

Franz Dallacker, Dante Bernabei, Rolf Katzke und Piet-Hein Benders

Derivate des Methylendioxybenzols, 32¹⁾

Zur Darstellung von Methyl-[(3,4-methylendioxy-phenyl)-alkyl]-aminen

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

(Eingegangen am 8. April 1971)



Es wird die Darstellung der jeweils am Stickstoff methylierten Derivate von Piperonylamin (**1a**), methoxy- und methylendioxy-substituierten β -Phenyl-äthylaminen (**5a–g**), 3-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-propylamin (**6**), 3-Methyl-4-[3,4-methylendioxy-phenyl]-buten-(3)-ylamin (**7c**) und 5-[3,4-Methylendioxy-phenyl]- (**8i**) bzw. 5-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-pentylamin (**9i**) beschrieben.

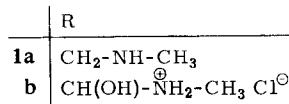
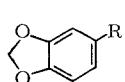
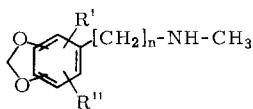
Derivatives of Methylendioxybenzene, 32¹⁾

On the Preparation of *N*-Methyl-(3,4-methylendioxyphenyl)alkylamines

The preparation of the *N*-Methyl derivatives of piperonylamine (**1a**), methoxy and methylendioxy substituted β -phenylethylamines (**5a–g**), 3-(3,4-methylendioxyphenyl)propylamine (**6**), 3-methyl-4-(3,4-methylendioxyphenyl)but-3-enylamine (**7c**), and 5-(3,4-methylendioxyphenyl)- (**8i**) or 5-(2-methoxy-3,4-methylendioxyphenyl)-pentylamine (**9i**) is described.



Um die Grenzen der Anwendbarkeit der intramolekularen Vilsmeier-Reaktion²⁾ ermitteln zu können, haben wir solche Methyl-phenylalkyl-amine ausgewählt, die leicht formylierbar sind und die pharmakologisch interessante Naturstoffe und Quasialkaloide bei erfolgreicher Cyclisierung ergeben würden, nämlich die Verbindungen der allgemeinen Formel A.



Der einfachste Vertreter, das Methyl-piperonyl-amin (**1a**) ist in hoher Ausbeute durch Einwirkung von Natriumborhydrid auf das Methyl-[3,4-methylendioxybenzyliden]-amin^{3,4)} darstellbar. Hierbei entsteht unerwartet in geringer Ausbeute eine salzartige Verbindung, der auf Grund der Analysenwerte die Struktur des Halbaminal-hydrochlorides **1b** zukommen könnte.

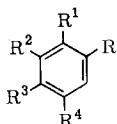
¹⁾ 31. Mitteil.: *F. Dallacker, E. Thiemann und P. Uddrich*, Chem. Ber. **104**, 2347 (1971).

²⁾ 33. Mitteil.: *F. Dallacker, D. Bernabei, R. Katzke und P.-H. Benders*, Chem. Ber. **104**, 2526 (1971), nachstehend.

³⁾ *C. Andree*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 420 (1902).

⁴⁾ *A. Kauffmann und N. Dürst*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1633 (1917).

Zur Darstellung der homologen Methyl-[β -phenyl-äthyl]-amine **5a**–**g** geht man von den substituierten β -Nitro-styrolen **2**⁵⁾ aus. Ihre Reduktion zu den β -Phenyl-äthylaminen **3a**–**g** ist durch Anwendung eines großen Überschusses an Lithium-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran nach *Brossi* und *Schenker*⁶⁾ und Hydrolyse des entstehenden Komplexes mit gesättigter Natriumsulfatlösung leicht realisierbar.

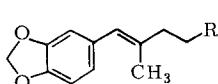
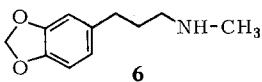


	R
2	CH=CH-NO ₂
3	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
4	CH ₂ -CH ₂ -NH-CHO
5	CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₃

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	O-CH ₂ -O	H	H	
b	H	O-CH ₂ -O	H	
c	OCH ₃	O-CH ₂ -O	H	
d	H	O-CH ₂ -O	OCH ₃	
e	OCH ₃	O-CH ₂ -O	OCH ₃	
f	OCH ₃	OCH ₃	O-CH ₂ -O	
g	O-CH ₂ -O	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Die β -Phenyl-äthylamine **3a**–**g** werden durch Ameisensäure/Benzol, wobei das Reaktionswasser azeotrop abdestilliert wird, in schonender Weise in die mehr oder weniger schnell kristallisierenden *N*-[β -Phenyl-äthyl]-formamide **4a**–**g** umgewandelt, diese durch Erhitzen mit Lithiumalanat in ätherischer Lösung glatt in die Methyl-[β -phenyl-äthyl]-amine **5a**–**g** übergeführt.

