

MAGDA LEMPERT-SRÉTER, VERA SOLT und KÁROLY LEMPERT

Hydantoine, Thiohydantoine, Glykocynamidine, XII¹⁾

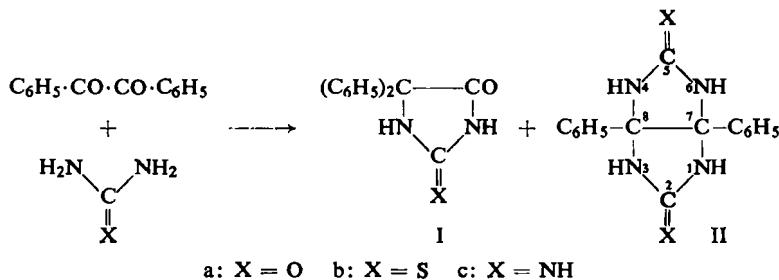
Über die Kondensation von Benzil mit Guanidin und n-Butylguanidin²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Eötvös-Loránd-Universität und dem
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 25. Juni 1962)

Die basenkatalysierte Kondensation von Benzil mit Guanidin oder n-Butylguanidin führt nebeneinander zu 5.5-Diphenyl-glykocynamidin (Ic) und 7.8-Diphenyl-glykoluril-2.5-diimid (IIc) bzw. 3- (IIIc), sowie N²-[n-Butyl]-5.5-diphenyl-glykocynamidin (IVc) und 7.8-Diphenyl-glykoluril-2.5-bis-n-butylimid (Vb). Wie schon bei der früher untersuchten Kondensation mit Benzylguanidin, begünstigt Temperaturerhöhung die Bildung der Glykocynamidine, Temperaturerniedrigung die der Glykoluril-diimide, Erhöhung des pH im Medium die Bildung der N²-substituierten Glykocynamidine (bzw. mit Guanidin die des N-unsubstituierten Glykocynamidins), Erniedrigung des pH die der 3-substituierten Glykocynamidine und Glykoluril-diimide.

Bekanntlich³⁾ entstehen bei der Kondensation von Benzil mit Harnstoff, Thioharnstoff und Guanidin nebeneinander zweierlei Kondensationsprodukte: einerseits Hydantoin- bzw. Glykocynamidin- (I), anderseits Glykolurilderivate (II):



Bei Verwendung monosubstituierter Guanidine als Kondensationspartner lässt sich wegen Auftretens von Isomeriemöglichkeiten von vornherein eine größere Zahl von Reaktionsprodukten erwarten. Bei der Kondensation von [β-Morpholino-äthyl]⁴⁾ bzw. Benzyl-guanidin^{4,5)} mit Benzil ließen sich in der Tat zwei isomere N-monosub-

¹⁾ XI. Mitteil.: K. LEMPERT und Mitarbb., Chem. Ber. **95**, 2885 [1962].

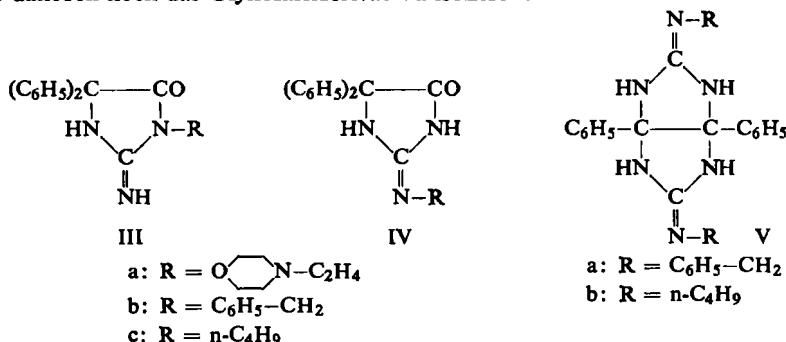
²⁾ Teilweise aus der Diplomarbeit V. SOLT, Budapest 1962.

³⁾ Siehe darüber die Zusammenfassungen von E. WARE, Chem. Reviews **46**, 414 [1950], bzw. K. LEMPERT, ebenda **59**, 685 [1959].

⁴⁾ K. LEMPERT und M. LEMPERT-SRÉTER, Experientia [Basel] **15**, 412 [1959].

