

## Derivate des Methylendioxybenzols, 28. Mitt.<sup>1</sup>:

### Über Reaktionen der Dimethoxy-methylendioxy-benzaldehyde

Von

**Franz Dallacker**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 26. Februar 1969)

Es wird die Synthese des 2,5-Dimethoxy-3,4-methylendioxy- (**1g**), des 2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy- (**1h**) und des 4,5-Dimethoxy-2,3-methylendioxy-phenols (**1i**) und ihrer Methyläther **1j**, **k** beschrieben. Weiterhin wird über die Darstellung des 2,3,6-Trimethoxy-4,5-methylendioxy-allylbenzols (**1m**) und die Synthese von DL-2-Amino-1-(dimethoxy-methylendioxyphenyl)-propan-Abkömmlingen (**2d—f**) berichtet.

*Derivatives of Methylendioxy-benzene, XXVIII.: Reactions of the Dimethoxy-methylendioxy-benzaldehydes*

Syntheses of 2,5-dimethoxy-3,4-methylenedioxy- (**1g**), 2,3-dimethoxy-4,5-methylenedioxy- (**1h**), and 4,5-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-phenole (**1i**) and their methyl ethers **1j**, **k** and the preparation of 2,3,6-trimethoxy-4,5-methylenedioxy-allylbenzene (**1m**) and of DL-2-amino-1-(dimethoxy-methylenedioxyphenyl)-propane derivatives are described.

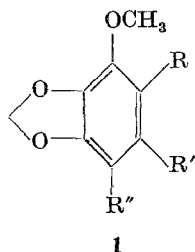
Der Synthese des Methoxy-apioles (**1m**) und der Darstellung der durch ihre psychotropen Effekte<sup>2</sup> physiologisch besonders interessanten Phenylisopropylamine **2d—f** galten Reaktionen an den nicht aus Naturstoffen synthetisierten Dimethoxy-methylendioxy-benzaldehyden (Apiolaldehyden).

Behandelt man das 1,4-Dimethoxy-2,3-methylendioxybenzol (Apion) bzw. das 1,2-Dimethoxy-2,3-methylendioxybenzol (Dillapion) mit N-Methylformanilid/Phosphoroxychlorid nach *Vilsmeier*, so entstehen die Alde-

<sup>1</sup> 27. Mitt.: *F. Dallacker*, Chem. Ber., im Druck.

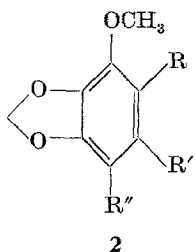
<sup>2</sup> *A. T. Shulgin* und *T. Sargent*, Nature [London] **215**, 1494 (1967).

hyde **1a—c** in hohen Ausbeuten<sup>1</sup>. Unterwirft man die Aldehyde der Einwirkung von Perameisensäure, so können die bei der *Baeyer—Villiger*-Oxydation als Zwischenstufen auftretenden Formylester **1d—f** isoliert werden. Nur bei der Oxydation des Apioaldehydes (**1a**) tritt als Sekundärreaktion die Aufspaltung des Dioxolringes unter Bildung des 3-Hydroxy-2,5-dimethoxy-p-benzochinons ein. Die aus der Einwirkung von Alkali auf **1d—f** resultierenden bisher in der vorliegenden Literatur nicht erwähnten Phenole **1g—i** zeichnen sich durch eine relativ große Luftsauerstoff- und Lichtunempfindlichkeit aus. Wie durch Schmelz- und Mischschmelzpunktsbestimmung eindeutig bewiesen werden konnte, führt die Methylierung von **1g** und **1i** zum 1,2,5-Trimethoxy-3,4-methylenedioxybenzol (**1j**) und die Umsetzung von **1h** zum 1,2,3-Trimethoxy-4,5-methylenedioxybenzol (**1k**).



