

Franz Dallacker, Erwin Thiemann und Peter Uddrich

Derivate des Methylenedioxybenzols, 31¹⁾

Darstellung und Reaktionen der 2.3-Methylenedioxy-benzoesäure (*o*-Piperonylsäure)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, D-51 Aachen

(Eingegangen am 16. März 1971)

Zur Synthese von Alkaloiden und von neutralen sekundären Pflanzenstoffen wurden die 5- (**1p**) und 6-Amino-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1i**) sowie die 6-Jod- (**1m**) und 5-Brom-6-nitro-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1g**), Verbindungen mit nucleophil leicht austauschbarem Halogen, dargestellt.

Derivatives of Methylenedioxybenzene, 31¹⁾

Preparation and Reactions of 2.3-(Methylenedioxy)benzoic Acid (*o*-Piperonylic Acid)

We have prepared 5- (**1p**) and 6-amino-2.3-(methylenedioxy)benzoic acid methylester (**1i**) as well as 6-iodo- (**1m**) and 5-bromo-6-nitro-2.3-(methylenedioxy)benzoic acid methylester (**1g**), compounds with easily exchangeable halogen substituents, for use in the synthesis of alkaloids and neutral secondary plant products.

Die günstigen pharmakologischen Eigenschaften der Methylenedioxy-Febrifugine²⁾ veranlassen uns, unsere Untersuchungsergebnisse über die verschiedenartig substituierten 2.3-Methylenedioxy-benzoesäure-Abkömmlinge, die zur Darstellung des Chinazolon-Teilstückes benutzt wurden, bekanntzugeben.

An Versuchen zur Darstellung der 2.3-Methylenedioxy-benzoesäure (**1c**) und ihrer Abkömmlinge hat es in der Vergangenheit nicht gemangelt.

Da auf Grund der induktiv elektronenziehenden Wirkung des nachbarständigen Sauerstoffatoms und des Mills-Nixon-Effektes, Verringerung der Elektronendichte durch das *o*-ständig ankondensierte 1.3-Dioxolenring-System, die Darstellung der *o*-Piperonylsäure (**1c**) durch direkte elektrophile Substitutionsreaktionen erschwert wird, scheidet das Methylenedioxybenzol als Ausgangsverbindung praktisch aus. *Perkin* und *Trikajos*³⁾ methylierten den 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (*o*-Vanillin), oxydierten den entstehenden 2.3-Dimethoxybenzaldehyd (*o*-Veratral) mit Kaliumpermanganat, unterwarfen die erhaltene 2.3-Dimethoxybenzoesäure (*o*-Veratrumsäure) unter Verwendung von Jodwasserstoffsäure der Ätherspaltung und überführten die resultierende 2.3-Dihydroxy-benzoesäure (*o*-Protocatechusäure) mittels Methylenchlorid in die 2.3-Methylenedioxy-benzoesäure (**1c**). Im Zusammenhang mit der Synthese des Casimiroins, eines Bestandteils von *Casimiroa edulis*, haben *Weinstein* und *Hylton*⁴⁾ Ausbeuteverbesserungen erarbeitet. Auch die Hydroxymethylierung mit Hilfe von Formaldehyd/Schwefelsäure mit anschließender Halogen-Eliminierung unter Verwendung

¹⁾ 30. Mittel.: *F. Dallacker* und *J. Schubert*, Chem. Ber. **104**, 1706 (1971).

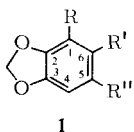
²⁾ *P.-L. Chien* und *C. C. Cheng*, I. med. Chem. **13**, 867 (1970).

³⁾ *W. H. Perkin jr.* und *V. M. Trikojus*, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2925.