⁵⁾ K. LEMPERT und M. LEMPERT-SRÉTER, Chem. Ber. **94**, 796 [1961].

stituierte Glykocynamidine (IIIa und IVa bzw. IIIb und IVb) sowie im letzteren Falle daneben noch das Glykourilderivat Va isolieren:



Eine nähere Untersuchung⁵⁾ des Einflusses der Reaktionsbedingungen auf die Richtung der Kondensation im letzteren Falle führte zum Ergebnis, daß diese hauptsächlich nur von der Alkalität des Reaktionsgemisches und der Reaktionstemperatur, nicht aber vom stöchiometrischen Verhältnis der eingesetzten Reaktionspartner abhängt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, ob ein ähnlicher Einfluß der Reaktionsbedingungen auch bei der Kondensation von Benzil mit einem anderen monosubstituierten Guanidin, dem n-Butylguanidin, sowie dem unsubstituierten Guanidin selbst festzustellen ist.

Während Ic eine gut charakterisierte Verbindung ist⁶⁾, war IIc nur aus Patenten ohne Schmelzpunktsangabe bekannt^{7,8)}. Ebenda wurde auch ein Verfahren zur Trennung beider Produkte auf Grund des Unterschiedes ihrer Basizität vorgeschlagen. Danach soll bei fraktioniertem Fällen der salzauren Lösung des Rohproduktes durch Natronlauge o. ä. bis zu einem pH von 3⁷⁾ bzw. 8⁸⁾ reines Ic, nachher reines IIc gewonnen werden können. Bei der Nacharbeitung dieser Vorschriften haben wir gefunden, daß die Angaben des ADKINSSCHEN Patent⁸⁾ im großen und ganzen stimmen, daß jedoch das so gewonnene IIc (Schmp. um 235°, Zers.) auch nach wiederholter Kristallisation (aus währ. Methanol) nicht analysenrein wird. Eine Reinigung gelang jedoch durch Kristallisation aus verd. Essigsäure, aus welcher IIc als Diacetat kristallisiert. Dieses Verfahren hat sich dann in der Folge auch für die Aufarbeitung des Rohproduktes als geeignet erwiesen, da sich Ic in der verd. Essigsäure überhaupt nicht löst.

Die Produkte (IIIc, IVc und Vb) der Kondensation von Benzil mit n-Butylguanidin waren noch unbekannt. Authentische Präparate wurden in obiger Reihenfolge durch Butylieren von S-Methyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin und Ammoniumsalz-katalysierte Ammonolyse⁹⁾ des erhaltenen 3-n-Butylderivates, durch einfache Aminolyse des S-Methyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin bzw. durch Butylammoniumsalz-katalysierte Aminolyse des S,S'-Dimethyl-7,8-diphenyl-2,5-dithioglykourils⁵⁾ mit n-Butylamin dargestellt.

⁶⁾ CH. HOFFMANN, Bull. Soc. chim. France 1950, 659; C. V. DELIWALA und S. RAJAGOPALAN, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 31, 107 [1950].

⁷⁾ H. V. CARHART und P. C. TEAGUE, Amer. Pat. 2596126 [1952], C. A. 47, 1733 [1953].

⁸⁾ H. ADKINS, J. E. CASTLE und E. E. ROYALS, Amer. Pat. 2633469 [1953], C. A. 48, 2117 [1954].

⁹⁾ Vgl. K. LEMPERT und Mitarbb., Chem. Ber. 92, 235, 1710 [1959].

Tab. 1. Kondensation von Benzil mit Guanidin^{a)}

Vers.-Nr.	Guanidin ^{b)} Mol/Mol Benzil	Kondensations-mittel Art	Mol/Mol Benzil ^{c)}	Reak-tions-bedin-gungen ^{d)}	Isolierte Produkte Mol/Mol Benzil	Ic	IIc-Diacetat	Gesamt-umsatz, % Ben-zil Guani-din
1	2	KOH ^{e)}	3	B	0.8	—	—	80 40
2	1	KOH ^{e)}	2	A	0.7	—	—	70 70
3	1	KOH ^{e)}	2	B	0.48	—	—	48 48
4	1	KOH ^{e)}	1.5	A	0.86	—	—	86 86
5	1	KOH ^{e)}	1.5	B	0.61	0.07	—	67 74
6	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	A	0.14	—	—	14 14
7	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	B	0.18	0.10	—	28 38
8	2	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	B	—	0.68	—	68 68
9	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	3	A	0.14	—	—	14 14
10	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	A	0.09	0.19	—	28 47
11	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	B	—	0.39	—	39 78
12	2	KOH ^{e)}	2	A	0.79	—	—	79 39.5
13	1	KOH ^{e)}	1	A	0.72	—	—	72 72
14	1	KOH ^{e)}	1	B	0.53	0.10	—	63 74
15	2	—	—	A	0.24	0.18	—	42 30
16	2	—	—	B	—	0.48	—	48 48
17	1	—	—	A	0.14	0.12	—	26 38