Die Darstellung des homologen Methyl-[γ -(3,4-methylendioxy-phenyl)-propyl]-amins (**6**) lässt sich über die durch Hydrierung der 3,4-Methylendioxy-zimtsäure leicht erhältliche 3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure und Lithiumalanatreduktion ihres Methylamids verwirklichen.



	R
7a	NH ₂
b	NH-CHO
c	NH-CH ₃

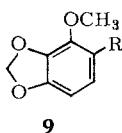
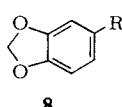
Aus pharmakologischen Gründen wurde das Methyl-[3-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-buten-(3-yl)-amin (**7c**) – aus 1-Nitro-3-methyl-4-[3,4-methylenedioxy-phenyl]-butadien-(1,3)⁷⁾ durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid, Formylierung mit Ameisensäure und erneute Reduktion des entstandenen Formamids **7b** mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt – synthetisiert.

Ausgehend von den Acetalen des Piperonals (**8a**) bzw. des Croweacinaldehyds (2-Methoxy-3,4-methylendioxy-benzaldehyds) (**9a**) entstehen durch Behandlung mit Vinyläthyläther die leicht in die Acroleine **8c** und **9c** überführbaren Triäthoxypropyl-Verbindungen **8b** und **9b**. Die Kondensationen mit Malonsäure zu den isolierbaren Dicarbonsäuren **8d** und **9d**, die leicht zu den Monocarbonsäuren **8e** und **9e** decarboxylierbar sind, verlaufen in hohen Ausbeuten. Durch katalytische Hydrierung der

⁵⁾ F. Dallacker und D. Bernabei, Mh. Chem. **98**, 785 (1967).

⁶⁾ A. Brossi und F. Schenker, Helv. chim. Acta **49**, 407 (1966).

⁷⁾ F. Dallacker, K.-W. Glombitzka und M. Lipp, Liebigs Ann. Chem. **643**, 67 (1961).



	8, 9a	CH(OC ₂ H ₅) ₂
b		CH(OC ₂ H ₅) ₂ -CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂
c		CH=CH-CHO
d		CH=CH-CH=C(CO ₂ H) ₂
e		CH=CH-CH=CH-CO ₂ H
f		CH=CH-CH=CH-CO ₂ C ₂ H ₅
g		[CH ₂] ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅
h		[CH ₂] ₄ -CO-NH-CH ₃
i		[CH ₂] ₅ -NH-CH ₃

Ester **8f** und **9f** bilden sich glatt die Valeriansäureester **8g** und **9g**, die nach Umsetzung mit Methylamin die durch Lithiumaluminiumhydrid zu den Methylaminen **8i** und **9i** reduzierbaren Amide **8h** und **9h** ergeben.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit. Weiterhin sind wir Frau *B. Paul* für die Anfertigung von IR-Spektren und Frau *R. Stein* für die Ausführung der Verbrennungsanalysen dankbar.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät 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 angefertigt. Zur Bestimmung der Reinheit diente der Gaschromatograph von Hewlett & Packard, Modell 5750, mit einer Apiezon-L-Säule und Äther als Lösungsmittel.

Methyl-[3,4-methylenedioxy-benzyl]-amin (1a)

Methyl-[3,4-methylenedioxy-benzyliden]-amin: Man röhrt im Verlauf von 6 Std. zu 250 g 33 proz. währ. *Methylaminlösung* 300 g 3,4-Methylenedioxy-benzaldehyd, röhrt weitere 6 Std., versetzt mit Äther und wäscht den äther. Extrakt mehrmals mit Wasser. Nach Trocknen über K₂CO₃ reinigt man durch Vak.-Destillation. Farbloses, zu leicht gelbstichigen Kristallen erstarrendes Öl vom Siedebereich 91–95°/3 Torr, Schmp. 42.5–43.5° (Lit.³): Sdp.₁₆ 148°; Schmp. 46°; Ausb. 314 g (96%).

