

## 181. Hydroxyalkylation d'hydantoïnes monocycliques au moyen de composés époxydés

par **D. Porret** et **J. Habermeier**

Laboratoires de Recherches de la Division des Matières Plastiques et Additifs, *CIBA-GEIGY SA*,  
Bâle

(18 VI 71)

*Résumé.* Par réaction entre hydantoïnes monocycliques et substances monoépoxydées comme l'oxyde d'éthylène dans des rapports moléculaires et des conditions appropriées, on obtient des produits hydroxyalkylés définis: les (hydroxy-2-alkyl)-3-hydantoïnes, bis-(hydroxy-2-alkyl)-1,3-hydantoïnes et bis-(hydroxyalkyl-polyoxyalkyl)-1,3-hydantoïnes, qui sont des produits intermédiaires intéressants. Leur préparation et quelques-unes de leurs propriétés sont étudiées.

**Introduction.** – Les hydantoïnes monocycliques [1], qui sont des uréides cycliques, peuvent être représentées par la formule générale I du tableau 1.

La préparation des mono-hydroxyalkyl-hydantoïnes, par condensation des hydantoïnes avec des  $\alpha$ -chloroalcools, connue depuis longtemps [2], ne conduit qu'à des dérivés mono-hydroxyalkylés en 3. D'autre part, il a été montré ultérieurement [3] que par action de l'épichlorhydrine sur les hydantoïnes en présence d'alcali on peut préparer les monoglycidyl-3- ou les diglycidyl-1,3-hydantoïnes. Les produits hydroxyalkylés intermédiaires qui se forment d'abord, n'ont cependant pas été isolés. Il a aussi été montré [4] que l'addition d'hydantoïnes monocycliques à des composés polyépoxydés en excès conduit à des produits d'addition époxydés de poids moléculaire élevé contenant des groupes N-hydroxyalkyle.

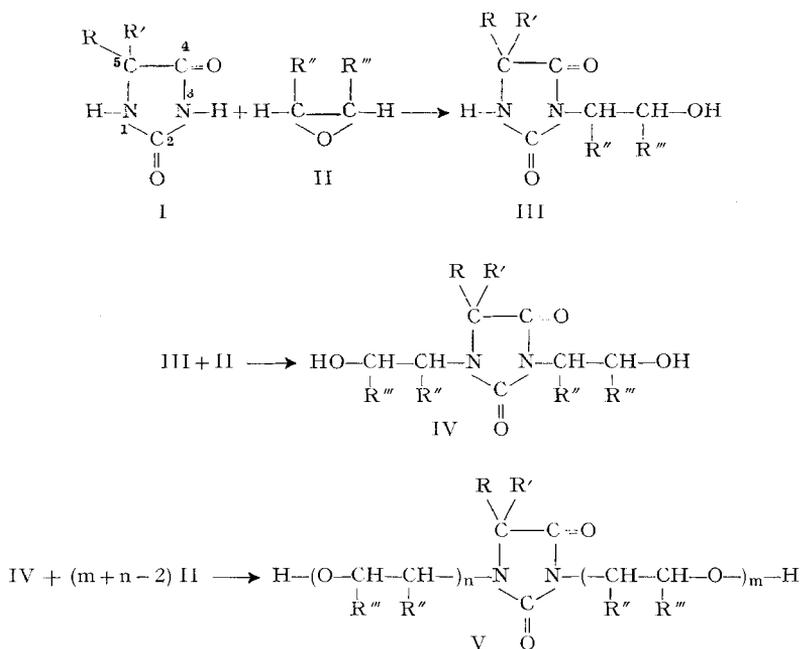
Nous avons montré récemment que les hydantoïnes monocycliques peuvent être hydroxyalkylées facilement et en bon rendement par réaction avec les oxirannes selon les équations du tableau 1.

Nos travaux ont fait l'objet d'une demande de brevet [5]. La même réaction a encore fait ultérieurement l'objet de deux autres demandes de brevet [6] [7].

