

Derivate des Methylenedioxybenzols, 24. Mitt.¹:

Synthese des o-Safrols und des Myristicins

Von

F. Dallacker und R. Sluysmans

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 8. Januar 1969)

Es wird die Synthese des isomerenfreien 2,3-Methylenedioxy-allylbenzols (o-Safrols) (**1 d**) durch Einwirkung von Chlorbrommethan auf 2,3-Dihydroxy-allylbenzol (**1 b**) beschrieben.

Durch Behandlung des 4-Hydroxy-3-methoxy-allylbenzols (**3 a**) mit Kaliumnitrosodisulfonat, Reduktion des entstehenden 3-Methoxy-5-allyl-o-benzochinons (**4**) mit Natriumdithionit und Methylenierung des 3-Methoxy-5-allyl-brenzcatechins (**5**) bildet sich Myristicin (**3 b**) in guter Ausbeute.

Derivatives of Methylenedioxy-benzene, XXIV: Synthesis of o-Safrole and of Myristicine

Preparation of 2,3-methylenedioxy-allylbenzene (o-safrole) (**1 d**) free of isomers by reaction of 2,3-dihydroxy-allylbenzene (**1 b**) with CH_2BrCl is described.

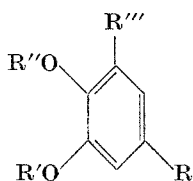
Treating 4-hydroxy-3-methoxy-allylbenzene (**3 a**) with potassium nitrosodisulfonate gives 3-methoxy-5-allyl-o-benzoquinone (**4**) which is reduced to 3-methoxy-5-allyl-pyrocatechol (**5**) with sodium dithionite. Methylenation of **3 c** gives myristicin with good yield.

2,3-Methylenedioxy-allylbenzol (o-Safrol, **1 d**)

Erhitzt man Brenzcatechinmonoallyläther (**1 a**) auf etwa 200°, so entsteht ein nur schwer durch Destillation zu trennendes Gemisch von 2,3- (**1 b**) und 3,4-Dihydroxy-allylbenzol (**1 c**), das getrennt durch Einwirkung von Methylenjodid im alkalischen Medium veräthert werden

¹ 23. Mitt.: F. Dallacker, W. Edelmann und A. Weiner, Ann. Chem., **719**, 112 (1968).

kann². Das nach *Perkin*² dargestellte 2,3-Methylendioxy-allylbenzol (**1 d**) enthält wechselnde Mengen Safrol (**1 e**).



- 1 a:** $R = R' = R'' = H, R''' = CH_2-CH=CH_2$
b: $R = R' = R'' = H, R''' = CH_2-CH=CH_2$
c: $R' = R'' = R''' = H, R = CH_2-CH=CH_2$
d: $R = H, R' + R'' = -CH_2-, R''' = CH_2-CH=CH_2$
e: $R = CH_2-CH=CH_2, R' + R'' = -CH_2-, R''' = H$
f: $R = R'' = H, R' = CH_3, R''' = CH_2-CH=CH_2$
g: $R = H, R' = CH_3, R'' = CH_2-CH=CH_2, R''' = CHO$
h: $R = CH_2-CH=CH_2, R' = CH_3, R'' = H, R''' = CHO$
i: $R = R''' = H, R' = CH_3, R'' = CH_2-CH=CH_2$
j: $R = R''' = H, R' = CH_3CO, R'' = CH_2-CH=CH_2$

Zur Synthese isomerenfreien o-Safrols (**1 d**) behandelten wir das 2-Hydroxy-3-methoxy-allylbenzol (**1 f**), das sowohl durch Erhitzen des 2-Allyloxy-3-methoxy-benzaldehydes (**1 g**) entsteht (wobei sich der 2-Hydroxy-3-methoxy-5-allyl-benzaldehyd [**1 h**] als Nebenprodukt bildet³) als auch durch Claisen-Umlagerung des 2-Methoxy-allyloxybenzols (**1 i**), mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig und erhielten in guter Ausbeute das 2,3-Dihydroxy-allylbenzol (**1 b**), das glatt auch durch Erhitzen des 2-Acetoxy-allyloxy-benzols (**1 j**) entsteht. Die Behandlung von **1 b** mit Chlorbrommethan führte in acetonischer Lösung in Gegenwart von Kaliumcarbonat zu gaschromatographisch reinem 2,3-Methylendioxy-allylbenzol (**1 d**).

