

KARL LEMPERT, JUDITH BREUER und MAGDA LEMPERT-SRÉTER

Hydantoin, Thiohydantoin, Glykocyclamidine, III

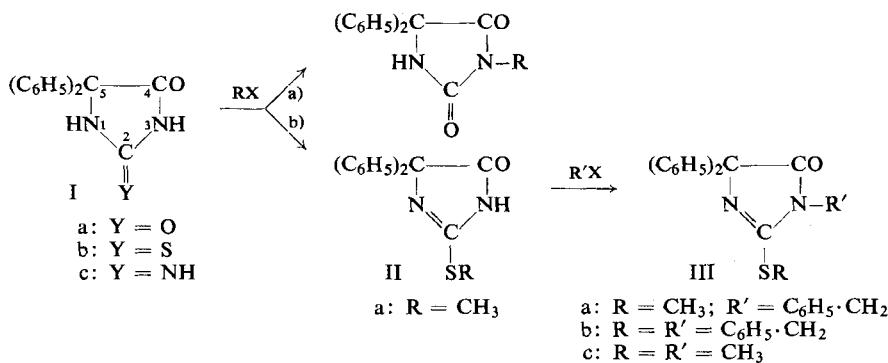
Über die Orientierung bei der Monobenzylierung des 5,5-Diphenyl-glykocyanidins

Aus dem Institut für Experimentelle Medizinische Forschung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Abteilung für Pathophysiologie, und dem Institut für Organische Chemie der Eötvös-Loránd-Universität, Budapest

(Eingegangen am 11. Oktober 1958)

5,5-Diphenyl-glykocynamidin wird bei der Benzylie rung in 3-Stellung substituiert. 3-Substituierte Glykocynamidine können durch Ammonolyse von 1-Alkyl-2-alkylmercapto- Δ^2 -imidazolinonen-(5) in Gegenwart von Ammoniumsalzen dargestellt werden.

Bekanntlich reagiert das 5,5-Diphenyl-hydantoin (Ia) mit Alkylierungsmitteln am N-3^{1a,2)}, während das 5,5-Diphenyl-2-thio-hydantoin (Ib) zuerst am S-Atom und erst durch ein zweites Mol. des Alkylierungsmittels am N-3 alkyliert wird^{1b,2,3)}.



Über die Orientierungsregeln bei der Monoalkylierung von Glykocynamidinen ist noch sehr wenig bekannt. Es liegen darüber nur vier Angaben vor, nämlich, daß Kreatinin⁴⁾ (1-Methyl-glykocymidin) und Glykocynamidin⁵⁾ am N-3, 5-Benzal⁶⁾ und 5-Furfurylidien-glykocymidin⁷⁾ am acyclischen Stickstoffatom monomethyliert werden.

¹⁾ a) E. WARE, Chem. Reviews **46**, 427 [1950]; b) ebenda **46**, 436 [1950]; c) ebenda **46**, 437 [1950].

²⁾ H. C. CARRINGTON und W. S. WARING, J. chem. Soc. [London] 1950, 354.

3) CH. HOFFMANN, Bull. Soc. chim. France [5] 17, 45 [1950].

⁴⁾ K. ZEILE und H. MEYER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **252**, 106 [1938].

5) T. B. JOHNSON und B. H. NICOLET, J. Amer. chem. Soc. 37, 2416 [1915].

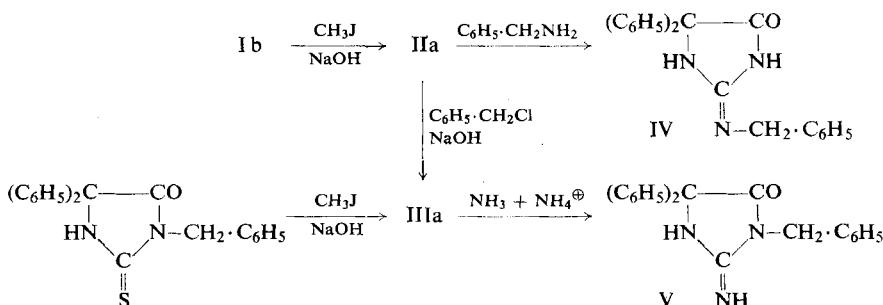
⁶⁾ B. H. NICOLET und E. D. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. 50, 1155 [1928].