Selon les équations ci-dessus, de nombreux composés nouveaux ont été préparés qui sont des produits auxiliaires intéressants, entre autres pour la préparation de polyesters ou de dérivés glycidylés. Ces derniers feront l'objet d'une publication ultérieure.

**Partie théorique.** – Les monohydantoïnes de la formule I sont asymétriques en ce qui concerne la réactivité des groupes  $>N(1)-H$  et  $>N(3)-H$ . En principe, le groupe  $>N(1)-H$  est une fonction amide et le groupe  $>N(3)-H$  une fonction imide. En d'autres termes, le proton sur N(3) est plus mobile, c'est-à-dire plus acide que celui sur N(1). Il s'en suit, par exemple, que le groupe  $>N(1)-H$  n'est pas titrable potentiométriquement, tandis que le groupe  $>N(3)-H$  a un  $pK$  de 9 à 9,5 selon les substituants en position 5. D'autre part, dans le spectre de RMN., le proton se trouvant sur N(1) donne un singulet à  $\delta = 7,1-7,9$  ppm, et celui sur N(3), un singulet à  $\delta = 9,5-10,5$  ppm. Enfin le groupe  $>N(1)-H$  ne réagit pas avec le diazométhane ou les halogénures d'alkyle, tandis que le groupe  $>N(3)-H$  le fait facilement.

Tableau 1. Equations de formation des composés décrits



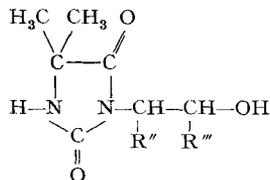
Les époxydes, représentés d'une manière générale par la formule II, sont des substances très réactives vis-à-vis des atomes nucléophiles N(3) et N(1) des hydantoïnes, qui attaquent le carbone le moins substitué des oxirannes selon un mécanisme  $S_N2$  [8]. Cependant, d'après ce qui a été dit plus haut, la réaction est plus rapide avec  $>N(3)-H$  qu'avec  $>N(1)-H$ .

*Discussion des résultats* (tableaux 1-4). Les conditions de la réaction, c'est-à-dire les concentrations, la température et la durée, ont chaque fois été déterminées empiriquement de manière à ce que la réaction s'effectue à une vitesse convenable.

Avec des produits de départ très purs, et contrairement aux résultats de *Wolf* et coll. [6], l'addition est extrêmement lente, spécialement sur le groupe  $>N(1)-H$ . Les hydantoïnes contiennent presque toujours des traces de carbonate d'ammonium et de chlorure d'ammonium qui peuvent catalyser la réaction. Cependant, dans nos essais, nous avons toujours ajouté une petite quantité d'un catalyseur nucléophile. La pureté des produits de réaction a en général été déterminée par dosage de l'azote, par les points d'ébullition et de fusion, et aussi par chromatographie sur gel; les spectres IR., de RMN. et de masse de même que les poids moléculaires déterminés au moyen du spectre de masse (Msm) ou par osmométric (Mos), ont servi pour l'établissement des structures. En choisissant des conditions appropriées on peut obtenir les dérivés des types III, IV ou V du tableau 1.

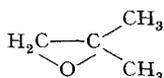
Le tableau 2 résume les résultats concernant la préparation des produits monohydroxyalkylés (produits III du tableau 1) à partir de la diméthylhydantoïne avec 12 oxirannes. Les deux réactifs se trouvaient toujours dans un rapport moléculaire de

Tableau 2. Préparation des (hydroxy-2-alkyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïnes



R''	R'''	solvant catalyseur (3-5 mole %)	Température (°C)	Durée (h)	Rendement brut pur (% de la théorie)	F. non corr. (°C)	Analyse trouvée (calculée)
H	H	a	LiCl 50-110	5	94,4 70	70-71	16,10% N (16,27) Msm 172 (172,2)
H	CH <sub>3</sub>	b	KCl 80	14	99 77	85,7-86,5	15,00% N (15,04) Mos = 186 (186)
H	CH <sub>3</sub>	a	LiCl 50-110	7	100 75	83-85	14,93% N (15,04)
H	CH <sub>3</sub>	c	KCl 180, puis 160-170	2	98,9	83-85	pureté 96% (d'après RMN. et titr. potentiométr.)
H	CH <sub>3</sub>	c	sans	180	2	<10	-
H	CH <sub>2</sub> Cl	b	KCl 95	5	93	89-92	12,9% N (12,7) Msm = 220 (220)
H	CH <sub>2</sub> Cl	c	LiCl 180, puis 140-150	2	85	89-92	-
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	LiCl 65-100	6	100 79	87-88,5	13,94% N (13,99)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	a	LiCl 65-100	6	≈20	126-128	
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		a	LiCl 100-125	8	96,4 77	159-161	12,6% N (12,4)
H		a	LiCl 125	7	100 80	141-143	62,88% C (62,89)
H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> *	a	LiCl 65-100	6	91 52	110-112	pureté d'après RMN. 87%

\*) avec



a = DMF  
b = H<sub>2</sub>O  
c = sans solvant

Msm et Mos, définis p. 1696.

1:1; nous avons varié les conditions quant au solvant (diméthylformamide, eau, sans solvant) et au catalyseur (LiCl, KCl, sans catalyseur). On voit que l'influence du milieu et du catalyseur est plus grande que celle des substituants des oxiranes et des hydantoïnes. Sans catalyseur, la réaction est extrêmement lente. Les rendements en produits bruts sont compris entre 90 et 100%, et en produits cristallisés, entre 70 et 80% de la théorie. Les produits purifiés sont des cristaux incolores dont la teneur en azote correspond à la théorie. Les spectres IR. (fig. 1), de RMN. (fig. 2) et de masse

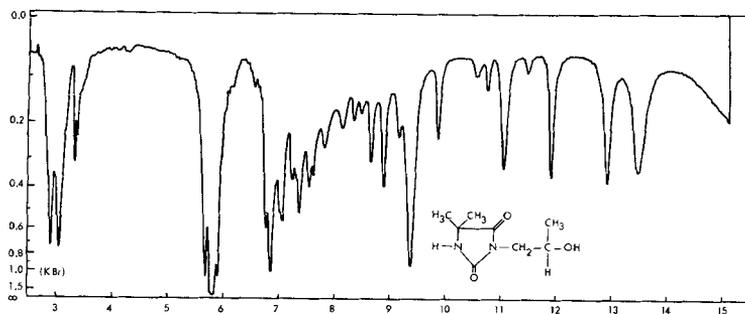


Fig. 1. Spectre IR. de la (hydroxy-2-propyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne

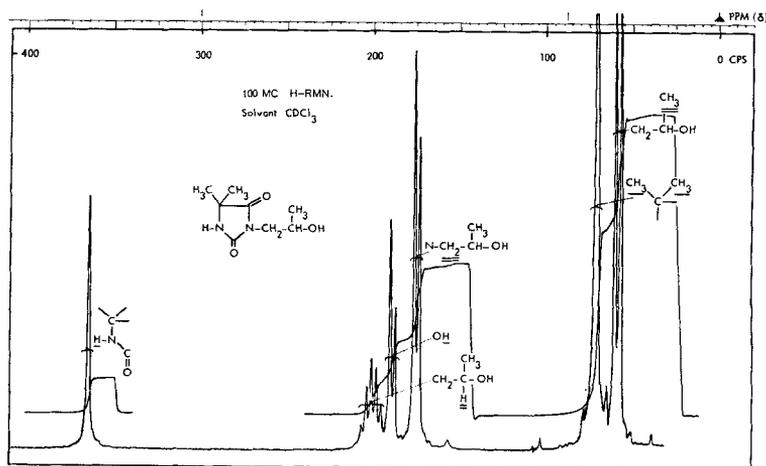


Fig. 2. Spectre de RMN. de la (hydroxy-2-propyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne

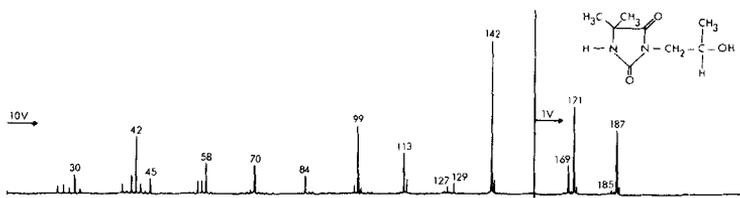


Fig. 3. Spectre de masse de la (hydroxy-2-propyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne

(fig. 3) confirment la structure de l'(hydroxy-2-propyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne, par exemple.

Dans le tableau 3 est décrite la réaction entre la diméthylhydantoïne et 6 oxiranes dans des conditions qui, avec 5 d'entre eux, conduit à des bis-(hydroxy-2-alkyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïnes. Pour une mole d'hydantoïne on a en général utilisé 2 moles ou plus d'oxirane. On obtient de nouveau des produits distillables et incolores qui cristallisent lentement. Les rendements sont en général bons, aussi bien en produits bruts qu'en produits purs, sauf avec l'oxyde de cyclohexène qui, probablement pour des



raisons stériques, ne donne qu'un produit monosubstitué en N(3). Les déterminations de la structure des produits et celle des rendements ont été faites comme précédemment, (spectre de RMN. de la bis-(hydroxy-2-éthyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne v. fig. 4). Pour cette dernière, nous avons effectué une chromatographie sur gel en phase liquide (fig. 5), qui montre que le produit obtenu est homogène.

Le tableau 4 résume la préparation de bis-(hydroxy-2-propyl)-1,3-dialkyl-5,5-hydantoïnes avec divers groupes alkyl R et R' en position 5. On voit que la variation de ces 2 groupes a peu d'influence sur la réaction, sauf pour les deux spirohydantoïnes

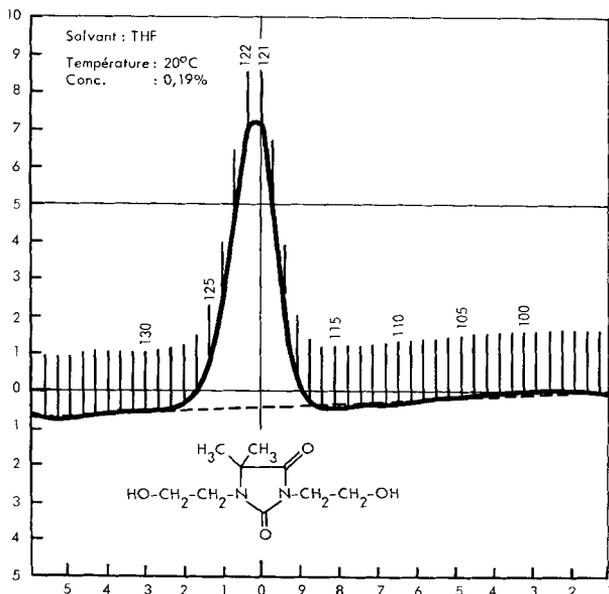


Fig. 5. Chromatographie sur gel de la bis-(hydroxy-2-éthyl)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne

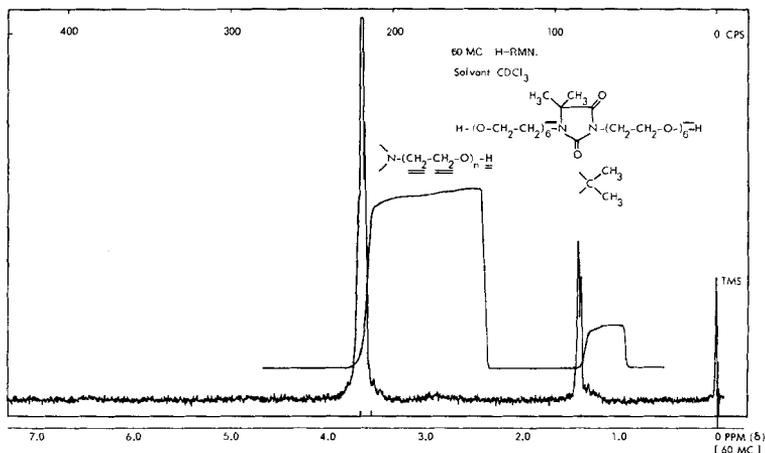
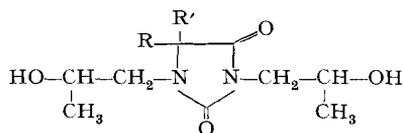


