

H. Auterhoff * und R. Oettmeier**

Carbodiimide als Kondensationsmittel bei der Darstellung von Estern und Äthern des Dantrons

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 26. September 1974).

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid eignet sich als Kondensationsmittel zur Darstellung von Estern des Dantrons (1) mit Carbonsäuren. Es werden bessere Ausbeuten erzielt als bei der Reaktion von Dantron mit Säurechloriden. Mit Propion-, Capron-, Caprin- und Stearinsäure entstanden bei der Carbodiimidmethode fast nur die Monoester.

Hydroxycarbonsäuren ließen sich mit Dantron in Gegenwart des Carbodiimids zu Estern nur umsetzen, wenn die Hydroxylgruppe vorher durch den Triphenylmethylrest geschützt war. So wurden der Glykolsäure- und der 3-Hydroxybuttersäureester des Dantrons gewonnen.

Zur Darstellung des Monomethyläthers des Dantrons wurde der aus N,N'-Diisopropylcarbodiimid und Methanol darstellbare O-Methyl-N,N'-diisopropylisoharnstoff mit Dantron zusammen-geschmolzen.

Carbodiimides in Synthesis of Dantrone Esters and Ethers

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide is suitable for preparing esters of dantrone (1) with carboxylic acids. The yields are larger than in the reaction of dantrone with acyl chlorides. Only monoesters are formed from propionic, caproic, capric and stearic acid on using the carbodiimide.

Only after protection of the hydroxyl group of hydroxy acids with triphenylmethylcarbinol was the reaction with dantrone in presence of carbodiimide possible. In this way esters with glycolic and 3-hydroxybutyric acid were prepared.

To synthesize the monomethyl ether, dantrone was melted with o-methyl-N,N'-diisopropylisourca, prepared from N,N'-diisopropylcarbodiimide and methanol.

Nachdem Ester und Äther des Dantrons (1) im Tierversuch stärker abführend wirken als Dantron¹⁾, suchten wir nach Darstellungsmethoden, die bessere Ausbeuten liefern und die Reaktion auch mit empfindlicheren Carbonsäuren und Alkoholen ermöglichen. Zu diesem Zweck setzten wir - angeregt durch einige Literaturangaben²⁾ - Carbodiimide als Kondensationsmittel ein.

Nachdem Ansätze von Dantron mit überschüssiger Essigsäure in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) in verschiedenen Lösungsmitteln nur schlechte

* Herrn Prof. Dr. Eugen Müller zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Aus der Dissertation R. Oettmeier, Tübingen 1974.

1 H. Auterhoff, R. Schüppel und Kl. Klüpfel, Arch. Pharmaz. 306, 351 (1973).

2 E. Schmidt und R. Schnegg, U.S. Patent 2 686 180 (1954); ref. in C.A. 48, 12169 (1954).

3 E. Vowinkel, Chem. Ber. 99, 1479 (1966).

Ausbeuten an Estern ergaben, wurde als Lösungsmittel Dichlormethan/Pyridin (2 + 1) verwendet, wobei eine fast quantitative Umsetzung zu einem Estergemisch aus 2/3 Monoacetyldantron und 1/3 Diacetyldantron erfolgte. Monoacetyldantron kann vom Diacetyldantron durch rasches Ausschütteln mit gekühlter Kalilauge abgetrennt werden.

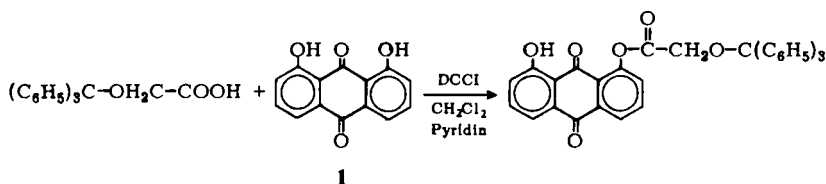
Setzt man Propion-, Capron- und Caprinsäure in gleicher Weise mit Dantron um, so entsteht jeweils hauptsächlich der Monoester. Von den als Verunreinigung enthaltenen Diestern wurde das Hauptprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt.

Von höheren Carbonsäuren wurde die Stearinsäure unter gleichen Bedingungen eingesetzt und ebenfalls der Monoester in guter Ausbeute erhalten.

Mit den Hydroxycarbonsäuren Glykol- und 3-Hydroxybuttersäure konnte direkt keine Veresterung erreicht werden, da DCCI primär mit den Hydroxysäuren reagierte. Daher führten wir zunächst zum Schutz der Hydroxylgruppe den von *Helferich*⁴⁾ vorgeschlagenen Triphenylmethylrest ein.

Da Triphenylchlormethan mit Glykolsäureäthylester nicht trennbare Substanzgemische ergab, setzten wir den Glykolsäureäthylester mit Triphenylcarbinol um⁵⁾.

Nach alkalischer Verseifung des Esters wurde die Triphenylmethoxysäure mit Dantron in Gegenwart von DCCI in Dichlormethan/Pyridin (2 + 1) zum Ester umgesetzt, das Rohprodukt gereinigt und durch kurze Behandlung mit gekühlter Bromwasserstoffsäure der Tritylrest abgespalten.