⁷⁾ B. H. NICOLET and E. D. CAMPBELL, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 1, 1
⁷⁾ Wm. R. CORNTHWAITE, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1616 [1937].

In der vorliegenden Arbeit werden die Benzylierung des 5,5-Diphenyl-glykocynamidins (Ic) und die Strukturaufklärung des erhaltenen Monobenzyllderivates beschrieben.

Ic läßt sich ziemlich schwer benzylieren. Durch Kochen seiner Suspension in einem Gemisch von n-Propanol und Dimethylformamid mit einem 10-proz. Überschuß von Benzylchlorid bis zur völligen Auflösung verwandelt es sich etwa zur Hälfte in ein bei 167–168° schmelzendes Monobenzylderivat, während der Rest als Hydrochlorid der Ausgangsverbindung der weiteren Einwirkung des Benzylchlorids entzogen wird. Die Umwandlung in das Monobenzylderivat kann bis auf etwa 70% d. Th. gesteigert werden, wenn man das Reaktionsgemisch nach Zugabe von wasserfreiem Kaliumcarbonat o. ä. „nachbenzyliert“. Die Variation der Versuchsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Zusatz von Säurebindungsmittern oder Lewis-Säuren) führte zu keiner Steigerung der Ausbeute.

Zur Strukturbestimmung des Monobenzyllderivates wurden gemäß untenstehendem Schema das 2-Benzylimino-4,4-diphenyl-imidazolidinon-(5) (IV), sowie das isomere 3-Benzyllderivat (V) auf eindeutigem Wege synthetisiert.



IV läßt sich aus dem 2-Methylmercapto-4,4-diphenyl- Δ^2 -imidazolinon-(5) (IIa)²⁾ durch Einwirkung von Benzylamin glatt und in guter Ausbeute darstellen. Es schmilzt bei 240°, ist also nicht identisch mit dem durch Benzylierung gewonnenen Monobenzyllderivat.

Dieselbe Verbindung haben P. CHABRIER und Mitarbb.³⁾ direkt aus Ib und Benzylamin in alkohol. Lösung in Gegenwart von Jod als Desulfurierungsmittel dargestellt, aber es fehlen in ihrer Arbeit sowohl die Analysendaten als auch die Angabe näherer Versuchsbedingungen; zudem ist der von ihnen angegebene Schmp. (160°) unrichtig. Bei der Wiederholung ihres Versuches erhielten wir ein aus mehreren Komponenten bestehendes Reaktionsprodukt, aus dem wenig IV mit dem von uns gefundenen Schmp. von 240° sowie auch wenig Ia isoliert werden konnten. Durch Variation der Versuchsbedingungen, in erster Linie durch Ersetzen des Alkohols durch Pyridin⁹⁾, gelang es uns, die Ausbeute an IV bis auf 30% d. Th. zu steigern; nach einer weiteren Steigerung der Ausbeute haben wir nicht getrachtet. In keinem Versuche konnten wir aber ein Produkt vom Schmp. 160° isolieren.

Bedeutend schwieriger gestaltete sich die als ganz analog erscheinende Darstellung des 3-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocynamidins (V) aus 1-Benzyl-2-methylmercapto-4,4-diphenyl- Δ^2 -imidazolinon-(5) (IIIa), das beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak

²⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **237**, 1531 [1953].

³⁾ Vgl. z. B. E. DYER und T.B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **54**, 777 [1932].

je nach den Reaktionsbedingungen entweder überhaupt nicht reagiert oder aber eine tiefgehende Zersetzung zu bisher nicht identifizierten Produkten erleidet. Bei der Durchsicht der Literatur stellte es sich heraus, daß die glatte Darstellung von Glykocynamiden nur mit in Stellung 3 unsubstituierten 2-Alkyl-2-thio-hydantoinen (II) mittels Ammoniaks bzw. Aminen beschrieben worden ist^{2,5,10)}. CAIN und NAEGELE haben die Reaktion von IIIc mit sekundären Aminen erfolglos versucht¹⁰⁾ und bemerkt, daß es in diesem Falle auch unter viel energischeren Reaktionsbedingungen, als es die Reaktion von IIa erfordert, noch zu keiner Reaktion kommt.