a) Alle Kondensationen wurden in methanolischer Lösung bzw. Suspension (3 ccm Methanol/mMol Benzil) im Maßstab von 10 mMol (Benzil) ausgeführt.

b) Eingesetzt als Carbonat CH₃N₃·1/2 H₂CO₃.

c) Es ist zu beachten, daß eine entsprechende Menge des basischen Kondensationsmittels für die Freisetzung der Guanidinbase aus dem Carbonat verbraucht wird.

d) A: 8 stdg. Kochen; B: 3 Tage bei Raumtemperatur unter häufigem Umschütteln.

e) Eingesetzt als 25-proz. währ. Lösung.

Tab. 2. Kondensation von Benzil mit n-Butylguanidin^{a)}

Vers.-Nr.	Butyl-guanidin ^{b)} Mol/Mol Benzil	Kondensations-mittel Art	Mol/Mol Benzil ^{c)}	Reak-tions-bedin-gungen ^{d)}	Isolierte Produkte Mol/Mol Benzil	IVc	IIIc	Vb	Gesamt-umsatz, % Ben-zil Butyl-guanidin
1	2	KOH ^{e)}	3	A	0.42	--	0.05	47	26
2	2	KOH ^{e)}	3	B	0.43	—	0.12	55	33
3	1	KOH ^{e)}	2	A	0.62	—	—	62	62
4	1	KOH ^{e)}	2	B	0.36	—	0.05	41	46
5	1	KOH ^{e)}	1.5	A	0.42	0.13	0.02	58	60
6	1	KOH ^{e)}	1.5	B	0.29	0.07	0.07	43	51
7	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	A	0.13	0.55	0.02	71	73
8	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	B	0.10	0.39	0.12	61	73
8 a	2	(C ₂ H ₅) ₃ N	4	B	0.03	0.62	0.15	80	49.5
9	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	3	A	—	0.65	0.05	70	75
10	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	A	—	0.49	0.07	56	64
11	1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	B	—	0.46	0.10	56	65
12	2	KOH ^{e)}	2	A	0.68	—	0.07	76	42
13	2	KOH ^{e)}	2	B	0.39	0.07	0.10	55	32
14	1	KOH ^{e)}	1	A	0.20	0.26	0.07	53	61
15	1	KOH ^{e)}	1	B	—	0.39	0.20	59	79

a) Alle Kondensationen wurden in methanol. Lösung bzw. Suspension (3 ccm Methanol/mMol Benzil) im Maßstab von 10 mMol (Benzil) ausgeführt.

b) Eingesetzt als Sulfat C₅H₁₃N₃·1/2 H₂SO₄.

c) Es ist zu beachten, daß eine entsprechende Menge des basischen Kondensationsmittels für die Freisetzung der Guanidinbase aus dem Sulfat verbraucht wird.

