

Abstand der Amino- und Carboxylgruppen mit zu großen Unsicherheiten behaftet sind?).

Mit Sicherheit aber zeigt auch diese zweite Bemerkung, daß die Annahme einer starren, gestreckten Form der Amino-säure-Moleküle in Lösung durch die Messung der Dielektrizitätskonstante keine Stütze erhält.

302. K. H. Slotta, R. Behnisch und G. Szyszka: Zur Synthese und Wirkung von Hydantoinen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 3. August 1934.)

Wie der eine von uns früher¹⁾ feststellte, erhält man 5.5-Dialkyl-hydantoinen am besten durch Umsetzung der meist leicht darstellbaren Amino-nitrile, $(R)(R')C(NH_2).CN$, mit Cyanat. Leider kann man aber Amino-nitrile aus gemischt aliphatisch-aromatischen Ketonen mit wäßrigen Lösungen von Ammoniumsulfat und Ammoniumcyanid nicht erhalten. Z. B. gelingt die Gewinnung von α -Phenyl- α -aminobuttersäurenitril überhaupt nur, wenn man Äthyl-phenyl-keton mit Ammoniumcyanid bzw. wasser-freier Blausäure und trockenem Ammoniak umsetzt²⁾, was natürlich äußerst unbequem ist.

Bei dieser Sachlage war die Entdeckung von H. Bergs von außerordentlichem Interesse, daß solche aliphatisch-aromatischen Ketone mit wäßrig-alkoholischer Natriumcyanid- und Ammoniumcarbonat-Lösung unter 2–8 Atm. Kohlensäure-Druck bei 60–80° fast quantitativ in Hydantoinen übergehen³⁾. Durch dieses Verfahren sind alle früheren Wege⁴⁾ zur Gewinnung des Nirvanols, des einzig technisch hergestellten Hydantoin-Derivats, überholt. Nirvanol, das 5-Äthyl-5-phenyl-hydantoin, wird zwar nicht mehr als Schlafmittel, aber noch mit sehr gutem Erfolg zur Unterdrückung schwerer Erregungs-Zustände bei Nerven-Krankheiten und zur Behandlung von Veitstanz benutzt. Bei Einnahme größerer Dosen treten Fieber und Exanthem als die typischen Symptome der Nirvanol-Krankheit auf, nach deren Abklingen der Veitstanz meist aufhört.

Vor einiger Zeit wurden nun neue Substanzen dieser Reihe empfohlen⁵⁾, bei denen das Verhältnis der noch eben schlafbringenden zur gerade noch

7) Bei Vernachlässigung der gegenseitigen elektrostatischen Anziehung der Endgruppen würde nach noch nicht veröffentlichten Betrachtungen von W. Kuhn zur Orientierungs-Polarisation eine Molekular-Polarisation hinzukommen, welche davon herrührt, daß das Molekül im elektrischen Felde eine Streckung erfährt, und der Beitrag dieses Effektes zur gemessenen Polarisierbarkeit würde dem Betrage nach dem Beitrag der Orientierungs-Polarisation gleichkommen.

1) H. Biltz u. K. H. Slotta, Journ. prakt. Chem. [2] **113**, 249 [1926].

2) W. T. Read, Journ. Amer. chem. Soc. **44**, 1746 [1922]; C. **1923**, I, 82.

3) Dtsch. Reichs-Pat. 566094 [1932]; C. **1933**, I 1018.

4) K. H. Slotta, Grundriß d. modernen Arzneistoff-Synthese (Enke, Stuttgart 1931), S. 38ff. u. Tafel 5.