Nun ist aber bekannt, daß sowohl II als auch III bei der Einwirkung von wäßrig-alkoholischer Salzsäure unter Mercaptanabspaltung mit großer Leichtigkeit in die entsprechenden Hydantoine übergehen^{1c)}.

Offenbar handelt es sich bei der Abspaltung der Gruppe-SR in diesen Fällen um eine Säurekatalyse. Daher erschien uns der Versuch ihres Austausches gegen die Aminogruppe als aussichtsvoll, wenn man sich ebenfalls einer Säurekatalyse, aber in diesem Falle statt einer im Aquosystem mittels Hydroxoniumionen einer im Ammoniosystem mittels Ammoniumionen bediente. In der Tat konnten wir IIIa in V überführen, indem wir es in Gegenwart eines geeigneten Ammoniumsalzes, z.B. des Jodids mit alkoholischem Ammoniak erhitzten; das Acetat, das sich in anderen Fällen¹¹⁾ ebenfalls als brauchbar zeigte, führte hier zum Acetat von V, aus dem man V mittels Sodiumhydroxyds noch besonders freisetzen mußte.

Aus IIIb¹²⁾ gelangten wir auf gleiche Weise ebenfalls zu V.

Die so gewonnene Monobenzylverbindung V erwies sich auf Grund des Schmelz- und Misch-Schmelzpunktes sowie der Löslichkeitsverhältnisse als völlig identisch mit dem durch Benzylierung aus Ic dargestellten Monobenzylderivat.

Bei der Monobenzylierung des 5,5-Diphenyl-glykocynamidins tritt der neue Substituent also an N-3.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

3-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocynamidin (V) durch Benzylierung: Man erhitzt ein Gemisch von 1.26 g (5 mMol) 5,5-Diphenyl-glykocynamidin, 0.6ccm (5 mMol) Benzylchlorid und 5ccm Propanol 7 Stdn. auf 100°; nach 2 Stdn. gibt man 3ccm Dimethylformamid, sodann nach vollständiger Auflösung 0.4g (2.9 mMol) wasserfreies K₂CO₃ und weitere 0.6ccm (5 mMol) Benzylchlorid hinzu. Danach wird mit Wasserdampf destilliert, die wäßr. Phase im Rückstande vom Öl getrennt, dieses in Alkohol gelöst und mittels alkohol. Ammoniaks alkalisch gemacht. Durch Zugabe von Wasser werden 1.15 g (67%) eines gummiartigen, beim Anreiben aber schnell kristallisierenden Stoffes gewonnen, der, zweimal aus Benzol umkristallisiert, bei 167—168° schmilzt.

C₂₂H₁₉N₃O (341.4) Ber. C 77.45 H 5.58 N 12.31 Gef. C 77.60 H 5.50 N 12.16

¹⁰⁾ C. K. CAIN und S. K. NAEGELE, J. Amer. chem. Soc. 76, 3214 [1954].

¹¹⁾ Eigene unveröffentlichte Versuche.

¹²⁾ Diese Verbindung haben schon vor uns P. CATTELAIN und P. CHABRIER (Bull. Soc. chim. France [5] 14, 639 [1947]) dargestellt, aber fälschlicherweise³⁾ als „1,2-Dibenzylverbindung“ und mit einem unrichtigen Schmp. von 83—84° beschrieben. Der Schmp. liegt in Wahrheit bei 98—100°.

* Alle von uns angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Aus der vom Öl im Rückstande der Wasserdampfdestillation abgegossenen währ. Lösung können durch Alkalisieren 0.3 g (24 %) der Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden.

2-Benzylimino-4,4-diphenyl-imidazolidinon-(5) (IV): a) 4.23 g (15 m Mol) *2-Methylmercapto-4,4-diphenyl-Δ²-imidazolinon-(5)* (IIa) werden in 30 ccm absol. Alkohol mit 3.3 ccm (30 m Mol) Benzylamin 75 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 6 ccm Wasser, worauf sich 2.5 g eines weißen, kristallinischen Niederschlages abscheiden. Aus der Mutterlauge können durch weiteres Verdünnen mit Wasser und Kristallisation des Niederschlages aus Alkohol weitere 0.62 g desselben Produktes gewonnen werden. Weiße Nadeln (aus Alkohol), Schmp. 240–241°.