Methyl-[3,4-methylenedioxy-benzyl]-amin (1a): Bei 20–25° versetzt man im Verlauf von 10 Std. eine Lösung von 302 g *Methyl-[3,4-methylenedioxy-benzyliden]-amin* in 2500 ccm Methanol mit 150 g NaBH₄, röhrt noch 15 Std. bei Raumtemp. und erhitzt dann 15 Min. unter Rückfluß. Nach Einengen unter normalem, dann vermindertem Druck gibt man 2500 ccm Wasser zu und äthert dreimal mit je 500 ccm Äther aus. Man behandelt die vereinigten äther. Extrakte mit verd. *Salzsäure* (200 ccm Salzsäure + 1300 ccm Wasser) und anschließend mit dem Gemisch aus 80 ccm konz. Salzsäure und 420 ccm Wasser. Die vereinigten währ. Extrakte werden mit wenig Äther gewaschen, mit *Natronlauge* (160 g NaOH + 750 ccm Wasser) alkalisiert und erneut ausgeäthert. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser, Trocknen über K₂CO₃, Abdestillieren des Äthers, Absaugen von **1b** liefert Destillation des ölichen Filtrats eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₃ 88–92° (Lit.³): Sdp.₁₂ 146°; Lit.⁸): Sdp.₁₄ 123–124°; Ausb. 227 g (74%).

IR (kap.): ν_{NH} 3333/cm.

C₉H₁₁NO₂ (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.24 H 6.63 N 8.64

⁸) *W. Beck, I. A. Kaye, I. C. Kogon, H. C. Klein und W. J. Burlaut, J. org. Chemistry* **16**, 1436 (1951).

Methyl-[α -hydroxy-3,4-methylendioxy-benzyl]-ammoniumchlorid (1b): Wäscht man den Filterrückstand mehrmals mit Petroläther ($40-80^\circ$) und kristallisiert aus Propanol-(2), so bilden sich ca. 7 g farblose glänzende Blättchen vom Schmp. $174-175^\circ$.

IR (KBr): ν_{OH} 3425, $\nu_{NH_2}^\oplus$ 2404/cm.

$C_9H_{12}NO_3Cl$ (217.7) Ber. C 49.66 H 5.56 N 6.44

Gef. C 49.34 H 5.42 N 6.50 Mol.-Gew. 225 (osmometr. in Wasser)

Methyl-[β -phenyl-äthyl]-amine (5)

β -Nitro-2,3-methylendioxy-styrol (2a): Ein Gemisch von 23.1 g 2,3-Methylendioxy-benzaldehyd (*o*-Piperonal)⁹⁾, 20 g Ammoniumacetat, 50 ccm Eisessig und 40 ccm Nitromethan wird 1 (!) Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Kristalle werden auf der Nutsche mit wenig Eisessig gewaschen und ergeben aus Eisessig/Wasser (1:1) 14.7 g (50%) gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 122° .

IR (KBr): ν_{NH_2} 1495 und 1333/cm.

$C_9H_7NO_4$ (193.2) Ber. C 55.96 H 3.65 N 7.25 Gef. C 55.67 H 3.53 N 7.41

Die Darstellung der β -Nitro-styrole 2b-g wurde von uns bereits früher⁵⁾ beschrieben.

β -Phenyl-äthylamine 3a-g (Tab. 1)

Tab. 1. Dargestellte β -Phenyl-äthylamine 3

-äthylamin	Nr. Meth.	Rk.-Zeit in Stdn. (% Ausb.)	Sdp./Torr	IR (kap.) ν_{NH_2} (cm ⁻¹)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. N Gef.
2-[2,3-Methylendioxy-phenyl]-	3a A	13 (90)	95-110°/2	3425	$C_9H_{11}NO_2$ (165.2)	8.48 8.20
2-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-	3b A	6-8 (85)	90-110°/2a)	3367	$C_9H_{11}NO_2$ (165.2)	8.48 8.51
2-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-	3c A	10 (81)	105-115°/2b)	3356	$C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2)	7.18 7.32
2-[5-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-	3d B	24 (83)	133-140°/2c)	3356	$C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2)	7.18 7.40
2-[2,5-Dimethoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-	3e A	14 (73)	150-160°/1	3367	$C_{11}H_{15}NO_4$ (225.2)	6.22 6.50
2-[2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy-phenyl]-	3f A	10 (75)	135-155°/2	3390	$C_{11}H_{15}NO_4$ (225.2)	6.22 6.41
2-[4,5-Dimethoxy-2,3-methylendioxy-phenyl]-	3g A	8 (62)	146-155°/3	3344	$C_{11}H_{15}NO_4$ (225.2)	6.22 6.12

a) Lit.¹⁰⁾: Sdp.₂ 82°. b) Lit.¹¹⁾: Sdp._{0,5} 180°. c) Lit.¹²⁾: Sdp.₃ 145-147°.

