

Ann. Chem. 633, 14-22 (1960)

Derivate des Methylenedioxybenzols, I

2-AMINO-3,4-METHYLEN-DIOXY-BENZOESÄUREMETHYLESTER
UND VERWANDTE VERBINDUNGEN

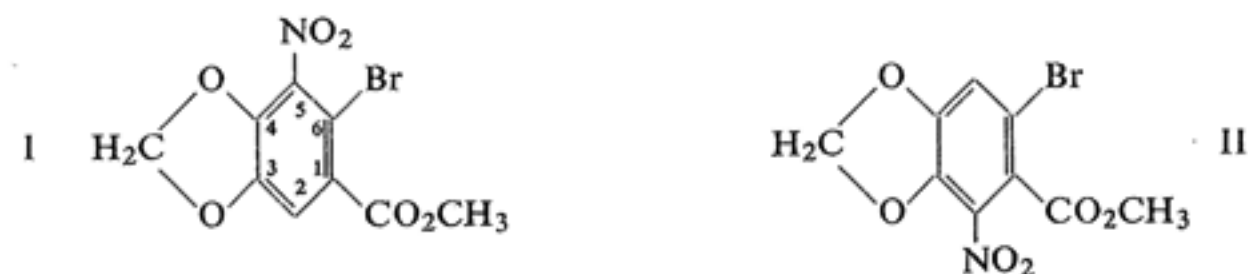
VON FRANZ DALLACKER

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

Eingegangen am 21. Oktober 1959

Es wird über die Synthese des 2-Amino- und des 2-Cyan-3,4-methylenedioxybenzoesäuremethylesters berichtet.

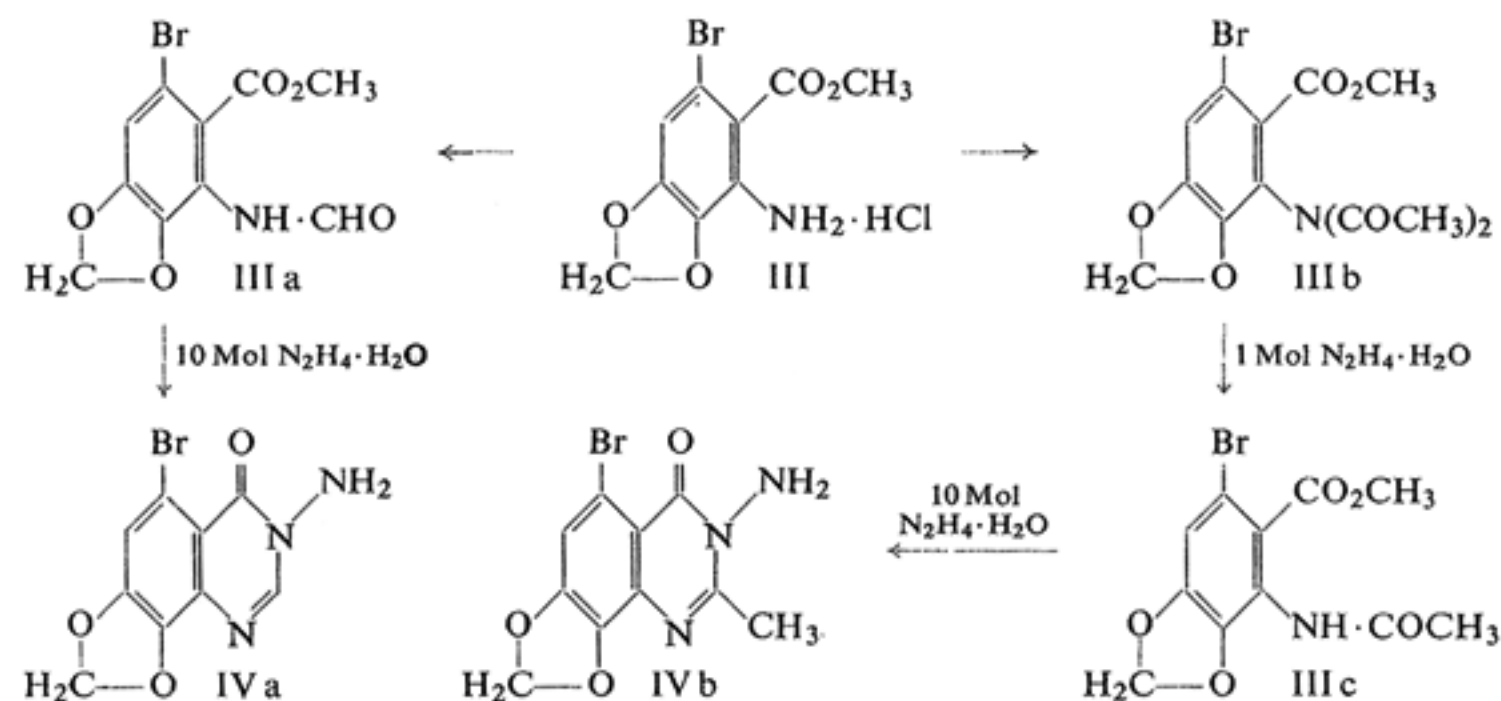
Durch Modifizierung bekannter Methoden ließen sich die Bromierung des Piperonals¹⁻⁹⁾, die Oxydation zur Säure^{4,10,11)} und deren Überführung in den Methyl-ester⁴⁾ mit guten Ausbeuten bewerkstelligen. Bei der Behandlung des 6-Brom-3,4-methylenedioxybenzoesäuremethylesters mit rauchender Salpetersäure und Eisessig kann die Nitrogruppe in 5- oder 2-Stellung eintreten:



