

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 538–543 (1980)

Racem. und optisch aktive Hydantoine aus disubstituierten Cyanessigsäuren

Joachim Knabe* und Wolfgang Wunn¹⁾

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

Eingegangen am 10. September 1979

Ausgehend von den chiralen disubstituierten Cyanessigsäuren **1** werden über die Isocyanate **3** die Racemate und einige Enantiomere der 5,5-disubstituierten Hydantoine **6** und der 3-Methylhydantoine **7** synthetisiert. Ihre absolute Konfiguration wird abgeleitet.

Racemic and Optically Active Hydantoins from Disubstituted Cyanoacetic Acids

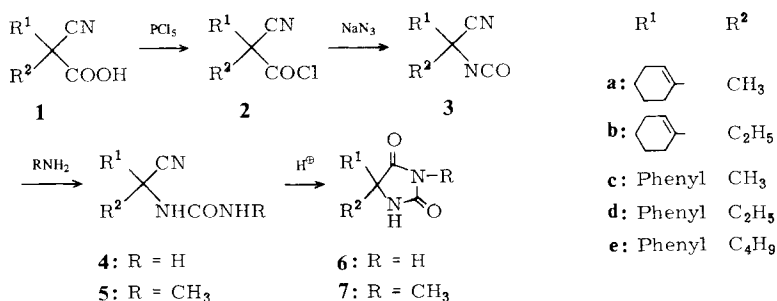
Starting from the chiral disubstituted cyanoacetic acids **1** the racemates and some enantiomers of the 5,5-disubstituted hydantoins **6** and of the 3-methylhydantoins **7** are synthesized via the isocyanates **3**. Their absolute configurations are determined.

Hydantoine können als Derivate von α -Aminosäuren aufgefaßt werden, und zahlreiche optisch aktive 5-monosubstituierte Hydantoine sind aus natürlichen L- α -Aminosäuren dargestellt worden²⁾. Während 5-monosubstituierte Hydantoine wegen ihrer Verwandtschaft mit den natürlichen Aminosäuren mehr theoretisches Interesse besitzen, haben 5,5-disubstituierte Hydantoine auch praktische Bedeutung als Arzneistoffe. Das im Rahmen dieser Arbeit in Form des Racemats und der Enantiomere synthetisierte 5-Ethyl-5-phenylhydantoin (**6d**) wurde bereits 1916 als Nirvanol[®] in die Therapie eingeführt, aber bald wegen seiner Nebenwirkungen zurückgezogen. Die **6d**-Enantiomere wurden 1932 durch Spaltung des Racemats mit Brucin erhalten³⁾. Das ebenfalls in Form des Racemats und der Enantiomere synthetisierte 5-Ethyl-3-methyl-5-phenylhydantoin (**7d**) wird noch heute in Form des Racemats unter der Bezeichnung Mesantoin[®] therapeutisch verwendet. Bei beiden Verbindungen besitzt das linksdrehende Enantiomer die stärkere narkotische Wirkung⁴⁾.

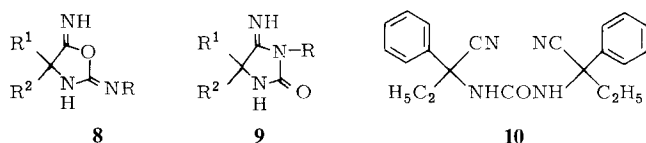
Syntheseweg

Ausgangspunkt für die Synthese 5,5-disubstituierter Hydantoine aus chiralen disubstituierten Cyanessigsäuren war der Befund, daß bei der sauren Hydrolyse von α -Cyanalkylisocyanaten **3** Hydantoine je nach den Reaktionsbedingungen entweder als Nebenprodukte⁵⁾ oder als Hauptprodukte⁶⁾ entstehen. Die α -Cyanalkylisocyanate **3** werden durch Curtius-Abbau aus den Aziden der Cyanessigsäuren **1** erhalten⁵⁾⁶⁾. Da der Curtius-Abbau

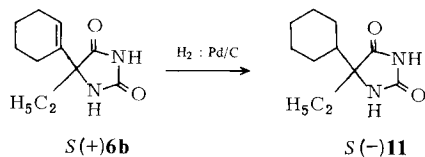
stereospezifisch unter Konfigurationsretention abläuft⁽⁶⁾⁷⁾, können aus den optisch aktiven disubstituierten Cyanessigsäuren **1** 5,5-disubstituierte Hydantoine in hoher optischer Reinheit erhalten werden. Am zweckmäßigsten erwies sich der Weg über die Hydantoin-säurenitrile **4** bzw. **5**, der auch die Synthese in 3-Stellung substituierter Hydantoine erlaubt.