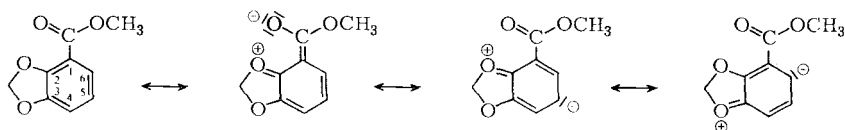
⁴⁾ *B. Weinstein* und *T. A. Hylton*, Tetrahedron [London] **20**, 1725 (1964).

von Natriumamalgam und Oxydation des 2.3-Methylenedioxy-benzylalkohols nach Stevens⁵⁾ gestatten nicht, größere Mengen dieser Säure **1c** darzustellen. Eigene Versuche, durch Methylenierung des 2.3-Dihydroxy-acetophenons, das wir nach dem modifizierten Clauson-Kaas-Verfahren⁶⁾ darstellten, lieferten zwar das durch Haloform-Reaktion leicht zur Säure **1c** abbaubare 2.3-Methylenedioxy-acetophenon (**1a**), doch erschien auch dieses Verfahren auf Grund der Vielzahl der Reaktionsstufen zur Synthese größerer Mengen wenig geeignet.

	R	R'	R''
a	COCH ₃	H	H
b	CO ₂ CH ₃	H	H
c	CO ₂ H	H	H
d	CO ₂ CH ₃	H	Br
e	CO ₂ CH ₃	H	CN
f	CO ₂ H	H	CO ₂ H
g	CO ₂ CH ₃	NO ₂	Br
h	CO ₂ CH ₃	NH ₂ ·HBr	H
i	CO ₂ CH ₃	NH ₂	H
j	CO ₂ CH ₃	NHCOCH ₃	H
k	CONHNH ₂	NH ₂	H
l	CONH ₂	NH ₂	H
m	CO ₂ CH ₃	J	H
n	CO ₂ CH ₃	J	Br
o	CO ₂ CH ₃	J	NO ₂
p	CO ₂ CH ₃	H	NH ₂
q	CO ₂ CH ₃	H	NHCOCH ₃



Rupp und Linck⁷⁾ berichteten, daß bei der Einwirkung von Kaliumhydroxid auf *o*-Vanillin unter bestimmten Bedingungen 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure und 2.3-Dihydroxy-benzoesäure neben Brenzcatechin entstehen können. Unsere Versuche ergaben, daß eine hohe Brenzcatechin-Ausbeute nicht nur von der Reaktionszeit und der Temperatur sondern auch von dem Alkali/*o*-Vanillin-Verhältnis abhängig ist. Nur bei der Anwendung der 6fachen Menge Kaliumhydroxid entsteht in 80- bis 88proz. Ausbeute die 2.3-Dihydroxy-benzoesäure, die als Methylester durch Vakuumdestillation gereinigt und mit Chlorbrommethan/Kaliumcarbonat in Aceton zum leicht hydrolysierbaren 2.3-Methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1b**) methyleniert werden kann. Die S_E-Reaktivität der 2.3- und der 3.4-Methylenedioxy-benzoesäuren bzw. ihrer Methylester ist unterschiedlich. Während beim 3.4-Methylenedioxy-benzoesäure-methylester nur noch eine dem Dioxolensauerstoff gegenüberliegende C—H-Bindung zur elektrophilen Substitution zur Verfügung steht, kommen für die Substitution des Esters **1b** in erster Linie zwei Positionen unterschiedlicher Elektronendichten in Betracht:



⁵⁾ T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] **1935**, 725.

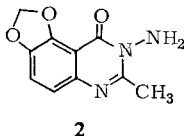
⁶⁾ N. Clauson-Kaas, F. Limberg und J. Fakstorp, Acta chem. scand. **2**, 109 (1948); N. Clauson-Kaas, F. Limberg und K. Glas, ebenda **6**, 531 (1952); N. Clauson-Kaas und F. Limberg, ebenda **6**, 551 (1952); N. Clauson-Kaas und Z. Tyle, ebenda **6**, 962 (1952); N. Clauson-Kaas und P. Nedenska, ebenda **9**, 27 (1955).

⁷⁾ E. Rupp und K. Linck, Arch. Pharmaz. **253**, 39 (1915).

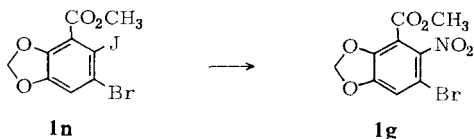
Bedingt durch den mesomer elektronenliefernden Effekt des Ringsauerstoffs und die verminderte Auswirkung des induktiv elektronenabziehenden Einflusses der Methoxycarbonyl-Funktion besitzt C-5 eine höhere Elektronendichte als C-6. Hierdurch kann erklärt werden, daß die Einwirkung von Brom/Chloroform in der Siedehitze ausschließlich zum 5-Brom-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1d**) führt.

Die Stellung des Bromatoms im Ester **1d** wurde durch Austausch mit Kupfer(I)-cyanid zum Cyanester **1e** und Hydrolyse zur 4.5-Methylenedioxy-isophthalsäure (**1f**), die auf unabhängigem Wege dargestellt wurde, bewiesen. Die Nitrierung des Esters **1b** unter milden Bedingungen führte zu schwer trennbaren Gemischen verschiedener Nitroester. Daher wählten wir zur Darstellung des 6-Amino-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylesters (**1i**), der das Grundgerüst einiger Alkaloide besitzt, den Bromester **1d**, der sich mittels Salpetersäure/Eisessig in 89proz. Ausbeute zum Nitrobromester **1g** nitrieren ließ. Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Kohle führte unter Eliminierung des kerngebundenen Halogens zum Hydrobromid **1h**, das leicht in den Aminoester **1i** überführbar war.

Die *o*-ständige Anordnung der Methoxycarbonyl- und der Amino-Funktionen läßt sich durch Acetylierung zu **1j** und daran anschließende Aminochinazolon-Bildung zu **2** beweisen. Die Hydrazinolyse des Aminoesters **1i** ergibt das zum Amid **1l** abbaubare Hydrazid **1k**.



Trotz der durch die *p*-ständige Sauerstoff-Funktion bestehenden Resonanzstabilisierung des Diazoniumions ist die Darstellung des Jodesters **1m** ohne Schwierigkeiten realisierbar. Der 6-Jod-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1m**) läßt sich einheitlich zum 5-Brom-6-jod- (**1n**) und zum 6-Jod-5-nitro-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1o**) bromieren bzw. nitrieren. Bei Einwirkung von Salpetersäure auf den 5-Brom-6-jod-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1n**) erfolgt ein Jod-Nitro-Funktionenaustausch unter Bildung des Bromnitroesters **1g**. Damit dürfte auch die Stellung des Brom-Substituenten in **1n** bewiesen sein.



Aus 6-Jod-5-nitro-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1o**) läßt sich durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Kohle und Äthanol das Jod hydrogenolytisch abspalten, wobei der 5-Amino-2.3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (**1p**) entsteht, der leicht zu **1q** acetylierbar ist. Ein Aminochinazolon-Ringschluß durch Behandlung von **1q** mit Hydrazin-hydrat erfolgte erwartungsgemäß nicht.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktsbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli von der Firma Büchi, Flawil (Schweiz) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen Modell III G angefertigt. Zur Bestimmung der Reinheit diente der Gaschromatograph von Hewlett & Packard, Modell 5750, mit einer Apiezon-L-Säure und Äther als Lösungsmittel.

2.3-Methylendioxy-acetophenon (1a): Unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt man ein intensiv gerührtes Gemisch von 10 g *2.3-Dihydroxy-acetophenon*⁶⁾, 15.3 g K_2CO_3 , 21.3 g *Chlorbrommethan* und 50 ccm Aceton zunächst 8 Std. auf 40° und anschließend 85 Std. auf 130°. Nach Vertreiben des Acetons versetzt man mit Wasser, äthert mehrmals aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit 2*n* NaOH, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über $MgSO_4$. Aus Cyclohexan 5.75 g (53 %) farblose Kristalle, Schmp. 92.5°.

IR (KBr): ν_{CO} 1678/cm.