E. OERTLY und A. PICTET⁴⁾ nahmen die Bildung von I an. Wie sich eindeutig zeigen läßt, wird jedoch ausschließlich der 2-Nitro-ester II erhalten. Nach Hydrierung des Nitroesters mit RANEY-Nickel in alkohol. Lösung bei 35° (höhere Temperaturen dürfen nicht angewandt werden) läßt sich das Hydrochlorid III gewinnen. Erhitzt man die daraus mit Ameisensäure und Natriumformiat bzw. mit Acetanhydrid

1) A. OELKER, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 2592 (1891).2) R. FITTIG und W. H. MIELCH, Liebigs Ann. Chem. **152**, 25 (1869), und zwar S. 48.3) G. PICCININI, Atti Accad. Sci. Torino, Cl. Sci. fisiche, mat. natur. **40**, 5/3 (1905) [C. 1905 II, 622].4) E. OERTLY und A. PICTET, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 1336 (1910).5) A. RILLIET und L. KREITMANN, Helv. chim. Acta **4**, 588 (1921).6) A. H. PARIJS, Dissertation Univ. Leiden 1928, S. 194 [C. A. **23**, 4204 (1929)].7) A. H. PARIJS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **49**, 17 (1930).8) H. KONDO, T. IKEDA und N. OKUDA, Annu. Rep. ITSUU Lab. **1**, 21 (1950) [C. A. **47**, 7516 (1953)].9) M. C. CHACO und P. I. ITTYERAH, Agra Univ. J. Res. **3**, 135 (1954) [C. A. **49**, 6181 (1955)].10) W. BAKER, J. chem. Soc. [London] **1926**, 1074.11) H. M. FALES, E. W. WARNHOFF und W. C. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5885 (1955), und zwar S. 5889.

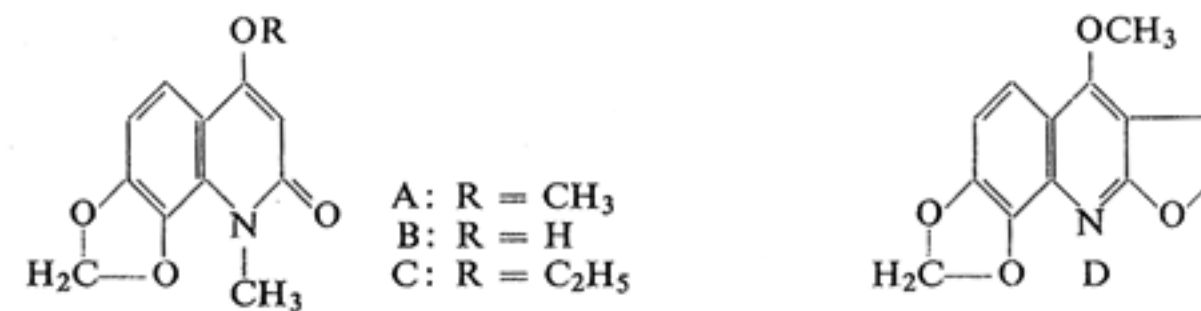
und Kaliumacetat erhaltenen Acylaminoverbindungen IIIa bzw. IIIc mit Hydrazinhydrat, so entstehen die Aminochinazolone IVa bzw. IVb. Da bei der Acetylierung des Aminoester-hydrochlorids sich der Diacetaminoester IIIb gebildet hatte, lieferte die Hydrazinolyse zunächst den Monoacetaminoester IIIc und dann erst das Aminochinazolone IVb.



Es kann also der zweite Acetylrest durch 1 Mol Hydrazin abgespalten werden, ohne daß die Carbomethoxygruppe angegriffen wird. Erst bei Anwendung von 10 Mol Hydrazin bildet sich der Aminochinazolone.