Myristicin (3-Methoxy-4,5-methylendioxy-allylbenzol)

Myristicin (**3 b**) ist ein Bestandteil zahlreicher ätherischer Öle⁴. Die bisher in der Literatur beschriebenen Myristicinsynthesen führen entweder zu Gemischen isomerer Methoxy-methylendioxy-allylbenzole⁵ oder aber sie besitzen auf Grund der geringen Ausbeuten mehr den Charakter von Bildungsweisen⁶.

Auch der von uns durchgeführte Versuch, 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzylehlorid durch Behandlung mit Vinylmagnesiumchlorid ins Allylderivat **3 b** überzuführen, ergab lediglich das 1,2-Di-(3-methoxy-4,5-methylendioxyphenyl)-äthan (**2**).

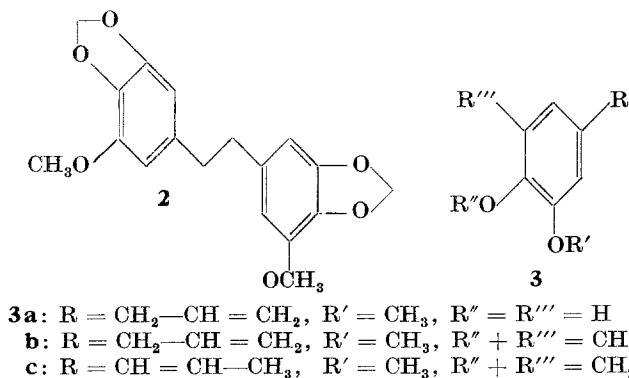
² W. Perkin und V. Trikojus, J. chem. Soc. [London] **1927**, 1663.

³ L. Claisen und O. Eisleb, Ann. Chem. **401**, 52 (1913).

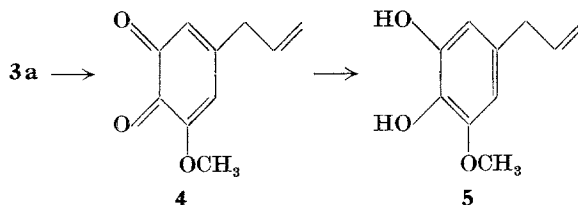
⁴ E. Gildemeister und F. Hoffmann, Die ätherischen Öle, Bd. III d, 4. Aufl., Akademie-Verlag Berlin, 1966, S. 473.

⁵ V. Trikojus und D. White, Nature [London] **144**, 1016 (1939); J. chem. Soc. [London] **1949**, 436.

⁶ K. Rao, T. Seshadri und T. Thiruwengaradam, J. sci. Ind. Res. [India] **8 B**, 113 (1949); Chem. Abstr. **44**, 5876, 5877 (1950).



Behandelt man dagegen das 4-Hydroxy-3-methoxy-allylbenzol (Eugenol) (**3 a**) mit Kaliumnitrosodisulfonat und setzt man das entstehende 3-Methoxy-5-allyl-o-benzochinon (**4**) mit Natriumdithionit um, so bildet sich das leicht durch Vakuumdestillation zu reinigende 3-Methoxy-5-allyl-brenzcatechin (**5**) in hoher Ausbeute. Überraschend glatt verläuft die Methylenierung von **5** mit Chlorbrommethan/Kaliumcarbonat in Aceton zum isomerenfreien Myristicin (**3 b**).