$C_{22}H_{19}N_3O$ (341.4) Ber. C 77.45 H 5.58 N 12.31 Gef. C 77.06 H 5.62 N 12.25

b) 1.34 g (5 m Mol) *5,5-Diphenyl-2-thio-hydantoin* (Ib) werden mit einem Gemisch von 1.1 ccm (10 m Mol) Benzylamin, 50 ccm Alkohol und 3.81 g (15 m Mol) Jod 11 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Da die Farbe des Jods nicht verschwunden ist, gießt man nach dem Abkühlen in eine Natriumthiosulfatlösung, wobei sich 1.62 g eines bald zu einem krist. Pulver erstarrenden gummiartigen Niederschlages abscheiden, den man in 10 ccm Alkohol löst. Durch Zugabe von 9 ccm Äther fällt man aus dieser Lösung 0.1 g (6 %) IV, Schmp. 237–239°, aus, und durch Kristallisieren des Trockenrückstandes der Mutterlauge aus Benzol + Alkohol gewinnt man außerdem 0.15 g (12 %) *5,5-Diphenyl-hydantoin* (Ia), Schmp. 279–281¹³⁾. Beide Produkte wurden durch Mischschmelzpunktsbestimmung identifiziert.

3-Benzyl-5,5-diphenyl-2-thio-hydantoin: Man löst 1 g (4.4 m Mol) *a,a-Diphenyl-glycin* mit Hilfe der äquivalenten Menge KOH in 3 ccm Wasser und kocht die Lösung mit einer eben solchen von 0.58 g (4.4 m Mol) *Benzylisothiocyanat* in 3 ccm Alkohol 30 Min. auf dem Wasserbad. Danach verdünnt man mit 3 ccm Wasser, säuert mit 2 n HCl an, gießt vom gummiartigen Niederschlag ab und verreibt diesen mit 4 ccm Eisessig, wobei er zu cremefarbenen Kristallen erstarrt. Ausb. 0.67 g (44 % d. Th.), Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig 153–155°.

$C_{22}H_{18}N_2OS$ (358.5) Ber. C 73.75 H 5.03 N 7.82 Gef. C 73.5 H 5.23 N 7.72

1-Benzyl-2-methylmercapto-4,4-diphenyl-Δ²-imidazolinon-(5) (IIIa): a) Man versetzt eine Lösung von 0.7 g (1.95 m Mol) *3-Benzyl-5,5-diphenyl-2-thio-hydantoin* (evtl. löst sich ein Teil davon nur während der Reaktion mit Methyljodid) und 0.78 g (1.95 m Mol) NaOH in einem Gemisch von 5 ccm Methanol und 6.5 ccm Wasser und versetzt mit 0.136 ccm (2.2 m Mol) *Methyljodid*. Es bildet sich sofort eine milchartige Trübung, und nach kurzer Zeit scheidet sich ein viskoses Öl ab, welches im Eisschrank über Nacht kristallin erstarrt. Ausb. 0.6 g (83 % d. Th.); weiße Kristalle, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach b) gewonnenen Produkt 122–123°.

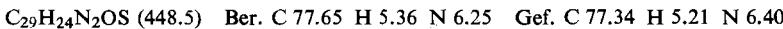
b) 3.65 g (13 m Mol) IIa, 0.9 g (16 m Mol) KOH und 0.22 g (1.3 m Mol) KJ werden in einem Gemisch von 18 ccm Alkohol und 5 ccm Wasser gelöst und mit 1.63 ccm (14.3 m Mol) *Benzylchlorid* versetzt. Es scheidet sich alsbald ein Öl ab, welches über Nacht im Eisschrank kristallisch erstarrt. Ausb. 3.1 g (69.5 % d. Th.); weiße Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 123–124°.