5) M. Herbst u. T. B. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 2463 [1932]; C. **1932**, II 1628.

vertragenden Dosis erheblich günstiger als beim Nirvanol liegen soll. Hoffte man doch immer noch, bessere Schlafmittel aus der Hydantoin-Reihe synthetisieren zu können⁶⁾; zumal das Nirvanol selbst, auch wenn man es methyliert⁶⁾ oder in die optisch aktiven Formen spaltet⁷⁾, als solches nicht gelten kann. Aus einer Reihe von neu dargestellten 5,5-disubstituierten Hydantoinen war nun in der amerikanischen Arbeit⁵⁾ als Substanz mit dem besten hypnotischen Effekt 5-Methyl-5-[β -phenyl-äthyl]-hydantoin ermittelt worden. Weil uns diese Befunde interessierten, haben wir sie nachgeprüft und dazu zunächst das genannte und einige weitere Hydantoin-Derivate nach dem Bergsschen Verfahren³⁾ dargestellt.

Da diese wichtige Synthese in der wissenschaftlichen Literatur noch immer keine Erwähnung und Beachtung gefunden hat, wollten wir dieses Verfahren außerdem auf die Grenzen seiner Anwendbarkeit untersuchen, um zugleich einen tieferen Einblick in ihren Mechanismus zu erhalten. Dabei mußten wir feststellen, daß uns die Umwandlung einiger acyclischer ungesättigter Oxo-Verbindungen, wie z. B. Crotonaldehyd, $\text{CH}_3\text{CH}:\text{CH}.\text{CHO}$, und Mesityloxyd, $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH}.\text{CO}.\text{CH}_3$, und einiger Oxo-Verbindungen, die noch durch basische Gruppen substituiert sind, wie Dimethylamino-aceton, $(\text{CH}_3)_2\text{N}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{CH}_3$, und α, α' -Tetramethyldiamino-aceton, $(\text{CH}_3)_2\text{N}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{CH}_2.\text{N}(\text{CH}_3)_2$, in Hydantoine nicht gelang. Aber aus allen anderen Oxo-Verbindungen konnten wir in sehr guten Ausbeuten auf diesem Wege die entsprechenden Hydantoine darstellen (Vers. V—VIII), aus Ketonen allerdings nur dann, wenn sie neben der Keto- mindestens eine Methyl- oder Methylen-Gruppe enthielten (I). Nun sind ja Ketone mit zwei aromatischen Resten am Keton-Kohlenstoff bekanntlich viel reaktions-träger als andere; sie geben ja beispielsweise auch keine Bisulfit-Verbindungen mehr. Vielleicht ist aber auch für die Bildung des Amino-nitrils eine, wenn auch erzwungene, Enolisierung der Keto-Gruppe im Sinne der Formel (II) erforderlich. Jedenfalls ist es uns auch bei 32 Atm. Kohlensäure-Überdruck und 24-stdg. Einwirkungsdauer nicht gelungen, aus Benzophenon oder 4-Dimethylamino-benzophenon eine Spur der betreffenden Hydantoine auf diesem Wege zu gewinnen (Vers. I); bei der letzteren Substanz kommt allerdings vielleicht auch noch der hindernde Einfluß der Kern-Aminogruppe hinzu. Tritt dagegen zwischen Kern und Keto-Gruppe eine Methylen-Gruppe, die die Enolisierung ermöglicht, wie z. B. im Benzyl-phenyl-keton, $\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{C}_6\text{H}_5$, dann gelingt die Umsetzung zum Hydantoin glatt. Ebenso läßt sich Cyclohexanon bereits auf dem Wasserbade zum Hydantoin umsetzen³⁾.

Daß wirklich als erste Stufe der Hydantoin-Synthese auch bei diesem Verfahren die Bildung des entsprechenden Amino-nitrils anzunehmen ist, geht daraus hervor, daß sich α -Amino-*iso*-buttersäurenitril unter den Bedingungen der Bergsschen Synthese bei einem geringen Kohlensäure-Überdruck zum 5,5-Dimethyl-hydantoin kondensieren läßt. Zunächst wird sich Wasser in die Nitril-Gruppe einlagern, so daß zwischendurch das Amid (IV) entsteht. Die Amino- und Amid-Gruppe kondensieren sich jetzt mit Kohlensäure unter Wasser-Austritt zu dem entsprechenden

⁶⁾ Schweiz. Pat. 166004 [1934]; C. 1934, I 3885.