$C_9H_8O_3$ (164.2) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.76 H 4.85

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Karminrote Kristalle, Schmp. 232°.

$C_{15}H_{12}N_4O_6$ (344.3) Ber. C 52.33 H 3.51 N 16.28 Gef. C 52.67 H 3.65 N 16.51

2.3-Methylendioxy-benzoesäure-methylester (1b)

2.3-Dihydroxy-benzoesäure: In einer Eisenschale mit 7 l Fassungsvermögen, die sich in einem Babotrichter befindet, werden unter gelindem Erwärmen 200 g *o-Vanillin* zum Schmelzen gebracht. Unter vorsichtigem Rühren (Schutzbrille!) mit einem Glasstab gibt man 1200 g KOH (fest) bis zur Bildung einer zähflüssigen Masse zu, rührt dann mit einem elektrisch betriebenen Edelstahlrührer und heizt allmählich auf 250°. Hat die Schaumbildung (entweichendes Methan) nachgelassen, hält man die Schmelze noch 30 Min. auf 250°, läßt auf ca. 120° abkühlen und versetzt portionsweise mit insgesamt 1500 ccm Wasser. Nach Kühlung säuert man mit konz. Salzsäure an und äthert mehrmals aus. Die vereinigten äther. Extrakte werden 3 mal mit je 1000 ccm Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Rohausb. 177 g (88 %); Zers.-P. 197–200°.

2.3-Dihydroxy-benzoesäure-methylester: In 489 g *2.3-Dihydroxy-benzoesäure* in 1400 ccm *Methanol* leitet man bei 80° bis zur Sättigung *Chlorwasserstoff* ein, destilliert den größten Teil des Methanols ab, löst den Rückstand in Äther, wäscht den äther. Extrakt mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung, sodann mit Wasser bis zur schwach sauren Reaktion und trocknet über $MgSO_4$. 426 g (80 %) farblose Substanz, Sdp._{3.5} 94–96°, Schmp. 77°.

1b: Unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt man ein Gemisch von 928 g *2.3-Dihydroxy-benzoesäure-methylester*, 3000 ccm Aceton, 1560 g K_2CO_3 und 1464 g *Chlorbrommethan* zunächst 16 Std. bei 120°, anschließend 10 mal 8 Std. bei 160° Ölbadtemperatur. Nach Abdestillieren des Acetons wäscht man den Rückstand mehrmals mit Wasser, saugt scharf ab, kristallisiert aus dem gleichen Volumen Äthanol um, saugt ab und reinigt durch Vakuumdestillation. Aus Petroläther (35–70°) 740 g (93 %) farblose Kristalle vom Schmp. 69°, Sdp.₁₂ 121°.

IR (KBr): ν_{CO} 1712/cm.

$C_9H_8O_4$ (180.2) Ber. C 60.0 H 4.48 Gef. C 59.85 H 4.46

2.3-Methylendioxy-benzoesäure (o-Piperonylsäure) (1c)

a) Im Verlaufe von 20 Min. rührt man zu einer bei 0° aus 21 g NaOH, 100 ccm Wasser und 7.5 ccm *Brom* dargestellten Hypobromitlösung bei 30–40° 5.5 g *2.3-Methylendioxy-*

acetophenon (**1a**), gelöst in 75 ccm Dioxan, rührt 15 Min. weiter, zerstört überschüss. Hypobromit mit Natriumhydrogensulfidlösung und stellt auf pH 7. Man versetzt mit 500 ccm Wasser, destilliert unter vermindertem Druck den größten Teil des Dioxans und Bromoforms ab und säuert noch heiß an. 5.3 g (86%) farblose Kristalle.

b) Man rührt in eine heiße Lösung von 320 g *NaOH* und 1250 ccm *Methanol* 276 g *2.3-Methylendioxy-benzoesäure-methylester* (**1b**) ein, erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß, verdünnt mit Wasser und säuert die noch heiße Lösung durch Zugabe von konz. Salzsäure an. Aus Äthanol 232 g (92%) farblose Kristalle, Schmp. 226°.