Die Cyanacetylchloride **2a–2e**, (–)**2a**, (+)**2b** und (+)- und (–)**2d** wurden durch Umsetzung der entsprechenden Cyanessigsäuren mit PCl₅ in hoher Ausbeute erhalten⁸⁾. Durch 24stdg. Erhitzen mit aktiviertem NaN₃ in absol. Benzol wurden hieraus über die nicht isolierten Cyanacetylazide die Isocyanate **3a–3e**, (–)**3a**, (+)**3b** und (+)- und (–)**3d** gewonnen. Bei der Umsetzung der Isocyanate **3** mit Ammoniak bzw. wäßriger Methylaminlösung wurden neben den gewünschten Hydantoinnitrilen **4** bzw. **5** als Nebenprodukte durch basenkatalysierte Cyclisierung die Diiminooxazolidine **8**, in denen die Bande der C-2-Carbonylgruppe der Hydantoine bei 1700–1720 cm⁻¹ fehlt⁹⁾, und in geringer Menge die Iminohydantoine **9** gebildet. Aus (+)**3d** wurde zusätzlich der symmetrische Harnstoff **10** erhalten. Iminooxazolidine wurden auch von Zinner¹⁰⁾ durch basenkatalysierte Cyclisierung von α-Cyanalkyl-(N-hydroxyharnstoffen) erhalten.



Durch Erhitzen des bei der Umsetzung der Isocyanate **3** entstandenen Produktgemisches mit halbkonzentrierter Salzsäure¹¹⁾ und anschließende fraktionierte Kristallisation wurden die Hydantoine **6a**, **6b**, **6d**, (+)**6b** und (+)- und (–)**6d** sowie die 3-Methylhydantoine **7b–7e**, (+)**7a**, (+)**7b** und (+)- und (–)**7d** gewonnen. Methylierung von **6b** und **6d** mit Diazomethan führte ebenfalls zu **7b** und **7d**. Durch Hydrierung mit Pd/C wurde S(+)**6b** in S(–)-5-Cyclohexyl-5-ethylhydantoin [S(–)**11**] überführt.



Aus der bekannten absoluten Konfiguration der Cyanessigsäuren **1** läßt sich die Konfiguration der optisch aktiven Hydantoine ableiten. Die aus den rechtsdrehenden Cyanessigsäuren *S*(+)**1b** und *S*(+)**1d** erhaltenen Hydantoine (+)**6b**, (+)**6d**, (+)**7b** und (+)**7d** besitzen *S*-Konfiguration. (+)**7a** wird aus *R*(-)**1a** erhalten und ist *R*-konfiguriert. Die Drehrichtungsumkehrung beim Wechsel vom Cyclohexyl-*[S*(-)**11**] zum Cyclohexenyl- oder Phenylrest [*S*(+)**6b** und **6d**] stimmt mit Befunden von Yamada u. Mitarb.¹²⁾ an 5,5-disubstituierten und von Poupaert et al.¹³⁾ an 5-monosubstituierten Hydantoinen überein und kann entsprechend der Interpretation der letztgenannten Autoren auf eine Homokonjugation zwischen der Doppelbindung des Cyclohexenylrestes bzw. der Phenylgruppe und der C-4-Carbonylgruppe zurückgeführt werden.

Die neuen optisch aktiven Hydantoine sollen auf ihre anticonvulsiven und narkotischen Eigenschaften pharmakologisch getestet werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop (unkorr.); *Spez. Drehungen*: Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss; *IR*: Beckmann IR 20A; *NMR*: R24 Hitachi Perkin-Elmer.