⁷⁾ Amer. Pat. 1861458 [1932]; C. 1932, II 1475.

Keto-Gruppe nicht reduziert und Benzal-aceton schon in der Kälte in fast theoretischer Ausbeute in Benzyl-aceton übergeführt (Vers. V, 1b). Auch Dibenzal-aceton konnten wir unter Verwendung des Katalysators Nr. 13 in 80–85 % Ausbeute in Dibenzyl-aceton verwandeln (Vers. VI, 1a). Dann fanden wir, daß sich Benzal- wie Dibenzal-aceton überraschend leicht mit in der Lösung dargestelltem, kolloidem Palladium hydrieren läßt. Da der Wasserstoff-Verbrauch sehr rasch absinkt, sobald die C:C-Doppelbindung abgesättigt ist, kann man eine zu weit gehende Hydrierung, die zur Bildung von sek. Alkohol führt, leicht vermeiden (Vers. V, 1b und VI, 1b).

Wir stellten aus dem so gewonnenen Benzyl-aceton nach dem Bergschen Verfahren³⁾ in 87 % Ausbeute 5-Methyl-5-[β -phenyl-äthyl]-hydantoin her, dessen Eigenschaften sich in jeder Weise mit denjenigen der in der Literatur beschriebenen Substanz deckten (Vers. V, 2). Auf unseren Wunsch hat Hr. Prof. E. Hesse vom Pharmakologischen Institut der Universität Breslau Giftigkeit und schlafmachende Wirkung dieses und einiger von uns weiterhin dargestellten Hydantoine bestimmt (Vers. VI, VII). Er verwandte für seine Versuche weiße Mäuse, da weiße Ratten nicht zur Verfügung standen. Merkwürdigerweise zeigte das 5-Methyl-5-[β -phenyl-äthyl]-hydantoin eine nur ganz geringe hypnotische Wirkung; erst bei Dosen, die schon ganz dicht an der giftigen lagen, trat überhaupt eine Schlafwirkung auf. Diese sich widersprechenden Befunde könnten durch den Wechsel des Versuchs-Tieres bedingt sein. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß bei der Prüfung des Präparates in Amerika insofern ein Beobachtungs-Fehler unterlaufen ist, als das fragliche Hydantoin viel weniger löslich als Nirvanol ist; dadurch ist vielleicht eine viel größere Verträglichkeit des neuen Hydantoin-Derivates vorgetäuscht worden.

Beschreibung der Versuche.

I. Versuche, Benzophenon und 4-Dimethylamino-benzophenon zu Hydantoinen umzusetzen.

	je 10 g Benzophenon		je 10 g 4-Dimethylamino- benzophenon	
	I.	II.	III.	IV.
ccm Alkohol	15	20	25	30
ccm Wasser	12	12	30	15
g Kaliumcyanid	4	4	3.5	3.5
g Ammoniumcarbonat	7	7	7	7
Atm. CO ₂ -Überdruck	9	32	9	32
Temperatur	75 ⁰	77 ⁰	75 ⁰	77 ⁰
Zeitdauer, Stdn.	26	24	26	24
Schmp. d. zurückerhaltenen Ausgangsmaterials	48 ⁰	48 ⁰	90 ⁰	90 ⁰

II. Darstellung von 5.5-Dimethyl-hydantoin aus α -Amino-iso-buttersäure-nitril.

Eine Lösung von 5 g α -Amino-iso-buttersäurenitril¹⁾ in 10 ccm Wasser wurde im Autoklaven unter 15 Atm. Kohlensäure-Druck 20 Stdn. auf 75–80° gehalten. Der Druck sank bald auf 11 Atm. Es hatten sich derbe, große, durchsichtige Krystalle abgeschieden, die nach Waschen mit

Wasser und Trocknen bei 175° schmolzen und mit reinem 5.5-Dimethylhydantoin keine Schmelzpunkts-Depression gaben. Ausbeute 2.5 g (= 33 % d. Th.). Bei Zusatz von etwas mehr als der molaren Menge Ammoniumcarbonat konnte die Ausbeute auf 3.5 g (= 46 % d. Th.) unter sonst gleichen Reaktions-Bedingungen gebracht werden.

