

W. Endres

Zur Synthese von Phthalsäurediamiden

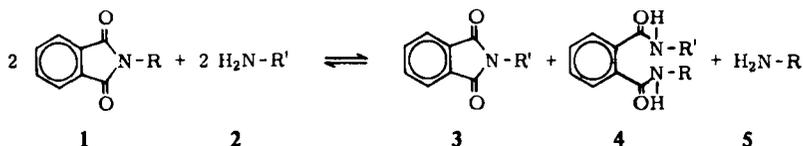
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 2. August 1971)

Symmetrisch substituierte Phthalsäurediamide (4) bilden sich aus Phthalanhydrid oder Phthalimiden (1) bei der Umsetzung mit Überschuß an prim. Amin (2). Unsymmetrische Phthalsäurediamide (12) entstehen bei der Reaktion von N-Phthalyl-amino-säureamiden (15,16) mit einem prim. Amin; Verbindungen dieser Art, die nur beim Vorliegen besonderer struktureller Merkmale stabil zu sein scheinen, werden hier erstmals beschrieben.

Synthesis of Phthalic Acid Diamides

Symmetric substituted phthalic acid diamides (4) are synthesized from phthalic acid anhydride or phthalimides (1) by reaction with prim. amines (2). Unsymmetric phthalic acid diamides (12) result from the reaction of N-phthalyl-aminoacid amides (15,16) with 2; compounds of this type, which seem to be stable only in presence of specific structural features, are described here.

Bei der Umsetzung von Phthalimiden (1) mit prim. Aminen (2) werden neben neugebildeten Imiden (3) wechselnde Anteile Phthalsäurediamide (4) gefunden¹⁾. Verschiedene Möglichkeiten zur direkten Synthese dieser Verbindungen wurden untersucht und werden im Folgenden beschrieben.



Symmetrisch substituierte Phthalsäurediamide

a. aus Phthalamidsäuren

Bildung und Reaktionen von Phthalamidsäuren (7)

Die Synthese von 7 ist bekannt, verschiedene Varianten sind beschrieben²⁾; zum Cyclisierungsverhalten dieser Verbindungen bei erhöhter Temperatur liegen einige, z.T. halbquantitative, Befunde³⁾ vor. Eigene Beobachtungen bei der Darstellung von 7 (s. Tab.) führen zu einer Unterteilung der Verbindungsklasse nach ihrem Verhalten in methanolischer Lösung.

1 W. Endres, Arch. Pharmaz. (im Druck)

2 a) E. Hoffmann u. H. Schiff-Shenhav, J. org. Chemistry 27, 4686 (1962).

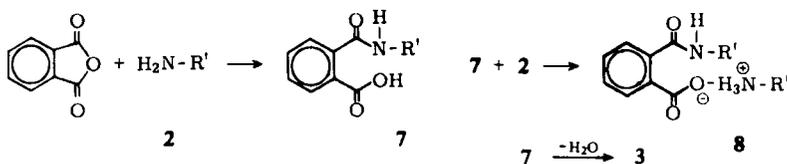
b) L. Sterk, J. Hasko u. K. Nador, Arzneimittel-Forsch. 18, 798 (1968).

3 G. Drehfahl u. F. Fischer, Liebigs Ann. Chem. 610, 166 (1957).

Tabelle: Spontane Cyclisierungen von Phthalamidsäuren bei Raumtemperatur (RT) in Methanol

- a) 1. Nachweis von 3 nach 2 – 4 Tagen bei:
N-Phthaloyl-(äthanolamin/n-propylamin/n-octylamin/ β -phenyl-äthylamin/
glycin/ β -alanin/4-aminobuttersäure)
- b) 1. Nachweis von 3 nach 1 – 2 Tagen bei:
N-Phthaloyl-(N',N'-di(methyl/äthyl)äthylendiamin/N',N'-dimethylpropylendiamin)
- c) 1. Nachweis von 3 nach 10 Tagen und später bei:
N-Phthaloyl-(anilin/phenylhydrazin) und N,N'-Diphthaloylhydrazin

Mit Hilfe der DC kann bei gleicher Konzentration und gleichem Zeitabstand der Probenentnahme die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) mit genügender Sicherheit abgeschätzt und eingestuft werden.