Racem. und opt. aktive Cyanacetylchloride **2**

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

10 g Cyanessigsäure **1** wurden unter Eiskühlung mit 15 g PCl_5 vermischt. Nach Abklingen der Reaktion wurden 30 ml absol. Benzol zugefügt und der Ansatz 2 h stehengelassen. Danach wurde überschüssiges PCl_5 abfiltriert, das Filtrat mit 10 ml absol. Aceton versetzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert.

Tab. 1: Racem. und opt. aktive Cyanacetylchloride **2**

Verbdg.	Ansatz g (mmol)	Cyanessigsäure $[\alpha]_D^{21}$ (EtOH)	Ausb. g (% d. Th.)	Sdp. °/Torr	Lit. Sdp. °/Torr
2a	10,0 (56)	1a	10,1 (92)	ca. 85/0,3	
(-) 2a	10,0 (56)	(-) 1a -31,6	9,6 (87)	ca. 90/0,1	
2b	10,0 (52)	1b	10,8 (99)	ca. 90/0,1	
(+) 2b	9,8 (51)	(+) 1b +51,0	10,6 (99)	ca. 90/0,1	
2c	10,0 (57)	1c	9,4 (84)	ca. 85/0,3	96--97/0,6 ⁸⁾
2d	17,0 (85)	1d	18,0 (97)	ca. 85/0,3	122-124/3,0 ⁸⁾
(+) 2d	11,9 (59)	(+) 1d +15,2	12,4 (96)	ca. 80/0,1	93-94/0,2 ⁵⁾
(-) 2d	7,4 (37)	(-) 1d -15,3	8,0 (98)	ca. 80/0,1	83/0,2 ⁵⁾
2e	10,0 (44)	1e	10,5 (97)	ca. 85/0,3	100-102/0,5 ⁸⁾

(+)**2d**: $[\alpha]_D^{20} = +32,5$ (c = 1,56; Benzol)

(-)**2d**: $[\alpha]_D^{21} = -32,9$ (c = 1,42; Benzol), Lit.⁵⁾: $[\alpha]_D^{23} = -32,7^\circ$ (Benzol)

Racem. und opt. aktive Cyanmethylisocyanate 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol Cyanacetylchlorid **2** wurde in 400 ml absol. Benzol mit 10 g (0,15 mol) aktiviertem NaN_3 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten und Filtrieren wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Die Isocyanate **3** fielen als Öle an, charakteristische IR-Bande: 2250 cm^{-1} (NCO).

Tab. 2: *Racem. und opt. aktive Cyanmethylisocyanate 3*

Verbdg.	Ansatz g (mmol)	Ausb. g (% d. Th.)	Sdp. ^o /Torr	Lit. Sdp. ^o /Torr
3a	10,0 (51)	8,7 (97)	ca. 95/0,1	
(-) 3a	9,6 (49)	7,6 (89)	ca. 90/0,1	
3b	10,8 (51)	9,5 (98)	ca. 80/0,1	
(+) 3b	10,6 (50)	9,2 (97)	ca. 80/0,1	
3c	9,4 (49)	6,6 (79)	ca. 80/0,1	78–80/0,6 ⁵⁾
3d	18,0 (87)	15,2 (94)	ca. 90/0,8	81–83/0,4 ⁵⁾
(+) 3d	12,2 (59)	10,1 (92)	ca. 75/0,1	
(-) 3d	8,0 (39)	5,8 (81)	ca. 75/0,1	81–83/0,4 ⁵⁾
3e	10,3 (43)	9,3 (98)	ca. 80/0,1	

(-) **3a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -42,5$ ($c = 1,95$; EtOH)(+) **3b**: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +64,5$ ($c = 2,15$; EtOH)(+) **3d**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53,0$ ($c = 2,31$; EtOH)(-) **3d**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53,5$ ($c = 2,15$; EtOH); Lit.⁵⁾: $+14,5$ (Benzol)*Racem. und optisch aktive Hydantoine 6 und 3-Methylhydantoine 7*

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Isocyanate **3** wurden unter Rühren in eine auf 0° gekühlte verd. Ammoniak- bzw. Methylaminlösung getropft. Das kristalline Produkt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Reaktionsprodukte (vgl. Tab. 3) wurden mit 20proz. HCl 15 min gekocht und der Niederschlag zweimal aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeuten an **6** und **7** in Tab. 4 sind auf die Isocyanate **3** bezogen.

4-Ethyl-5-imino-2-methylimino-4-phenyl-oxazolidin (8)

3 g rohes (+) **5d** wurden in Ethanol/Wasser gelöst. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich Kristalle ab, die als (+) **8d** ($\text{R} = \text{CH}_3$) identifiziert wurden. Schmp. 114° . IR (KBr): 3460, 3320 (NH), 1770, 1740 ($\text{C}=\text{N}-\text{CH}_3$), 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{NH}$). NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,75 (s; NH), 6,2–4,0 (breit; $\text{C}=\text{NH}$), 2,9 (s; 3H, NCH_3), 2,1 (q; 2H, CH_2), 0,88 (t; 3H, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +56,5$ ($c = 1,08$; EtOH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ Ber.: C 66,3 H 6,96 N 19,3 Mol.-Masse 217,3 Gef.: C 66,6 H 6,93 N 19,2 Mol.Masse 217 (ms).

In den IR-Spektren (KBr) liegen die Banden für die NH-Gruppierung zwischen $3320\text{--}3070\text{ cm}^{-1}$, die Banden für die C=O-Gruppen zwischen $1790\text{--}1760$ und $1745\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$. Die NMR-Spektren stimmen mit den Strukturen **6** und **7** überein.

Tab. 3: Racem. und opt. aktive α -Cyanalkylharnstoffe 4 und 5

Verbdg.	Ansatz g	Ausb. g Rohprodukt	Verbdg.	Ansatz g	Ausb. g Rohprodukt
4a	7,6 3a	4,5	4d	7,1 3d	6,9
(-) 5a	7,6 (-) 3a	8,0	(+) 4d	6,0 (+) 3d	4,3
4b	5,0 3b	5,1	(-) 4d	3,5 (-) 3d	2,9
(+) 4b	4,0 (+) 3b	4,5	5d	8,1 3d	7,8
5b	4,5 3b	4,3 [*])	(+) 5d	4,1 (+) 3d	4,0
(+) 5b	5,2 (+) 3b	5,2	(-) 5d	2,3 (-) 3d	1,6
5c	6,0 3c	3,9	5e	9,0 3e	7,8

* Das Rohprodukt wurde zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3,2 g (61 % d. Th.), Schmp. 167°. C₁₂H₁₉N₃O (221,3) Ber.: C 65,1 H 8,65 N 19,0 Gef.: C 65,1 H 8,50 N 18,9.

Tab. 4: Racem. und opt. aktive Hydantoine 6 und 3-Methylhydantoine 7

Verbdg.	Ansatz g	Ausb. g (% d. Th.)	Schmp. ^o	Ber.: Gef.:	C	H	N	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH) (c)
6a	4,0 4a	1,5 (20)	162	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (194,2)	61,8 62,1	7,27 7,33	14,4 14,2	
(+) 7a	5,8 (-) 5a	2,8 (43)	65 · 75 [*]	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ (208,3)	63,4 63,5	7,74 7,79	13,5 13,2	+ 0,55 (2,92)
6b	4,8 4b	3,5 (68)	195	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ (208,3)	63,4 63,7	7,74 7,62	13,5 13,2	
(+) 6b	4,5 (+) 4b	3,5 (80)	195 · 196		63,2	7,73	13,3	+ 17,9 (1,069)
7b	4,0 5b	2,5 (55)	107–108	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ (222,3)	64,8 64,8	8,16 8,26	12,6 12,4	
(+) 7b	4,8 (+) 5b	1,2 (23)	103		65,1	8,11	12,4	+ 12,9 (0,658)
7c	3,2 5c	1,8 (31)	187–188	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204,2)	64,7 65,0	5,92 5,82	13,7 13,8	
6d	6,5 4d	5,1 (69)	198–199 ^{**}	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204,2)	64,7 65,0	5,92 5,92	13,7 13,4	
(+) 6d	4,0 (+) 4d	0,8 (***)	240 ⁺	65,0	65,0	5,90	13,5	+ 111,7 (0,668)
(-) 6d	2,5 (-) 4d	1,3 (39)	236 ⁺⁺		64,8	5,97	13,7	- 112,3 (0,654)
7d	7,6 5d	6,2 (67)	137–138	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218,3)	66,0 65,9	6,47 6,38	12,8 12,7	
(+) 7d	2,0 (+) 5d	0,9 (38)	135 ⁺⁺⁺		66,6	6,50	12,7	+ 106,0 (0,446)
(-) 7d	1,6 (-) 5d	0,7 (26)	135 ⁺⁺⁺		66,3	6,47	12,7	- 105,6 (0,435)
7e	7,0 5e	2,6 (28)	137	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (246,3)	68,3 68,0	7,37 7,23	11,4 11,2	

* amorph ** Lit.⁵⁾: 198–200° *** Rohprodukt 2,4 g, aus dem 0,6 g 10 in reiner Form erhalten wurden.

⁺ Lit.³⁾: 237°, $[\alpha]_D^{20} = +123$ ⁺⁺ Lit.³⁾: $[\alpha]_D^{20} = -123$ ⁺⁺⁺ Lit.⁴⁾: 137,5°, $[\alpha]_D^{32} = +105$; -105.

N,N'-Di(1-cyan-1-phenylpropyl)-harnstoff (**10**)

Bei der Synthese von (+)**6d** (vgl. Tab.4) fiel ein Rohprodukt an, das chromatographisch nicht einheitlich war. Es wurde aus Methanol/Benzol fraktioniert kristallisiert. Dabei wurden aus 2,4 g Rohprodukt 0,8 g (+)**6d** und 0,6 g **10** erhalten. Schmp. 196–200°. IR (KBr): 3 315 (NH), 2 230 (C≡N), 1 640 cm⁻¹ (C=O).

C₂₁H₂₂N₄O Ber.: C 72,8 H 6,40 N 16,2 Mol.-Masse 346,4 Gef.: C 73,0 H 6,44 N 16,1 Mol.-Masse 346 (ms).

S(-)-5-Cyclohexyl-5-ethylhydantoin [*S*(-)**11**]

1,0 g (+)**6b** wurde in Ethanol mit 1 g Pd/C (10%) hydriert. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden 0,7 g (70 % d. Th.) *S*(-)**11** erhalten. Schmp. 226°. [α]_D²⁰ = -13,5 (c = 1,115; EtOH). IR (KBr): 3 290, 3 200 (NH), 1 770, 1 725 cm⁻¹ (C=O).

C₁₁H₁₈N₂O₂ (210,3) Ber.: C 62,8 H 8,63 N 13,3 Gef.: C 63,1 H 8,62 N 13,2.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation *W. Wunn*, Saarbrücken 1979.
- 2 Vgl. z. B. E. Ware, *Chem. Rev.* **46**, 403 (1950).
- 3 H. Sobotka, M. F. Holzman und J. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 4697 (1932).
- 4 T. C. Butler und W. J. Waddell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **110**, 120 (1954).
- 5 Dissertation *C. Urbahn*, Saarbrücken 1970.
- 6 K. K. Lee, S. Terashima, K. Achiwa und S. I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 2540 (1969).
- 7 J. Kenyon und D. B. Young, *J. Chem. Soc.* **1941**, 263.
- 8 J. Redel, J. P. Martinaud und J. Roquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1641.
- 9 T. H. Elliott und P. N. Natarajan, *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 209 (1967).
- 10 U. Krüger und G. Zinner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 579 (1978).
- 11 A. Pinner und J. Lifschütz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20**, 2351 (1887).
- 12 K. Achiwa, S. Terashima, H. Mizuno, N. Takamura, T. Kitagawa, K. Ishikawa und S. I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 61 (1970).
- 13 J. H. Poupaert, M. Claesen, J. Degelaen, P. Dumont und S. Toppet, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86**, 465 (1977).

[Ph 169]