Methode A: Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man zu 30 g $LiAlH_4$ (0.79 Mol), gelöst in 1200 ccm absol. Äther, eine Lösung von 0.26 Mol des β -Nitro-styrols 2 in 900 ccm absol. THF so zu, daß das Reaktionsgemisch schwach siedet, erhitzt 6-8 Stdn. auf 50° und versetzt nach Abkühlen tropfenweise mit gesätt. Natriumsulfatlösung. Nach Abfiltrieren wäscht man den äther. Extrakt mehrmals mit gesätt. Natriumchloridlösung und trocknet über K_2CO_3 . Nach Abdampfen des Äthers reinigt man den öligen Rückstand durch Vak.-Destillation, wobei N_2 durch die Destillationskapillare treten soll.

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

10) W. Wiegrefe, Arch. Pharmaz. **297**, 362 (1964).

11) T. R. Govindachari, S. Rajadurai, C. V. Ramadas und N. Viswathan, Chem. Ber. **93**, 360 (1960).

12) C. E. Redemann, B. B. Wisegarver und R. N. Icke, J. org. Chemistry **13**, 886 (1948).

Methode B: Im Glycerinbad erhitzt man ein Gemisch von 10 g (0.26 Mol) $LiAlH_4$ und 500 ccm absol. THF, das sich in einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer und Soxhlet-Aufsatzt in die Extraktionshülse wurde 0.09 Mol des β -Nitro-styrols eingewogen –, befindet, so lange auf 95°, bis das aus der Hülse ablaufende Extraktionsmittel farblos bleibt. Man arbeitet wie bei A beschrieben auf.

Die β -Phenyl-äthylamine **3a–g** sind farblose, leicht- bis hochviskose Flüssigkeiten, die aminartig riechen und sauerstoff- sowie kohlendioxidempfindlich sind.

N-[2-(2,3-Methylendioxy-phenyl)-äthyl]-formamid (4a): Man versetzt eine Lösung von 11.5 g **3a** in 400 ccm Benzol oder Xylol mit 10 ccm wasserfreier *Ameisensäure*, erhitzt 4 Stdn. unter Rückfluß und destilliert am Wasserabscheider das Reaktionswasser und überschüssige Ameisensäure ab. Nach Vertreiben der Lösungsmittelreste erhält man aus dem Rückstand durch Vak.-Destillation ein gelbes viskoses Öl vom Sdp.₂ 165° in quant. Ausbeute.

IR (kap.): ν_{NH} 3311 und 3077, ν_{NHCHO} 1667/cm.

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193.2) Ber. C 62.16 H 5.74 N 7.25 Gef. C 62.40 H 5.86 N 7.24

Die *N*-[β -Phenyl-äthyl]-formamide **4b–g** wurden analog dargestellt. Einzelheiten der Reaktionsbedingungen und Eigenschaften der Reaktionsprodukte enthält die Tab. 2.

Tab. 2. Dargestellte *N*-[β -Phenyl-äthyl]-formamide 4

-formamid	Nr. Umkryst. aus ^{a)}	Schmp. (% Ausb.)	IR (KBr) ν_{NH} (cm ⁻¹) ν_{NHCHO}	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analysen C H N	
<i>N</i> -[2-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4b B ^{b)}	60° ^{c)} (87)	3279 1639	$C_{10}H_{11}NO_3$ (193.2)	62.16 62.08	5.74 5.63	7.25 7.31
<i>N</i> -[2-(2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4c B	92° (88)	3289 1650	$C_{11}H_{13}NO_4$ (223.2)	59.18 59.42	5.87 5.88	6.28 6.31
<i>N</i> -[2-(5-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4d C	105.5° ^{d)} (96)	3257 1639				
<i>N</i> -[2-(2,5-Dimethoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4e B/Bz	122–123° (70)	3311 1647	$C_{12}H_{15}NO_5$ (253.3)	56.91 56.91	5.97 5.93	5.53 5.61
<i>N</i> -[2-(2,3-Dimethoxy-4,5-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4f B	67–68° (75)	3333 1650	$C_{12}H_{15}NO_5$ (253.3)	56.91 56.78	5.97 5.61	5.53 5.72
<i>N</i> -[2-(4,5-Dimethoxy-2,3-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	4g B	70–71° (79)	3333 1656	$C_{12}H_{15}NO_5$ (253.3)	56.91 56.81	5.97 5.75	5.53 5.69

^{a)} B = Benzin (80–110°), Bz = Benzol, C = Cyclohexan. ^{b)} Sdp._{3–4} 186–194°, ^{c)} Lit.¹³⁾; Schmp. 63°, ^{d)} Lit.¹⁴⁾; Schmp. 105–106°.