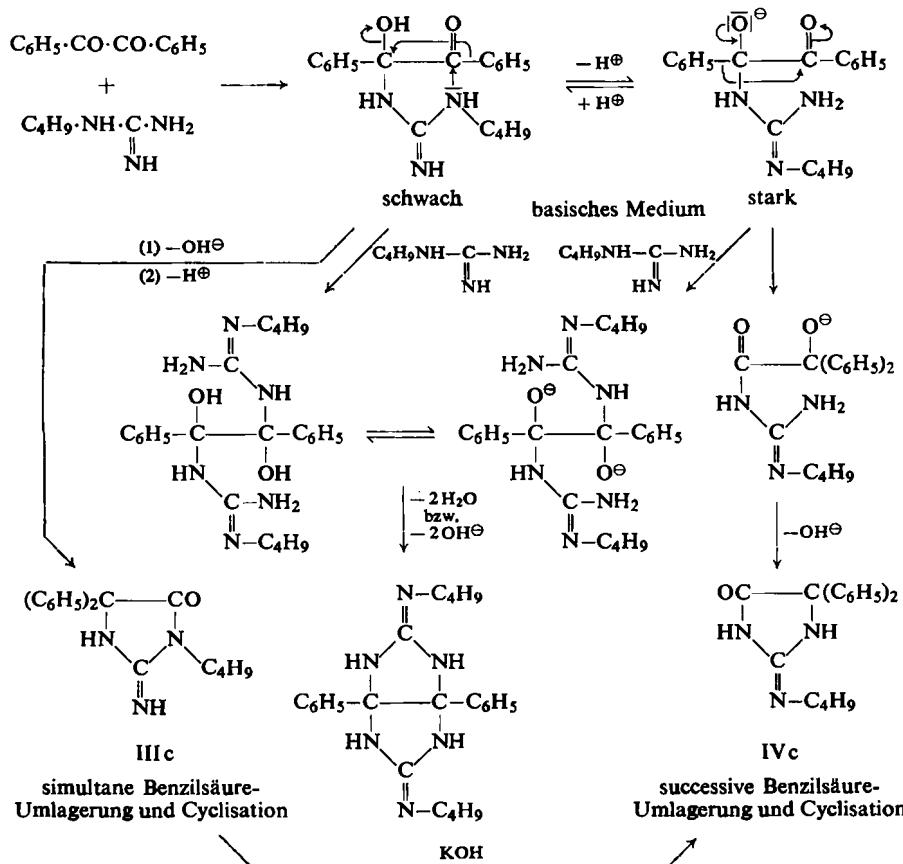
d) A: 8 stdg. Kochen; B: 3 Tage bei Raumtemperatur unter häufigem Umschütteln.

e) Eingesetzt als 25-proz. währ. Lösung.

Die Kondensationen wurden durchweg in methanolischer Lösung bzw. Suspension bei Raum- oder Rückflußtemperatur sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart von Kondensationsmitteln verschiedener Art in variiertem Molverhältnis (s. Tab. 1 und 2) ausgeführt. Die meist anfallenden Gemische von Kondensationsprodukten wurden, wie im Versuchsteil näher beschrieben, durch fraktionierte Extraktion getrennt.

Aus Tab. 1 geht in Analogie zu den früher⁵⁾ ausgeführten Kondensationen mit Benzylguanidin klar hervor: Steigerung der Alkalität des Mediums sowie der Temperatur begünstigt die Bildung des Glykocynamidins Ic, ihre Herabsetzung die des Glykouril-diiimids IIc¹⁰⁾.

Auch Tab. 2 bestätigt die früher⁵⁾ beobachtete Tendenz: Erhöhung der Alkalität des Mediums begünstigt die Bildung des am N-2 substituierten Glykocynamidins (IVc), ihre Erniedrigung die der beiden anderen Produkte, erhöhte Temperatur die der *beiden* Glykocynamidine (IIIc und IVc) — welches von beiden in größerer Menge



¹⁰⁾ Ein entsprechender Einfluß der Alkalität bei der Kondensation von Benzil mit Harnstoff zu Ia und IIa wurde bereits von W. R. DUNNAWANT und F. L. JAMES beobachtet (c.¹¹).

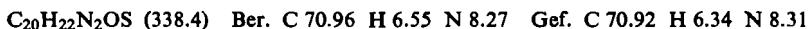
¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 78, 2740 [1956].

entsteht, hängt von der Alkalität ab —, Raumtemperatur dagegen die des Glykouril-Derivates (Vb).