IR (KBr): ν_{CO} 1681/cm.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$ (166.1) Ber. C 57.83 H 3.64 Gef. C 57.91 H 3.85

2.3-Methylendioxy-benzhydrazid: Aus heißem Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 143°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (180.2) Ber. C 53.33 H 4.48 N 15.55 Gef. C 53.45 H 4.59 N 15.46

5-Brom-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (**1d**): Zu 25 g *Ester 1b* und 1 ccm Wasser in 150 ccm siedendem *Chloroform* läßt man eine Mischung von 22.5 g (7.3 ccm) *Brom* und 50 ccm *Chloroform* tropfen, kocht noch 5 Stdn., dampft i. Vak. ein und erhält aus Äthanol 34 g (94%) farblose Blättchen, Schmp. 125°.

IR (KBr): ν_{CO} 1709/cm.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_4$ (259.1) Ber. C 41.73 H 2.72 Gef. C 41.9 H 2.46

5-Cyan-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (**1e**): 20 g *Ester 1d*, 5.4 g *Kupfer(I)-cyanid* und 100 ccm DMF werden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, in eine Lösung von 31 g Eisen(III)-chlorid $\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 8 ccm konz. Salzsäure und 46 ccm Wasser gegeben, ca. 20 Min. auf 60 bis 70° erhitzt und anschließend mit 200 ccm Benzol versetzt. Man behandelt die Benzolschicht mit halbkonz. Salzsäure, mit 10proz. Natronlauge und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Aus Äthanol 15 g (95%) farblose Nadeln vom Schmp. 149°.

IR (KBr): ν_{CN} 2222, ν_{CO} 1724/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_4$ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83 Gef. C 58.70 H 3.44 N 6.99

4.5-Methylendioxy-isophthalsäure (**1f**)

a) Man behandelt 9.5 g **1e** 10 Stdn. in der Siedehitze mit 50 g *NaOH*, gelöst in 250 ccm Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und kristallisiert aus Wasser um. 7.0 g (76%) farblose Kristalle, Zers.-P. 283°.

b) *4.5-Dihydroxy-isophthalsäure*: 160 g *4.5-Dimethoxy-isophthalsäure* und 910 g frisch dest. *Jodwasserstoffsäure* erhitzt man 12 Stdn. unter Rückfluß, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. 136 g (97%) farblose Substanz, Schmp. 309°.

4.5-Dihydroxy-isophthalsäure-dimethylester: Man leitet in ein Gemisch von 136 g *4.5-Dihydroxy-isophthalsäure* und 1400 ccm *Methanol* bis zur Sättigung *Chlorwasserstoff* ein, erhitzt 4 Stdn. unter Rückfluß und destilliert den größten Teil des Lösungsmittels ab. Aus *Methanol/Wasser* (1 : 1) 146 g (95%) farblose Kristalle vom Schmp. 139–140°.

IR (KBr): ν_{CO} 1695 und 1681/cm.

1f: Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 45 g *4.5-Dihydroxy-isophthalsäure-dimethylester*, 100 ccm Äthylenglykol, 51 g K_2CO_3 und 50 g *Chlorbrommethan* zunächst 4 Stdn. auf 80°, dann 20 Stdn. auf 120° (Ölbadtemperatur), verdünnt mit ca. 2000 ccm Wasser, erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß und säuert mit konz. Salzsäure an. Die getrocknete Rohsäure (20 g) wird mit *Methanol/Chlorwasserstoff* auf die übliche Weise verestert. Aus Äthanol 3 g farblose Nadeln. Schmp. 146–147°.

IR (KBr): ν_{CO} 1709/cm.

0.8 g des 4,5-Methylenedioxy-isophthalsäure-dimethylesters erhitzt man mit 10 ccm 20proz. methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert den größten Teil des Methanols ab und säuert mit konz. Salzsäure an. 0.55 g (79%) **1f** in farblosen Kristallen, Zers.-P. 284–286°.