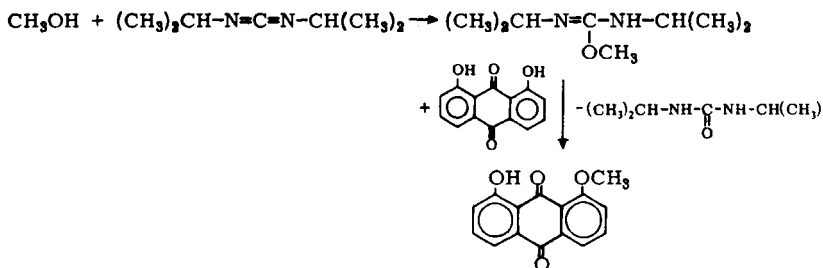


Zur Darstellung des 3-Hydroxybuttersäureesters des Dantrons wurde analog vorgegangen. Hier konnte die Schutzgruppe zu einem dünnstschichtchromatographisch einheitlichen Produkt mit Triphenylchlormethan eingeführt werden. Zur Verseifung des Triphenylmethoxybuttersäureesters bedurfte es recht drastischer Bedingungen. Die Umsetzung mit Dantron in Gegenwart von N,N'-Diisopropylcarbodiimid erfolgte in 12 proz. Ausbeute; die Abspaltung des Tritylrestes gelang glatt.

Zur Darstellung von Äthern des Dantrons wurden äquimolare Mengen Alkohol (z.B. Methanol) mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid und etwas Kupfer(I)-chlorid erhitzt und der O-Alkyl-N,N'-diisopropylisoharnstoff abdestilliert. Isoharnstoff wurde mit Dantron 10 Std. ohne Lösungsmittelzusatz erhitzt, wobei sich der Monoäther bildete.

4 B. Helferich, E. Speidel und W. Toeldte, Chem. Ber. 56, 766 (1923).

5 E.J. Salmi und E. Renkonen, Chem. Ber. 72, 1107 (1939).



Setzte man an Stelle von Dantron das homologe Chrysophanol ein, so waren bei allen durchgeführten Veresterungen die Ausbeuten bedeutend geringer. - Die Umsetzung von Dantron mit Acetylzuckern gelang in Gegenwart von Carbodiimiden nicht.

Beschreibung der Versuche

Acetylesther von Dantron

0,48 g (2 mMol) Dantron wurden in 30 ml eines Gemisches von Dichlormethan/Pyridin = 2 + 1 gelöst und 0,4 g (6 mMol) Essigsäure und 1,26 g DCCI (6 mMol) hinzugegeben. Nach 12 Std. wurde überschüssiges DCCI mit einigen Tropfen konz. Ameisensäure zersetzt und nach 1 Std. vom ausgefallenen Harnstoffderivat (Schmp. 227°) abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 10 proz. Salzsäure zur Entfernung des Pyridins ausgeschüttelt, mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. zur Trockne gebracht.

Zur Trennung wurde das Estergemisch in Chloroform gelöst und mit eiskalter 20 proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde unter Kühlung angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Ausbeute: 350 mg (64 % d. Th.) Monoacetyldantron. Schmp. 179°. Rf = 0,6 Kieselgel F₂₅₄ Merck-Fertigplatten. Fließmittel: Toluol/Methanol = 200 + 5.

In der organischen Phase und nicht mit Lauge ausschüttelbar war das Diacetyldantron. Ausbeute: 210 mg (36 % d. Th.). Schmp. 244°. Rf = 0,4.

Propionsäureester des Dantrons

Darstellung wie beim Acetylesther beschrieben. Zur Reinigung des hauptsächlich entstandenen Monoesters (Ausbeute 50 % d. Th.) wurden 100 mg Rohprodukt auf eine 20 cm Kieselgelsäule (ϕ 1 cm, Kieselgel 0,2–0,5 mm) gegeben und mit Toluol/Methanol = 200 + 5 eluiert. Ausbeute: 75 mg. Schmp. 143°. Rf = 0,7.

Capronsäureester des Dantrons

Darstellung wie Propionsäureester. Ausbeute: 80 % d. Th., Schmp. 103°. Rf = 0,15 (Toluol als Fließmittel).

Caprinsäureester des Dantrons

4,8 g (0,02 Mol) Dantron wurden in 200 ml Dichlormethan/Pyridin = 2 + 1 gelöst und die Lösung von 5,1 g (0,03 Mol) Caprinsäure und 8,2 g (0,04 Mol) DCCI in Dichlormethan zuge-

geben. Der Ansatz wurde 12 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Überschüssiges DCCI wurde mit Ameisensäure zersetzt, das ausgefallene Harnstoffderivat abfiltriert, nicht umgesetztes Dantron durch Schütteln mit 2proz. Kalilauge entfernt und die Lösung durch 2–3 cm neutrales Aluminiumoxid filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisation aus Äthanol wurden 5,4 g Monoester (69 % d. Th.) gewonnen. Schmp. 107°. Rf = 0,2 (Toluol als Fließmittel).