Methyl-[2-(3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-amin (5b): Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man zur intensiv gerührten Suspension von 3 g $LiAlH_4$ und 250 ccm absol. Äther die Lösung von 8.2 g **4b** in 60 ccm absol. THF, erhitzt noch 5 Stdn. auf 50° (Badtemp.) und versetzt nach Abkühlen tropfenweise mit kalt gesätt. Natriumsulfatlösung; man trocknet die org. Phase über K_2CO_3 und reinigt nach Entfernen des Lösungsmittels den ölichen Rückstand durch Vakuumdestillation in N_2 -Atmosphäre. 6.2 g (82 %) farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp.₃ 99–101° (Lit.¹⁵⁾; Sdp.₁₁ 141–142°).

IR (kap.): ν_{NH} 3356/cm.

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 Gef. C 66.92 H 7.38

¹³⁾ E. Thielepape, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 752 (1935).

¹⁴⁾ H. Decker und P. Becker, Liebigs Ann. Chem. **395**, 328 (1913).

¹⁵⁾ E. Gryszkiewicz-Trochimowsky, Arch. chem. Farm. **2**, 148 (1935), C. A. **30**, 1061 (1936).

Darstellung und Eigenschaften von **5a**, **c**–**g** sind in der Tab. 3 aufgeführt. **5a**–**g** sind im reinen Zustand wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeiten von typischem Amingeruch. Sie sind sauerstoff- und kohlendioxidempfindlich.

Tab. 3. Dargestellte Methyl-[β -phenyl-äthyl]-amine **5**

-amin	Nr.	Reakt.-Zeit in Stdn. Rk.-Temp.	Sdp./Torr (% Ausb.)	IR (KBr) ν_{NH} (cm ⁻¹)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. Gef.
					C	H
Methyl-[2-(2,3-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5a	8 60°	83–85°/1 (94)	3333	$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.2)	67.02 66.92 7.31
Methyl-[2-(2-methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5c	10 50°	96–105°/2 (64)	3322	$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.2)	63.14 63.06 7.23
Methyl-[2-(5-methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5d	5 50°	110–120°/3a)	3333		
Methyl-[2-(2,5-dimethoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5e	9 60°	125–128°/1 (80)	3322	$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	60.24 60.25 7.16
Methyl-[2-(2,3-dimethoxy-4,5-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5f	5 50°	121–125°/2 (76)	3333	$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	60.24 60.45 7.40
Methyl-[2-(4,5-dimethoxy-2,3-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-	5g	5 50°	132–150°/2 (71)	3317	$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	60.24 60.40 7.16

a) Lit.^{16,17)}: Sdp.₁₃ 173°.

Methyl-[3-(3,4-methylendioxy-phenyl)-propyl]-amin (6)

3,4-Methylendioxy-zimtsäure: Unter Rühren erhitzt man auf dem siedenden Wasserbad ein Gemisch von 200 g **3,4-Methylendioxy-benzaldehyd**, 300 g **Malonsäure**, 600 ccm **Pyridin** und 10 ccm **Piperidin** 4 Std. unter Rückfluß, gießt auf Eis/konz. Salzsäure und trocknet das neutral gewaschene Produkt bei 120° im Vak.-Trockenschrank. Rohausb. 222 g (87%), Schmp. 232° (Lit.¹⁸⁾: 233°).

3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure: In einem 1-l-Rührautoklaven gibt man zu 204 g **3,4-Methylendioxy-zimtsäure** 43 g **NaOH**, gelöst in 700 ccm Wasser, und 10 g **Raney-Nickel**, erhitzt nach Vertreiben des Luftsauerstoffs durch Stickstoff bei 120 at. Wasserstoffdruck 10 Std. auf 120°, filtriert und verdünnt mit Wasser. Durch Ansäuern mit konz. Salzsäure, Neutralwaschen und Trocknen bei 50° im Vak.-Trockenschrank erhält man 179 g (87%) Rohprodukt vom Schmp. 81° (Lit.¹⁹⁾: 83–84°).

3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure-methylamid: Eine siedende Lösung von 80 g **3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure**, 2 ccm **N,N-Dimethyl-formamid** und 350 ccm absol. Äther versetzt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit 32 ccm frisch über Leinöl dest. **SOCl₂** und erhitzt 25 Std. unter Rückfluß. Diese äther. **Säurechlorid**-Lösung wird unter Röhren im Verlaufe von 3–4 Std. zu 53 g auf –5° (Eis/Kochsalz) gekühltes **Methylamin**, vermischt mit 300 ccm absol. Äther, getropft. Nach 40 Std. Röhren bei Raumtemp. saugt man ab, wäscht den Rückstand mit Wasser und trocknet im Vak.-Trockenschrank bei 60°. Aus Benzol werden 81 g (95%) farblose Nadeln vom Schmp. 134–135° (Lit.²⁰⁾: 134°) erhalten.