IR (KBr): ν_{CO} 1724–1667/cm.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_6$ (210.1) Ber. C 51.44 H 2.88 Gef. C 51.32 H 3.16

5-Brom-6-nitro-2,3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (1g)

a) Unter Rühren und Kühlen auf 0 bis +5° gibt man portionsweise 40 g Ester **1d** in eine Mischung von 192 ccm Salpetersäure (*d* 1.48) und 192 ccm Eisessig, gießt nach 10 Min. in Eis/Wasser, saugt ab und wäscht neutral. Aus Eisessig 42 g (89%) zitronengelbe Kristalle, Schmp. 158–159°.

b) Man versetzt ein auf 0° abgekühltes Gemisch von 20 ccm Eisessig und 40 ccm Salpetersäure (*d* 1.48) portionsweise mit 5 g **1n**, gießt 1 Min. nach beendeter Zugabe in Eis/Wasser und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 2.5 g (64%).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_6$ (304.1) Ber. C 35.57 H 1.98 N 4.61 Gef. C 35.42 H 2.0 N 4.80

6-Amino-2,3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (1i): Bei 60° Wasserbadtemperatur leitet man in eine intensiv gerührte Lösung von 48 g Ester **1g**, 6 g Pd-Kohle (10% Pd) und 1500 ccm Äthanol 8 Stdn. Wasserstoff, filtriert noch heiß unter N_2 ab, engt i. Vak. auf 500 ccm ein und stellt zur Kristallisation bei –10°. Die gelbgrünen Kristalle (HBr-Salz **1h**) werden in Wasser suspendiert und portionsweise mit Na_2CO_3 -Lösung behandelt. Man nimmt den Aminoester in Äther auf, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über MgSO_4 . Aus Äthanol/Wasser (2:1) 23 g (75%) zitronengelbe Spieße vom Schmp. 106.5°, Sdp._{0.45} 116–120°.

IR (KBr): ν_{NH_2} 3333, ν_{CO} 1695/cm.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.43 H 4.95 N 7.15

6-Acetamino-2,3-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (1j): Man erhitzt 2 g Aminoester **1i**, 30 ccm Acetanhydrid und 1 ccm Pyridin zum Sieden, stellt 6 Stdn. zur Kristallisation, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Farblose Nadeln, Schmp. 169–170°, die in alkoholischer Lösung eine starke blaue Fluoreszenz zeigen, fallen in quantitat. Ausb. an.

IR (KBr): ν_{NH} 3333, ν_{CONH} 1681 und 1634/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (237.2) Ber. C 55.69 H 4.67 N 5.91 Gef. C 55.60 H 4.95 N 6.0

3-Amino-2-methyl-5,6-methylenedioxy-chinazolon-(4) (2): Eine Lösung von 1 g Acetaminoester **1j**, 90 ccm Äthanol und 10 ccm Hydrazinhydrat (90%) wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt ab, wäscht neutral und kristallisiert aus Äthanol/Eisessig (3:1) um. Farblose Kristalle vom Schmp. 264–265°; Ausb. quantitat.

IR (KBr): ν_{NH_2} 3448 und 3300, $\nu_{\text{CON}}<$ 1672/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 19.17 Gef. C 54.85 H 4.22 N 18.82

6-Amino-2,3-methylenedioxy-benzhydrazid (1k): Man erhitzt ein Gemisch von 4.0 g Aminoester **1i**, 50 ccm Äthanol und 10 ccm Hydrazinhydrat (90%) 20 Stdn. unter Rückfluß. Aus Äthanol 3.8 g (95%) gelbe Nadeln, Schmp. 166–167°.