- 1a:** R = CHO, R' = H, R'' = OCH<sub>3</sub>  
**b:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = CHO, R'' = H  
**c:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = CHO  
**d:** R = OCHO, R' = H, R'' = OCH<sub>3</sub>  
**e:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = OCHO, R'' = H  
**f:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = OCHO  
**g:** R = OH, R' = H, R'' = OCH<sub>3</sub>  
**h:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = OH, R'' = H  
**i:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = OH  
**j:** R = R'' = OCH<sub>3</sub>, R' = H  
**k:** R = R' = OCH<sub>3</sub>, R'' = H  
**l:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = OCH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>  
**m:** R = R'' = OCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>

Unterwirft man den durch Umsetzung des Phenols **1i** mit Allylbromid erhältlichen Allyläther **1l** der Claisen-Umlagerung, so bildet sich unter Temperaturerhöhung auf etwa 260° das entsprechende Allylphenol, aus dem durch Methylierung das 2,3,6-Trimethoxy-4,5-methylen-



- 2a:** R = CH = C — CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = OCH<sub>3</sub>  
**b:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = CH = C — CH<sub>3</sub>, R'' = H  
**c:** R = R'' = OCH<sub>3</sub>, R' = CH = C — CH<sub>3</sub>  
**d:** R = CH<sub>2</sub> — CH — CH<sub>3</sub>, R' = H, R'' = OCH<sub>3</sub>  
**e:** R = OCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub> — CH — CH<sub>3</sub>, R'' = H  
**f:** R = R'' = OCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub> — CH — CH<sub>3</sub>

dioxy-allylbenzol (**1m**) als gelbes, sich schnell dunkelbraun färbendes Öl von hoher Polymerisationstendenz erhalten wird.

Zur Darstellung der Phenylisopropylamine setzte ich den Apiolaldehyd (**1a**) unter schonenden Bedingungen mit Nitroäthan in Gegenwart katalytischer Mengen *n*-Propylamin zum 2-Nitro-propenyl-derivat **2a** um; ebenso erfolgreich verlief die Kondensation des isomerenfreien Dillapiolaldehydes (**1b**) zu **2b**. Selbst der 2,5,6-Trimethoxy-3,4-methylenedioxy-benzaldehyd, der aus der Behandlung des Äthers **1j** durch *N*-Methylformanilid/Phosphoroxychlorid nach *Vilsmeier* entsteht, kann auf völlig analoge Weise mit Nitroäthan zu **2c** umgesetzt werden. Bei der Reduktion der 2-Nitro-propenyl-Abkömmlinge **2a**—**c** mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther/Tetrahydrofuran bilden sich die DL-2-Amino-1-phenyl-propan-Derivate **2d** und **2e** sowie **2f** als im Vakuum unzersetzt destillierbare Öle in gaschromatographischer Reinheit.

Dem Fonds der Chemischen Industrie bin ich für die Unterstützung dieser Arbeit dankbar.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktsbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli von der Fa. Büchi, Flawil (Schweiz), bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Modell III G (NaCl-Prisma) angefertigt.

Zur Bestimmung der Reinheit diente der Gaschromatograph von Hewlett & Packard, Modell 5750, mit einer Apiezon-L-Säule; Äther als Lösungsmittel.

#### *2,5-Dimethoxy-3,4-methylenedioxy-phenylformiat* (**1d**)

Man löst 50 g Apiolaldehyd (Schmp. 102,5°)<sup>1</sup> (**1a**) in 700 cm<sup>3</sup> 85proz. HCOOH und versetzt bei —10° mit Perameisensäure, die aus 144 cm<sup>3</sup> 85proz. HCOOH und 48 cm<sup>3</sup> 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durch 1stdg. Stehen bei 0° synthetisiert wurde, läßt über Nacht bei —20° stehen und gießt auf Eis. Man äthert mehrmals aus, vereinigt die Extrakte, filtriert das sich zwischen der äther. und der wäßr. Phase befindende rote Produkt (**A**) ab, wäscht die äther. Schicht mit Wasser, dann mit kalt gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und erneut mit Wasser, bis sie farblos (oder schwach gelb) ist. Man trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert 30 g (56%) farbloses Öl, Sdp.<sub>0,2</sub> 120—122°. IR (KBr): —OCHO 1754 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 53,10, H 4,40. Gef. C 53,06, H 4,53.