6: Unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt man im Soxhlet, dessen Extraktionshülse 70 g **3,4-Methylendioxy-hydrozimtsäure-methylamid** enthält, eine Suspension von 28.9 g **LiAlH₄** und 1200 ccm absol. Tetrahydrofuran 3–4 Std. unter Rückfluß, entfernt den Soxhlet-aufsatzt und erhitzt noch 28–30 Std. Unter Eiskühlung tropft man 1000 ccm gesätt. wäsr.

¹⁶⁾ K. Kindler, Liebigs Ann. Chem. **431**, 229 (1923).

¹⁷⁾ K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharmaz. **270**, 353 (1932).

¹⁸⁾ R. D. Haworth, W. H. Perkin und J. Rankin, J. chem. Soc. [London] **125**, 1693 (1924).

¹⁹⁾ W. Reeve und H. Myers, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1371 (1951).

²⁰⁾ A. Kaufmann und R. Radosević, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 680 (1916).

Na_2SO_4 -Lösung zu, saugt ab, extrahiert den Filterrückstand mit 600 ccm THF im Soxhlet und vereinigt den Extrakt mit dem Filtrat. Nach mehrmaligem Schütteln mit gesätt. Na_2SO_4 -Lösung trocknet man die organische Phase über MgSO_4 . Redestillation unter N_2 ergibt 47 g (72%) farbloses Öl vom Sdp.₂ 102–108°, das sich nach mehrtagigem Stehenlassen bei Raumtemp. gelb färbt.

IR (kap.): ν_{NH} 3247/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.3) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.14 H 7.93 N 7.38

Methyl-[3-methyl-4-(3,4-methylendioxy-phenyl)-buten-(3-yl)-amin (7c): 25 g **7a** und 20 ccm *Ameisensäure* mischt man mit 700 ccm Benzol und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Am Wasserabscheider wird das Reaktionswasser und überschüssige HCO_2H abdestilliert. Den dunkel gefärbten Rückstand nimmt man in 1000 ccm absol. Äther auf und tropft die Ätherlösung unter Feuchtigkeitsschluss zu 8 g *LiAlH*₄, suspendiert in 1700 ccm Äther. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 5 Stdn. bei 50° und arbeitet wie bei **6** beschrieben auf. Ausb. 20 g (75%) gelbes Öl; Sdp.₂ 133–136°.

IR (kap.): ν_{NH} 3344/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.82 N 6.39 Gef. C 70.78 H 7.43 N 6.46

Methyl-[5-(3,4-methylendioxy-phenyl)-pentyl]-amin (8i):

Piperonal-diäthylacetal (8a): Man erhitzt ein intensiv gerührtes Gemisch von 150 g *3,4-Methylendioxy-benzaldehyd*, 200 g *Orthoameisensäure-triäthylester*, 50 g Äthanol und 6.5 g NH_4Cl 1 Stde. auf 80°. Man destilliert Äthanol und Ameisensäure-äthylester ab, nimmt den Rückstand in 500 ccm Äther auf, wäscht den Extrakt 3 mal mit je 100 ccm Wasser und trocknet über K_2CO_3 . 208 g (93%) farbloses Öl, Sdp._{1,5} 107–110° (Lit.²¹): 278–282°.

1,3,3-Triäthoxy-1-[3,4-methylendioxy-phenyl]-propan (8b): 945 g **8a** werden in einer Lösung von 4 g ZnCl_2 und 40 ccm Essigester auf 40° erwärmt. Unter Feuchtigkeitsschluss und kräftigem Rühren tropft man 322 g *Vinyläthyläther* so zu, daß die Temp. zwischen 40 und 45° bleibt. Dann röhrt man noch 1 Stde. bei 45°, nimmt das abgekühlte Gemisch in 4 l Äther auf, wäscht mit verd. Natronlauge und trocknet über K_2CO_3 . Nach einem Vorlauf von Piperonal und Piperonal-diäthylacetal destilliert **8b** als farbloses Öl über, Sdp._{0,8} 122°; Ausb. 1160 g (93%).

IR (kap.): $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ 1038 und 931/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (296.4) Ber. C 64.84 H 8.16 Gef. C 64.95 H 8.17

3-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-acrolein (8c): Ein Gemisch von 250 g **8b**, 2400 ccm Dioxan, 715 ccm Wasser und 0.1 g *Hydrochinon* erhitzt man unter Einleiten von N_2 8 Stdn. zum schwachen Sieden, dann röhrt man in 5 l Eis/Wasser und saugt nach 2 Stdn. ab. Aus Äthanol 124 g (83%) gelbe Kristalle vom Schmp. 84–85° (Lit.²²): 87°.