2-AMINO-3,4-METHYLEN-DIOXY-BENZOESÄURE

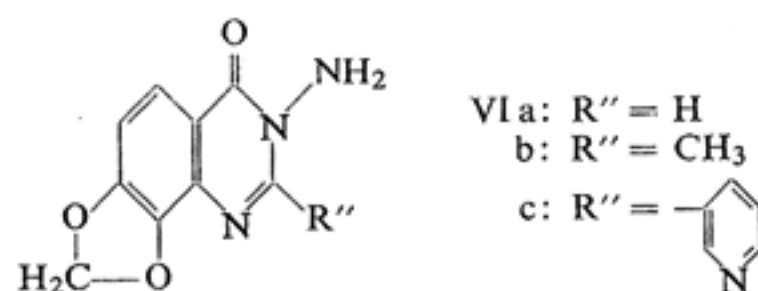
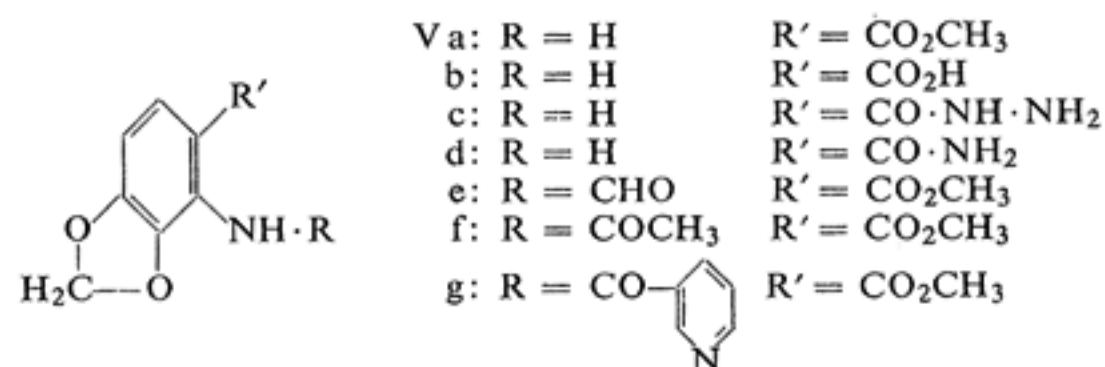
A. MEISELS und F. SONDHEIMER¹²⁾ erhielten ein *N*-Methyl-Derivat der 2-Amino-3,4-methylenedioxybenzoesäure bei Abbaueversuchen, die sie zur Konstitutionsaufklärung von Bestandteilen des Samens, der Wurzeln und des Stamms der *Casimiroa edulis* Llave et Lex.¹³⁻¹⁶⁾, dem Casimiroin (A), dem Casimiroinol (B) und dem

12) A. MEISELS und F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6328 (1957).13) F. B. POWER und T. CALLAN, J. chem. Soc. [London] **99**, 1993 (1911).14) A. AEBI, Helv. chim. Acta **39**, 1495 (1956).15) F. A. KINCL, J. ROMO, G. ROSENKRANZ und F. SONDHEIMER, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4163.16) C. DJERASSI, J. HERRÁN, H. N. KHASTGIR, B. RINIKER und J. ROMO, J. org. Chemistry **21**, 1510 (1956).

Casimiroitin (C), durchführten. Man nimmt an, daß diese Säure auch Hauptbestandteil des Alkaloids Kogusagin¹⁷⁾ ist, das wahrscheinlich die Struktur D hat.

Zur Synthese der 2-Amino-3,4-methylenedioxy-benzoesäure veranlaßte mich auch die nahe chemische Verwandtschaft mit der 3,4-Dihydroxy-anthranilsäure, die eine Zwischenstufe des biochemischen Umwandlungsweges vom Tryptophan zum Nicotinsäureamid darstellen soll und die aus Leber isoliert werden konnte¹⁸⁾.

Aus dem Hydrochlorid des 2-Amino-6-brom-3,4-methylenedioxy-benzoesäuremethylesters (III) kann durch reduktive Dehalogenierung der 2-Amino-3,4-methylenedioxy-benzoesäuremethylester (Va) gewonnen werden. Fast quantitativ erhielt ich das halogenfreie Produkt durch Verwendung pulverisierter ARNDScher Legierung^{19, 20)} während Aluminiumamalgam²¹⁾ oder Pd auf CaCO₃ bzw. SrCO₃²²⁾ zu schlechteren Ausbeuten führten. Der Ester Va läßt sich i. Vak. unzersetzt destillieren und besitzt (im Gegensatz zum entsprechenden 6-Amino-ester, der vollkommen geruchlos ist) einen mentholartigen Geruch. Aus diesem Ester stellte ich eine Reihe neuer Derivate (Va–Vg) und die Aminochinazolone VIa–VIc her.



¹⁷⁾ M. TERASAKA, T. OHTA und K. NARAHASHI, *Pharmac. Bull.* [Tokyo] **2**, 159 (1954) [C. A. **50**, 1054 (1956)].

¹⁸⁾ K. MAKINO, F. ITOH und K. NISHI, *Nature* [London] **167**, 115 (1951).

¹⁹⁾ TH. ARND, *Angew. Chem.* **30**, 169 (1917); **33**, 296 (1920); **45**, 22, 745 (1932); TH. ARND und H. SEGERBERG, ebenda **49**, 166 (1936); **50**, 105 (1937).

²⁰⁾ G. FAUST, *J. prakt. Chem.* [4] **6**, 14 (1958).

²¹⁾ P. W. G. GROENEWOUD und R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* [London] **1936**, 199.

²²⁾ T. MIYAKI und E. KATAOKA, *J. pharmac. Soc. Japan* [Yakugakuzasshi] **60**, 367 (1940) [C. A. **35**, 1404 (1941)].