$C_{23}H_{20}N_2OS$ (372.5) Ber. C 74.16 H 5.38 N 7.54 Gef. C 73.99 H 5.67 N 7.23

1-Benzyl-2-benzylmercapto-4,4-diphenyl-Δ²-imidazolinon-(5) (IIIb): Man löst 4.02 g (15 m Mol) *5,5-Diphenyl-2-thio-hydantoin* (Ib) und 1.2 g (30 m Mol) NaOH in 40 ccm Alkohol + 10 ccm Wasser, versetzt mit 3.8 ccm (33 m Mol) *Benzylchlorid*, läßt 72 Stdn. stehen, gibt dann 4 ccm Wasser hinzu und kocht 1/2 Stunde. Nach dem Abkühlen gießt man die wäßrig-alkohol. Schicht vom abgeschiedenen Öl ab und behandelt dieses zwecks Entfernung der evtl. nicht

¹³⁾ Vgl. H. BILTZ und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **428**, 209 [1922].

umgesetzten Ausgangsverbindung sowie ihres Monobenzyllderivates bei 50° mit einem Gemisch von 28 ccm Alkohol und 6 ccm 10-proz. Natronlauge, verdünnt nach dem Abkühlen mit 20 ccm Wasser und gießt vom Öl ab *). Dieses wird in Benzol gelöst, über CaCl_2 getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, und dann mit einem Gemisch von 3 ccm Benzol und 15 ccm Benzin im Eisschrank stehengelassen. In etwa 2 Wochen erstarrt das Öl plötzlich zu einer Kristallmasse. Ausb. 2.77 g (41 % d. Th.); weiße Kristalle (aus Benzol + Benzin), Schmp. 98 – 100°.

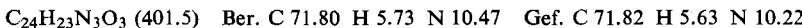


3-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocynamidin (V) durch Ammonolyse: a) 1 g (2.5 mMol) IIIa, 0.2 g (1.4 mMol) NH_4J und 13 ccm absol. alkoholisches *Ammoniak* (NH_3 -Gehalt 0.3 g = 17.5 mMol) werden im Bombenrohr 2 Stdn. auf 110° erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich 0.1 g (10 %) nicht umgesetztes IIIa kristallinisch ab. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt, wobei sich ein über Nacht erstarrendes Öl abscheidet. Ausb. 0.75 g (88 % d. Th.); Schmp. 164 – 166° (aus Benzol). Das Produkt zeigt mit dem durch Benzylierung gewonnenen (s. w. o.) keine Schmp.-Depression.

b) 0.77 g (1.72 mMol) IIIb, 0.95 g (6.5 mMol) NH_4J und 13 ccm obiger alkohol. *Ammoniak*-Lösung werden wie oben erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Wasser verdünnt, worauf sich ein in 2 Tagen erstarrendes Öl abscheidet. Schmp. 163 – 165° (aus Benzol), Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt: 164 – 166°. Ausb. 0.2 g (34 % d. Th.).

c) Man löst das *Acetat von V* (s. w. u.) in Alkohol, alkalisiert mit alkohol. Natronlauge, fällt das Produkt durch Verdünnen mit Wasser und kristallisiert aus Benzol. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt: 164 – 166°.

3-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocynamidin-acetat: 1 g (2.5 mMol) IIIa, 0.39 g (5 mMol) $\text{NH}_4\text{-Acetat}$ und 13 ccm einer alkohol. Ammoniaklösung (NH_3 -Gehalt 0.5 g = 30 mMol) werden im Bombenrohr 5 Stdn. auf 120° erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich 0.1 g (10 %) nicht umgesetztes IIIa kristallinisch ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, in Benzol aufgenommen, das Produkt durch Verdünnen mit Benzin ausgefällt und zweimal aus Benzol kristallisiert. Ausb. 0.4 g, weiße Kristalle, Schmp. 171 – 173°.



Dieselbe Verbindung lässt sich aus IIIa durch Einwirkung von $\text{NH}_4\text{-Acetat}$ allein, aber unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen, sowie analog auch aus IIIb gewinnen.

Für die Ausführung der Mikroanalysen möchten wir Frl. Dipl. Chem. I. BATTI auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

*) Aus der alkalischen Lösung lässt sich das in alkalischem Medium lösliche, durch Säuren aber ausfällbare 2-Benzylmercapto-4,4-diphenyl- Δ^2 -imidazolinon-(5) isolieren; weiße Nadeln (aus Alkohol).