IR (KBr): ν_{CONHNH_2} 3436, 3322 und 3215, $\nu_{\text{CON}}<$ 1634/cm.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (195.2) Ber. C 49.23 H 4.65 N 21.53 Gef. C 49.56 H 4.77 N 21.21

6-Amino-2,3-methylenedioxy-benzamid (1l): Ein intensiv gerührtes Gemisch von 10 g Hydrazid **1k**, 40 g Raney-Nickel und 1500 ccm Methanol wird 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, noch heiß filtriert und zur Trockne eingengt. Aus Methanol unter Zusatz von A-Kohle 4.5 g (49%) zitronengelbe Kristalle, Schmp. 200–201°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (180.2) Ber. C 53.33 H 4.48 N 15.55 Gef. C 53.19 H 4.83 N 15.43

6-Jod-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (1m): Man tropft eine aus 30 g *Aminoester 1i* und 120 ccm Wasser durch Zusatz von 51 ccm konz. Schwefelsäure und 14.5 g KNO_2 , gelöst in 50 ccm Wasser, bei 0° dargestellte Diazoniumsalzlösung innerhalb weniger Minuten in ein intensiv gerührtes siedendes Gemisch von 48 g *KJ* und 600 ccm Toluol, kühlt 10 Min. mit Eis/Kochsalz ab und versetzt mit 1000 ccm Äther. Man wäscht den äther. Extrakt mit Wasser, 2mal mit einer kalt gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, erneut mit Wasser und trocknet über MgSO_4 . Farbloses Öl vom Sdp.₃ 145–165°, das bei Raumtemperatur über mehrere Tage erstarrt. Nach Abpressen auf Ton aus Diisopropyläther oder Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 59.5–60°; Ausb. 31 g (66%).

IR (KBr): ν_{CO} 1724/cm.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{JO}_4$ (306.1) Ber. C 35.35 H 2.6 Gef. C 35.32 H 2.31

5-Brom-6-jod-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (1n): Ein Gemisch von 20 g *Jod-ester 1m*, 100 ccm Chloroform und 3 ccm Wasser wird in der Siedehitze mit 11.2 g (3.5 ccm) *Brom*, vermischt mit 10 ccm Chloroform, versetzt und 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit kalt gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, sodann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO_4 . 10 g (41%) farblose Prismen aus Diisopropyläther, Schmp. 98.5°.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrJO}_4$ (384.9) Ber. C 28.08 H 1.52 Gef. C 28.26 H 1.53

6-Jod-5-nitro-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (1o): Man gibt portionsweise 5 g *Jod-ester 1m* (keine größeren Ansätze!) in ein auf 0° abgekühltes Gemisch von 20 ccm Eisessig und 40 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.48), gießt 1 Min. nach beendeter Zugabe in 2000 ccm Eis/Wasser, rührt das sich absetzende Öl nach Dekantieren des Wassers schnell (!) mit Äthanol an, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol nach Zusatz von A-Kohle um. Zitronengelbe Nadeln, Schmp. 122–123°; Ausb. 2.5 g (44%).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{JNO}_6$ (351.0) Ber. C 30.79 H 1.73 N 3.99 Gef. C 30.76 H 1.40 N 4.19

5-Amino-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (1p): Man leitet 6 bis 8 Stdn. lang *Wasserstoff* durch ein intensiv gerührtes Gemisch von 5 g *Nitrojodester 1o*, 250 ccm Äthanol und 3 g Pd-C (10% Pd), filtriert noch heiß unter N_2 ab, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, versetzt mit Wasser, macht mit einer gesätt. Na_2CO_3 -Lösung alkalisch, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol unter Zusatz von A-Kohle um. 2.4 g (86%) zitronengelbe Kristalle, Schmp. 150–151°.

IR (KBr): ν_{NH_2} 3390, 3322, ν_{CO} 1706/cm.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.38 H 4.47 N 7.32

5-Acetamino-2.3-methylendioxy-benzoesäure-methylester (1q): 10 g *Aminoester 1p* werden mit 50 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm Pyridin versetzt, kurz zum Sieden erhitzt und 8 Stdn. bei Raumtemperatur zur Kristallisation gestellt. Aus Äthanol/Eisessig (2:1) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 238–239°; Ausb. 8.6 g (71%).

IR (KBr): ν_{NHCO} 3311, ν_{CON} 1727 und 1664/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (237.2) Ber. C 55.69 H 4.67 N 5.91 Gef. C 55.35 H 4.79 N 6.28