²³⁾ W. H. PERKIN JR. und V. M. TRIKOJUS, *J. chem. Soc.* [London] **1926**, 2925.

²⁴⁾ E. SPÄTH und H. HOLTER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **60**, 1891 (1927).

²⁵⁾ G. BARGER und A. GIRARDET, *Helv. chim. Acta* **14**, 481 (1931).

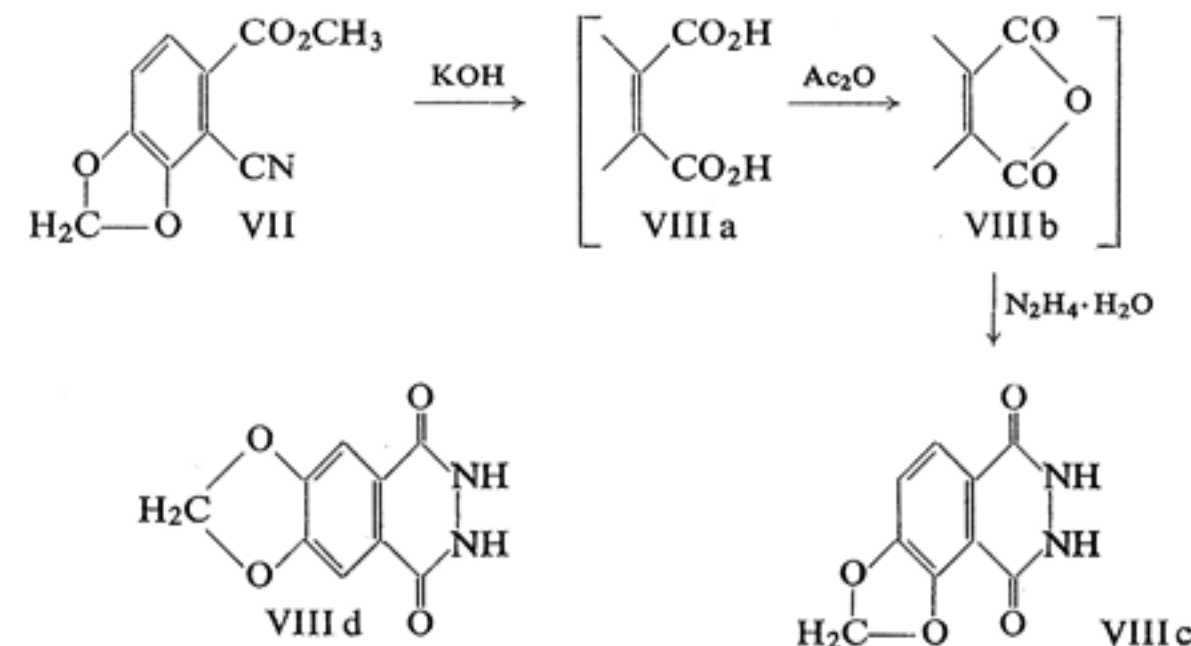
²⁶⁾ E. SPÄTH und L. KAHOVEC, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 1501 (1934).

²⁷⁾ R. H. F. MANSKE, *Canad. J. Res., Sect. B* **14**, 325 (1936) [C. **1937** I, 1439].

²⁸⁾ E. SPÄTH, F. KUFFNER und T. MEINHARD, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **74**, 1557 (1941).

2-CYAN-3,4-METHYLEN-DIOXY-BENZOESÄUREMETHYLESTER

Durch SANDMEYER-Reaktion des Diazoniumsulfats wurde der 2-Cyan-ester erhalten. Das Nitril VII lieferte nach Verseifung mit alkohol. Kalilauge die 3,4-Methylenedioxy-phthalsäure^{23–28)} (VIIIa), die durch kurzes Erhitzen mit Acetanhydrid und anschließende Behandlung mit Hydrazinhydrat das 7,8-Methylenedioxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VIIIc) ergab. Auf die gleiche Weise stellte ich zum spektroskopischen Vergleich das 6,7-Methylenedioxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VIIId) dar.



Physiologische Eigenschaften vorgenannter Verbindungen werden später bekanntgegeben.

Ich danke Frau Prof. Dr.-Ing. MARIA LIPP recht herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit. Außerdem bin ich den Herren Dr. F. GLASER, Dr. W. GROEBEL und Dipl.-Chem. R. SCHAAP für die UV- bzw. IR-Aufnahmen und für die Analysen zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

6-Brom-3,4-methylenedioxy-benzaldehyd. — 200 g *Piperonal* werden in einer 5-l-Porzellanschale mit 2500 ccm Schwefelkohlenstoff, 20 g *Jod* und 200 ccm (628 g) *Brom* versetzt. Den sich verfestigenden Inhalt läßt man unter mehrmaligem Zerdrücken mit dem Pistill 3–4 Tage lang stehen. Dann saugt man ab und wäscht so lange mit Wasser, bis eine hellbraune Substanz vorliegt; diese wird mit wenig Methanol angerührt und nochmals mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle vom Schmp. 123°. Ausbeute 210 g (68.8% d. Th.).