Fig. 6. Spectre de RMN. d'un produit d'addition de 6 moles ( $m+n=6$ ) d'oxyde d'éthylène à une mole de diméthyl-5,5-hydantoïne

Tableau 4. Préparation des bis-(hydroxy-2-propyl)-1,3-hydantoïnes

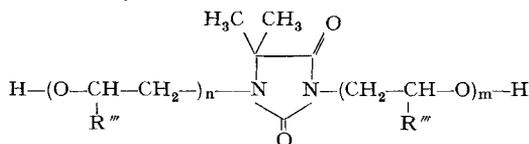
 Milieu réactionnel: DMF  
 Température: 50-90°C

 Temps: 7-10 h  
 Catalyseur: LiCl, 3 mol-%


R	R'	Rendement		Eb. (°C/Torr)	Analyse trouvé (calculé)	
		brut (% de la théorie)	pur			
H	H	100	-	-	pureté: 88,3% (d'après RMN.)	
H		92	76	158/0,1	11,2 N (10,9) 8,5% H (8,6)	
H		100	-	F. 38-40°	9,7% (9,6)	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	95	86	184/0,15	11,6% N (11,5)	
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95	80	145/0,05	11,83% N (11,85)	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	99,5	78	152-153/0,15	8,9% H (8,9) 11,0% N (10,3)	
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		*100	-	F. 120-128°	13,4% N* (13,5)	
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		*100	-	F. 162-164°	12,15% N* (12,38)	

\* par rapport au mono-

Tableau 5. Réaction de quelques bis-(hydroxy-2-alkyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïnes avec des alkylène-oxydes

 Milieu réactionnel: dioxanne  
 Catalyseur: BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O  
 Rendement: 100%


R'''	Température (°C)	Durée (h)	n + m	Analyse trouvé (calculé)
H	60-70	2	6	Mos 394 (392,5) 7,20% N (7,25) 8,20% H (8,20)
H	65	4	40-46	1,6% N (1,4-1,7) *)
	80-90	2	6	3,3% N (3,3) 6,6% H (6,6)

\*) par rapport à n + m = 46: N = 1,4%; par rapport à n + m = 40: N = 1,7%.

utilisées qui ne conduisent qu'à des produits mono-hydroxyalkylés en position 3, probablement pour des raisons stériques. Par ailleurs, avec la phényl-5-hydantoïne, la réaction est particulièrement rapide, ce qui doit être attribué à la plus grande acidité du groupe  $>N(1)-H$  résultant de la proximité du groupe phényle.

En milieu acide on peut additionner d'autres molécules d'oxiranne sur les diols décrits dans les tableaux 2 et 3. En milieu neutre ou alcalin, cette addition ne se fait pas, même sous pression et à température élevée. Les groupes hydroxyle sont donc beaucoup moins réactifs que les groupes  $>N-H$ . En présence d'un catalyseur acide et d'un excès d'oxiranne, il se forme de chaque côté une chaîne polyéther terminée par un groupe hydroxyle.

Le nombre de molécules d'oxiranne ( $n + m$ ) fixées en moyenne peut être calculé à partir de la teneur en azote ou à partir du poids moléculaire. La fig. 6 nous montre le spectre de RMN. du dérivé de l'oxyde d'éthylène, pour  $n + m = 6$ .