IR (KBr): ν_{CO} 1661/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ (176.2) Ber. C 68.18 H 4.58 Gef. C 67.94 H 4.68

4-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-butadien-(1,3t)-dicarbonsäure-(1,1) (8d): Man röhrt ein Gemisch von 88 g **8c**, 100 g *Malonsäure*, 500 ccm *Pyridin* und 10 ccm *Piperidin* 4 Stdn. auf 80°, gießt nach dem Erkalten auf Eis/konz. Salzsäure (Überschuss), saugt ab und wäscht neutral. Aus Dimethylsulfoxid/Wasser 91 g (69%) orangefarbene Kristalle vom Zers.-P. 229 bis 230° (Lit.²³): 231–232°.

²¹⁾ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3903 (1907).

²²⁾ C. Feugeas, Bull. Soc. chim. France **1964**, 1892.

²³⁾ H. Lohaus, J. prakt. Chem. [2] **119**, 254 (1929).

4-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-butadien-(1t,3t)-carbonsäure-(1) (*trans.trans*-Piperinsäure) (**8e**): Eine Lösung von 50 g *Dicarbonsäure* **8d** und 200 ccm *Chinolin* wird 1 Stde. auf 150 bis 160° erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 500 ccm Äther zu, wäscht dreimal mit je 100 ccm verd. *Natronlauge*, wäscht die vereinigten Extrakte mit wenig Äther, erwärmt nach Zusatz von A-Kohle 1 Stde. auf dem Dampfbad, filtriert noch heiß ab und säuert unter Eiskühlung mit konz. *Salzsäure* an. 25.5 g (61%) gelbe Substanz (aus Äthanol/Wasser); Schmp. 215 bis 217° (Lit. 24): 217°.

4-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-butadien-(1t,3t)-carbonsäure-(1)-äthylester (**8f**)

a) Am Wasserabscheider erhitzt man ein Gemisch von 0.1 Mol *Piperinsäure*, 0.175 Mol Äthanol, 4 g konz. H_2SO_4 und 500 ccm Benzol, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Man behandelt den Rückstand auf übliche Weise. Ausb. fast quantitativ.

b) 80 g *Triphenyl-äthoxycarbonylmethylen-phosphoran*²⁵⁾, 34.2 g **8c** und 1200 ccm absol. Benzol werden unter Durchleiten von N_2 8 Stdn. auf 80° erwärmt. Man destilliert das Benzol unter verminderterem Druck ab und kristallisiert den Rückstand aus 400 ccm siedendem Methanol; aus Äthanol 41 g (85%) gelbe Blättchen vom Schmp. 76° (Lit. 26): 77--78°.

5-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-valeriansäure-äthylester (**8g**): Bei 50° leitet man in ein Gemisch von 40 g **8f**, 1000 ccm Methanol und 2 g *Palladium-Kohle* (10% Pd) 8 Stdn. H_2 , filtriert ab und reinigt durch Vakuumdestillation. 38.5 g (95%) farbloses Öl vom Sdp._{0,5} 112°.

IR (kap.): ν_{CO} 1748/cm.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.21 H 7.40

5-[3,4-Methylendioxy-phenyl]-valeriansäure-methylamid (**8h**): In einem verschlossenen Gefäß schüttelt man 35 g **8g** und 300 ccm 40 proz. wäbr. *Methylamin*-Lösung. Der Ester geht in Lösung und nach mehrtägigem Stehenlassen setzen sich farblose Kristalle ab. Aus Cyclohexan 29.5 g (90%) farblose Nadeln, Schmp. 85°.

IR (KBr): ν_{NH} 3448, ν_{CON} 1647/cm.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.16 H 7.05 N 6.07

Methyl-[5-(3,4-methylendioxy-phenyl)-penty]-amin (**8i**): Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man zu einem intensiv gerührten Gemisch von 5 g *LiAlH*₄ und 800 ccm absol. Äther 25 g **8h**, gelöst in 500 ccm absol. THF, erhitzt noch 5 Stdn. unter Rückfluß und arbeitet wie bei **5b** auf. 19 g (81%) farbloses Öl, Sdp._{0,5} 110°.

IR (kap.): ν_{NH} 3390/cm.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221.3) Ber. C 70.55 H 8.65 Gef. C 70.23 H 8.62

Methyl-[5-(2-methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-penty]-amin (**9i**)

2-Methoxy-3,4-methylendioxy-benzaldehyd-diäthylacetal (**9a**): Aus 100 g *Croweacinaldehyd*²⁷⁾, 135 g *Orthoameisensäure-triäthylester*, 34 g Äthanol und 4.4 g *NH₄Cl* analog **8a**. 132.7 g (94%) farbloses Öl, Sdp.₂ 120°.