Das durch Einwirkung von äthanolischer KOH auf **3 b** entstehende *iso*-Myristicin (**3 c**) erwies sich im Schmelzverhalten und im IR-Spektrum als identisch mit dem aus dem natürlichen Myristicin erhaltenen *iso*-Myristicin⁷.

Dem Fonds der chemischen Industrie sei für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit vielmals gedankt.

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.

⁷ F. Dallacker, F. Gohlke und Maria Lipp, Mh. Chem. **91**, 1089 (1960).

Die gaschromatographischen Untersuchungen führten wir mit dem Hewlett-Packard-Gerät, Modell 5750, Apiezon-Säule, durch.

o-Safrol

2-Hydroxy-3-methoxy-allylbenzol (**1 f**)

a) 2-Allyloxy-3-methoxy-benzaldehyd.

Unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt man ein Gemisch von 152 g 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (o-Vanillin), 700 ml absol. Aceton, 200 g K_2CO_3 und 144 g Allylbromid 16 Stdn. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel ab, löst die Salze in kaltem Wasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Man wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit *n*-NaOH, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über $MgSO_4$. Gelbes Öl, Sdp.₄ 112 bis 120°; Ausb. 170,6 g (89% d. Th.).

1 f. Man erhitzt in einem Ölbad 130 g 2-Allyloxy-3-methoxybenzaldehyd³ langsam auf etwa 195°, entfernt beim plötzlichen Temperaturanstieg das Heizbad und erwärmt (nach Absinken der Temp. auf 195°) 15 Min. auf etwa 200°. Man nimmt in Äther auf, wäscht mit *n*-NaOH, säuert die alkalische Phase an und äthert erneut aus. Den neutralen Extrakt trocknet man über $MgSO_4$ und reinigt durch Destillation.

Gelbes Öl, Sdp.₂ 85—100° (höher siedender Anteil enthält **1 h**); Ausb. 63,8 g **1 f** (58% d. Th.).

IR (kap.) 3509/cm (—OH), 1634, 995 und 912/cm (C=CH₂).

2-Hydroxy-3-methoxy-5-allyl-benzaldehyd (**1 h**)

Aus der höher siedenden Fraktion von **1 f** kristallisiert eine Substanz aus, die durch Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose Kristalle vom Schmp. 81° (Lit. 48—49°)³ ergibt. Ausb. 14 g **1 h** (11% d. Th.).

IR (KBr) 3226/cm (—OH), 1661/cm (—CHO), 1634, 991 und 912/cm (C=CH₂).

$C_{11}H_{12}O_3$. Ber. C 68,73, H 6,29. Gef. C 68,80, H 6,36.

Thiosemicarbazon: Schmp. 207—208°.

b) 2-Methoxy-allyloxybenzol (**1 i**)

Ein Gemisch von 62 g Brenzcatechinmonomethyläther, 100 ml absol. Aceton, 70 g K_2CO_3 und 72 g Allylbromid erhitzt man 16 Stdn. unter Rückfluß, destilliert den Hauptanteil des Benzols ab, nimmt in Äther auf, wäscht mit *n*-NaOH und anschließend mit Wasser neutral.

Farbloses Öl, Sdp.₅ 90—91° (Lit. Sdp.₁₀ 128°)³; Ausb. 78 g (95% d. Th.).

1 f. Man erhitzt 78 g 2-Methoxy-allyloxybenzol auf 200°, entfernt beim Temperaturanstieg das Heizbad und hält — nach Absinken der Temperatur — durch Wärmezufuhr 1 Stde. bei 200°.

Farbloses Öl, Sdp.₂ 90—92°; Ausb. 65,5 g (84% d. Th.).

