddiacetat und 2-Nitro-3,4-methylenedioxy-5,6-dimethoxy-benzaldehyd (6 b)*

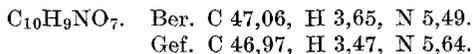
Darstellung analog 2-Nitro-3-methoxy-4,5-methylenedioxy-benzaldehyddiacetat aus 13,8 g 2,3-Dimethoxy-4,5-methylenedioxy-benzaldehyd (Dillapialdehyd) (**6 a**), 19,7 g Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3 H<sub>2</sub>O und 262 cm<sup>3</sup> Ac<sub>2</sub>O. Das anfallende Diacetat wird in heißem Äthanol gelöst, von den Kupfersalzen abfiltriert, das Filtrat in der Hitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und erneut aufgekocht. Nach Reiben der Gefäßwand oder Animpfen tritt Kristallisation ein. Beim Abkühlen erhält man das *Diacetat* vom Schmp. 117—118° in 9proz. Ausbeute.

IR-Spektrum:  $\nu_{\text{CO}} = 5,71 \mu$  (1751 cm<sup>-1</sup>);  $\nu_{\text{NO}_2} = 7,39 \mu$  (1353 cm<sup>-1</sup>).



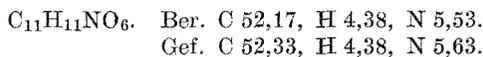
Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol erhält man den Aldehyd **6 b** vom Schmp. 160—163° in 25proz. Ausbeute (4,2 g).

IR-Spektrum:  $\nu_{\text{CO}} = 5,98 \mu$  (1672 cm<sup>-1</sup>);  $\nu_{\text{NO}_2} = 7,40 \mu$  (1351 cm<sup>-1</sup>).

*2,3-Dimethoxy-4,5-methylenedioxy- $\omega$ -nitrostyrol (6 c)*

Ein Gemisch von 30 g Aldehyd **6 a**, 37,5 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 10,5 g Ammoniumacetat und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig wird unter Rühren 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt, über Nacht bei Raumtemp. zur Kristallisation gestellt und abgesaugt.

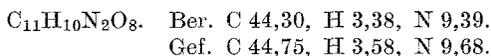
Aus Äthanol erhält man grünelbe Nadeln vom Schmp. 141,5° in 73proz. Ausbeute (26,4 g).



*2-Nitro-3.4-methylendioxy-5.6-dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol (6 d)*

a) Man kondensiert ein Gemisch von 4,2 g Aldehyd **6 b** und 2,1 g seines Diacetats mit 5,8 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 3,0 g Ammoniumacetat und 22,5 cm<sup>3</sup> Eisessig, wie bei **1 d** beschrieben, destilliert ein Teil des Lösungsmittels ab und läßt unter Lichtausschluß kristallisieren. Man saugt ab, wäscht mit wenig Äthanol nach und trocknet. Ausb. 4,2 g (64% d. Th.).

b) Man gibt unter Rühren bei 0° zu einem Gemisch von 40 cm<sup>3</sup> konz. HNO<sub>3</sub> (*D* 1,39) und 45 cm<sup>3</sup> Eisessig 9,1 g  $\omega$ -Nitrostyrol **6 c** und arbeitet, wie bei **5 d** unter b) beschrieben, auf. Durch Umkristallisieren aus Äthanol entstehen eigelbe verfilzte Nadeln vom Schmp. 136,5° in 74proz. Ausbeute (7,9 g).



*4,5-Dimethoxy-6.7-methylendioxy-indol (6 e)*

Darstellung analog **1 e** aus 4,2 g  $o,\omega$ -Dinitrostyrol **6 d**, 27,5 cm<sup>3</sup> Äthanol, 27,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 13,8 g Eisenpulver. Den Rückstand nach Abdestillieren des Äthers sublimiert man bei 150° (Badtemp.) und 12 Torr. Durch langsames Verdunsten aus einer Benzollösung oder durch Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 177—178°. Ausb. 2,5 g (81% d. Th.).

IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}} = 3,01 \mu$  (3322 cm<sup>-1</sup>); *Ehrlich*-Reaktion: violett.