#### *3-Hydroxy-2,5-dimethoxy-p-benzochinon*

A gibt aus Eisessig 6 g (14%) ziegelrote Kristalle, Schmp. 211°. IR (KBr) —OH: 3378 cm<sup>-1</sup>, C=O: 1639 und 1592 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 52,18, H 4,38. Gef. C 52,28, H 4,88.

*2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy-phenylformiat (1e)*

Darstellung analog **1d** aus 50 g gaschromatographisch reinem Dillapiolaldehyd (Sdp.<sub>0,4</sub> 118—130°)<sup>1</sup> (**1b**). Man nimmt das Rohprodukt in Äther auf, wäscht es mit kalt gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser neutral. 35 g (65%) goldgelbes Öl, Sdp.<sub>0,6</sub> 121—123°. IR (kapillar) —OCHO: 1736 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 53,10, H 4,40. Gef. C 52,31, H 4,56.

*2,3-Methylendioxy-4,5-dimethoxy-phenylformiat (1f)*

Synthese analog **1d** aus 14 g 2,3-Methylendioxy-4,5-dimethoxy-benzaldehyd (Schmp. 108,5°)<sup>1</sup> (**1c**). Nach 24stdg. Stehen bei —20° gießt man auf Eis, äthert aus, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Aus Methanol 12 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 83,5°. IR (KBr) —OCHO: 1754 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 53,10, H 4,40. Gef. C 53,01, H 4,56.

*2,5-Dimethoxy-3,4-methylendioxy-phenol (1g)*

Unter Erwärmen löst man 30 g **1d** in einer Lösung von 80 g NaOH in 250 cm<sup>3</sup> Wasser. Man verdünnt mit Wasser, läßt erkalten, säuert mit verd. HCl an, äthert aus, wäscht den äther. Extrakt mit Wasser neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. 21 g (80%) farbl. Öl, Sdp.<sub>0,2</sub> 110—114°, das schnell zu farblosen Kristallen erstarrt; Schmp. 86° (aus Cyclohexan). IR (KBr) —OH: 3448 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 54,54, H 5,09. Gef. C 54,86, H 5,33.

*2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy-phenol (1h)*

Hydrolyse, wie bei **1g** beschrieben, aus 28 g **1e**. 15 g (61%) hellrot gefärbtes Öl, Sdp.<sub>0,6</sub> 102—104°, das zu einer gelbroten Masse erstarrt. Aus Cyclohexan unter Zusatz von A-Kohle farblose Kristalle, Schmp. 83°. IR (KBr) —OH: 3436 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 54,54, H 5,09. Gef. C 54,78, H 5,07.

*2,3-Methylendioxy-4,5-dimethoxy-phenol (1i)*

In der Wärme löst man 12 g Formiat **1f** in 40 g NaOH + 100 cm<sup>3</sup> Wasser, läßt erkalten, säuert unter Kühlung mit verd. HCl an, nimmt in Äther auf, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Farbl. Öl, Sdp.<sub>0,5</sub> 140—142° (Ölbadtemp. 220°). Aus Cyclohexan/Essigester (5:1) 6 g (57%) farblose Nadeln, Schmp. 110,5°. IR (KBr) —OH: 3436 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 54,54, H 5,09. Gef. C 54,38, H 5,30.

*1,2,5-Trimethoxy-3,4-methylendioxybenzol (1j)*

Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit erhitzt man ein Gemisch von 10 g Phenol **1g**, 8 g Phenol **1i**, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 19 g Dimethylsulfat und 500 cm<sup>3</sup> Aceton 10 Stdn. unter Rückfluß, destilliert den größten Teil des Acetons ab, verdünnt mit Wasser und nimmt in Äther auf. Man behandelt den äther. Extrakt mit 2*n*-NaOH und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. 18 g (93%) gaschromatographisch einheitliche farblose Substanz vom Schmp. 74,5° (aus Cyclohexan). IR (KBr) —OCH<sub>3</sub>: 1099, 1053 cm<sup>-1</sup>; —OCH<sub>2</sub>O—: 952 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 56,60, H 5,70. Gef. C 56,89, H 5,89.