2,3-Dihydroxy-allylbenzol (**1 b**)

a) Man erhitzt ein Gemisch von 60 g 2-Hydroxy-3-methoxy-allylbenzol (**1 f**), 200 ml Eisessig und 250 ml einer 48proz. HBr-Lösung etwa 2 Stdn. bei 125°, gießt die noch heiße Lösung in 2 Liter Eis/Wasser, äthert sofort mehrmals

aus, wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit wäbr. NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO_4 . Leicht gelb gefärbtes Öl, Sdp.₄ 110—116°; Ausb. 24,5 g (45% d. Th.).

b) Eine Mischung von 30,4 g Brenzcatechinmonoacetat, 20 g K_2CO_3 , 30 g Allylbromid und 250 ml Aceton wird 18 Std. unter intensivem Rühren bei 100° erhitzt, das Aceton abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert. Man wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit *n*-NaOH, dann mit Wasser neutral und trocknet über MgSO_4 . Farbloses Öl, Sdp.₃ 74—75°; Ausb. 26,7 g (70% d. Th.).

Man erhitzt 16,8 g **1 j** auf etwa 175°, entfernt bei der nun einsetzenden Reaktion das Heizbad und reinigt das abgekühlte rote Öl durch Destillation. Farbloses Öl, Sdp.₃ 99—105°; Ausb. 12,9 g (81% d. Th.).

IR (kap.) 3390/cm (—OH); 1634, 992, 913/cm ($\text{C}=\text{CH}_2$).

2,3-Methylenedioxy-allylbenzol (*o*-Safrol) (**1 d**)

Unter intensivem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt man eine Mischung von 28,5 g 2,3-Dihydroxy-allylbenzol (**1 b**), 30 ml Aceton, 42 g K_2CO_3 und 30 g Chlorbrommethan 24 Std. auf 150° (Ölbadtemp.), destilliert die niedrig siedenden Anteile ab, versetzt den Rückstand mit 200 ml Wasser, äthert mehrmals aus, wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit *n*-NaOH, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Farbloses Öl, Sdp._{2,5} 92°; Ausb. 10,4 g (34% d. Th.).

IR (kap.) 1042, 962/cm (OCH_2O); 1634, 911/cm ($\text{C}=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$. Ber. C 74,05, H 6,22. Gef. C 73,99, H 6,32.

Myristicin

1,2-Di-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-äthan (**2**)

3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-jodbenzol

Zu einer Suspension von 46 g 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-anilin in 200 ml Wasser tropft man unter Eiskühlung 80 ml konz. H_2SO_4 , 24 g KNO_2 , gelöst in 80 ml Wasser, und gibt in kleinen Portionen 2—3 g Harnstoff zu. Diese Lösung tropft man rasch zu einer intensiv gerührten, siedend heißen Suspension von 83 g KJ und 1 l Toluol; nach beendeter Zugabe erhitzt man noch 5 Min. zum Sieden, kühlt mit Eis/Kochsalz und extrahiert mehrmals mit Äther. Man wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit Wasser, 2mal mit gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO_4 . Nach Abziehen der Lösungsmittel destilliert man den Rückstand im Vak., löst das Destillat in siedendem Cyclohexan, entfernt restliches Jod durch Zugabe von Al_2O_3 und stellt zur Kristallisation.

Farblose Kristalle, Schmp. 74,5°; Sdp.₃ 128—132°; Ausb. 42 g (55% d. Th.).

3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-benzonitril

Unter Rühren erhitzt man ein Gemisch von 13,9 g 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-jodbenzol, 5,3 g CuCN und 50 ml DMF 5 Std. unter Rückfluß, tropft eine heiße Lösung von 20 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 60 ml Wasser und 10 ml konz. HCl zu, erwärmt das Gemisch 20 Min. auf 60—70°, kühlt ab und extrahiert mehrmals mit Toluol. Man wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit verd. HCl, 10proz. NaOH und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Trocknen über MgSO_4 destilliert man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den

Rückstand aus Methanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 154—155°; Ausb. 6,5 g (74% d. Th.).