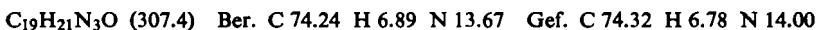
Für die Erklärung dieser Erscheinung schlagen wir das vorstehende Schema vor und verweisen, um Wiederholungen zu vermeiden, in bezug auf die zum Schema gehörigen Erklärungen auf die VIII. Mitteilung dieser Reihe⁵⁾ hin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

S-Methyl-3-n-butyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin: Ein Gemisch von 1.9 g (6.1 mMol) *S*-Methyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin^{12, 13)}, 0.91 ccm (7.4 mMol) *n*-Butyljodid, 0.99 g (7.1 mMol) wasserfreiem K₂CO₃, 21 ccm Äthanol und 7 ccm Wasser wird 7 Stdn. am Rückflußküller gekocht. Beim Erwärmen erhält man anfangs eine klare Lösung, aus der sich dann allmählich ein Öl abscheidet, das über Nacht zu prismenförmigen Kristallen erstarrt. Diese werden abgesaugt und mit 50-proz. wäsr. Methanol gewaschen (1.45 g). Die Mutterlauge wird mit Wasserdampf destilliert, das im Rückstand abgeschiedene Öl mit Benzol extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und aus Methanol kristallisiert (0.3 g). Gesamtausb. 85.7%, schneeweisse Kristalle, Schmp. 96—98° (unkorr., aus Methanol).



3-n-Butyl-5,5-diphenyl-glykocynamidin (IIIc): Ein Gemisch von 1.13 g (3.37 mMol) *S*-Methyl-3-n-butyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin, 0.64 g (4.4 mMol) NH₄J und 0.374 g (22 mMol) NH₃ in 20.5 ccm absol. Äthanol wird im Bombenrohr 2 Stdn. auf 110° erhitzt, dann durch Eindampfen zur Trockene vom gebildeten Methylmercaptan befreit, der Rückstand in 15 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 0.5 g (8.9 mMol) KOH in 5 ccm Methanol behandelt und schließlich mit 10 ccm Wasser versetzt, wobei beim Anreiben die Kristallabscheidung einsetzt, die sich durch Zugabe von weiteren 32 ccm Wasser allmählich vervollständigt. Ausb. 0.93 g (90%), Schmp. 146—148° (unkorr., aus Benzol).



N²-n-Butyl-5,5-diphenyl-glykocynamidin (IVc): Ein Gemisch von 1.41 g (5.0 mMol) *S*-Methyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin¹²⁾, 0.99 ccm (10 mMol) *n*-Butylamin und 10 ccm absol. Äthanol wird 2 Stdn. am Rückflußküller gekocht; die Abscheidung des krist. Reaktionsproduktes setzt bereits in der Wärme ein. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat mit viel Wasser behandelt, wobei eine ebenso reine 2. Fraktion abgeschieden wird. Gesamtausb. 1.42 g (92.5%), Schmp. 236—238° (unkorr., aus Äthanol/Butanol 2 : 1).

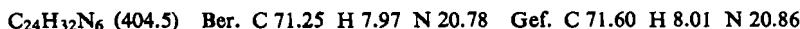


¹²⁾ H. C. CARRINGTON und W. S. WARING, J. chem. Soc. [London] 1950, 361.

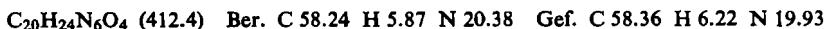
¹³⁾ Nebenbei sei bemerkt, daß im Laufe der hier beschriebenen Untersuchungen für das 5,5-Diphenyl-2-thiohydantoin (Ib), der Ausgangssubstanz für die Darstellung des *S*-Methyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantins, durch Abänderung (mehr Kondensationsmittel, Raumtemperatur) des BILTZschen Verfahrens¹⁴⁾, das nur etwa 55-proz. Ausbeute ergibt (als Nebenprodukt entsteht dabei ziemlich viel IIb), eine quantitativ verlaufende Synthese wie folgt ausgearbeitet wurde: 1 Mol Benzil und 1—2 Mol Thioharnstoff werden unter Erwärmen in 300 ccm Äthanol gelöst; nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 2—3 Mol KOH (30-proz. Lauge) versetzt und über Nacht stehengelassen. Das abgeschiedene Kaliumsalz von Ib wird abgesaugt, in Wasser gelöst und mit Kohlensäure gesättigt, wobei reines Ib gefällt, sodann abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen wird. Die alkalisch-alkoholische Mutterlauge des Kaliumsalzes wird fast zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und wie oben behandelt, wobei noch einige % fast reines Ib anfallen. Gesamtausb. 95—99%.

¹⁴⁾ H. BILTZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 1795 [1909].

