

Über alkylierte Amide bicyclischer Dicarbonsäuren, 4. Mitt.¹: Diensynthesen mit Fumarsäurediamiden

Von

H. Koch und **J. Kotlan**

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien und dem
Forschungslaboratorium der Chemischen Fabrik F. J. Kwizda, Wien

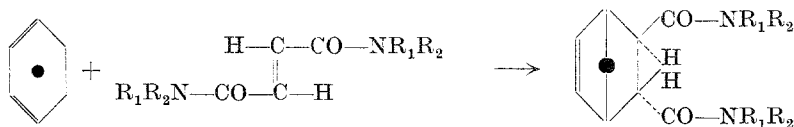
(Eingegangen am 20. September 1965)

Es wurde gefunden, daß stickstoffhaltige funktionelle Derivate der Fumarsäure unter bestimmten Bedingungen als dienophile Komponenten in Diels—Alder-Reaktionen fungieren können. Ein entscheidender Einfluß des Lösungsmittels auf den Reaktionsablauf wurde festgestellt. Die Addukte von Cyclopentadien und Cyclohexadien mit Fumaramid und verschiedenen N-substituierten Fumarsäurediamiden werden beschrieben. Einige Addukte wurden zu den gesättigten Verbindungen hydriert.

It has been found that nitrogen-containing functional derivatives of fumaric acid can act under certain conditions as dienophiles in Diels-Alder reactions. A decisive influence of the solvent has been established. The adducts of cyclopentadiene and cyclohexadiene with fumaric acid amide and several N-substituted fumaric acid diamides are described. Some of the adducts have been hydrogenated to the saturated compounds.

In den vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe¹ war über die Darstellung von N-substituierten Diamiden der 1,4-Endomethylen- und 1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-*trans*-dicarbonsäure durch Umsetzung von Estern und Chloriden dieser Säuren mit verschiedenen primären und sekundären Aminen berichtet worden. Es wurde nun gefunden, daß man zu den gleichen Verbindungen auch direkt durch Diensynthese von Fumaramid bzw. entsprechend substituierten Fumarsäurediamiden mit Cyclopentadien (und Cyclohexadien) im Sinne der nachstehenden Gleichung gelangen kann:

¹ 1.—3. Mitt.: H. Koch, H. Mohar und J. Kotlan, Mh. Chem. **94**, 178, 406 (1963); **96**, 1646 (1965).



Von ausschlaggebender Bedeutung für den Reaktionsablauf erwies sich hierbei die Art der verwendeten Lösungsmittel, und zwar besteht ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Reaktivität der dienophilen Komponenten und der Polarität des Lösungsmittels².

Während beispielsweise die N,N,N',N'-tetraalkylierten Fumarsäurediamide auch in unpolaren oder schwach polaren Lösungsmitteln (wie z. B. Benzol, Cyclohexan, Petroläther, Äther) und zumeist in exothermer Reaktion Cyclopentadien addieren, ist dies bei den N,N'-disubstituierten und beim nicht substituierten Fumaramid nur in Lösungsmitteln mit hoher Polarität (z. B. in Alkoholen, Aceton, Dimethylformamid) und unter energischeren Bedingungen der Fall. Dieses Verhalten steht in enger Beziehung zu dem der freien Fumarsäure² und ihrer Ester³ bei Diensynthesen. Die Reaktivität von Cyclohexadien gegenüber den gleichen Dienophilen ist, verglichen mit Cyclopentadien, zwar deutlich vermindert, doch für die präparative Darstellung der Addukte noch völlig ausreichend.

Außer den bereits früher¹ beschriebenen substituierten Diamiden der bicyclischen Dicarbonsäuren wurden auf diese Weise noch eine Anzahl weiterer Verbindungen dargestellt, welche bisher nicht bekannt waren (siehe exp. Teil, Tab. 2 und 3). Von den als Ausgangsprodukten verwendeten mono- und disubstituierten Fumarsäurediamiden sind nur jene angeführt (Tab. 1), die bisher nicht in der Literatur aufscheinen, desgleichen wurden nur jene Addukte hydriert, welche nicht schon früher¹ dargestellt worden waren (Tab. 4 und 5).

Die bicyclischen Amide besitzen zum Teil beachtliche physiologische Wirkungen. Eine der Verbindungen, das 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-*trans*-dicarbonsäure-bis-diäthylamid, hat inzwischen als zentrales Analepticum in die Therapie Eingang gefunden⁴.

