

I. Scheider-Liebeler, W. Back und E. Mutschler*)

Über basisch substituierte 1.8-Dioxo-octahydroxanthene

3. Mitt.: Umsetzung von Dialkylaminoäthylchloriden mit Kondensationsprodukten von Glyoxylsäure

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Eingegangen am 27. Juli 1971)

Die Synthese basisch substituierter Ester der 3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthen-9-carbonsäure sowie von 9-(Dialkylaminoäthoxy)-phenyl-3.6-tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthenen wird beschrieben.

Synthesis of Basic Substituted 1.8-Dioxo-octahydroxanthenes

The synthesis of basic substituted esters of the 3,6-tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxanthen-9-carboxylic acid and of 9-(dialkylaminoäthoxy)-phenyl-3,6-tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxanthenes is described.

In zwei vorausgegangenen Mitteilungen wurde über in 9-Stellung basisch substituierte 1.8-Dioxo-octahydroxanthene mit Dimethylamino-methyl- und β -Dimethylamino-äthyl-Seitenkette¹⁾ sowie über die zweifache Aminomethylierung von 9-R-1.8-Dioxo-octahydroxanthenen²⁾ berichtet. Im Rahmen weiterer Untersuchungen über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse waren für uns neben den 9-(Dialkylaminoäthoxy)-phenyl-3.6-tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthenen vor allem basisch substituierte Ester der 3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthen-9-carbonsäure (I) aufgrund ihrer Verwandtschaft zu den als starken Parasympathomimetika bekannten Xanthenderivaten Methanthelin und Propanthelin von Interesse.

I wurde bereits von Vorländer³⁾ durch Kondensation von Glyoxylsäure mit 5.5-Dimethyl-cyclohexandion-(1.3) (Dimedon, Methon), welche mit fast quantitativer Ausbeute verläuft, dargestellt und beschrieben. Die für die Synthese basisch substituierter Carbonsäureester übliche Methode – Umsetzung des jeweiligen Säurechlorids mit einem Dialkylaminoalkohol – konnte im Falle von I keine Anwendung finden, da es nicht möglich war, I in das Säurechlorid überzuführen. Bei allen Versuchen kam es, vermutlich aufgrund der zahlreichen funktionellen Gruppen im Molekül, zur Verharzung der Reaktionsansätze. Ein von Zaugg⁴⁾ und Mitarb. für die Darstellung des

*) Teilergebnisse der Dissertation I. Liebeler, Mainz 1969.

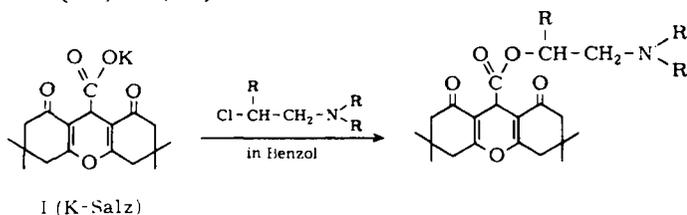
1) W. Back und E. Mutschler, Arch. Pharmaz. 300, 955 (1967).

2) W. Back und E. Mutschler, Arch. Pharmaz. 301, 22 (1968).

3) D. Vorländer, Z. analyt. Chem. 77, 241 (1929).

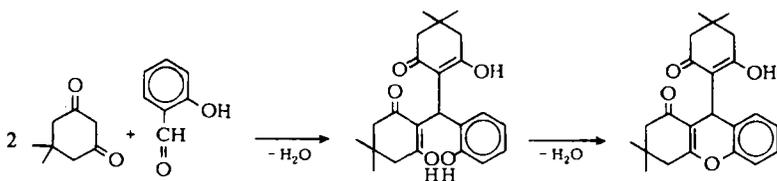
4) H. E. Zaugg, B. W. Hörrum und M. R. Verusten, J. Amer. chem. Soc. 75, 288 (1953).