*1,2,3-Trimethoxy-4,5-methylenedioxybenzol (1k)*

Darstellung, wie bei **1j** beschrieben, aus 9 g **1h**. Nach Abdestillation des Acetons verdünnt man mit Wasser, nimmt in Äther auf, wäscht mit 2*n*-NaOH und mit Wasser neutral. 8,3 g (86%) farblose Nadeln, Schmp. 46° (aus wenig Cyclohexan), Sdp.<sub>4-5</sub> 137—139°.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 56,60, H 5,70. Gef. C 56,59, H 5,81.

*2,3-Methylenedioxy-4,5-dimethoxy-phenolallyläther (1l) und 2,3,6-Trimethoxy-4,5-methylenedioxy-allylbenzol (1m)*

Man erhitzt ein Gemisch von 18 g Phenol **1i**, 27 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 cm<sup>3</sup> Allylbromid und 250 cm<sup>3</sup> absol. Aceton 12 Stdn. unter Rückfluß, destilliert einen Teil des Acetons ab, verdünnt mit Wasser und nimmt in Äther auf. Den Extrakt wäscht man mit 2*n*-NaOH, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert den Äther ab. Das zurückbleibende Öl (ca. 16 g) erhitzt man im Ölbad auf etwa 210—220° bis zum beginnenden Temperaturanstieg auf 260°. Anschließend hält man noch 30 Min. bei 220°, nimmt in Äther auf, extrahiert mit 2*n*-NaOH, säuert die alkal. Phase an und äthert erneut aus. Den öligen Rückstand (ca. 11 g) des äther. Extraktes löst man in 200 cm<sup>3</sup> Aceton, setzt 12,8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 9 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat zu und erhitzt 10 Stdn. unter Rückfluß. Man äthert aus, wäscht den Extrakt mit 2*n*-NaOH und mit Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert ab. 7 g (31%) gelbes Öl, das sich schnell dunkelbraun färbt. Sdp.<sub>3</sub> 118—120°. IR (CHCl<sub>3</sub>) >C=CH<sub>2</sub>: 1608 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 61,89, H 6,39. Gef. C 61,43, H 6,37.

*2-Nitro-1-(2,5-dimethoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)-propen (2a)*

Man löst 50 g Apioaldehyd (**1a**) in 50 cm<sup>3</sup> Nitroäthan und 2 cm<sup>3</sup> *n*-Propylamin vorsichtig auf dem Wasserbad, läßt die Lösung 8 Tage unter Lichtausschluß bei Raumtemp. stehen, löst das Reaktionsgemisch in wenig heißem Äthanol und stellt zur Kristallisation. 42 g (66%) zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 111—112°. IR (KBr) —HC=C<: 1626 cm<sup>-1</sup>; —NO<sub>2</sub>: 1350 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. C 53,93, H 4,90, N 5,24.  
Gef. C 53,77, H 5,01, N 5,49.

*2-Nitro-1-(2,3-dimethoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-propen (2b)*

Darstellung analog **2a** aus 40 g Dillapioaldehyd (**1b**), 30 cm<sup>3</sup> Nitroäthan und 2 cm<sup>3</sup> *n*-Propylamin. Reaktionsdauer: 8 Tage. Aus Äthanol/Wasser (3 : 1) 34 g (67%) zitronengelbe Nadeln und Spieße vom Schmp. 94°. IR (KBr) —HC=C<: 1626 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. C 53,93, H 4,90. Gef. C 53,92, H 4,99.