Experimenteller Teil

Ausgangsprodukte

Cyclopentadien wurde durch Depolymerisation von handelsüblichem Dicyclopentadien (Gehalt an Methylcyclopentadienen und acyclischen Dienen maximal 3,5% bzw. 2,5%) und Rektifikation über eine 40 cm hohe Kolonne unmittelbar vor seiner Verwendung hergestellt. Cyclohexadien wurde nach

² Vgl. die 3. Mitt. dieser Reihe¹.

³ H. Koch, *Mh. Chem.* **93**, 1343 (1962).

⁴ A. Bauer und H. Krammer, *Wiener klin. Wschr.*, im Druck.

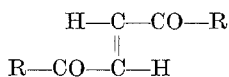
der Methode von *Hine*⁵ bereitet. Die Fumarsäurediamide wurden in der üblichen Weise aus Fumarsäuredimethylester bzw. Fumarylchlorid und den entsprechenden Aminen gewonnen (Tab. 1) oder nach anderen, in der Literatur angegebenen Verfahren dargestellt.

Für folgende in dieser Arbeit verwendeten Fumarsäurederivate wurden Darstellungsverfahren bereits früher beschrieben:

Fumarsäuredimethylester⁶, Fumarsäuredichlorid⁷, Fumarsäurediamid⁸, Fumarsäurebismethylamid⁹, -bisäthylamid⁹, -bisisopropylamid^{9, 10}, -bisallylamid⁹, -bis-n-butylamid¹¹, -bis-t-butylamid^{9, 10}, -bis-anilid¹², -bis-benzylamid^{13, 14}, -bis-dimethylamid^{9, 15}, -bis-diäthylamid^{9, 15, 16}, -bis-diallylamid⁹.

Tabelle 1

Fumarsäurediamide:



R	Summenformel	Schmp., °C	N _{Ber.}	N _{Gef.}
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	285	14,13	13,94
NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₂	340	12,38	12,42
NH—C ₆ H ₄ —CH ₃ (p)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	356	9,52	9,46
NH—C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	342	8,59	8,56
N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O ₂	ölig *	9,92	9,90
N(CH $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$) ₂	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O ₂	139	9,92	9,97
NC ₅ H ₁₀	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	104	11,19	11,27
NC ₄ H ₈ O	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄	195	11,02	10,98
* n_D^{20} 1,4950, d_4^{20} 0,963				

⁵ *J. Hine, J. A. Brown, L. H. Zalkow, W. E. Gardner und M. Hine, J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 597 (1955).

⁶ *A. Skrabal und E. Raith, Mh. Chem.* **42**, 246 (1921).

⁷ *S. M. Spatz, U. S. Pat.* 2 653 168 (1953).

⁸ *D. T. Mowry und J. M. Butler, Org. Synth.* **30**, 46 (1950).

⁹ *F. A. Marchetti und M. L. Stein, Gazz. chim. ital.* **84**, 816 (1954).

¹⁰ *F. R. Benson und J. J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 4128 (1949).

¹¹ *N. B. Mehta, A. P. Phillips, F. Fu Lwi und R. E. Brooks, J. Org. Chem.* **25**, 1012 (1960).

¹² *H. W. Grimmel, A. Guenther und J. F. Morgan, J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 539 (1946).

¹³ *S. Kushner, R. I. Cassel, J. Morton und J. H. Williams, J. Org. Chem.* **16**, 1283 (1951).

¹⁴ *O. C. Dermer und J. King, J. Org. Chem.* **8**, 168 (1943).

¹⁵ *M. L. Stein und G. Giacomello, Ricerca Sci.* **22**, 1007 (1952).

¹⁶ *H. B. Kostenbauder und T. Higuchi, J. Amer. Pharm. Assoc.* **45**, 810 (1956).

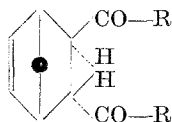
Für das Fumarsäure-bis-benzylamid fanden wir, abweichend von den Angaben anderer Autoren^{13, 14} den Schmp. 314°.