α) Derivate von Monoaminen und Aminosäuren

Neben spontaner, unterschiedlich schnell verlaufender Cyclisierung tritt in Gegenwart von Spuren Wasser bei RT sehr leicht Hydrolyse ein. Mit DC sind im Reaktionsansatz nachweisbar (und nach Isolierung mit bekannten Methoden zu identifizieren): nicht umgesetzte Phthalamidsäure (7), Phthalamid (3), Phthalsäure und 2. In der Reihe N-Phthaloyl-(glycin/ β -alanin/4-aminobuttersäure) ist die Abnahme der RG deutlich zu beobachten, Ursache ist wohl die Zunahme von Konformationsstörungen bei der Annäherung der reagierenden Zentren; dieser Befund läßt sich auch bei einem weiteren Vergleichspaar bestätigen: N-Phthaloyl-(äthanolamin/n-octylamin).

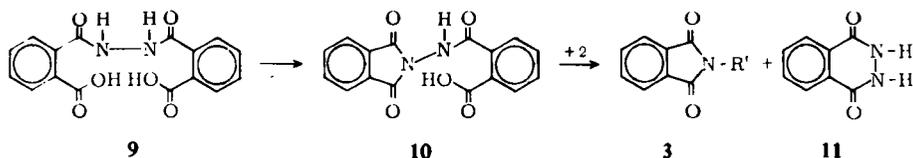
β) Derivate von Diaminen

Im Beobachtungszeitraum (= Reaktionszeit 1 – 2 Tage) erfolgt die Cyclisierung wesentlich schneller als bei Gruppe a). Die Ursache der erhöhten RG ist möglicherweise ein Nachbargruppeneffekt der 2. basischen Gruppe im Aminanteil der Phthalamidsäure. Hydrolyseprodukte (Phthalsäure, 2) sind bei diesen Reaktionen bei gleichem Wassergehalt des Methanols (s. α) nur in Spuren (DC) nachzuweisen. Es ist anzunehmen, daß sich hier die von Champy-Hatem⁴) beobachtete Hydrolysezurückdrängung bei Phthalamiden in Gegenwart organischer tertiärer Basen auswirkt.

4 S. Champy-Hatem, Arzneimittel-Forsch. 15, 508 (1965).

γ) Ausnahmen

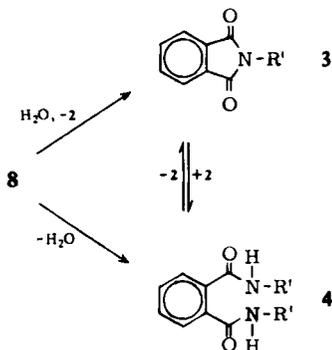
N,N'-Diphthaloylhydrazin (**9**), N-Phthaloylanilin und N-Phthaloylphenylhydrazin cyclisieren außerordentlich langsam (Gruppe c). Bei **9** erfolgt nur ein Ringschluß, der (-)I-Effekt des neugebildeten Imids (**10**) verhindert den weiteren Ringschluß der N-(Phthalimido)-phthalamidsäure*).



Verwendet man an Stelle von Methanol andere Lösungsmittel (Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran), so sind wohl noch Unterscheidungen nach den Gruppen a–c) möglich, doch sind sie nicht mehr so deutlich ausgeprägt. Im Vergleich mit Methanol erfolgt der Ringschluß wesentlich langsamer.

Bildung symmetrischer Phthalsäurediamide

Bei Vorliegen eines Aminüberschusses entsteht, nach $6 + 2 \rightarrow 7$, das Aminsalz (**8**). Die Bildung von **4** in siedendem DMF ist nach 2 Wegen denkbar:



Es muß offenbleiben, ob hierbei im Sinne normaler Amidbildung zuerst das Diamid (**4**) entsteht, das seinerseits mit **3** im Gleichgewicht steht¹⁾, oder **3** das Primärprodukt darstellt. Jedenfalls ist die Lage des Gleichgewichtes zwischen **3** und **4** von der Aminkonzentration abhängig: Bei sehr großem Aminüberschuß bleibt die Reaktion auf der Salzstufe (**8**) stehen (Verhältnis Phthalanhydrid : Amin ca 1 : 10). Bei gleitender Aminkonzentration sind **3** und **4** in kontinuierlich korrelierender Konzentration mit DC nachweisbar.