*2,5,6-Trimethoxy-3,4-methylenedioxy-benzaldehyd*

Unter Feuchtigkeitsausschluß löst man bei 0° 30,6 g POCl<sub>3</sub> in 150 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol, versetzt tropfenweise mit 27 g *N*-Methyl-formanilid, tropft 2 Stdn. nach beendeter Zugabe eine Lösung von 15 g 1,2,5-Trimethoxy-3,4-methylenedioxybenzol (**1j**) in 100 cm<sup>3</sup> o-Dichlorbenzol zu, rührt 6 Stdn. bei Raumtemp. und 12 Stdn. bei 70°, gießt auf Eis, wäscht den äther. Extrakt mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit Wasser neutral und trocknet über

MgSO<sub>4</sub>. 14 g (82%) goldgelbes Öl vom Sdp.<sub>0,4</sub> 136—142°, das nach Anreiben erstarrt. Durch Lösen in *n*-Hexan und Abkühlen auf — 20° farblose Kristalle, Schmp. 45—46°. IR (KBr) —CHO: 1669 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 55,00, H 5,04. Gef. C 54,87, H 4,76.

*Thiosemicarbazon*: Aus *n*-Propanol zitronengelbe Kristalle, Schmp. 193—194°.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 46,01, H 4,82. Gef. C 46,18, H 4,89.

*2-Nitro-1-(2,3,6-trimethoxy-4,5-methylendioxyphenyl)-propen (2c)*

Unter Lichtausschluß läßt man bei Raumtemp. ein Gemisch von 11 g frisch destill. 2,5,6-Trimethoxy-3,4-methylendioxy-benzaldehyd, 20 cm<sup>3</sup> Nitroäthan und 2 cm<sup>3</sup> *n*-Propylamin 10 Tage stehen, versetzt mit 1 l Äther, wäscht mit verd. HCl, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Aus Cyclohexan 7 g (51%) zitronengelbe Nadeln, Schmp. 75,5°. IR (KBr) —HC=C<: 1647 cm<sup>-1</sup>; —NO<sub>2</sub>: 1342 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>. Ber. C 52,52, H 5,09. Gef. C 52,77, H 5,01.

*DL-2-Amino-1-(2,5-dimethoxy-3,4-methylendioxyphenyl)-propan (2d)*

Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man in eine Suspension von 19 g LiAlH<sub>4</sub> in 1500 cm<sup>3</sup> absol. Äther eine Lösung von 29 g **2a** in 200 cm<sup>3</sup> absol. THF, erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß, tropft unter Eis/Kochsalz-Kühlung gesätt. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung zu, trennt die Schichten, wäscht die org. Phase mit Wasser neutral, trocknet über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und destilliert ab. Farbloses Öl, Sdp.<sub>0,3</sub> 120—124°, das zu farblosen Kristallen erstarrt. Man löst in heißem *n*-Hexan und stellt zur Kristallisation bei — 10°. Schmp. 46—47°; Ausb. 20 g (77%). IR (Paraffin) —NH<sub>2</sub>: 3333 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 60,24, H 7,16. Gef. C 60,15, H 7,31.

*Acetylderivat*: Aus Diisopropyläther/Äthanol (4 : 1) farblose Kristalle vom Schmp. 134°. IR (KBr) —NH: 3236 cm<sup>-1</sup>; —NHCO—: 1613 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 59,77, H 6,80. Gef. C 60,01, H 6,99.

*DL-2-Amino-1-(2,3-dimethoxy-4,5-methylendioxyphenyl)-propan (2a)*

Man versetzt eine Suspension von 25 g LiAlH<sub>4</sub> und 1500 cm<sup>3</sup> absol. Äther tropfenweise mit einer Lösung von 34 g **2b** in 250 cm<sup>3</sup> absol. THF, erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß und zersetzt durch Zugabe von gesätt. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung. 21 g (69%) farbloses Öl, Sdp.<sub>1</sub> 116—124°. IR (kapillar) —NH<sub>2</sub>: 3333 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 60,24, H 7,16. Gef. C 60,23, H 7,26.

*DL-2-Amino-1-(2,3,6-trimethoxy-4,5-methylendioxyphenyl)-propan (2f)*

Darstellung analog **2d** aus 8 g LiAlH<sub>4</sub>, 1 l absol. Äther, 6,5 g **2c** und 100 cm<sup>3</sup> THF. 3 g (51%) farbloses Öl, Sdp.<sub>0,7</sub> 130—136°. IR (kapillar) —NH<sub>2</sub>: 3333 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 57,98, H 7,11. Gef. C 60,06, H 7,23.