Ausführung der Diensynthesen

Die Fumarsäureamide wurden jeweils mit der 2—4fach molaren Menge Dienkohlenwasserstoff und der 5—10fachen Gewichtsmenge Lösungsmittel

Tabelle 2

Diamide der 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-*trans*-dicarbonsäure:



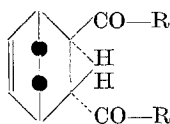
R	Summenformel	Schmp., °C	N _{Ber.}	N _{Gef.}
NH ₂	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂	257	15,55	15,65
NHCH ₃	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	201	13,45	13,38
NHC ₂ H ₅	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	199	11,86	11,77
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	200	10,60	10,51
NHCH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	247	10,60	10,41
NHCH ₂ CH=CH ₂	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	173	10,77	10,93
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	191	9,58	9,59
NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	311	9,58	9,70
NHC(CH ₃) ₃	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	245	9,58	9,49
NHC ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	240	8,43	8,38
NHCH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	190	7,77	7,57
NH—C ₆ H ₄ —CH ₃ (p)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	300	7,77	7,67
NH—C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	212	7,14	7,03
N(CH ₃) ₂	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	68	11,86	11,73
N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	85	9,58	9,48
N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₂	38	8,04	7,91
N(CH ₂ \ CH ₃ / CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₂	113	8,04	8,14
N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	ölig *	8,23	7,99
NC ₄ H ₈ O	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	172	8,75	8,67
NC ₅ H ₁₀	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	160	8,86	8,92

* n_D^{20} 1,5272, d_D^{20} 1,041

zusammengebracht. Sofern nicht spontane Erwärmung auftrat, wurde unter Rückfluß gekocht, wozu bei den Cyclopentadien-Addukten in der Regel 1—5 Stdn., bei den Cyclohexadien-Addukten bis zu 30 Stdn. erhitzt und dann meist mehrere Stunden bis zum Erkalten, bzw. bis zum Abklingen der Reaktion, stehen gelassen wurde.

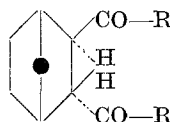
Als Lösungsmittel bewährte sich bei Fumaramid und den N,N-disubstituierten Fumarsäurediamiden vor allem Dimethylformamid (DMF), doch wurden auch verschiedene Alkohole, Ketone und höhersiedende Äther mit

Tabelle 3

Diamide der 1,4-Endoäthylen- Δ^5 -cyclohexen-2,3-*trans*-dicarbonsäure:

R	Summenformel	Schmp., °C	NBer.	NGef.
NHCH ₃	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	239	12,60	12,56
NHC ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	236	11,20	11,22
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	221	10,06	10,05
NHCH(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	284	10,06	10,00
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	209	9,14	9,13
NHC(CH ₃) ₃	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	272	9,14	9,12
N(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	106	11,20	11,22
N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	120	9,14	9,30
N(CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix})^2$	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₂	115	7,73	7,64

Tabelle 4

Diamide der 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2,3-*trans*-dicarbonsäure:

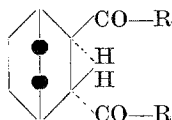
R	Summenformel	Schmp., °C	NBer.	NGef.
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	207	10,52	10,58
NHCH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	266	10,52	10,59
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	191	9,52	9,72
NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	248	9,52	9,66
NHC(CH ₃) ₃	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	252	9,52	9,57
NHC ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	267	8,38	8,47
NH—C ₆ H ₄ —CH ₃ (p)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂	263	7,73	7,58
NH—C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	251	7,10	7,02
N(CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix})^2$	C ₂₁ H ₃₈ N ₂ O ₂	122	7,99	8,03

Erfolg angewendet; in Kohlenwasserstoffen und Halogenkohlenwasserstoffen wurden keine brauchbaren Resultate erzielt. Bei den tetraalkylierten Fumar-säurediamiden verliefen die Umsetzungen auch in Benzol, Cyclohexan, Petrol-äther oder Gemischen derselben glatt.

Die Aufarbeitung erfolgte in allen Fällen durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Umkristallisieren der kristallinen oder öligen Rückstände aus geeigneten Lösungsmitteln.

Tabelle 5

Diamide der 1,4-Endoäthylen-cyclohexan-2,3-*trans*-dicarbonsäure:



R	Summenformel	Schmp., °C	N _{Ber.}	N _{Gef.}
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	218	10,00	10,00
NHCH(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	282	10,00	9,89
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₂	208	9,08	9,20
NHC(CH ₃) ₃	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₂	279	9,08	9,04
N(CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$) ₂	C ₂₂ H ₄₀ N ₂ O ₂	129	7,69	7,72

Sämtliche auf diese Weise dargestellten bicyclischen Amide (Tab. 2 und 3) sind farb- und geruchlose und, mit einer Ausnahme, gut kristallisierende Verbindungen.

Katalyt. Hydrierungen

Die Addukte wurden in einem geeigneten Lösungsmittel (Alkohol, Eisessig, DMF) gelöst und unter Zusatz von Pd-Kohle bei Raumtemp. und unter Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Die rohen Hydrierungsprodukte wurden zur Analyse aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert.