

Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur<sup>5)</sup> angegebenen überein. Die Aufarbeitung analog 2 ergibt 2.

*Bestrahlung von N-Diisobutylaminomethyl-phthalimid*

2,0 g N-(Diisobutylamino-methyl)-phthalimid werden in 200 ml Methanol 4 Std. bestrahlt. Der Ansatz wird eingengt, mit 10 ml Wasser ausgekocht und der Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Es kristallisieren 0,6 g Bis-phthalimidomethyl-isobutylamin (4) aus. Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur<sup>5)</sup> angegebenen überein. Die Aufarbeitung analog 2 ergibt 2.

5 H.W. Heine, M.B. Winstead und R.P. Blair; J. Amer. chem. Soc. 78, 672 (1956).

Anschrift: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg 4.

[Ph 549]

Hermann J. Roth und Dieter Schwarz

## Photoreaktionen nichtbasischer Phthalimid-Derivate

Aus den Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 21. Februar 1975)

Die Bestrahlung nichtbasischer Phthalimide in THF führt zum photochemischen Einbau des Lösungsmittels, zur Photoreduktion und zur photoreduktiven Dimerisierung.

### Photoreactions of Nonbasic Phthalimide Derivatives

Irradiation of nonbasic phthalimides in THF leads to photochemical combination with the solvent, to photoreduction and photoreductive dimerisation.

Nachdem wir uns mit dem photochemischen Verhalten von Phthalimid-Mannichbasen beschäftigt hatten<sup>1)2)3)</sup>, sollte nun untersucht werden, ob Photoreaktionen von Phthalimiden, die in der Seitenkette einen durch elektronegative Heteroatome oder Carbonylgruppen aktivierten Wasserstoff enthalten, grundsätzlich möglich sind. Es interessierte ferner auch das photochemische Verhalten des unsubstituierten Phthalimids. Zuerst wurde das einfachste Sauerstoffanaloge der Mannichbasen, das Methoxymethyl-phthalimid, getestet. Dieses setzt sich nicht wie erwartet intramole-

1 H.J. Roth und D. Schwarz, Arch. Pharmaz. 308, 631 (1975).

2 H.J. Roth und D. Schwarz, Arch. Pharmaz. 308, 218 (1975).

3 H.J. Roth, D. Schwarz und G. Hundeshagen, Arch. Pharmaz. 309, 48 (1976).

kular um. Dafür reagiert es, wie auch Phthalimid selbst und andere nicht basisch substituierte Derivate, mit einem Lösungsmittel, das aktivierten Wasserstoff enthält, mit THF. Auch diese Photoreaktion wird durch Aceton katalysiert, was sich durch starke Verkürzung der Bestrahlungszeiten bemerkbar macht.

### Bestrahlung von Phthalimid in Tetrahydrofuran

Die Bestrahlung von Phthalimid in THF/Aceton liefert neben relativ großen Mengen Butyrolacton und nicht isolierbaren Nebenprodukten Hydroxyphthalimidin, ein tetrahydrofuranspezifisches Hauptprodukt **1** und das von früheren Untersuchungen<sup>3)</sup> her bekannte Bi-3,3'-hydroxyphthalimidinyl (**2**). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des aus THF entstandenen Butyrolactons im Hochvak. kann **1** nach säulenchromatographischer Reinigung in etwa 40proz. Ausbeute kristallin erhalten werden. Das IR-Spektrum zeigt OH-, NH- und CH-Schwingungen und eine Bande eines einfachen Carbonyls, nicht eines Imids. Eine Reaktion einer C=O-Gruppe mit dem Lösungsmittel ist damit wahrscheinlich.

Photochemische THF-Anlagerungen sind u.a. beschrieben bei einigen Benzalacetophenon-Mannichbasen<sup>4)</sup> und Phenol-Mannichbasen<sup>5)</sup>. In Übereinstimmung mit der Molekulargewichtsbestimmung und Elementaranalyse handelt es sich bei **1** um ein photochemisches Anlagerungsprodukt von THF an Phthalimid.

Das NMR-Spektrum von **1** weist außer einem Aromatenmultiplett von vier Protonen,  $\delta = 7,7$  ppm und zwei austauschbaren, bei 8,8 und 6,4 ppm, aliphatische Protonen auf, die in ihrer chemischen Verschiebung THF entsprechen: eines bei  $\delta = 4,25$  ppm, zwei bei  $\delta = 3,7$  ppm und vier bei  $\delta = 1,85$  ppm. Dies entspricht einem am C<sub>2</sub> substituierten Tetrahydrofuran, das mit dem C<sub>3</sub> des Hydroxyphthalimidins verknüpft ist.

**1** besitzt im C-3 ein Chiralitätszentrum. Bei Phthalimid wurde röntgenspektroskopisch festgestellt, daß der fünfgliedrige Ring nicht völlig planar ist<sup>6)</sup> wie aus der Säureamidstruktur geschlossen werden könnte, sondern daß der Amidstickstoff etwas aus der Ebene hervorsteht. Daher besitzen die Hydroxylgruppen der beiden Stereoisomere von **1** etwas differierende, feldabschirmende Umgebung und deshalb verschiedene chemische Verschiebung im NMR-Spektrum. Es erscheinen somit dafür zwei Signale mit der Summenintegration für ein Proton.

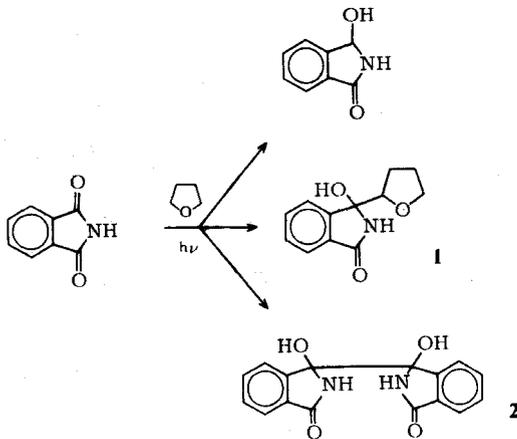
Ein 90 MHz-NMR-Spektrum beweist, daß es sich bei den beiden Signalen nicht um ein Dublett eines Protons handelt, sondern um die zweier unabhängiger Protonen der beiden Stereoisomere: Der Abstand der beiden Signale ändert sich proportional der Frequenz von 5 auf 7,5 Hz und bleibt nicht konstant, wie es für eine Kopplung zu erwarten wäre.

Diese Photoreaktion verläuft analog den früher beschriebenen Umsetzungen der Phthalimide: Übergang eines aktivierten Wasserstoffs auf den Sauerstoff einer angelegten Carbonylgruppe und Kombination der dabei entstehenden Radikale.

4 H.J. Roth und M.H. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 229 (1972).

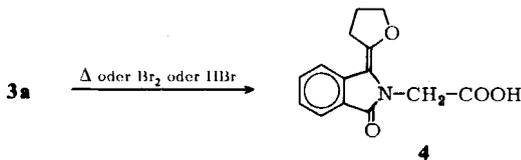
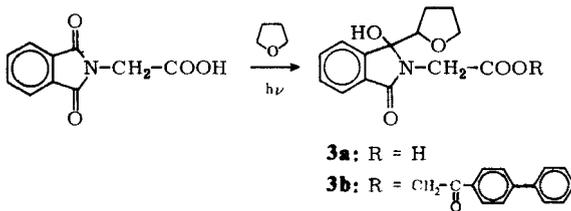
5 H.J. Roth und K. Michel, Arch. Pharmaz. 304, 278, 418 (1971).

6 F.H. Allen und J. Trotter, Chem. Commun. 12, 778 (1970).



### Bestrahlung von Phthalimidoessigsäure in Tetrahydrofuran

Das spektroskopische Verhalten des säulenchromatographisch grob gereinigten Photo-  
produktes **3a** spricht für ein Anlagerungsprodukt von THF an Phthalimidoessigsäure  
analog **1**. Es kann als Phenyl-phenacylester **3b** kristallin erhalten und charakterisiert  
werden. Beim Destillieren i. Vak. und beim Versetzen mit Brom oder Bromwasser-  
stoff spaltet **3a** Wasser ab und geht in **4** über.



Das NMR-Spektrum von **4** (Abb. 1) weist neben vier aromatischen Protonen bei  $\delta = 7,6$  ppm  
aliphatische Protonen auf, zwei als Singulett,  $\delta = 4,7$  ppm und zwei mal zwei als Triplett,  $\delta =$   
4,2 und 3,1 ppm und zwei als Multipllett bei 2,15 ppm. Elementaranalyse, Molekulargewichts-  
bestimmung und Massenspektrum (Abb. 2) bestätigen die Struktur **4**.

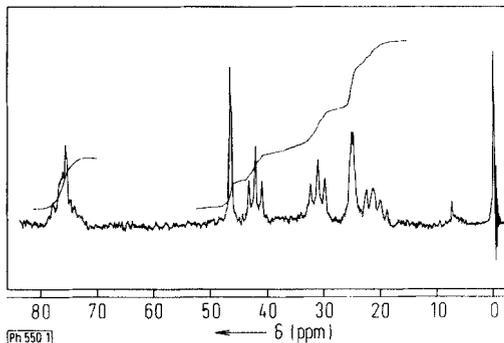
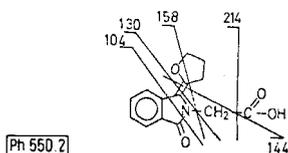
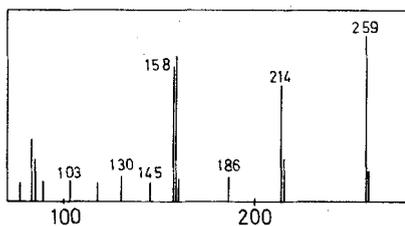
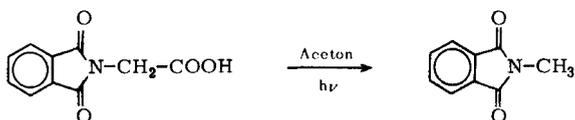
Abb. 1: NMR-Spektrum von 4 (DMSO<sub>6</sub>)

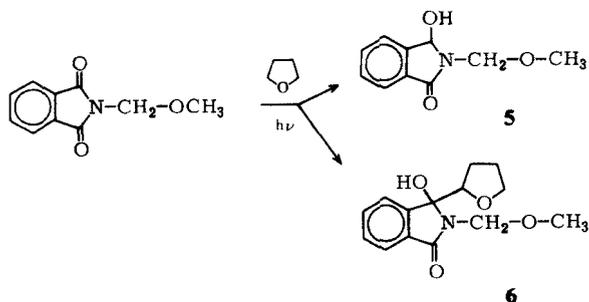
Abb. 2: Massenspektrum von 4

Durch Bestrahlen in Aceton wird Phthalimidoessigsäure photodecarboxyliert:



### Bestrahlung von N-(Methoxy-methyl)-phthalimid in Tetrahydrofuran

Methoxy-methyl-phthalimid reagiert ebenfalls mit THF unter Anlagerung zu 6. Wie bei Phthalimid entsteht außerdem das Reduktionsprodukt, hier N-(Methoxy-methyl)-3-hydroxyphthalimidin 5. Nach Abdestillieren des Butyrolactons im Hochvak. muß säulenchromatographisch von den Begleitstoffen gereinigt und getrennt werden, um eine Kristallisation zu erreichen. Spektroskopische Daten, Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigen eine phthalimidanaloge Photoreaktion mit THF zu 6.

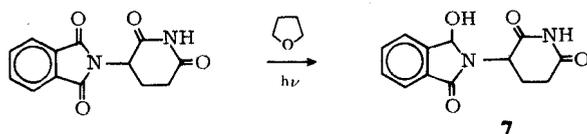


### Bestrahlung von Thalidomid in Tetrahydrofuran

Ein nichtbasisch substituiertes Phthalimid ist auch das Thalidomid, (Phthalimidylglutarimid) das als Schlafmittel wegen seiner teratogenen Nebenwirkung eine traurige Berühmtheit erlangt hat.

Photochemisch reagiert es nur in reduzierenden Lösungsmitteln, nicht in Aceton. In Tetrahydrofuran setzt sich Thalidomid zu mehreren im DC nachweisbaren Neben- und einem Hauptprodukt **7** um. Dieses ist auch nach Bestrahlung in Methanol und in Isopropanol nachweisbar. Es kristallisiert nach dem Einengen des Bestrahlungsansatzes. Aufgrund des IR-Spektrums kann auch hier eine Reduktion zur Hydroxyphthalimidinstruktur vermutet werden, was im NMR-Spektrum sowie durch Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigt wird.

Das aliphatische Imid absorbiert zu kurzweilig, um unter den in dieser Arbeit beschriebenen Bedingungen angeregt zu werden und sich an der Reaktion wesentlich zu beteiligen.



Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, danken wir für Sachbeihilfen.

### Beschreibung der Versuche

*Bestrahlungsapparatur:* s.<sup>1)</sup>

#### *3-(2-Tetrahydrofuryl)-3-hydroxyphthalimidin (1)*

2,0 g Phthalimid werden in einer Lösung von 100 ml frisch destilliertem THF und 100 ml Aceton 2 Tage bestrahlt. Der Ansatz wird bei 100°/0,5 Torr eingeengt und in 5 ml Chloroform gelöst über eine Säule von 200 g Kieselgel getrennt, Eluierungsmittel Chloroform : Äthanol =

9 : 1. Die 1 enthaltende Fraktion wird eingeengt, in 3,0 ml Benzol gelöst und durchgefroren. Nach Wiederauftauen sind bei 10° 0,7 g 1 kristallin isolierbar. Ausbeute: 35 %. Weiße Kristalle, leicht löslich in DMSO, löslich in Chloroform, Methanol, Aceton, Benzol, unlöslich in Ligroin und Wasser. Schmp.: 145° (Benzol).

$C_{12}H_{13}NO_3$  (219,2) Ber.: C 65,74 H 5,98 N 6,39; Gef.: C 66,51 H 5,97 N 5,94, M.G. 224

#### *Hydroxyphthalimidin*

Die Fraktion mit Hydroxyphthalimidin wird eingeengt, in etwas heißem Benzol gelöst, woraus Hydroxyphthalimidin auskristallisiert. Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur<sup>7)</sup> angegebenen überein.

#### *Phenyl-phenacylester der 3-(2-Tetrahydrofuryl)-3-hydroxyphthalimidino-essigsäure (3b)*

2,0 g Phthalimido-essigsäure in einer Lösung von 100 ml frisch destilliertem THF und 100 ml Aceton werden 30 Std. bestrahlt. Der Ansatz wird bei 100°/0,5 Torr eingeengt, in 5 ml wasserfreiem Aceton gelöst, mit 1 g Triäthylamin und mit einer Lösung von 1,5 g Phenyl-phenacylbromid in 20 ml wasserfreiem Aceton versetzt. Nach einem Tag werden 100 ml Wasser zugefügt, die Wasserphase dekantiert und der Rückstand in 10 ml Äthanol gelöst. Nach einem Tag sind 0,2 g 3b auskristallisiert, das mit wenig Benzol gewaschen wird. Ausbeute: 4,2 %. Weiße Kristalle, schwer löslich in DMSO. Schmp.: 200° (Äthanol).

$C_{28}H_{25}NO_6$  (471,5); Ber.: C 71,32 H 5,34 N 2,97; Gef.: C 71,46 H 5,60 N 3,20.

#### *3-(2-Tetrahydrofuryliden)-phthalimidino-essigsäure (4)*

2,0 g Phthalimido-essigsäure werden, wie bei 3b beschrieben, bestrahlt und eingeengt. Der Ansatz wird in 10 ml Chloroform gelöst und mit 2 Tropfen Brom versetzt. Es kristallisieren 0,35 g 4, die bei 120° i. Vak. getrocknet werden. Ausbeute: 18 %. Gelbliche Kristalle, löslich in Pyridin, DMSO und Alkalilaugen, unlöslich in Methanol und Chloroform. Schmp.: 270° (Chloroform).

$C_{14}H_{13}NO_4$  (259,3). Ber.: C 64,86 H 5,05 N 5,40; Gef.: C 62,92 H 5,20 N 5,01.

NMR-Spektrum: s. Abb. 1, Massenspektrum: s. Abb. 2.

#### *N-Methylphthalimid*

2,0 g Phthalimido-essigsäure werden in 200 ml Aceton 3 Tage bestrahlt. Der Ansatz wird eingeengt und mit 10 ml Äthanol versetzt. Es kristallisieren 1,0 g N-Methylphthalimid. Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur<sup>8)</sup> angegebenen überein.

#### *N-(Methoxy-methyl)-3-hydroxyphthalimidin (5)*

2,0 g N-(Methoxy-methyl)-phthalimid werden in einer Lösung von 100 ml frisch destilliertem THF und 100 ml Aceton 20 Std. bestrahlt. Der Ansatz wird bei 100°/0,5 Torr eingeengt, in 1 ml Aceton und 4 ml Benzol gelöst über eine Säule von 200 g Kieselgel getrennt. Eluierungsmittel Benzol : Aceton = 8 : 2. Die 5 enthaltende Fraktion wird eingeengt und in 20 ml Äther gelöst. Es kristallisieren 0,2 g 5 aus. Ausbeute: 10 %. Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, unlöslich in Äther, Ligroin und Wasser. Schmp.: 157° (Äther).

$C_{10}H_{11}NO_3$  (193,2). Ber.: C 62,16 H 5,74 N 7,25; Gef.: C 62,41 H 5,50 N 6,86.

7 A. Reissert, Ber. dtsch. chem. Ges., 46, 1488 (1913).

8 C. Graebe und A. Pictet; Liebigs Ann. Chem. 247, 302 (1888).

*N*-(Methoxy-methyl)-3-(2-tetrahydrofuryl)-3-hydroxy-phthalimidin (6)

Die 6 enthaltende, bei der voranstehend beschriebenen Bestrahlung erhaltene Fraktion wird eingengt und in 20 ml Äther gelöst. Nach 2 Tagen sind 0,3 g 6 auskristallisiert. Ausbeute: 15 %. Weiße Kristalle, löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, schwer löslich in Äther, unlöslich in Ligroin und Wasser. Schmp.: 149° (Äther).

$C_{14}H_{17}NO_2$  (263,3) Ber.: C 63,86 H 6,51 N 5,32; Gef.: C 63,58 H 6,45 N 5,08.

*3*-(3-Hydroxyphthalimidino)-glutarimid (7)

2,0 g Thalidomid werden in Suspension in 100 ml frisch destilliertem THF und 100 ml Aceton 10 Std. bestrahlt. Die entstandene Lösung wird bei 100°/i. Vak. eingengt und in 20 ml Chloroform gelöst. Es kristallisieren 0,37 g 7, die bei 120° i. Vak. getrocknet werden. Ausbeute: 19 %. Weiße Kristalle, löslich in DMSO, unlöslich in Methanol, Wasser, Aceton und Ligroin. Schmp.: über 300° (Zers.; DMSO/Aceton/Ligroin).

$C_{13}H_{12}N_2O_4$  (260,2). Ber.: C 59,99 H 4,65 N 10,77; Gef.: C 59,96 H 4,63 N 9,95.

M.G.: 280.

Anschrift: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg 4.

[Ph 550]

Hermann J. Roth und Gerlinde Hundeshagen

**Photoreaktionen des Phthalimids**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 21. Februar 1975)

Die Bestrahlung von Phthalimid in einem Gemisch von Dioxan und Aceton führt zu den Photoprodukten 1 bis 4; in Isopropanol entstehen 2 bis 4; in Äthanol 2, 3 und 5; in Methanol 2 und 3.

**Photoreactions of Phthalimide**

Irradiation of phthalimide in a mixture of dioxane and acetone leads to the photo compounds 1, 2, 3 and 4; in isopropanol 2, 3 and 4, in ethanol 2, 3 and 5, in methanol 2 and 3 are produced.

In einer vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir das photochemische Verhalten von Phthalimid in Gegenwart von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Dabei konnte beobachtet werden, daß das Imidcarbonyl des Phthalimids sich photochemisch wie die Carbonylgruppe eines Ketons verhält. Es traten nämlich Photoreduktion, Photoaddition des Lösungsmittels und Photopinakolisierung ein.

1 H.J. Roth und D. Schwarz, Arch. Pharmaz. 308, 631 (1975).