III. Versuch zur Darstellung von 5.5-Diäthyl-barbitursäure aus Diäthyl-cyan-acetamid und aus Diäthyl-malonamid.

a) 1 g reines Diäthyl-cyan-acetamid vom Schmp. 121°¹¹⁾ wurde in 3 ccm Alkohol und 5 ccm Wasser im Autoklaven bei 14 Atm. Kohlensäure-Überdruck 14 Stdn. auf 75° erhitzt. Die weiße Krystallmasse wurde aus Wasser umgelöst und durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt von 121° als unverändertes Diäthyl-cyan-acetamid identifiziert. — b) Unter denselben Bedingungen wurden 1.5 g reines, fein gepulvertes Diäthyl-malonamid vom Schmp. 220°¹²⁾ in 3 ccm absol. Alkohol und 5 ccm Wasser umzusetzen versucht. Die weiße Krystallmasse, aus Wasser umgelöst, erwies sich auch hier als nicht umgesetzter Ausgangsstoff, Diäthyl-malonamid vom Schmp. 220°.

IV. Darstellung von 5.5-Dimethyl-hydantoin aus salzsaurem α -Amino-*iso*-buttersäure-amid.

3 g salzsaures α -Amino-*iso*-buttersäure-amid³⁾ wurden in 10 ccm Wasser gelöst, mit 5 ccm absol. Alkohol versetzt und nach Hinzufügung der zur Neutralisation berechneten Menge wasserfreiem Natriumcarbonat, 1.2 g, bei einem Kohlensäure-Überdruck von 14 Atm. und einer Temperatur von 80° 12 Stdn. im Autoklaven behandelt. Aus der braunen Krystallmasse konnte 0.5 g 5.5-Dimethyl-hydantoin vom Schmp. 175° isoliert werden. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus α -Amino-*iso*-buttersäure-nitril gewonnenen 5.5-Dimethyl-hydantoin gab keine Depression.

V. Darstellung von 5-[β -Phenyl-äthyl]-5-methyl-hydantoin.

1) Benzyl-aceton.

a) Durchelektrolytische Reduktion: Eine Lösung von 20 g Benzal-aceton in 200 ccm Eisessig wurde mit 20–25 ccm 2-n. Schwefelsäure versetzt, bis eben Ausscheidung von Benzal-aceton erfolgte; sie wurde im Kathoden-Raum einer kürzlich beschriebenen Elektrolysier-Apparatur¹⁴⁾ bei einem Strome von 60 Volt und 5–6 Amp. elektrolysiert, wobei die als Anoden-Raum dienende Porzellanzone mit 20-proz. Schwefelsäure gefüllt war. Als Kathode diente ein Bleizylinder oder eine 1 cm hohe Quecksilberschicht, als Anode ein Blei- oder Kohlestab. Die starke Wärme-Entwicklung während der Elektrolyse machte intensive Innen- und Außenkühlung notwendig. Nach 5 Stdn. wurde die Hauptmenge des Eisessigs bei Unterdruck abgedampft, der Rückstand mit Soda neutralisiert, und die Lösung ausgeäthert. Dabei fiel die Hauptmenge des Diphenyl-octadions aus und konnte abgesogen werden. Aus den ätherischen Auszügen wurden 10 g (= 50 d. Th.) Benzyl-aceton vom Sdp.₁₅ 115° erhalten.