**Partie expérimentale.** – Les essais ont été effectués à la pression ordinaire dans des récipients en verre. Les hydantoïnes de départ ont été recristallisées dans l'eau ou dans l'alcool. Les oxydes d'alkylène ainsi que le diméthylformamide et le dioxanne ont été distillés. Nous ne décrivons que quelques procédés de préparation des différents types d'hydroxyalkylhydantoïnes, illustrés chacun par un exemple. Tous les produits mentionnés plus haut ont été préparés selon l'un de ces procédés.

I. (*Hydroxy-2-alkyl*)-3-diméthyl-5,5-hydantoïnes. – Exemple: Préparation de l'(*hydroxy-2-propyl*)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne, resp. en solution dans le diméthylformamide ou dans l'eau, ou encore sans solvant, effectuée dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux efficace.

a) *Dans le diméthylformamide.* A une solution de 896,8 g (7 moles) de diméthyl-5,5-hydantoïne et de 5,9 g de chlorure de lithium dans 900 ml de diméthylformamide, agitée et maintenue à 50°, on ajoute en 120 minutes 458 g (7,7 moles) d'oxyde de propylène. On maintient encore la température à 50° pendant 120 min puis on l'élève en l'espace de 60 min à 100° où elle est encore maintenue pendant 3 h. Après refroidissement à 20°, le mélange est neutralisé au pH 7 au moyen de 15 ml de  $H_2SO_4$  à 20%, puis filtré. Par évaporation du solvant sous vide, on obtient 1303 g (100% de la théorie) d'un résidu cristallin presque incolore qui, par recristallisation dans 300 ml d'acétone, fournit 977 g de produit pur, F. 83°–85°, contenant 14,93% d'azote (théorie 15,05%).

b) *Dans l'eau.* On dissout 1922 g (15 moles) de diméthylhydantoïne et 10 g de chlorure de potassium dans 2300 ml d'eau déionisée, à 75°. On introduit à cette température en 5 h 960 g (16,5 moles) d'oxyde de propylène et agite encore pendant 9 h à 82°–88°. Par évaporation de la solution sous 20 Torr puis sous 0,3 Torr, on obtient après refroidissement 2763 g (99%) d'un résidu cristallin incolore qui contient 94% de produit pur et qui peut être purifié comme dans l'essai précédent. Le poids moléculaire déterminé par osmométrie est de 186, ce qui correspond exactement à la théorie.

c) *Sans solvant.* On fond à 190° un mélange de 256,3 g (2 moles) de diméthyl-5,5-hydantoïne et 3,7 g de chlorure de potassium. On ajoute goutte à goutte, en 45 min, 128 g (2,2 moles) d'oxyde de propylène. Pendant cette addition la température baisse peu à peu à 80° sans que la diméthylhydantoïne cristallise. On élève ensuite lentement, en 60 min, la température à 150° et on l'y maintient pendant 60 min encore. On distille ensuite sous vide l'excès d'oxyde de propylène. Après refroidissement, on obtient 386,5 g d'(*hydroxy-2-propyl*)-3-diméthyl-5,5-hydantoïne brute (98,9% par rapport à la diméthylhydantoïne) qui contient 96% de produit pur. La substance peut être purifiée par cristallisation.

II. *Bis-(hydroxy-2-éthyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne.* Dans un ballon muni d'un bon réfrigérant à reflux on dissout 1281,2 g (10 moles) de diméthylhydantoïne et 21 g de chlorure de lithium dans 1800 ml de diméthylformamide à 20°. On ajoute en 10 min à cette solution une solution de 1100 g (25 moles) d'oxyde d'éthylène dans 2000 ml de diméthylformamide. En agitant doucement, on élève la température très lentement, en l'espace de 18 h, jusqu'à 100° et on l'y maintient pendant 2 h. On refroidit, neutralise avec un peu d'acide sulfurique dilué et concentre, tout d'abord sous 20 Torr, puis sous 0,3 Torr jusqu'à poids constant. On obtient 2160 g (100%) d'une huile visqueuse jaune clair qui donne par distillation sous vide quatre fractions: 1. 50°–170° 0,3 Torr: 20,3 g

(0,94%); 2. 170-180° 0,23 Torr: 44,8 g (2,07%); 3. 180°-182° 0,23 Torr: 2005,0 g (93,8%); 4. résidu: 40,3 g (1,9%).