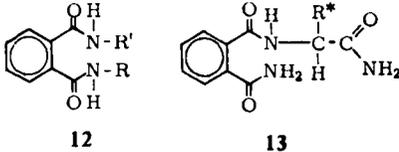
* Wird **9** bei RT mit **2** in Methanol umgesetzt, so erfolgt zunächst (langsam) Ringschluß zu **10**, anschließend Bildung von **3** und **11**.

b. aus Phthalimiden

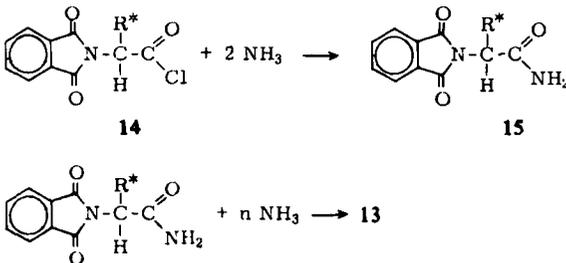
Die Umsetzung von **1** mit **2** bei RT zu **4** führt im Normalfall zu einem Gleichgewicht¹⁾. Zur präparativen Darstellung von **4** ist mehrstündiges Erhitzen mit 5 – 6fachem Überschuß Amin in einem geeigneten Solvens (z. B. DMF) erforderlich. Diese Reaktion wurde in jüngster Zeit zur Abspaltung der Phthalyl-schutzgruppe vorgeschlagen⁵⁾. Im Gegensatz zur Darstellung der Diamide **4**, bei der nach vorliegenden Untersuchungen¹⁾ beliebige Amine **2** verwendet werden können, scheint die Abspaltung des Phthalylrestes nur mit einfachen, niedrigsiedenden Aminen, wie z. B. Methylamin, sinnvoll zu sein.

Unsymmetrisch substituierte Phthalsäurediamide

Bei der Bildung von **3** und **4** aus **1** ist als Zwischenprodukt eine Verbindung des Typs **12** zu fordern. Aus Imiden und Amin konnten derartige unsymmetrische Diamide in keinem Fall isoliert werden¹⁾. Jedoch gelingt ihre Herstellung in reiner Form bei Vorliegen bestimmter struktureller Voraussetzungen.

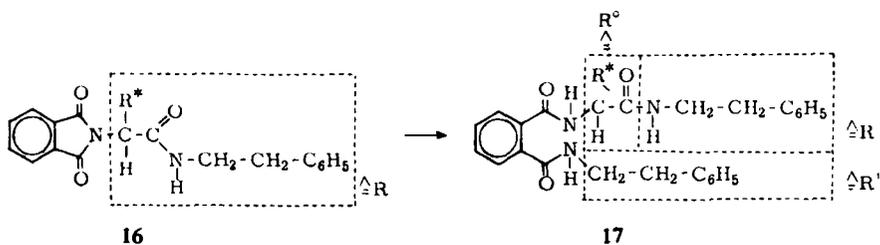


α) Phthalamide mit einer kernständigen unsubstituierten Carbonamidgruppe: Verbindungen **13** entstehen bei der Umsetzung von N-Phthalylaminosäurechloriden (**14**) mit NH_3 -Gas im Überschuß; Voraussetzung scheint jedoch eine α -Aminosäurestruktur zu sein, da sich aus ω -N-Phthalylaminosäurechloriden bei gleichen Bedingungen nur einfache Amide (**15**) bilden. Die Reaktion erfolgt nur bei Einleiten von NH_3 -Gas; bei niedrigem, konstantem NH_3 -Partialdruck (Chloroform bei RT mit NH_3 -Gas gesättigt) ist die Umsetzung von **14** zu **13** nicht zu beobachten, hier wird nur **15** nachgewiesen. Durch Einleiten von NH_3 -Gas in Suspensionen oder Lösungen von **15** ist eine Überführung in die unsymmetr. Phthalsäurediamide **13** möglich.