7.8-Diphenyl-glykoluril-2.5-bis-n-butylimid (Vb): Ein Gemisch von 16.0 g (45 mMol) *S,S'-Dimethyl-7.8-diphenyl-2.5-dithioglykoluril*¹⁵⁾, 15.5 ccm (197 mMol) *n-Butylamin*, 5.8 ccm (89 mMol) Essigsäure und 600 ccm *n-Butanol* wird 24 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach etwa 1 Stde. wird das Gemisch homogen, und der Geruch des Methylmercaptans macht sich bemerkbar. Die gelbe Lösung wird i. Vak. vom größten Teil des Lösungsmittels befreit, der ölige braune Rückstand unter gelindem Erwärmen in 70 ccm Methanol gelöst und mit etwa demselben Volum 10-proz. methanol. Kalilauge behandelt, wonach beim Anreiben die Abscheidung eines weißen Pulvers beginnt und nach einiger Zeit durch Versetzen mit 60 ccm Wasser vervollständigt wird. Ausb. etwa 8 g (44%). Schmp. 235–236° (unkorr., aus Dimethylformamid).



Kondensation von Benzil mit Guanidin (Vers. 14, Tab. 1): 2.10 g (10 mMol) *Benzil* und 0.90 g (10 mMol) *Guanidin*· $\frac{1}{2}$ *H₂CO₃* werden in 30 ccm Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 0.56 g (10 mMol) KOH in 2 ccm Wasser versetzt, sodann unter häufigem Umschütteln 3 Tage stehengelassen. Das krist. Produkt wird abgesaugt, mit wenig Methanol, sodann gründlich mit Wasser gewaschen (1. Frakt.), die vom Waschwasser gesondert aufgefangene methanolische Mutterlauge i. Vak. fast zur Trockene eingedampft, die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen (2. Frakt.). Die beiden Fraktionen werden, getrennt oder vereinigt, mit 10-proz. währ. Essigsäure ausgekocht. Der heiß abgetrennte unlösliche Rückstand besteht aus fast reinem *Ic* (1.30 g = 5.2 mMol), Schmp. 360° (unkorr., aus Dimethylformamid). Aus der essigsauren Lösung kristallisieren beim Abkühlen 0.41 g (1.03 mMol) *IIIc-Diacetat*, Schmp. 247° (unkorr., Zers.).



Kondensation von Benzil mit n-Butylguanidin (Vers. 5, Tab. 2): Die Suspension von 2.10 g (10 mMol) *Benzil* und 1.64 g (10 mMol) *n-Butylguanidin*· $\frac{1}{2}$ *H₂SO₄*¹⁵⁾ in 25 ccm Methanol wird mit 0.84 g (15 mMol) KOH in 2 ccm Wasser 8 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Aus der anfangs gelb, später rot verfärbten Lösung scheiden sich über Nacht Kristalle ab, die abgesaugt und mit wenig Methanol, sodann gründlich mit Wasser gewaschen werden (1. Frakt.). Die vom Waschwasser getrennt aufgefangene Mutterlauge wird zur Trockene eingedampft, mit Wasser aufgenommen und abgesaugt (2. Frakt.). Die beiden Fraktionen werden vereinigt, mit 15 ccm Benzol ausgekocht, der unlösliche Rückstand abgesaugt, mit wenig Benzol nachgewaschen, getrocknet und dann mit 40 ccm warmer 10-proz. währ. Essigsäure extrahiert. Der jetzt noch unlösliche Rückstand wird abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Er besteht aus 1.30 g reinem *IVc* (4.2 mMol), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat: 237–239° (unkorr.).

Der Benzol-Extrakt wird auf 3 ccm eingeengt, mit 1 ccm Benzin versetzt, worauf 0.40 g (1.3 mMol) reines *IIIc* abgeschieden werden, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat: 146–148° (unkorr.).

Der währ.-essigsaurer Extrakt wird mit 20 ccm 25-proz. währ. Kalilauge behandelt, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Er besteht aus 0.10 g reinem *Vb* (0.25 mMol), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat: 234–235° (unkorr., Zers.).

Die Mikroanalysen wurden von Fr. Dipl.-Chem. ILONA BATTA und Fr. Dipl.-Chem. MÁRIA FODOR ausgeführt, wofür wir uns auch an dieser Stelle bedanken möchten.

¹⁵⁾ T. L. DAVIS und R. C. ELDERFIELD, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1499 [1932].