La fraction principale est, selon la chromatographie sur gel (fig. 5), un produit pur. Le poids moléculaire est conforme à la théorie (316).

$C_9H_{16}O_4N_2$  Calc. H 7,45 N 12,96% Tr. H 7,45 N 13,00%

III. *Addition d'oxyde d'éthylène à la bis-(hydroxy-2-éthyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne*. On dissout à 55° 108 g (0,5 moles) de bis-(hydroxy-2-éthyl)-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne dans 500 ml de dioxanne sec. On ajoute ensuite 4 ml d'une solution à 47% de trifluorure de bore dans l'éther et introduit en 2 h 88 g (2 moles) d'oxyde d'éthylène (contrôle rotamétrique). La réaction est exothermique et la température monte à 70°, sans chauffage. On refroidit à 20°, neutralise avec une solution diluée de NaOH, filtre et concentre sous 20 Torr puis sous 0,3 Torr jusqu'à poids constant. On obtient 197 g d'un liquide visqueux brun. 75 g de ce produit brut sont dissous dans 150 ml de chloroforme. La solution est lavée 3 fois avec 30 ml d'eau, séchée au sulfate de magnésium, puis agitée avec 1 l d'éther de pétrole. La couche inférieure (chloroformique) fournit par évaporation à 80°/0,1 Torr 68 g d'une huile jaune clair dont la teneur en azote et le poids moléculaire de 394 (théorie 392,5) correspondent à une hydantoïne ayant additionné en moyenne 6 molécules d'oxyde d'éthylène.

Nous remercions la Direction des Recherches de la Division des Matières Plastiques et Additifs de CIBA-GEIGY SA d'avoir autorisé la publication de ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Ware, Chem. Reviews 46, 403 (1950).
- [2] Mitsubishi Chem. Ind. Co. Ltd., Jap. Pat. 19985/63 (10. 2. 61/30. 9. 63).
- [3] D. Porret & R. Aenishänslin, US. Pat. 3449353 (3. 6. 66/10. 9. 69), CIBA S.A.; D. Porret, Makromol. Chem. 108, 73 (1967).
- [4] D. Porret, J. Habermeyer & H. Batzer, Belg. Pat. 731270 (10. 4. 68/9. 10. 69), CIBA S.A.
- [5] H. Batzer, J. Habermeyer & D. Porret, Belg. Pat. 741506 (11. 11. 68/13. 5. 70), CIBA S.A.
- [6] G. D. Wolf, H. J. Diehr & coll., DOS 1812003 (30. 11. 68/11. 5. 70), Farbenfabriken Bayer AG.
- [7] J. Wöllner & K.-H. Heinemann, DOS 1912026 (10. 3. 69/17. 9. 70), Rheinpreussen AG.
- [8] A. Weissberger, «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», Vol. 19, S. 270, Interscience Publishers, New York (1964).
- [9] R. E. Parker & N. S. Isaacs, Chem. Reviews 59, 742 (1959).

## 182. Über Sapogenine

### 1. Mitteilung

### Über die Konstitution eines neuen Sapogenins aus *Helleborus odoros Waldst. et Kit.* und *Helleborus niger L.*

von **Hermann F. G. Linde** und **Otto Isaac**,  
Pharmazeutisches Institut der Universität Frankfurt

**Horst H. A. Linde** und **Dobrila Živanov**  
Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(5. VII. 71)

*Summary.* A new sapogenin, **1**, isolated from *Helleborus odoros Waldst. et Kit.* and *Helleborus niger L.* (*Ranunculaceae*) is shown to be spirost-5,25(27)-dien-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol.

Das bisher nicht beschriebene Sapogenin **1** wurde von uns nach der Hydrolyse als Hauptgenin aus Extrakten der Wurzeln von *Helleborus odoros Waldst. et Kit.*