IR (KBr) 2200/cm (—CN).

C₉H₇O₃N. Ber. C 61,01, H 3,98, N 7,91 Gef. C 60,80, H 4,26, N 8,03.

3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzoesäure (Myristicinsäure)

Man versetzt 1,7 g 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzonitril mit 5,4 g KOH, gelöst in 30 ml Wasser, erhitzt bis zur Beendigung der NH₃-Entwicklung, säuert an, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle um. Farblose Kristalle, Schmp. 206—207° (Lit.: 209—210°)⁸; Ausb. 1,2 g (64% d. Th.).

3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzoesäuremethylester

In eine Lösung von 39,2 g 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzoesäure und 400 ml absol. Methanol leitet man unter Rühren bis zur Sättigung HCl-Gas ein, erhitzt 2 Stdn. unter Rückfluß und destilliert die Hälfte des Lösungsmittels ab. Den Rückstand gießt man in Eis/Wasser, saugt ab, nimmt in Äther auf, wäscht mit NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser neutral und reinigt den Rückstand durch Vakuumdestillation. Aus Essigester/Isopropylalkohol (1:1) farblose Kristalle, Schmp. 91°⁷, Sdp.₂ 138°, Ausb. quantit.

3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzylalkohol

Zu einer intensiv gerührten Suspension von 20 g LiAlH₄ und 600 ml absol. Äther tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß 50 g 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzoesäuremethylester, gelöst in 600 ml absol. Äther, erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß, kühlt mit Eis/Kochsalz und gibt tropfenweise etwa 50 ml Wasser zu. Man säuert mit *n*-H₂SO₄ an, trennt die äther. Phase ab, extrahiert die wäßr. Schicht noch 3mal mit Äther, wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit gesätt. NaCl-Lösung neutral, trocknet über MgSO₄ und destilliert den Rückstand im Vak. Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 66°⁷, Sdp.₃ 146°; Ausb. 35 g (81% d. Th.).

3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzylchlorid

Zu einer Lösung von 60 g 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzylalkohol und 300 ml absol. Benzol tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß ein Gemisch von 0,4 Mol SOCl₂ und 50 ml absol. Benzol, rührt 2 Stdn. bei Raumtemp., erhitzt 15 Min. zum schwachen Sieden und destilliert etwa zwei Drittel des Benzols ab. Man wäscht den Rückstand mit Wasser, mit wäßr. Na₂CO₃-Lösung und schließlich mit Wasser neutral. Aus *n*-Hexan farblose Kristalle, Schmp. 82—83°, Sdp.₇ 152°; Ausb. 56 g (84% d. Th.).

C₉H₉ClO₃. Ber. C 53,89, H 4,50. Gef. C 54,26, H 4,58.

2. Unter N₂ leitet man in eine intensiv gerührte Mischung von 24 g Mg-Spänen und 300 ml absol. THF, der man einige Jod-Körnchen und 3 ml Äthylbromid zugesetzt hat, so schnell Vinylchlorid ein, daß die Kolben-Innentemp. auf 52° ansteigt. Man erhitzt das Gemisch von außen zum Sieden, leitet weitere 3 Stdn. Vinylchlorid ein, läßt das Reaktionsgemisch etwa 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen und erwärmt schnell auf 50°. Die exotherme

⁸ W. Baker, L. V. Montgomery und H. A. Smith, J. chem. Soc. [London] 1932, 1281.

Reaktion des Vinylchlorids mit dem Mg hält die Temp. auf etwa 50°. Nach etwa 4—5 Stdn. fällt die Temp. ab und man verdünnt das tiefbraune Reaktionsgemisch mit 100 ml absol. THF. Bei — 10° tropft man eine Lösung von 10 g 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-benzylchlorid und 40 ml THF zu, läßt 10 Stdn. bei Raumtemp. stehen und erhitzt 2 Stdn. unter Rückfluß. Man versetzt das abgekühlte Reaktionsgemisch vorsichtig mit 50 ml Wasser, 10 bis 15 ml verd. HCl und trennt die organische Phase ab. Man extrahiert die wäßr. Schicht mehrmals mit Äther, vereinigt die äther. Extrakte, wäscht mit Wasser und trocknet über MgSO₄. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 107—108°; Ausb. 4,5 g.

C₁₈H₁₈O₆ (330,3) Mol.-Gew.: 345 (osmometrisch in Aceton).

Ber. C 65,44, H 5,49. Gef. C 65,50, H 5,60.

3-Methoxy-5-allyl-o-benzochinon (4) und 3-Methoxy-5-allylbrenzcatechin (5)

Man versetzt eine Aufschlammung von 125 g Kaliumnitrosodisulfonat und 1500 ml Wasser, gepuffert mit 20 g KH₂PO₄, die sich in einem 2 Liter-Hüttentrichter befindet, mit einer Lösung von 24,6 g 3-Methoxy-4-hydroxy-allylbenzol (Eugenol) und 25 cm³ Aceton. Durch kräftiges Schütteln der Aufschlammung entsteht innerhalb weniger Min. eine dunkelrote Lösung, aus der sich nach etwa 10 Min. ein tiefrot gefärbtes Produkt absetzt. Es ist nicht zweckmäßig, das o-Chinon 4 zu isolieren. Man schüttelt weitere 5 Min., versetzt den Hüttentrichterinhalt mit 1 l Äther, setzt bis zur völligen Entfärbung kalt gesätt. Na₂S₂O₄-Lösung zu, trennt die äther. Phase ab, extrahiert die wäßr. Schicht mehrmals mit Äther, wäscht die vereinigten Extrakte 1mal mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und destilliert ab. Gelbrotes, gaschromatographisch reines Öl, Sdp.₂ 111°.

IR (kap.) 3390/cm (—OH), 1634, 990, 911/cm (>C=CH_2).

C₁₀H₁₂O₃. Ber. C 66,70, H 6,72. Gef. C 66,68, H 6,71.

Myristicin (3-Methoxy-4,5-methylendioxy-allylbenzol) (3 b)

Unter Feuchtigkeitsausschluß rührt man ein Gemisch von 9 g 5, 60 ml absol. Aceton, 7,7 g K₂CO₃ und 7,2 g Chlorbrommethan 25 Stdn. bei 120°, destilliert das Aceton ab und versetzt den Rückstand mit Wasser. Man wäscht die äther. Extrakte mit verd. NaOH, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet über MgSO₄. Leicht gelb gefärbtes Öl, Sdp.₂ 97°; Ausb. 5,6 g (58% d. Th.).

IR (kap.) 1040, 933/cm (OCH₂O); 1629, 990, 913/cm (>C=CH_2). Das gaschromatographisch reine Öl lieferte die folgenden Analysenwerte:

C₁₁H₁₂O₃. Ber. C 68,73, H 6,29. Gef. C 68,59, H 6,37.

iso-Myristicin (3-Methoxy-4,5-methylendioxy-propenylbenzol) (3 c)

Man versetzt eine Lösung von 5 g KOH und 25 ml Äthanol mit 5 g Myristicin (3 b), erhitzt 30 Stdn. unter Rückfluß, gießt in 250 ml Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht neutral und trocknet über MgSO₄. Gelbes Öl, Sdp.₉ 121 bis 122°, das in der Vorlage erstarrt. Aus Cyclohexan farblose Nadeln, Schmp. 42,5°; Mischschmp. mit dem natürlichen iso-Myristicin 42,5°; Ausb. 3,7 g (74% d. Th.).

IR (CHCl₃) 1042, 927/cm (OCH₂O); 957/cm (—CH=CH—).

C₁₁H₁₂O₃. Ber. C 68,73, H 6,29. Gef. C 68,92, H 6,40.