$C_{13}H_{18}O_5$ (254.3) Ber. C 61.40 H 7.14 Gef. C 61.39 H 7.24

1,3,3-Triäthoxy-1-[2-methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-propan (**9b**): Wie **8b** aus 133 g **9a**, 0.5 g *ZnCl₂*, 5 ccm Essigester und 40 g *Vinyläthyläther*. 154 g (91%) farbloses Öl, Sdp.₂ 148 bis 155°.

$C_{17}H_{26}O_6$ (326.4) Ber. C 62.56 H 8.03 Gef. C 62.73 H 8.12

²⁴⁾ R. Grewe, W. Freist, H. Neumann und S. Kersten, *Chem. Ber.* **103**, 3752 (1970).

²⁵⁾ O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser und P. Zeller, *Helv. chim. Acta* **40**, 1242 (1957).

²⁶⁾ R. Fittig und W. H. Mielck, *Liebigs Ann. Chem.* **152**, 31 (1869).

²⁷⁾ F. Dallacker, *Chem. Ber.* **102**, 2663 (1969).

3-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-acrolein (9c): Man erhitzt ein Gemisch von 80 g **9b**, 800 ccm Dioxan, 240 ccm Wasser und 35 ccm H_3PO_4 8 Stdn. unter Rückfluß, gießt auf Eis, saugt ab und wäscht den Rückstand neutral. Aus Äthanol 39.5 g (78%) hellgelbe Nadeln, Schmp. 114°.

IR (KBr): ν_{CO} 1647/cm.

$C_{11}H_{10}O_4$ (206.2) Ber. C 64.07 H 4.89 Gef. C 63.83 H 5.04

4-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-butadien-(1t,3t)-dicarbonsäure-(1,1) (9d): Aus 20 g **9c**, 15 g *Malonsäure*, 45 ccm *Pyridin* und 4.5 ccm *Piperidin* analog **8d**. Aus Äthanol 21 g (74%) orangerote Kristalle vom Zers.-P. 210–220°.

IR (KBr): ν_{CO} 1681/cm.

$C_{14}H_{12}O_7$ (292.2) Ber. C 57.54 H 4.14 Gef. C 57.47 H 4.26

4-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-butadien-(1t,3t)-carbonsäure-(1) (9e): 10 g **9d** werden in 100 ccm *Chinolin* wie bei **8e** beschrieben decarboxyliert. Aus Äthanol/Wasser (1:1) 6.1 g (72%) grüngelbes Pulver, Schmp. 148°.

IR (KBr): ν_{CO} 1669/cm.

$C_{13}H_{12}O_5$ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87 Gef. C 62.63 H 4.81

4-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-butadien-(1t,3t)-carbonsäure-(1)-äthylester (9f): Analog **8f** aus 24 g *Triphenyl-äthoxycarbonylmethylen-phosphoran*²³⁾, 14.1 g **9c** und 500 ccm Benzol. Aus Äthanol 14.3 g (76%) gelbe Blättchen, Schmp. 70°.

IR (KBr): ν_{CO} 1684/cm.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 65.24 H 5.96

5-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-valeriansäure-äthylester (9g): Man leitet, wie bei **8g** beschrieben, in ein auf 50° erwärmtes Gemisch von 34 g **9f**, 800 ccm Methanol und 2 g *Palladium-Kohle* (10% Pd) 10 Stdn. lang H_2 ein. 29.4 g (85%) farbloses Öl vom Sdp._{1,5} 130–134°.

IR (kap.): ν_{CO} 1724/cm.

$C_{15}H_{20}O_5$ (280.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 63.85 H 7.13

5-[2-Methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl]-valeriansäure-methylamid (9h): Man schüttelt 13.4 g **9g** mit 150 ccm wäßr. *Methylamin*-Lösung wie bei **8h** und entfernt das Wasser an der Wasserstrahlpumpe bis zur beginnenden Kristallisation. Aus Cyclohexan 8 g (63%) farblose Kristalle, Schmp. 87°.

IR (KBr): ν_{NH} 3311, ν_{CON} 1631/cm.

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265.3) Ber. C 63.38 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.52 H 7.19 N 5.15

Methyl-[5-(2-methoxy-3,4-methylendioxy-phenyl)-pentyl]-amin (9i): Darstellung analog **8i** aus 23 g **9h** und 3 g *LiAlH₄*. 17.5 g (80%) farbloses Öl, Sdp.₂ 130°.

IR (kap.): ν_{NH} 3333/cm.

$C_{14}H_{21}NO_3$ (251.3) Ber. C 66.90 H 8.42 N 5.57 Gef. C 66.70 H 8.46 N 5.65

[134/71]