Diäthylaminoäthylesters der α,α -Diphenyl- β -dimethylamino-propionsäure angewandtes Verfahren, bei dem das K-Salz der jeweiligen Carbonsäure mit einem Aminoalkylchlorid in absolut benzolischer Lösung in der Hitze umgesetzt wird, erwies sich auch für die Synthese basisch substituierter Ester von I als brauchbar. Auf diese Weise konnten aus 1-Dimethylamino-2-chlor-äthan und -propan sowie aus 1-Diisopropylamino-2-chlor-äthan und dem K-Salz von I die jeweiligen basischen Ester (VII B, VIII B, IX B) und durch Quaternisierung mittels Methyljodid deren Methojode (VII, VIII, IX) erhalten werden.



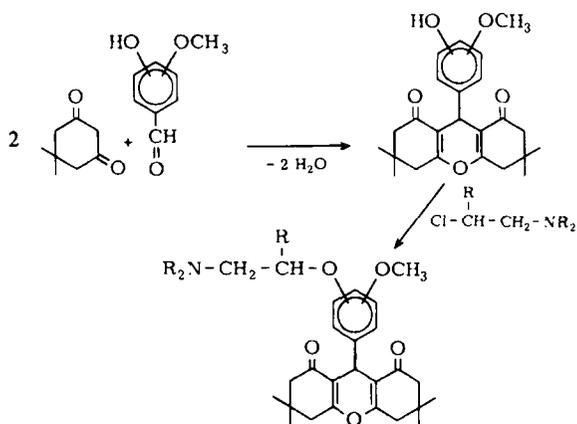
Eine zu I homologe Säure, 3,6-Tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxanthene-9-essigsäure, war synthetisch nicht zugänglich. Der formal einfachste Weg, Kondensation von Dimedon mit Formyl-essigsäure, kann aufgrund deren Unbeständigkeit in freier Form ausgeschlossen werden. Eine weitere Möglichkeit, aus Dimedon und Chloracetaldehyd 9-Chlormethyl-3,6-tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxanthene darzustellen und hieraus das Nitril der gewünschten Säure zu erhalten, schied ebenfalls aus, da Chloracetaldehyd mit Dimedon in einer andersartigen Reaktion zu Glykoldimedon³⁾ reagiert.

Die den 9-(Dialkylaminoäthoxy)-phenyl-3,6-tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxanthenen zugrunde liegenden Phenole konnten in sehr guten Ausbeuten durch Kondensation von Dimedon mit 3- bzw. 4-Hydroxy-benzaldehyden dargestellt werden. Im Gegensatz hierzu ist es, wie schon Vorländer³⁾ beschreibt, nicht möglich, 2-Hydroxy-benzaldehyd mit Dimedon im gewünschten Sinne umzusetzen. Es entsteht zwar zunächst in der üblichen Weise das primäre Kondensationsprodukt, im weiteren Reaktionsverlauf erfolgt der Ringschluß unter Wasseraustritt jedoch nicht zwischen den beiden enolischen Hydroxylen unter Bildung des 1,8-Dioxo-octahydroxanthene-Systems, sondern zwischen einem enolischen und dem phenolischen Hydroxyl, wobei eine von Vorländer³⁾ als "Salicyldimethon-Anhydrid" bezeichnete Verbindung entsteht.



Sämtliche dargestellten 9-Hydroxyphenyl-3,6-tetramethyl-1,8-dioxo-octahydroxantheme konnten mit Dialkylaminoäthylchloriden entsprechend einer Williamson-Synthese mit befriedigenden Ausbeuten in die gewünschten basisch substituierten Phenol-

äther und durch Quaternisierung in die jeweiligen Methojodide übergeführt werden. Das folgende Schema gibt den gesamten Syntheseverlauf wieder:



Über die pharmakologische Prüfung der synthetisierten Substanzen wird an anderer Stelle berichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Apparat nach Tottoli ermittelt und nicht korrigiert.

9-R-3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthene

Dimedon (0,05 Mol, bei VI 0,022 Mol) und der jeweilige Aldehyd (0,028 Mol, bei VI 0,01 Mol) werden in 80proz. Äthanol gelöst (bei II und IV 100 ml, bei III und V 140 ml, bei VI 60 ml) und zunächst 1 Std., nach Zusatz von 3 ml 25proz. Salzsäure pro 100 ml Lösungsmittel nochmals

Tabelle 1: 9-R-3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthene

Nr.	Substituent in 9-Stellung	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp. (Lit.) ³⁾	Ausbeute %
I	-COOH	C ₁₈ H ₂₂ O ₅ (318,4)	235 – 236° (233 – 234°)	97,5
II	4-Hydroxy-phenyl-	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ (366,5)	251 – 252° (246°)	97,8
III	3-Hydroxy-phenyl-	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ (366,5)	229 – 230°	83,1
IV	3-Methoxy- 4-hydroxy-phenyl-	C ₂₄ H ₂₈ O ₅ (396,5)	227 – 228° (227 – 228°)	91,0
V	4-Methoxy- 3-hydroxy-phenyl-	C ₂₄ H ₂₈ O ₅ (396,5)	262 – 265°	92,0
VI	3,5-Dimethoxy- 4-hydroxy-phenyl-	C ₂₅ H ₃₀ O ₆ (426,5)	203°	92,6

45 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird – bei III nach Zugabe von 5 ml Aceton – mit heißem Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Die Kondensationsprodukte kristallisieren während des Erhaltens bei Raumtemperatur aus. Nach 1stdg. Stehenlassen bei 5° wird abgesaugt. I, II, III, IV und V werden aus Methanol, VI aus 50proz. Äthanol umkristallisiert.

Basische Ester der 3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthen-9-carbonsäure sowie deren Methojodide

8,0 g (0,025 Mol) I werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 0,5 n KOH (äthanol.) gegen Phenolphthalein neutralisiert. Die Lösung wird i. Vak. vollständig eingeeengt und das Salz mehrere Std. i. Vak. getrocknet. 7 g (0,02 Mol) des Salzes werden zusammen mit 0,02 Mol des jeweiligen Dialkylaminoalkylchlorids und 90 ml absol. Benzol 20 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und wäscht mit Wasser nach. Nach Extraktion der Ätherphase mit 5proz. Salzsäure, Abtrennen des Äthers und Alkalisieren der Wasserphase mit verd. Natronlauge wird die Base erneut in Äther aufgenommen, die Lösung einige Std. über Magnesiumsulfat getrocknet und danach das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Ausbeute: Dimethylaminoäthylester (VII B): 36,8 %; Dimethylaminoisopropylester (VIII B): 73,2 %; Diisopropylaminoäthylester (IX B): 68,6 %.

Zur Darstellung der Methojodide löst man die Basen in Methyljodid, fügt nach 1 Std. absol. Äther bis zur beginnenden Trübung zu und läßt mehrere Std. bei 5° stehen. Danach wird abgesaugt.

Tabelle 2: Methojodide basischer Ester der 3.6-Tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthen-9-carbonsäure

Nr.	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp.	Ausb. %	Analysen			
				C	H	N	J
VII	C ₂₃ H ₃₄ NO ₅ J (531,4)	207°	89,4	Ber.: 51,98	6,45	2,64	23,88
				Gef.: 51,62	6,81	2,98	23,50
VIII	C ₂₄ H ₃₆ NO ₅ J (545,5)	152°	93,0	Ber.: 52,85	6,65	2,57	23,27
				Gef.: 52,75	6,47	2,49	22,92
IX	C ₂₇ H ₄₂ NO ₅ J (587,6)	135°	85,7	Ber.: 55,20	7,21	2,38	21,60
				Gef.: 54,94	7,34	2,41	21,53

Basisch substituierte Äther von 9-Hydroxyphenyl-3.6-tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthenen

Aus 1,13 g Natrium und 25 ml absol. Äthanol wird eine Natriumäthylatlösung hergestellt, in die unter Rühren 0,02 Mol des jeweiligen Phenols (II – VI), gelöst in absol. Äthanol, eingetragen werden. Sodann tropft man unter fortgesetztem Rühren eine Lösung von 0,029 Mol des betreffenden Dialkylaminoalkylchlorid-hydrochlorids in 30 ml absol. Äthanol zu und erhitzt 5 Std. unter Rückfluß. Danach zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen werden zweimal mit je 25 ml 10proz. Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und mit 2proz. Salzsäure extrahiert. Nach dem Alkalisieren der von der Ätherphase abgetrennten wäßrigen Lösung wird die Base erneut in Äther aufgenommen, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus absolut. Methanol umkristallisiert.

Zur Darstellung der Methojodide löst man 0,5 g Base in 3 ml Methyljodid, läßt die Lösung mehrere Std. bei Raumtemperatur stehen und setzt danach absol. Äther im Überschuß zu. Nach einstdg. Stehenlassen bei 5° saugt man ab und fällt das Salz nochmals aus Methanol/Äther um.

Tabelle 3: Basisch substituierte Äther von 9-Hydroxyphenyl-3.6-tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthenen

Nr.	Basisch substituierter Phenylätherrest in 9-Stellung	Ausbeute %
X B	9-(4-(2-Dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-	66,7
XI B	9-(4-(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl)-	75,2
XII B	9-(4-(2-Diisopropylaminoäthoxy)-phenyl)-	67,6
XIII B	9-(4-(2-Dimethylaminoisopropoxy)-phenyl)-	32,5
XIV B	9-(3-(2-Dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-	50,3
XV B	9-(3-Methoxy-4-(2-dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-	90,4
XVI B	9-(4-Methoxy-3-(2-dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-	37,0
XVII B	9-(3.5-Dimethoxy-4-(2-dimethylaminoäthoxy)-phenyl)-	66,3

Tabelle 4: Methojodide basisch substituierter Äther von 9-Hydroxy-phenyl-3.6-tetramethyl-1.8-dioxo-octahydroxanthenen

Nr.	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp.	Ausb. %	Analysen				
				C	H	N	J	
X	C ₂₈ H ₃₈ NO ₄ J (579,5)	244°	98,2	Ber.:	58,03	6,61	2,42	21,90
				Gef.:	57,81	6,71	2,73	22,22
XI	C ₃₀ H ₄₂ NO ₄ J (607,6)	203°	90,5	Ber.:	59,30	6,97	2,31	20,89
				Gef.:	59,80	7,10	2,62	20,41
XII	C ₃₂ H ₄₆ NO ₄ J (635,6)	194°	88,7	Ber.:	60,47	7,29	2,20	19,96
				Gef.:	60,66	7,13	1,99	19,90
XIII	C ₂₉ H ₄₀ NO ₄ J (593,6)	237°	83,0	Ber.:	58,63	6,79	2,36	21,38
				Gef.:	58,39	6,69	2,76	21,09
XIV	C ₂₈ H ₃₈ NO ₄ J (579,5)	225°	90,6	Ber.:	58,03	6,61	2,42	21,90
				Gef.:	57,71	6,36	2,37	21,99
XV	C ₂₉ H ₄₀ NO ₅ J (609,6)	211°	99,7	Ber.:	57,15	6,61	2,30	20,83
				Gef.:	57,51	6,74	2,38	20,50
XVI	C ₂₉ H ₄₀ NO ₅ J (609,6)	246°	86,3	Ber.:	57,15	6,61	2,30	20,83
				Gef.:	57,05	6,68	2,29	20,37
XVII	C ₃₀ H ₄₂ NO ₆ J (639,6)	213°	99,6	Ber.:	56,34	6,62	2,19	19,84
				Gef.:	55,98	6,54	2,54	19,78