6-Brom-3,4-methylenedioxy-benzoesäure. — In einem 4-l-Dreihalskolben (mit drei NS 29) werden 120 g *6-Brom-3,4-methylenedioxy-benzaldehyd* in 1200 ccm Aceton unter Rühren auf dem Wasserbad gelöst. Hierauf tropft man eine siedend heiße Lösung von 130 g *Kaliumpermanganat* in 2400 ccm Wasser so zu, daß das Gemisch gelinde siedet. Nach der letzten Zugabe wird der größte Teil des Acetons abdestilliert, durch ein Faltenfilter filtriert und der

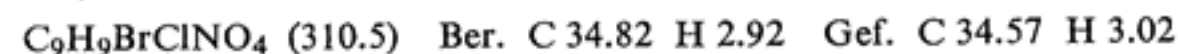
*) Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Filtrerrückstand mit 2 l heißer 5-proz. Kalilauge ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate läßt man einige Stunden stehen, filtriert vom nicht umgesetzten Brompiperonal ab und säuert mit verd. Schwefelsäure an. Die Säure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausbeute 102 g (79.4% d. Th.); Schmp. 203.8°.

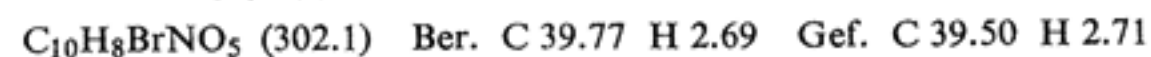
6-Brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester. — Unter Rühren leitet man in eine Suspension von 245 g getrockneter pulv. *6-Brom-3.4-methyldioxy-benzoesäure* in 2 l Methanol einen Chlorwasserstoff-Strom. Nach ca. 3 Stdn. entsteht eine dunkle Lösung, aus der beim weiteren Einleiten von HCl ein Teil des Esters ausfällt. Anschließend wird 1 Stde. unter Rühren zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen in ca. 20 l Wasser gegossen. Der ausgefallene Ester wird scharf abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, bei 50° getrocknet und destilliert: Siedebereich 145–155°/2 Torr. Ausbeute 224 g (86.4% d. Th.); Schmp. 88.5°.

2-Nitro-6-brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (II). — 250 g pulv. Ester werden innerhalb von 10 Min. in ein Gemisch von 600 ccm Eisessig und 600 ccm rauchender Salpetersäure ($d = 1.48$), das sich in einem mit Eis/Kochsalz gekühlten 2-l-Kolben befindet, eingetragen. Durch Zugabe von fester Kohlensäure in das Nitriergemisch sorgt man dafür, daß die Temperatur im Kolben -25° nicht überschreitet. 5 Min. nach der letzten Zugabe gießt man in ca. 50 l Wasser, leitet zum besseren Ausflocken des Nitroesters Luft oder Kohlensäure durch, saugt ab und wäscht die gelbe Substanz mit Wasser neutral. Zur Weiterverarbeitung kristallisiert man einmal aus Methanol um und trocknet bei 60°. Ausbeute 246 g (83.9% d. Th.); Schmp. 130.5°.

2-Amino-6-brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester-hydrochlorid (III). — Durch eine Suspension von 200 g Nitroester, 2500 ccm Isopropylalkohol, 250 ccm Eisessig und 3 Spateln Raney-Nickel (DEGUSSA-Hanau), die sich in einem 4-l-Rundkolben (versehen mit KPG-Rührer, Thermometer, Einleitungsrohr und einem Aufsatz von ca. 200 mm Länge, gefüllt mit RASCHIG-Ringen) befindet, leitet man 24 Stdn. unter gutem Rühren Wasserstoff. Durch Kühlung Sorge man dafür, daß die Innentemperatur 35° nicht übersteigt. Anschließend wird abfiltriert und i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende Öl, das frei von Eisessig sein muß, wird in ca. 2 l Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff fällt das Hydrochlorid in farblosen Blättchen an, die bei 50° getrocknet werden können. Ausbeute 198 g (97.5% d. Th.); Schmp. 194.8° (Zers.).

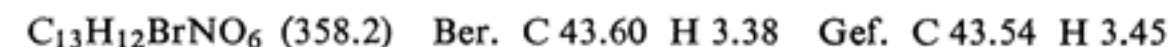


2-Formamino-6-brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (IIIa). — Ein Gemisch von 30 g Aminoester-hydrochlorid III, 200 ccm ca. 98-proz. Ameisensäure und 15 g Natriumformiat wird 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und, nachdem es sich abgekühlt hat, in ca. 3 l Wasser gegossen. Durch die wäßrige Lösung leitet man mindestens 10 Stdn. lang Luft oder Kohlensäure, filtriert das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus Cyclohexan/Benzol (1 : 3) um. Ausbeute 24 g (86% d. Th.); Schmp. 149.5°.



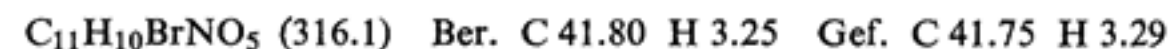
2-Diacetamino-6-brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (IIIb). — 30 g Aminoester-hydrochlorid III, 300 ccm Acetanhydrid und 15 g Kaliumacetat werden 15 Min. lang unter Rückfluß erhitzt; anschließend gießt man in 3 l Wasser, leitet Luft durch, filtriert ab

und kristallisiert je einmal aus Wasser und aus Cyclohexan um. Farblose Kristalle vom Schmp. 118.5°; Ausbeute 22 g (63.5% d. Th.).



2-Acetamino-6-brom-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (IIIc). — a) Eine Lösung von 16 g Diacetaminoester IIIb, 400 ccm Isopropylalkohol und 11 ccm 100-proz. Hydrazinhydrat wird 24 Stdn. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird i. Vak. verdampft und mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute 11 g (78% d. Th.).

b) Man vermischt im Mörser 31 g Aminoester-hydrochlorid III mit 10 g Kaliumacetat bis zur Pastenbildung. Die halbfeste Masse extrahiert man mehrmals mit Äther, wäscht den ätherischen Auszug mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser. Das nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Öl versetzt man mit 20 ccm Acetanhydrid, erhitzt kurz zum Sieden und läßt über Nacht stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man aus heißem Wasser oder aus Cyclohexan/Benzol (1 : 1) farblose Kristalle vom Schmp. 152.5°. Ausbeute 18 g (57% d. Th.).



3-Amino-5-brom-7.8-methyldioxy-chinazolon-(4) (IVa) bzw. *2-Methyl-3-amino-5-brom-7.8-methyldioxy-chinazolon-(4)* (IVb). — 16 g Formaminoester IIIa bzw. 16 g Acetaminoester IIIc werden in ca. 500 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 25 ccm frisch dest. 100-proz. Hydrazinhydrat 16 Stdn. auf dem Wasserbad unter schwachem Sieden erhitzt. Die aus der erkalteten Lösung auskristallisierende Verbindung wird abfiltriert, die Mutterlauge eingengt und der Rückstand durch Umkristallisieren gereinigt.

IVa: Aus Äthylacetat glänzende Nadeln und Blättchen vom Schmp. 204.6°. Ausbeute 8.5 g (57% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_3 \quad (284.1) \quad \text{Ber. C } 38.04 \quad \text{H } 2.12 \quad \text{Br } 28.14 \quad \text{Gef. C } 37.94 \quad \text{H } 2.17 \quad \text{Br } 28.20$
UV-Absorption²⁹⁾: $\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.76$ (in 95-proz. Äthanol).

IVb: Aus Cyclohexan/Benzol (10 : 1) farblose Nadeln vom Schmp. 236.5°. Ausbeute 10.6 g (71% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3 \quad (298.1) \quad \text{Ber. C } 40.29 \quad \text{H } 2.73 \quad \text{Br } 26.82 \quad \text{Gef. C } 40.21 \quad \text{H } 2.83 \quad \text{Br } 27.00$
UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} 257 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.78$ (in 95-proz. Äthanol).

2-Amino-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (Va). — Eine Suspension von 50 g Aminoester-hydrochlorid III in 2500 ccm Wasser, die sich in einem 4-l-Dreihalskolben (versehen mit Rührer und absteigendem Kühler) befindet, versetzt man mit 100 g pulv. Arndscher Legierung und erhitzt 2 Stdn. unter starkem Rühren zum Sieden. Anschließend wird möglichst heiß vom Kupferschlamm abgesaugt und dieser mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Die beim Abkühlen der Reaktionslösung und der Waschwässer ausfallenden Kristalle werden abgesaugt. Das Filtrat und der Kupferschlamm werden sorgfältigst mit Äther extrahiert und die ätherischen Extrakte vereinigt. Der Äther wird abdestilliert und der bei Zugabe von Wasser sich verfestigende ölige Rückstand nach dem Trocknen mit dem übrigen Rohprodukt vereinigt. Durch Vakuumdestillation und Umkristallisieren aus Cyclo-

²⁹⁾ J. M. HEARN, R. A. MORTON und J. C. E. SIMPSON, J. chem. Soc. [London] 1951, 3318.

hexan wird der Aminoester Va in farblosen Nadeln oder Blättchen erhalten; er ist wasserdampflich. Schmp. 89.5°, Sdp.₂ 130–132°; Ausbeute 30.5 g (97% d. Th.).

C₉H₉NO₄ (195.2) Ber. C 55.39 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.40 H 4.64 N 7.14

2-Amino-3.4-methyldioxy-benzoesäure (Vb). — 15 g *2-Amino-ester Va* werden mit 200 ccm 30-proz. methanolischer *Kalilauge* durch 4stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad unter Rühren ins *Kaliumsalz* übergeführt. Dieses löst man in Wasser und fällt die Aminosäure durch Zugabe von Eisessig aus. Sie wird gut mit Wasser gewaschen. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 224.5° (Zers.); Ausbeute 12.2 g (88% d. Th.).

C₈H₇NO₄ (181.1) Ber. C 53.08 H 3.90 Gef. C 52.88 H 3.84

Hydrazid Vc: 9 g *2-Amino-ester Va* werden mit 30 ccm wasserfreiem Pyridin und 10 ccm ca. 100-proz. *Hydrazinhydrat* 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Nach Aufarbeitung der Mutterlauge werden insgesamt 6 g (67% d. Th.) Hydrazid in farblosen Spießen vom Schmp. 193.8° erhalten.

C₈H₉N₃O₃ (195.2) Ber. C 49.23 H 4.65 Gef. C 49.19 H 4.41

Amid Vd: Eine heiße Lösung von 15 g *Aminosäurehydrazid Vc* in 2 l Methanol erhitzt man nach Zugabe von ca. 50 g *Raney-Nickel* 10 Stdn. bei starkem Rühren unter Rückfluß. Das Amid wird nach Abfiltrieren der heißen Lösung vom Katalysator und Einengen i. Vak. in farblosen Nadeln erhalten. Ausbeute 9 g (65% d. Th.); Schmp. 194.6° (aus Wasser), Misch-Schmp. mit dem Hydrazid 165°.

C₈H₈N₂O₃ (180.2) Ber. C 53.33 H 4.48 Gef. C 53.32 H 4.45

2-Formamino-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (Ve) bzw. *2-Acetamino-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester* (Vf). — 12 g *Aminoester Va* erhitzt man mit 50 ccm 98-proz. *Ameisensäure* bzw. 100 ccm *Acetanhydrid* kurz zum Sieden und läßt die Lösung mehrere Stunden stehen. Die überschüssige Ameisensäure bzw. das Acetanhydrid wird i. Vak. abdestilliert.

Ve: Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10 g (73% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 133.8°.

C₁₀H₉NO₅ (223.2) Ber. C 53.82 H 4.07 Gef. C 53.58 H 4.01

Vf: Die Verbindung wurde nicht isoliert, sondern sofort weiterverarbeitet.

2-Nicotinoylamino-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (Vg). — Zu 15 g *Aminoester Va*, gelöst in 100 ccm wasserfreiem Dioxan und 20 ccm *N-Methyl-morpholin*, gibt man 11 g frisch dest. *Nicotinsäurechlorid*. Man erhitzt 10 Min. unter Rückfluß, läßt noch einige Stunden stehen, saugt das ausgefallene Hydrochlorid ab und wäscht dieses mehrmals mit wenig Dioxan. Die vereinigten Filtrate werden eingeengt, der Rückstand wird aus Cyclohexan/Benzol (3:1) umkristallisiert. Kleine Nadeln vom Schmp. 182.8°. Ausbeute 17.5 g (76% d. Th.).

C₁₅H₁₂N₂O₅ (300.3) Ber. C 60.00 H 4.03 Gef. C 60.43 H 4.02

3-Amino-7.8-methyldioxy-chinazolon-(4) (VIa). — Der *Formaminoester Ve* wird in wasserfreiem Pyridin (100 ccm) gelöst, mit dem zehnfachen Überschuß an 100-proz. *Hydrazinhydrat* versetzt und mindestens 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung engt man i. Vak.

auf die Hälfte ein, wäscht die nach dem Abkühlen ausfallenden Kristalle mit wenig Wasser und kristallisiert sie um. Die Mutterlauge wird wie beschrieben aufgearbeitet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol Nadeln vom Schmp. 252.5°. Ausbeute 84% der Theorie.

C₉H₇N₃O₃ (205.2) Ber. C 52.70 H 3.44 N 20.48 Gef. C 52.70 H 3.53 N 20.41

2-Methyl-3-amino-7.8-methyldioxy-chinazolon-(4) (VIb) bzw. *2-[Pyridyl-(3)]-3-amino-7.8-methyldioxy-chinazolon-(4)* (VIc). — Sie werden analog VIa aus dem rohen, halb festen *Acetaminoester Vf* bzw. aus dem *Nicotinoylaminoester Vg* und *Hydrazinhydrat* dargestellt.

VIb: Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 230.5°; Ausbeute 81.5% der Theorie.

C₁₀H₉N₃O₃ (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 19.17 Gef. C 54.76 H 4.18 N 19.14

VIc: Nadelförmige Kristalle vom Schmp. 246.5° (Zers.; aus Eisessig); Ausbeute 86% der Theorie.

C₁₄H₁₀N₄O₃ (282.3) Ber. C 59.57 H 3.60 N 19.85 Gef. C 59.57 H 3.52 N 19.64

2-Cyan-3.4-methyldioxy-benzoesäuremethylester (VII). — *Lösung A*: Zu 68 g *NiSO₄·7H₂O*, gelöst in 240 ccm Wasser, fügt man unter Erwärmen eine Lösung von 61 g *Kaliumcyanid* und 112 ccm Wasser. — *Lösung B*: Man verrührt 45 g *Aminoester Va* mit 180 ccm Wasser und läßt unter schwacher Kühlung 72 ccm konz. *Schwefelsäure* zutropfen. Hierzu gibt man tropfenweise eine Lösung von 22.5 g *Kaliumnitrit* und 50 ccm Wasser. Während der Zugabe darf die Temperatur von 0° nicht überschritten werden. Man versetzt anschließend mit 5 g Harnstoff und rührt noch einige Minuten weiter.

Unter Rühren tropft man bei 70° im Verlauf von 2 Stdn. die Lösung B in Lösung A. Nachdem man noch 1 Stde. gerührt hat, wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit 1 l heißem Methanol extrahiert. Den Extrakt engt man auf 50 ccm ein und stellt in den Kühlschrank. Der dunkelbraune Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und im Sublimationstopf bei 1 Torr auf dem Ölbad durch Destillation gereinigt. Das Destillat wird 2mal aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 5 g (10.5% d. Th.) farblose Nadeln oder Spieße vom Schmp. 173.8°.

C₁₀H₇NO₄ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 Gef. C 58.32 H 3.39

7.8-Methyldioxy-1.4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VIIIc). — Man erhitzt unter Rückfluß und Rühren 3.5 g *Cyanester VII* mit 100 ccm 30-proz. methanol. *Kalilauge* 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Nach Abkühlen filtriert man das ausgefallene *Dikaliumsalz* ab, löst es in 100 ccm Wasser und säuert mit verd. *Schwefelsäure* an. Da die Dicarbonsäure in Wasser löslich ist, wird die wäßrige Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet; der Äther wird abdestilliert und die zurückbleibende *3.4-Methyldioxy-phthalsäure* durch kurzes Erhitzen mit *Acetanhydrid* ins *Anhydrid* übergeführt. Das Acetanhydrid entfernt man i. Vak., löst den Rückstand in ca. 100 ccm Pyridin, dem man 15 ccm 100-proz. *Hydrazinhydrat* zugesetzt hat. Unter Grünfärbung geht alles in Lösung; beim weiteren Erwärmen verschwindet die Farbe, und es fällt bereits in der Siedehitze ein farbloses Produkt aus. Man erhitzt noch weitere 30 Min. unter Rückfluß und destilliert i. Vak. ab. Die zurückbleibende Substanz liefert aus ca. 450 ccm Eisessig 2.1 g (60% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 277.5° (Zers.).

C₉H₆N₂O₄ (206.2) Ber. C 52.43 H 2.94 Gef. C 52.47 H 3.16

6.7-Methylenedioxy-1.4-dioxo-tetrahydrophthalazin (VIII d). — Es wird aus *Hydrastsäureanhydrid* nach voranstehender Methode dargestellt. Ausbeute 81% d. Th.; Schmp. > 350° (Zers.; aus Eisessig).

$C_9H_6N_2O_4$ (206.2) Ber. C 52.43 H 2.94 Gef. C 52.39 H 3.11

IR-Spektren

Alle Aufnahmen zeigen die charakteristischen Merkmale des Methylenedioxybenzols, hervorgerufen durch eine Methylengruppe (3.40–3.45 μ), einen aromatischen Kern (6.20 bis 6.26 μ bzw. 6.68–6.78 μ) und C–O–C-Bindungen (7.75–8.1 μ , 9.60–9.75 μ und 10.55 bis 10.8 μ).

Zu *IVa*, *IVb* und den analogen *6.7-Methylenedioxy-aminochinazolonen*³⁰⁾: Der Aminochinazolone-Ring ist gekennzeichnet durch die Banden einer NH_2 - (3.00–3.05 μ und 6.15 bis 6.25 μ) und einer $CONH_2$ -Gruppe (5.97–6.01 μ). *IVa* bzw. *IVb* sind penta-substituiert (11.72–11.84 μ), die *6.7-Methylenedioxy-Analoga* 1.2.4.5-tetra-substituiert (11.25–11.75 μ).

Zu *Va* und der analogen *3.4-Methylenedioxy-Verbindung*³⁰⁾: Die NH_2 -Gruppe (2.82–3.00 μ und 6.08–6.32 μ) der Aminoester ($CO_2CH_3 = 5.94–6.00 \mu$) tritt wesentlich stärker in Erscheinung als die der Aminochinazolone. Die Absorption bei 13.12 μ kann auf die Tetra-substitution des 2-Amino-esters zurückgeführt werden.

Zu *Vc* und *Vd*: Wesentliche Unterschiede weisen die Spektren des Amids und des Hydrazids im Bereich der NH_2 - und der $CONH$ -Absorption nicht auf.

Zu *VII* und der analogen *3.4-Methylenedioxy-Verbindung*⁴⁾: Die Absorptionen bei 4.49 bis 4.51 μ (CN) und 5.79–5.82 μ (CO_2CH_3) weisen zweifellos auf das Vorhandensein von Cyanoester hin.

Zu *VIIIc* und *VIII d*: Die Spektren dieser beiden Substanzen zeigen fast völlig gleiche Absorptionen im Bereiche von 3.10–3.50 μ und um 6.02–6.05 μ , die durch die doppelt vorhandene monosubstituierte Säureamidgruppe verursacht sind.

³⁰⁾ F. DALLACKER, Mh. Chem. 90, 847 (1959).