β) Phthalamide mit sperrigen Substituenten an den Carbonamidstickstoffen:

5 S. Wolfe und S. K. Hasan, *Canad J. Chem.* **48**, 3572 (1970).



Die Bildung erfolgt analog α) durch Umsetzung von **16** mit Überschuß Amin $\text{H}_2\text{NR}'$. Die Stabilität der Diamide **17** in Bezug auf spontane Cyclisierungen scheint durch die Sperrigkeit der Reste R und R' bedingt zu sein, die eine Annäherung der substituierten Carbonamidgruppen mit nachfolgendem Cyclisierungsschritt verhindern.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Schmelzpunktmikroskop nach Kofler (nicht korr.);

Elementaranalysen: Analysenabteilung des Institutes für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München.

Phthalamidsäuren: nach 2b)

Spontane Cyclisierungen von Phthalamidsäuren (7):

0,05 Mol **7** werden in 25 ml Solvens gelöst – bei RT – und mit (mindestens) täglichem Abstand mit DC auf das Imid (**3**) geprüft. Als Referenzsubstanzen werden jeweils verwendet: (**7**) frische Lösung, Imid (**3**), Amin (**2**), freie Phthalsäure; die Testlösungen sind 10 %.

Phthalamidsaure Aminsalze (8):

0,05 Mol Phthalanhydrid werden in 50 ml siedendem DMF mit 0,5 Mol Amin (**2**) versetzt. Nach ca 1/2 Std. beginnen sich Kristalle abzuscheiden, die gut mit DMF (0°) gewaschen werden. Aus einer konz. wäßrigen Lösung von **8** scheidet sich beim Ansäuern mit konz. HCl **7** ab.

Salz aus *i*-Propylamin und N-Phthaloyl-*i*-propylamin. Schmp. 125 – 8° (DMF)

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (265,3)	Ber.: C 63,38	H 7,98	N 10,56
	Gef.: C 63,20	H 7,81	N 10,22

N-Phthaloyl-*i*-propylamin aus o.a. Salz

Schmp. 137 – 9° (Aceton), Misch-Schmp. 137 – 8°

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207,2)	Ber.: C 63,76	H 6,32	N 6,76
	Gef.: C 63,90	H 6,15	N 6,32

Symmetrische Phthalsäurediamide (4):

0,05 Mol N-Substituiertes Phthalimid (**1**) werden mit 0,3 Mol prim. Amin (**2**) in 50 ml siedendem DMF ca 5 – 6 Std. umgesetzt; dann fällt man mit konz. HCl das Diamid (**4**) und kristallisiert aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Analysen: Tab. 1.

Tabelle 1: Symmetrische Phthalsäurediamide (4)

lfd. Nr.	Rest R'	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp. (aus...)	Analysen			
				C	H	N	
1	i-propyl	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ (248,3)	212 – 3° a	Ber.:	67,72	8,12	11,28
				Gef.:	67,80	8,56	11,58
2	n-propyl	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ (248,3)	146° a	Ber.:	67,72	8,12	11,28
				Gef.:	67,61	8,21	11,09
3	n-octyl	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₂ (388,6)	129 – 0° b	Ber.:	74,18	10,38	7,21
				Gef.:	74,10	10,04	6,99
4	cyclohexyl	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (328,4)	252° c	Ber.:	73,62	8,52	8,52
				Gef.:	73,60	7,93	8,46
5	benzyl	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ (342,2)	174 – 5° b	Ber.:	76,72	5,85	8,13
				Gef.:	76,60	6,13	8,05
6	β-phenyl- äthyl	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ (370,4)	173° a	Ber.:	77,85	5,98	7,56
				Gef.:	77,58	5,45	7,28
7	dimethyl- aminoäthyl	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ (306,4)	135° a	Ber.:	62,72	8,55	18,19
				Gef.:	62,60	8,74	18,20
8	anilino	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ (346,4)	171 – 3° d	Ber.:	69,35	5,24	16,18
				Gef.:	69,30	5,07	16,00

Ausgangsimide (1): D,L-Phth-phe; 2: D,L-Phth-ala; 3: wie 2; 4: D,L-Phth-leu; 5: N-Phth-N',N'-dimethyläthylendiamin; 6: D,L-Phth-glu; 7: wie 2; 8: D,L-Phth-phe (Aminosäureabkürzungen wie in der Peptidchemie); a: Chloroform/Petroläther; b: Benzol/Petroläther; c: Äthanol; d: DMF/Wasser.

Unsymmetrische Phthalsäurediamide (13):

a) 0,05 Mol N-Phthalyl-aminosäure werden nach ⁶⁾ in das Säurechlorid übergeführt und nach Lösung in einer Mischung aus Chloroform und THF (1+1) auf 0° abgekühlt; dann leitet man mit mäßiger Geschwindigkeit ca 20 Min. NH₃-Gas durch den Reaktionsansatz. Nach Beendigung des Einleitens läßt man auftauen und zieht das Lösungsmittelgemisch ab. Zum Abtrennen des Ammoniumchlorids wird mehrfach sorgfältig mit Wasser abgerieben. Nach Trocknen Umkristallisation aus Äthanol oder DMF/Wasser. Durchschnittliche Ausbeute: 70 – 90 % d. Th. Analysen: Tab. 2, Verbindungen mit lfd. Nr. β.

b) 0,05 Mol N-Phthalylaminoacylamid (16) werden in 50 ml siedendem DMF mit 0,3 Mol Amin (2) ca 5 – 6 Std. am Rückfluß umgesetzt. Das Produkt 17 wird mit konz. HCl gefällt und nach Trocknen aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Analysen: Tab. 3.

N-Phthalyl-aminoacyl-amide:

a) N'-substituierte N-Phthalyl-aminoacyl-amide (16): nach ⁷⁾

b) N'-Phthalyl-aminoacyl-amide (15):

6 J. C. Sheehan u. V. S. Frank, J. Amer. chem. Soc. 71, 1865 (1949).

7 W. Endres, Dissertation, Universität München 1969.

Tabelle 2: Verbindungen (13) und (15)

Lfd. Nr.	N-Phth-... (13)/(15)	Struktur (13)/(15)	Syntheseweg	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp. (aus...)	$[\alpha]_D^{22}$	Analysen			
							C	H	N	
1	gly	(15)	α	$C_{10}H_8N_2O_3$ (204,2)	269 – 70° a	–	Ber.:	58,95	3,95	13,73
							Gef.:	58,60	3,99	13,97
	gly	(15)	β	$C_{10}H_8N_2O_3$ (204,2)	268 – 9° a	–	Ber.:	58,95	3,95	13,73
							Gef.:	58,71	3,72	13,79
2	L-ala	(15)	α	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2)	204° a	–5,3° c=1, Äthanol	Ber.:	60,60	4,62	12,83
							Gef.:	60,82	4,92	12,86
	L-ala	(13)	β	$C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235,2)	199 – 02° b	–1,0° c=2, Äthanol	Ber.:	56,80	4,76	18,10
							Gef.:	56,80	4,70	18,45
3	β -ala	(15)	α	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2)	202 – 6° c		Ber.:	60,60	4,62	12,83
							Gef.:	60,40	4,89	12,50
	β -ala	(15)	β	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2)	204 – 7° a		Ber.:	60,60	4,62	12,83
							Gef.:	60,81	4,62	12,45
4	γ -abu	(15)	α	$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,2)	169° a		Ber.:	62,21	5,20	12,08
							Gef.:	62,27	5,31	12,27
	γ -abu	(15)	β	$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,2)	168 – 9° a		Ber.:	62,15	5,20	12,08
							Gef.:	62,20	4,91	12,18
5	D,L-ala	(15)	α	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2)	218° a		Ber.:	60,60	4,62	12,83
							Gef.:	60,30	4,81	12,44
	D,L-ala	(13)	β	$C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235,2)	206 – 8° c		Ber.:	56,80	4,76	18,10
							Gef.:	56,72	4,81	18,55
6	L-val	(15)	α	$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,2)	192 – 4° d	–28,6° c=2, DMF	Ber.:	63,40	5,68	11,40
							Gef.:	63,51	5,63	11,38
	L-val	(13)	β	$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263,3)	216 – 21° e	+5,7° c=2, DMF	Ber.:	59,50	6,53	16,00
							Gef.:	59,60	6,64	15,75
7	D,L-val	(15)	α	$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,2)	180° d		Ber.:	63,40	5,68	11,40
							Gef.:	63,20	5,25	11,20

Fortsetzung der Tabelle 2

Lfd. Nr.	N-Phth-... (13)/(15)	Struktur (13)/(15)	Syntheseweg	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp. (aus...)	$[\alpha]_D^{22}$	Analysen			
							C	H	N	
8	D,L-val	(13)	β	$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263,3)	240 - 2° f		Ber.:	59,50	6,53	16,00
							Gef.:	60,00	6,65	16,05
							Ber.:	63,40	5,68	11,40
							Gef.:	63,62	5,51	11,65
9	D,L-nval	(13)	β	$C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263,3)	210 - 15° e		Ber.:	59,50	6,53	16,00
							Gef.:	60,10	6,61	16,21
							Ber.:	64,61	6,15	10,79
							Gef.:	64,80	6,06	10,90
10	D,L-leu	(15)	α	$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,3)	167° g	-14,9° e=1, Aceton	Ber.:	60,65	6,93	15,18
							Gef.:	60,70	7,04	15,36
							Ber.:	64,61	6,15	10,79
							Gef.:	64,42	6,37	11,20
11	L-phe	(13)	β	$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,3)	185 - 6° f		Ber.:	60,65	6,93	15,18
							Gef.:	60,32	6,96	15,18
							Ber.:	69,41	4,80	9,53
							Gef.:	69,74	5,04	9,27
12	D,L-phe	(15)	α	$C_{17}H_{19}N_3O_3$ (311,3)	220 - 2° c	-217,2° e=2, Aceton	Ber.:	65,50	5,46	13,50
							Gef.:	65,79	5,53	13,52
							Ber.:	69,41	4,80	9,53
							Gef.:	69,80	4,82	9,43
13	D,L-phe-NH ₂	(13)	β	$C_{17}H_{17}N_3O_3$ (311,3)	207 - 8° c		Ber.:	65,50	5,46	13,50
							Gef.:	65,88	5,41	13,42
							Ber.:	59,50	6,53	16,00
							Gef.:	59,89	6,49	15,65
14	D,L-phe-NH ₂	(13)	β	$C_{17}H_{17}N_3O_3$ (311,3)	207° e		Ber.:	65,50	5,46	13,50
							Gef.:	65,71	5,20	13,24

Lösungsmittel zum Umkristallisieren: a: Wasser; b: Methanol/Petroläther; c: Methanol; d: Methanol/Wasser; e: DMF/Wasser; f: Äthanol; g: Aceton/Petroläther.

Tabelle 3: Unsymmetrische Phthalsäurediamide (17)

lfd. Restacyl:	Rest R'	Summenformel (Mol-Gew.)	Schmp. (aus...)	Analysen			
				C	N	H	
1	-CH ₂ CH ₂ CO-	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	152°	Ber.:	73,11	6,59	9,47
	--(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ (443,5)		a	Gef.:	73,30	6,67	9,31
2	-CHCH ₃ CO-	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	156°	Ber.:	73,11	6,59	9,47
	--(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ (443,5)		a	Gef.:	73,40	6,61	9,42
3	-CHCH ₂ C ₆ H ₅ CO-	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O ₃	135°	Ber.:	76,28	6,40	8,09
	--(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅		a	Gef.:	76,21	6,64	7,74

a: Äthanol/Petroläther

0,05 Mol N-Phthalyl-aminosäure werden nach ⁶⁾ in das Säurechlorid übergeführt. Bei -10° bis -15° tropft man zur Lösung des Säurechlorids in THF unter Rühren im Überschuß mit NH₃ gesättigtes Chloroform zu und rührt bis zur alkalischen Reaktion. Nach Auftauen zieht man das Solvens ab, trennt mit Wasser das entstandene Ammoniumchlorid ab und kristallisiert aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Analysen: Tab. 2, Verbindungen mit lfd. Nr. α

Symmetrische Phthalsäurediamide (4) aus Phthalanhydrid: s. 1)

DC:

Kieselgelplatten mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel GF₂₅₄, O. P. Merck). Fließmittelsystem: Methanol, Chloroform, Cyclohexan, 25 % NH₄OH (30:50:30:5 Vol.-T.). Detektion: in der Reihenfolge: UV₂₅₄, Ninhydrinlösung, Jod-Jodkalilösung.

Frl. G. Laskawy danke ich für die geschickte und gewissenhafte Mitarbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung meiner Untersuchungen.