¹¹⁾ G. Errera, Gaz. chim. Ital. **26**, 206; C. **1896**, I 1161.

¹²⁾ M. Conrad u. A. Zart, A. **340**, 339 [1905].

¹³⁾ Wl. Gulewitsch u. Th. Wasmus, B. **39**, 1189 [1906].

¹⁴⁾ K. H. Slotta u. G. Szyszkla, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 345 [1933].

b) Durch katalytische Reduktion: Eine Lösung von 20 g Benzal-aceton in 100 ccm Alkohol wurde mit 5 g Katalysator Nr. 7 der Membranfilter A.-G., Göttingen, versetzt und 5 Stdn. in einer Hydrier-Apparatur¹⁵⁾ bei 15–20° unter 4 Atm. Wasserstoff-Druck geschüttelt. Ausbeute 17 g (= 80 % d. Th.) reines Benzyl-aceton. Der Katalysator war nach Auswaschen mit Alkohol und Trocknen zu anderen Reduktionen wieder verwendbar.

Zu einer Lösung von 43 g Benzal-aceton in 150 ccm absol. Alkohol wurden 25 ccm einer an Palladium 1-proz. Lösung von Palladiumchlorür in verd. Salzsäure und 50 ccm einer frisch bereiteten Lösung von 2 g reiner Gelatine in 100 ccm Wasser gefügt. Das Gemisch wurde bei 4 Atm. Wasserstoff-Druck etwa 5 Stdn. in der erwähnten Apparatur¹⁵⁾ geschüttelt, dann wurde kein Wasserstoff mehr verbraucht. Nachdem es etwa eine Woche gestanden hatte, war das Palladium ausgeflockt. Es wurde abfiltriert und das Benzyl-aceton vom Alkohol und Wasser durch eine Destillation bei Unterdruck getrennt. Ausbeute 36 g (= 83 % d. Th.).

2) 5-[[β -Phenyl-äthyl]-5-methyl-hydantoin.

Ein Gemisch von 17 g (ber. 15.7 g) Ammoniumcarbonat und 10 g (ber. 9.0 g) Kaliumcyanid wurde mit 40 ccm Wasser, 40 ccm absol. Alkohol und 20 g dest. Benzyl-aceton verrührt und im Autoklaven bei einem Kohlensäure-Überdruck von 9 Atm. 7 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach Abkühlen und Anreiben krystallisierte aus der Lösung, die zunächst deutlich aus 2 Schichten bestand, das 5-[[β -Phenyl-äthyl]-5-methyl-hydantoin aus. Schwach hellbraune Krystallmasse, Ausbeute 25.7 g (= 87 % d. Th.) vom Schmp. 180°. Nach Umlösen aus 30-proz. Alkohol war das Hydantoin analysenrein.

$C_{12}H_{14}O_2N_2$. Ber. C 66.05, H 6.42, N 12.84. Gef. C 66.12, H 6.70, N 12.89.

VI. Darstellung von 5.5-Di-[[β -phenyl-äthyl]-hydantoin.

1) α, α' -Dibenzyl-aceton: Dibenzal-aceton¹⁶⁾ wurde einmal in Alkohol unter Verwendung von Katalysator Nr. 13 der Membranfilter A.-G. zu Dibenzyl-aceton vom Sdp.₁₅ 225° in 80-proz. Ausbeute hydriert. Einfacher gelingt es folgendermaßen: 25 g reines, ganz fein zerriebenes Dibenzal-aceton wurde in 200 ccm Alkohol aufgenommen und mit 25 ccm der Palladiumchlorür-Lösung und 50 ccm 2-proz. Gelatine-Lösung innerhalb 6 Stdn. hydriert. Aufarbeitung wie bei V, 1. Ausbeute 20 g (= 79 % d. Th.) α, α' -Dibenzyl-aceton vom Sdp.₁₅ 225°.