Stearinsäureester des Dantrons

4,8 g (0,02 Mol) Dantron wurden wie beim Capronsäureester beschrieben mit 8,5 g (0,03 Mol) Stearinsäure umgesetzt. Ausbeute an Monoester 6,1 g (60 % d. Th.). Schmp. 97°. Rf = 0,25 (Toluol als Fließmittel).

Triphenylmethoxyessigsäureäthylester

3,1 g (0,03 Mol) Glykolsäureäthylester und 7,1 g (0,027 Mol) Triphenylcarbinol wurden in 30 ml Benzol gelöst und die Lösung mit einigen Kristallen 4-Toluolsulfonsäure versetzt. Der Ansatz wurde 4 Std. am Wasserabscheider erhitzt, das Benzol abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (42 % d. Th.). Schmp. 97°.

Triphenylmethoxyessigsäure

1,0 g (3 mMol) des entspr. Äthylesters wurden mit 28 g 3proz. äthanol. Kalilauge (15 mMol) 2 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 30 ml Eiswasser wurde mit Essigsäure angesäuert, filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,5 g (52 % d. Th.). Schmp. 151°.

Glykolsäureester des Dantrons

12g (5 mMol) Dantron und 1,59 g (5 mMol) Triphenylmethoxyessigsäure wurden in 50 ml Dichlormethan und 25 ml Pyridin gelöst und mit 0,63 g (5 mMol) Diisopropylcarbodiimid versetzt. Nach 12 Std. wurde filtriert, das Filtrat mit 1proz. Kalilauge ausgeschüttelt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde kurz mit Äthanol zum Sieden erhitzt, wobei Nebenprodukte in Lösung gingen.

Ausbeute: 300 mg (11 % d. Th.) Triphenylmethoxyessigsäureester des Dantrons. Schmp. 220°.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurden 200 mg des tritylierten Esters in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 20 ml eiskalter 47proz. Bromwasserstoffsäure 10 Min. geschüttelt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde diese mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 53 mg (47 % d. Th.). Schmp. 170°.

3-Triphenylmethoxy-buttersäureäthylester

3,96 g (0,03 Mol) 3-Hydroxybuttersäureäthylester und 8,37 g (0,03 Mol) Triphenylchlor-methan wurden in 30 g Pyridin 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde ein gelbliches Öl gewonnen, das nicht kristallisierte und aus Äthanol umgefällt wurde. Ausbeute: 6,8 g (60 % d. Th.).

3-Triphenylmethoxybuttersäure

15,0 g (0,04 Mol) des entspr. Äthylesters wurden mit 160 ml 10proz. äthanol. Kalilauge (0,28 Mol) 90 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz des doppelten Vol. Eiswasser wurde mit Essigsäure angesäuert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 8,5 g (60 % d. Th.). Schmp. 139°.

3-Hydroxybuttersäureester des Dantrons

1,2 g (5 mMol) Dantron, 1,73 g (5 mMol) Triphenylmethoxybuttersäure und 0,63 g (5 mMol) Diisopropylcarbodiimid wurden stehen gelassen; der Ansatz wurde wie beim Glykolsäureester beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 350 mg (12 % d. Th.) Triphenylmethoxybuttersäureester des Dantrons. Schmp. 168°.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte wie beim Glykolsäureester beschrieben. 284 mg (0,5 mMol) tritylierter Ester gaben 60 mg (37 % d. Th.). Schmp. 159°.

O-Methyl-N,N-diisopropyl-isoharnstoff

6,31 g (0,05 Mol) Diisopropylcarbodiimid und 1,6 g (0,05 Mol) Methanol wurden mit einigen Kristallen Cu_2Cl_2 versetzt und im Wasserbad 4 Std. auf 50–60° erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. fraktioniert. Ausbeute: 7,0 g (88 % d. Th.) bei 51°/10 Torr.

Monomethyldantron

1,23 (5 mMol) Dantron und 0,79 g (5 mMol) des vorstehend beschriebenen Isoharnstoffes wurden im Ölbad 10 Std. auf 110° (Innentemperatur) erhitzt. Der Ansatz wurde in Chloroform gelöst und mehrmals mit 1 proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Die Substanz im Chloroform wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 400 mg (30 % d. Th.). Schmp. 196°, $R_f = 0,4$ (Benzol/Äthylacetat = 75 + 25 als Fließmittel).

Monoacetylchrysophanol

0,25 g (1 mMol) Chrysophanol wurden in der gerade erforderlichen Menge Dichlormethan/Pyridin (2 + 1) gelöst und 0,18 g (3 mMol) Essigsäure sowie 0,37 g (3 mMol) DCCI zugegeben. Nach 6 Std. wurde filtriert, die Lösung mit verd. Salzsäure und anschließend 3 proz. Kalilauge ausgeschüttelt, zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 110 mg (37 % d. Th.). Schmp. 146°.

Alle gewonnenen Substanzen wurden IR-spektroskopisch charakterisiert. Die Elementaranalysen entsprachen im Rahmen üblicher Fehlergrenzen den berechneten Werten.

Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit.