

CCA-734

547.584:542.97
Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Über katalytische Hydrierung von Phthalimiden

Lj. Butula, D. Kolbah und I. Butula

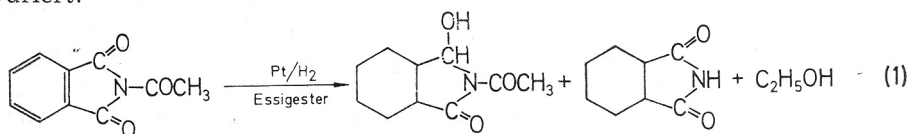
Pharmazeutisch-Biochemische Fakultät der Universität Zagreb und Forschungs-
abteilung der Chemischen und Pharmazeutischen Fabrik PLIVA, 41000 Zagreb,
Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 21. Juli 1972.

Phthalimide werden in Gegenwart von Palladium in Eisessig unter Aufnahme von 2 Moläquivalent Wasserstoff zur Phthalimidinen hydriert. Der Zusatz von kleinen Mengen starker Säuren beschleunigt die Hydrierung von Phthalimid, nicht aber die von *N*-substituierten Phthalimiden.

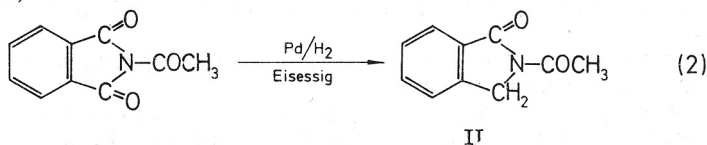
Frühere Untersuchungen über die Hydrierung von Carbonsäure-Derivaten zeigten, dass Carbonsäureanhydride¹ bzw. in *N*-Acylimidazole² unter bestimmten Bedingungen mit Palladium, hydrogenolytisch gespalten werden können, wobei neben Carbonsäuren bzw. Imidazol die entsprechenden Kohlenwasserstoffe bzw. Alkohole entstehen. So wird z. B. Benzoesäureanhydrid zu Benzoesäure und Toluol, *N*-Benzoyl-imidazol zu Imidazol und Benzylalkohol hydriert.

In Fortsetzung dieser Arbeiten untersuchten wir die Hydrierung von *N*-Acyl-phthalimiden. Während dessen erschien die Arbeit von McAlles und McCrindle³ über die Hydrierung von Dicarbonsäure-imiden. Phthalimid konnten sie unter angegebenen Bedingungen nicht hydrieren. Die mit elektronenanziehenden Gruppen *N*-substituierten Phthalimide, wurden jedoch an Platin in Essigester hydriert. Dabei wird das Imid-Carbonyl angegriffen, der Benzolkern gesättigt und der Acetylrest teilweise gespalten und zum Ethanol hydriert:



Weiter gelang es, *N*-Acetylphthalimid in Essigester oder Äthanol mit 10-proc. Pd/Kohle-Katalysator zu 2-Acetyl-3-hydroxy-dihydroisoindol-1-on zu hydrieren.

Wir hydrierten *N*-Acetyl- und *N*-Benzoyl-phthalimid mit Palladium in Eisessig. Dabei wird nicht der Acylrest, sondern der Phthalimid-ring angegriffen unter Bildung von *N*-Acetyl-phthalimidin (II) bzw. *N*-Benzoyl-phthalimidin (III).



Auch, das Phthalimid* selbst, konnte unter diesen Bedingungen hydriert werden. In Eisessig bei Raumtemperatur und Normaldruck, Verläuft die Hydrierung nur langsam, die Hydrierungsgeschwindigkeit kann jedoch durch Temperaturerhöhung und Zugabe starker Säuren** wesentlich gesteigert werden (Abb. 1). Die besten Ergebnisse erzielt man, wenn man bei Temperaturen

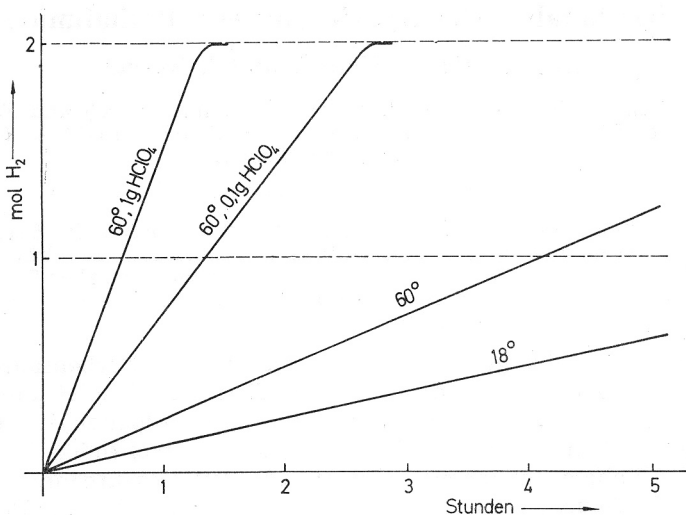


Abb. 1. Hydrierung von Phthalimid (10 mMol) in Anwesenheit von Pd/BaSO₄ (1,5 g) in Eisessig (20 ml) mit und ohne Zusatz von Perchlorsäure (70 proz.)

zwischen 60–80° C und unter Anwesenheit äquimolarer Mengen an Perchlorsäure oder Schwefelsäure arbeitet (Salzsäure ist weniger geeignet). Obwohl unter diesen Bedingungen die Perchlorsäure auch langsam hydriert wird,⁵ wurde durch Chlorid-Ionen Bestimmung festgestellt, dass sie während dieser kurzen Hydrierungszeit grössten Teils unverändert blieb. Andererseits kann sie bei höheren Drucken und Temperaturen nicht verwendet werden, da sie sehr schnell zu Salzsäure hydriert wird. So wird, beim Hydrieren von 4(5)-Carboxy-phthalimid in Gegenwart von äquimolarer Menge HClO₄ bei 120° C und 60 atü, die Perchlorsäure in kürzester Zeit vollkommen reduziert, während nur ein kleiner Teil des 4(5)-Carboxy-phthalimids hydriert wird. Man hydriert jedoch schnell genug, wenn nur einige Tropfen dieser Säuren zugegeben werden.

Einen wesentlichen Einfluss der N-Substituenten in Phthalimid, konnten wir nicht feststellen. Es traten lediglich relativ kleine Unterschiede in der Hydrierungsgeschwindigkeit auf (siehe Tabelle I). Genauso wenig konnte eine nennenswerte Beschleunigung der Hydrierung durch Zusatz von starken Säuren beobachtet werden. Die Hydrierung von z. B. N-Phenyl- und N-Cyclohexyl-phthalimid, dauerte unter gleichen Bedingungen, mit oder ohne Zugabe

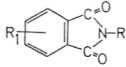
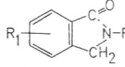




* Zur Reduktion von Phthalimid siehe McAlles und McGrindle³ und A. Dunet *et al.*⁴ und dort angegebene Literatur.

** Über den Einfluss starker Säuren auf die Hydrierung der Carbonylgruppe in Carbonsäure-anhydriden sowie weitere Literature siehe *loc. cit.* 1.

TABELLE I

Hydrierung von Phthalimids

10 mMol Phthalimids an 2 g Pd/BaSO₄ in 20 ml Eisessig bei Normaldruck bzw. 50 mMol Substanz in 100 ml Eisessig bei 60 atü

		Hydrierung				
R	R ₁	Temp. (°C) Druck (Atm)	Zeit (Std.)	Nr.	Ausbeute % d.Th.	Schmp. (°C)
H-	H	60/1	2.0*	I	95	148-150
CH ₃ CO-	H	20/1	14,0	II	89	146-148
C ₆ H ₅ CO-	H	60/1	4.0	III	60	111-113
CH ₃ -	H	80/1	85	IV	80	117-119
C ₄ H ₉ -	H	80/1	90	V	82	flüssig
	H	80/1	80	VI	80	114-116
	H	80/1	8.5	VII	85	158-160
	H	80/1	9.0	VIII	70	139-141
	H	80/1	12.0	IX	73	246-248
H	5-CO ₂ H	80/1	9.0	X	50	330-333
H	5-CO ₂ H	120/60	1.0		69	

* Diese Hydrierung wurde unter Zusatz von 0,1 g HClO₄ ausgeführt.

von starken Säuren etwa 8 Std. Die gleiche Zeit wurde benötigt, um äquivalente Menge von Phthalimid ohne Zugabe starker Säure zu hydrieren.

Die nach Kuhn und Butula¹ hergestellten Katalysatoren zeigten, anders als beim Hydrieren von einigen Carbonsäureanhydriden, unter diesen Bedingungen, keine spezifische Eigenschaften. Ihre Aktivität fiel lediglich in der Reihenfolge Pd/BaSO₄ = Pd/Kohle > Pd(OH)₂/BaSO₄ > Pd(OH)₂/Al₂O₃ > Pd(OH)₂/SiO₂ ab. Als wesentlich schwächer erwies sich ein käufliches Pd/BaCO₃-Katalysator.

Es gelang unter angeführten Bedingungen ausser Phthalimid eine Reihe von substituierten Phthalimiden zu den entsprechenden Phthalimidinen zu reduzieren. Die Hydrierungsergebnisse sind in der Tabelle I angegeben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden im Berl-Block bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät 137 aufgenommen. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel (0,2-0,5 mm; Merck), zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel H (Merck) verwendet; Die Flecke wurden mit Jod-

dampf sichtbar gemacht. Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer F-11 ausgeführt.

Hydrierung von Phthalimide (Tabelle I)

Soweit nicht anders angegeben, wurden je 10 mMol Substanz in 20 ml Eisessig in Anwesenheit von 2 g Pd/BaSO₄¹ bei Normaldruck bis zur Aufnahme von 2 Moläquivalent H₂ hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das Destillat falls nötig Gaschromatographisch untersucht. Der Destillationsrückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit verd. Soda Lösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wurde wie unten beschrieben aufgearbeitet.

Phthalimidin (I)

Das Rohprodukt (1,15 g) wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 148—150°. Der Mischschmp. mit Vergleichsubstanz zeigt keine Depression. IR-Spektrum: ν (NH) bei 3220 und ν (CO) bei 1680 cm⁻¹.

N-Acetyl-phthalimidin (II)

1,90 g N-Acetylphthalimid wurden 14 h bei 20° im Eisessig hydriert. Im Destillat wurde gaschromatographisch weder Äthanol noch Acetaldehyd festgestellt. Der Rückstand gab nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 1,55 g II vom Schmp. 146—148° (Lit.⁶ 151°), der Mischschmp. mit Vergleichsubstanz zeigte keine Depression. IR-Spektrum: ν (CO) (Doppelbande für Acetyl + Lactam-Struktur) bei 1685 und 1715 cm⁻¹.

Die bei höheren Temperaturen ausgeführten Hydrierungen ergaben II, das mit wechselnden Mengen an I verunreinigt war.

N-Benzoyl-phthalimidin (III)

Im Destillat konnte gaschromatographisch kein Toluol nachgewiesen werden. Da der Destillationsrückstand (DC in Chloroform) Phthalimidin (I) enthielt wurde auf einer Säule mittels Chloroform chromatographiert. Man erhielt 1,42 g III Schmp. von 109—111°. Nach Umkristallisation aus Äther zeigte III den Schmp. 111—113°. IR-Spektrum: ν (CO) bei 1710 (br.) cm⁻¹.

Anal. C₁₅H₁₁NO₂ (237,25) Ber.: C 75,93; H 4,67; N 5,90%
Gef.: C 76,19; H 4,73; N 5,84%

N-Methyl-phthalimidin (IV)

Das Rohprodukt gab nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 1,18 g IV vom Schmp. 117—119° (Lit.^{7,9} 120°). IR-Spektrum: ν (CO) bei 1690 cm⁻¹.

N-n-Butyl-phthalimidin (V)

Das flüssige Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 0,1 Torr und einer Badtemperatur von cca 120° destilliert. Man erhält 1,55 g V. IR-Spektrum: ν (CO) bei 1695 cm⁻¹.

Anal. C₁₂H₁₅NO (189,25) Ber.: C 76,15; H 7,99; N 7,40%
Gef.: C 75,93; H 7,64; N 7,42%

N-Cyclohexyl-phthalimidin (VI)

Der Destillationsrückstand wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. 1,72 g von Schmp. 114—116° (Lit.⁸ 111—113°). IR-Spektrum: ν (CO) bei 1680 cm⁻¹.

N-Phenyl-phthalimidin (VII)

Nach Umkristallisieren des Rohprodukts aus Benzol/Petroläther erhielt man 1,8 g VII vom Schmp. 158—160° (Lit.⁹ 161°). IR-Spektrum: ν (CO) bei 1690 cm⁻¹.

N-(4-Tolyl)-phthalimidin (VIII)

Das Rohprodukt der Hydrierung gab nach zweimaligen Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 1,67 g VIII vom Schmp. 139—141° (Lit.¹⁰ 141°). IR-Spektrum: ν (CO) 1680 cm⁻¹.

N-(2-Carboxy-phenyl)-phthalimidin (IX)

Nach der Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand gab nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äther 1,85 g IX vom Schmp. 238—240°. Die analysenreine Substanz schmolz bei 246—248° (Lit.¹¹ 248—250°). IR-Spektrum: Typisches Bild für assoziierte dimere Säure zwischen 2200 und 3300 cm^{-1} , ν (CO), Doppelbande für Säure + Lactam Struktur bei 1640 und 1710 cm^{-1} .

4-(5)-Carboxy-phthalimidin (X)

Der Katalysator wurde abfiltriert und mit verd. Natronlauge ausgewaschen. In dieser alkalischen Lösung wurde auch der Destillationsrückstand des Filtrats gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit verd. Salsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt gab nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser X in 50 bzw. 69 Proz. Ausbeute (vergl. Tabelle I). Schmp. 330—333°. IR-Spektrum: Typische assoziierte Banden für dimere Säure zwischen 2200 und 3400 mit Maximum bei 3250 [wahrscheinlich überlagertes (NH)], ν (CO) für Säure + Lactam Struktur bei 1690 (b. v.) cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$ (117,15) Ber.: C 61,01; H 3,98; N 7,91%
Gef.: C 61,27; H 4,05; N 8,12%

LITERATUR

1. R. Kuhn und I. Butula, *Ann. Chem.* **718** (1968) 50.
2. I. Butula, *ibid.* **718** (1968) 260.
3. A. J. McAlles und R. McCrindle, *J. Chem. Soc. (C)* (1969) 2425.
4. A. Dunet, R. Ratouis, P. Cadiot und A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. France* **23** (1956) 906.
5. Lj. Butula und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **43** (1971) 131.
6. C. Graebe, *Ann. Chem.* **247** (1888) 297.
7. C. Graebe und A. Pictet, *Ann. Chem.* **247** (1888) 303.
8. C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* (1960) 255.
9. A. Thiele und J. Schneider, *Ann. Chem.* **369** (1909) 297.
10. W. Borsche, K. Diacont und H. Hanau, *Ber* **67** (1934) 675.
11. T. Amano *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **85** (1965) 1042; cf. *C. A.* **64** (1966) 8120e.

IZVOD

Katalitičko hidriranje ftalimida

Lj. Butula, D. Kolbah i I. Butula

Redukcijom ftalimida na paladiju u ledenoj octenoj kiselini dobivaju se ftalimidini. Dodatak malih količina jakih kiselina hidrirajućoj smjesi ubrzava hidriranje ftalimida, ali ne i njegovih N-supstituiranih derivata.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

I

ISTRAŽIVAČKI ODJEL

»PLIVA«, TVORNICA FARMACEUTSKIH I
KEMIJSKIH PROIZVODA

41000 ZAGREB

Primljeno 21. srpnja 1972.