2) 5.5-Di-[[β -phenyl-äthyl]-hydantoin: 12 g des frisch destillierten α, α' -Dibenzyl-acetons wurden genau wie unter V, 2 in 20 ccm absol. Alkohol und 15 ccm Wasser mit 4 g (ber. 3.3 g) Kaliumcyanid und 5 g (ber. 4.0 g) Ammoniumcarbonat umgesetzt. Der fast weiße Krystallbrei wurde abgesogen, getrocknet und aus einem Gemisch von 60 ccm Alkohol und 50 ccm Wasser umgelöst. Ausbeute 14 g (= 77 % d. Th.) vom Schmp. 171° nach Sintern.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 74.00, H 6.54, N 9.09. Gef. C 74.10, H 6.37, N 9.14.

¹⁵⁾ A. Skita, B. 45, 3594 [1912].

¹⁶⁾ Organic Syntheses, New York, J. Wiley & Sons, 12, 22 [1932].

VII. Darstellung von 5-Benzyl-5-phenyl-hydantoin.

2 g Benzyl-phenyl-ke-ton vom Schmp. 60° wurden in 15 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 3 ccm Wasser versetzt und mit 1 g Kaliumcyanid und 1.5 g Ammoniumcarbonat bei 90° und 20 Atm. Kohlensäure-Druck 11 Stdn. im Autoklaven behandelt. Die weiße Krystallmasse wurde abgesogen, auf einem Tonteller getrocknet und einmal aus 50-proz. Alkohol umgelöst. Lange Nadeln vom Schmp. 210°, Ausbeute 2.5 g = 92.1 % d. Th.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 10.52. Gef. N 10.48.

VIII. Umsetzung einiger weiterer Oxo-Verbindungen zu Hydantoinen.

Umgesetzte Oxo-Verbindung	g Subst.	ccm Alkohol absol.	ccm Wasser	g KCN	g (NH ₄) ₂ CO ₃	Atm. CO ₂	Temp.	Stdn.	g Ausbeute
1) Methyl- benzyl-ke-ton	3	8	4	2	3	10	82°	8	3.8 g = 83.2 %
2) Dibenzylke-ton	5	10	8	2	3	10	80°	8	5.3 g = 79.5 %
3) Acetophenon	5	8	6	4	5.5	11	83°	9	7.4 g = 93.4 %
4) 3.4.5-Tri- methoxy- benzaldehyd ¹⁷⁾	2	8	4	1	1.5	11	83°	9	2.4 g = 88.4 % d. Th.

1) 5-Methyl-5-benzyl-hydantoin: Schmp. 226° nach Trocknen im Trockenschrank. Kurze, kräftige Prismen, aus 200 ccm Wasser und 10 ccm Alkohol umgelöst.

$C_{11}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 13.72. Gef. N 13.80.

2) 5.5-Dibenzyl-hydantoin: Die feste Krystallmasse wurde in Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt; rechteckige, durchsichtige Prismen, die bei 305° unt. Zers. schmolzen.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 10.00. Gef. N 9.96.

3) 5-Methyl-5-phenyl-hydantoin: Aus 30-proz. Alkohol umgelöst, flache, kurze Rechtecke; Schmp. 197°.

$C_{10}H_{10}O_2N_2$. Ber. N 14.73. Gef. N 14.55.

4) 5-[3'.4'.5'-Trimethoxy-phenyl]-hydantoin: Dieses Hydantoin läßt sich nur aus sehr viel Alkohol oder Wasser umlösen. Aus Alkohol feine Nadelchen vom Schmp. 310°.

$C_{18}H_{14}O_6N_2$. Ber. N 10.52. Gef. N 10.62.

Wir danken der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der Justus-Liebig-Gesellschaft herzlich für die unseren Arbeiten gewährte Hilfe.

¹⁷⁾ K. H. Slotta u. G. Szyska, B. **67**, 1106 [1934]; C. **1934**, II 781.