

**Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin 類の分解反応**

小林昭雄, 梅本 進

大日本製薬株式会社中央研究所<sup>1)</sup>**Degradation of Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoins**

AKIO KOBAYASHI and SUSUMU UMEMOTO

Central Research Laboratory of Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.<sup>1)</sup>

(Received April 25, 1969)

Examinations were made on the decomposition reaction of 3-phenylsulfonyl- (I), 1-phenylsulfonyl- (II), and 1,3-bis(phenylsulfonyl)-5,5-diphenylhydantoin (III) with sodium hydroxide, hydrochloric acid, or amines. It was found that I, II, and III differed in stability and direction of decomposition.

I was comparatively easily decomposed, especially when treated with sodium hydroxide, and underwent cleavage at 1—2 and 3—4 positions even at room temperature, while heating with dilute hydrochloric acid effected liberation of phenylsulfonyl group and cleavage between 3 and 4 positions. Heating with amines resulted in cleavage of 3—4 position. II was very stable but underwent cleavage at 2—3 position when heated with conc. sodium hydroxide over a long period. The phenylsulfonyl group in 3-position of III was very easily liberated, forming II when heated with dil. sodium hydroxide, hydrochloric acid, or amines.

従来 5,5-disubstituted-hydantoin 類は加水分解に対して強固に抵抗するとされている。しかし Hiroi 等<sup>2)</sup>はそれらを 3-tosyl 誘導体とするとアルカリで容易に加水分解されてそれぞれ対応する 5-tosylhydantoin 頃類を与えると報告した。われわれは前報<sup>3)</sup>において 3-phenylsulfonyl-, 1-phenylsulfonyl- および 1,3-bis-phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (I, II, III) を合成したが、それらの分解反応に興味をもち、アルカリ、酸、アミンによる分解反応を検討し興味ある結果を得た。

**I) 3-Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (I) の分解反応**

I は比較的に加水分解を受けやすく、たとえば 2.5% の苛性ソーダと室温で 2 時間攪拌するような弱い条件でも開環して 57% の収率で 2,2-diphenyl-5-phenylsulfonylhydantoinic acid (IV) と 36% の収率で N-(2-amino-2,2-diphenylacetyl)phenylsulfonamide (V) を与えた。IV は I の 3,4 位における開環体で Hiroi 等と同様の成績体であり、V は 1,2 位における開環体であって、4,4-diphenyl-2,5-oxazolidinedione と phenylsulfonamide から別途合成した標品と融点、IR スペクトルが一致した (Chart 1-a)。

次に I を希塩酸と水浴上に 3 時間加熱したがなんらの変化も認めなかった。しかし 10% 塩酸 (50% EtOH 中) と封管を用いて 170° に 5 時間加熱すると 25% の I の回収とともに、5,5-diphenylhydantoin (VI), 2,2-diphenylglycine (VII) をそれぞれ 25%, 30% の収率で得た。これは I がまず VI と IV になり、IV がさらに加水分解されて VII となったのであろう (Chart 1-b)。

次に I とアミン類の反応については、まず過剰のモルホリンとアルコール中 20 分間煮沸還流すると融点 200° の結晶 (VIII) が好収率で析出し、VIII を希塩酸で処理すると融点 173—175° の結晶 IX となった。VIII や IX の元素分析値はそれぞれ C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S および C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S に一致した。また IX を 10% 苛性ソーダを用い加水分解すると前述の IV となった。したがって IX は 2,2-diphenyl-5-phenylsulfonylhydantoylmorpholide であって VIII は IX のモルホリン塩である。なおモルホリンの代りにジエチルアミン、ピペラジ

1) Location: Ebie-kami-2-cho, Fukushima, Osaka.

2) K. Hiroi, K. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 16, 444 (1968).

3) 梅本 進, 小林昭雄, 薬誌投稿中。

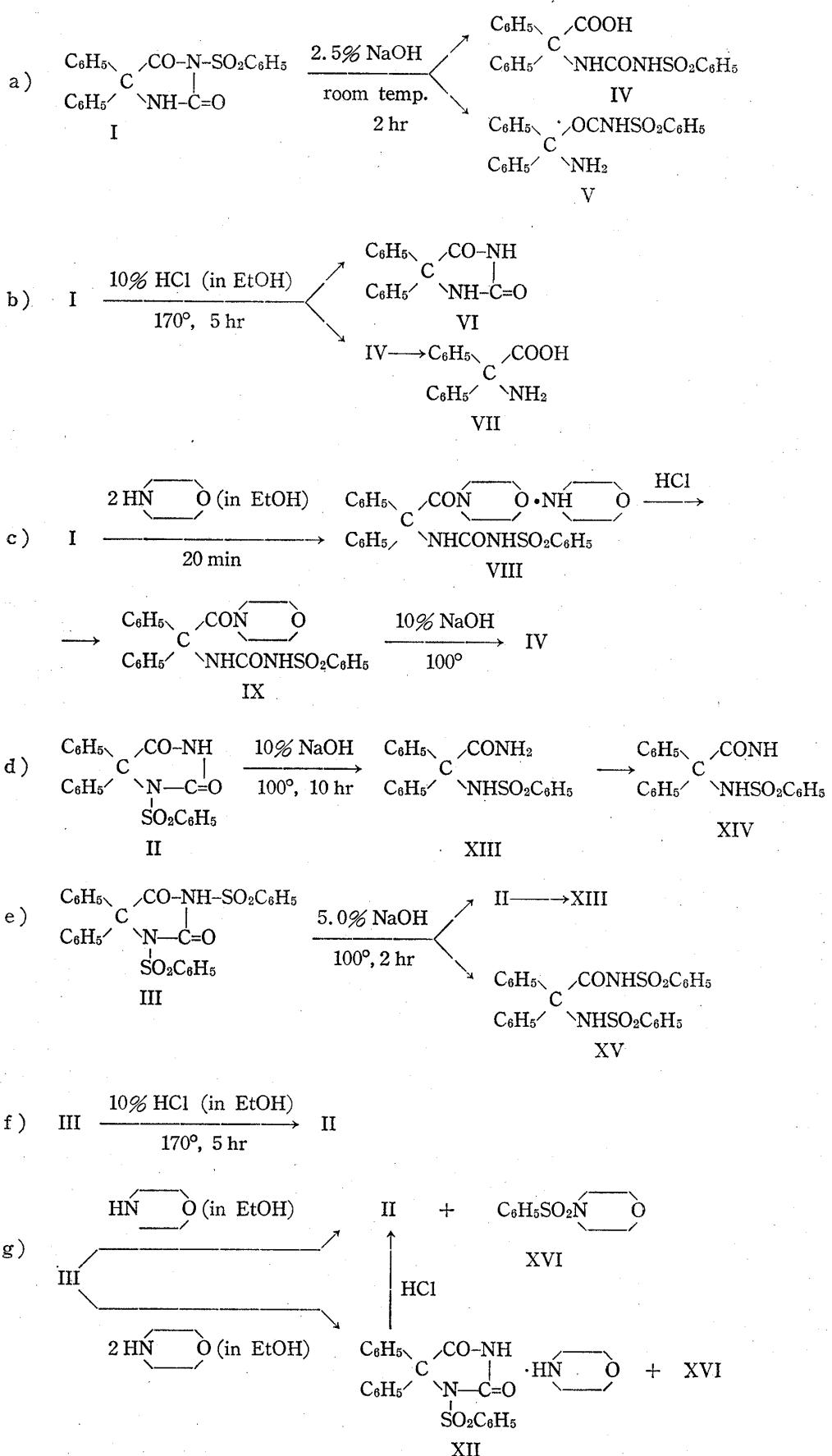


Chart 1

ンを使用すると、それぞれ 80%, 50% の収率で N,N-diethyl 2,2-diphenyl-5-phenylsulfonylhydantamide および 2,2-diphenyl-5-phenylsulfonylhydanoxylopliperide (X, XI) が得られた (Chart 1-c).

**2) 1-Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (II) の分解反応** II は I と比較して非常に安定で、たとえば 10% 塩酸 (50% EtOH 中) と 170° に 5 時間封管中で加熱しても変化せず、また過剰のモルホリンとアルコール中 5 時間煮沸しても単にモルホリン塩 (XII) を作るに止まった。

冷希苛性ソーダに対しても単にナトリウム塩を作るだけで安定であるが、たとえば 10% 苛性ソーダと 10 時間 100° に加熱などの強い条件では 2,3 位で開環して 68% の収率で 2,2-diphenyl-2-phenylsulfonamidoacetamide (XIII) と 20% の収率で 2,2-diphenyl-2-phenylsulfonamidoacetic acid (XIV) になった。XIV は XIII の加水分解のさらに進んでできたものであろう (Chart 1-d)。

**3) 1,3-Bisphenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (III) の分解反応** まず III を 2.0% の苛性ソーダと水浴上に加熱したが反応し難く 1 時間後でも約 80% の原料回収に止まった。そこで 5.0% 苛性ソーダと水浴上に加熱したところ約 2 時間で透明溶液となり、これを塩酸酸性として白色結晶を得た。

次にこの結晶を希炭酸ソーダで処理し可溶部と難溶部に分けたのち、塩酸酸性とし可溶部からは少量の融点 233—235° (decomp.) の白色針状結晶 (XV) を、難溶部からは 41% の収率で II と 27% の収率で XIII を得た。XV は元素分析値が  $C_{26}H_{22}O_5N_2S_2$  に一致し IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1715 (KBr) を示し、III の 2 位における開環成績体と推定された (Chart 1-e)。

次に III の酸類による分解反応については、III を 10% 塩酸 (50% EtOH 中) あるいは 5.0% 硫酸 (50% EtOH 中) と水浴上に 5 時間加熱したがなんらの変化を認めなかった。そこで上記反応を封管中 170° に 5 時間加熱の条件で行なったところ、いずれも約 90% の収率で II が得られた (Chart 1-f)。

最後に III とアミン類の反応を実施した。まず III を 1.0 モル等量のモルホリンとアルコール中煮沸すると約 20 分で透明溶液となり II と phenylsulfonylmorpholide (XVI) をそれぞれ 88%, 66% の収率で与えた。次に 2.0 モル等量のモルホリンを同様に反応させると XII が 80% の収率で析出し、これを希塩酸で処理すると II が得られた。同様にジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア水の過剰を反応させたのち希塩酸で処理すると、いずれも好収率で II が得られた (Chart 1-f)。

以上のべたように無置換の 5,5-diphenylhydantoin が非常に安定であるのに反し、これを phenylsulfonyl 化すると分解反応をおこしやすくなる。しかしながら phenylsulfonyl 基の置換位置の相違によって、その安定性および分解反応の方向が著しく異なることは興味あることである。

## 実験の部

**1) 3-Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (I) の分解反応** a) NaOH による分解反応—I 3.9 g を 2.5% NaOH 150 ml と室温で 2 hr 握拌した後 HCl 酸性とし析出結晶を沪取、希 EtOH から再結晶し白色針状結晶 (IV) 2.3 g (57%) を得。mp 195° (decomp.)。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1636, 1694 (KBr)。Anal. Calcd.  $C_{21}H_{18}O_5N_2S$ : C, 61.46; H, 4.42; N, 6.83; S, 7.79. Found. C, 61.60; H, 4.45; N, 6.75; S, 7.83. また IV を沪取後の HCl 酸性沪液を AcOEt で洗浄後少量まで濃縮し希  $Na_2CO_3$  で pH 5.0 に調節し析出する結晶を希 EtOH から再結晶し白色粉末 (V) 1.3 g (36%) を得。mp 243° (decomp.)。Anal. Calcd.  $C_{20}H_{18}O_5N_2S$ : C, 65.56; H, 4.95; N, 7.65; S, 8.73. Found. C, 65.31; H, 4.98; N, 7.45; S, 8.67. V は 4,4-diphenyloxazolidine<sup>4)</sup> 4.0 g と phenylsulfonamide のナトリウム塩 2.8 g をジオキサン 60 ml 中水浴上に 3 hr 加熱し、反応液の濃縮残渣を HCl 酸性とした後ピリジンで pH 5.0 に調節して得られる標品 (mp 243° (decomp.), IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1638 (KBr)) に一致。

b) HCl による分解反応—I 3.9 g を 10% HCl 溶液 (50% EtOH 中) 20 ml と封管中 170° に 5 hr 加熱。冷後内容物から EtOH を留去し残渣を希  $Na_2CO_3$  処理。不溶物として I を 1.0 g 回収。希  $Na_2CO_3$  液を HCl 酸性とすると VI 0.6 g (25%) 析出。VI を沪別後の HCl 酸性沪液を少量まで濃縮し希  $Na_2CO_3$  を加えて pH 6.5 に調節すると VII を 0.7 g (30%) 得た。

c) アミン類による分解反応—I 3.9 g をモルホリン 6 ml と EtOH 50 ml 中 20 min 間水浴上に加熱、析出結晶を希 EtOH から再結晶し白色針状結晶 (VIII) 5.4 g (96%) を得。mp 200° (decomp.)。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1598, 1638 (KBr)。Anal. Calcd.  $C_{29}H_{34}O_6N_4S$ : C, 61.47; H, 6.05; N, 9.88; S, 5.64. Found. C, 61.56; H, 6.19; N, 9.83; S, 5.74.

次に VIII 2.8 g を希 HCl で処理して得られる結晶を希アセトンから再結晶し白色針状結晶 (IX) 2.0 g (80%

4) US Patent 2578293 [C.A., 46, 6158 (1952)].

%)を得。mp 173—175°。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=0}$  1660, 1732 (KBr)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$ : C, 62.62; H, 5.26; N, 8.76; S, 6.67. Found: C, 62.87; H, 5.38; N, 8.59; S, 6.83 次に IX 1.6 g を 10% NaOH 50 ml 中水浴上に 10 hr 加熱後 HCl 酸性とし得られる結晶を希 EtOH から再結晶すれば IV 0.8 g (61%)を得。なおモルホリンの代りに過剰のジエチルアミンを用い同様に反応処理し X (80%)を得。白色針状結晶 (EtOH から再結晶) mp. 147°。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=0}$  1620, 1716 (KBr)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ : C, 64.50; H, 5.85; N, 9.03; S, 6.83. Found: C, 64.48; H, 5.98; N, 8.76; S, 7.22. 同様にピペリジンを使用して XI (50%)を得。白色針状結晶 (希 EtOH から再結晶) mp. 152—155°。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=0}$  1640, 1725 (KBr)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ : C, 65.39; H, 5.70; N, 8.80. Found: C, 65.04; H, 5.61; N, 8.57; S, 6.94.

2) 1-Phenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (II) の分解反応 II 3.9 g, NaOH 0.4 g を水 100 ml に加温溶解、冷後析出する結晶を希 MeOH から再結晶し II のナトリウム塩 3.0 g (72%)を得。白色針状結晶。mp 270°以上。Anal. Calcd.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{SNa}$ : C, 60.86; H, 3.62; N, 6.76; S, 7.72; Na, 5.55. Found: C, 60.48; H, 3.86; N, 6.77; S, 7.52; Na, 5.35.

また II 3.9 g を EtOH 20 ml 中モルホリン 1.0 g と 10 hr 水浴上に加温。冷後析出結晶を希 MeOH から再結晶し 3.0 g (62%) の XII を得。白色針状結晶。mp 205—207° (decomp.) Anal. Calcd.  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$ : C, 62.62; H, 5.26; N, 8.76; S, 6.67. Found: C, 62.76; H, 5.38; N, 8.63; S, 6.58.

次に II 3.9 g を 10% NaOH 100 ml 中水浴上に 10 hr 加熱。冷後 HCl 酸性として析出する結晶を沪取し希  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  処理し不溶部と可溶部に分ける。不溶部を希 EtOH から再結晶して白色針状結晶 (XIII) 2.5 g (68%)を得。mp 222—224°。IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=0}$  1675 (KBr)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ : C, 65.56; H, 4.95; N, 7.65; S, 8.73. Found: C, 65.59; H, 4.67; N, 7.55; S, 8.83. 次に前記希  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  可溶部を HCl 酸性とし析出結晶を希 EtOH から再結晶し白色針状結晶 (XIV) 0.73 g (20%)を得。mp 188—190° (decomp.). IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=0}$  1695 (KBr)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$ : C, 65.39; H, 4.66; N, 3.81; S, 8.71. Found: C, 65.57; H, 4.65; N, 3.78; S, 8.78.

3) 1,3-Bisphenylsulfonyl-5,5-diphenylhydantoin (III) の分解反応 a) NaOH による分解反応—III 5.3 g 5.0% の NaOH 100 ml と水浴上に加熱すると 2 hr 後完溶。これを HCl 酸性とし析出結晶を希  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で処理し可溶部と難溶部に分ける。可溶部を HCl 酸性とし析出結晶を MeOH から再結晶し XV 0.1 g (2%)を得。mp 233—235° (decomp.). Anal. Calcd.  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2$ : C, 61.66; H, 4.38; N, 5.53; S, 9.44. Found: C, 61.25; H, 4.43; N, 5.41; S, 9.36.

次に前記の希  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  難溶部を HCl で処理して得られる結晶をアセトン 20 ml に溶解し 1.0 g のジエチルアミンを注加すると II のジエチルアミン塩<sup>3)</sup> 2.0 g (43%) が析出するから沪別し、その沪液の濃縮残渣を HCl 酸性として得られる結晶を MeOH から再結晶し XIII 1.0 g (27%)を得。

b) HCl による分解反応—III 5.3 g を 10% HCl (50% EtOH 中) 20 ml と封管中 170° に 5 hr 加熱。冷後内容物の濃縮残渣を再結晶し II 3.7 g (94%)を得。上記反応を 5.0%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50% EtOH 中) 20 ml を使用し実施しほぼ同様の結果を得。

c) アミン類による分解反応—III 5.3 g (0.01 mole) をモルホリン 0.9 g (0.01 mole) と EtOH 20 ml 中 20 min 煮沸還流、冷後ジエチルアミン 5 ml を注加し析出する結晶 (II のジエチルアミン塩) 4.0 g (86%) を沪取し沪液の濃縮残渣を希 EtOH から再結晶し XVI 1.5 g (66%)を得。mp 113—116°.

次に上記反応をモルホリン 1.9 g (0.02 mole) を用い実施し XII 3.8 g (80%)を得。本品を希 HCl で処理し II を得。同様に III を過剰のジエチルアミン、ピペリジン、アンモニア水と反応させ、それぞれ対応する II のアミン塩を単離することなく希 HCl で処理して、II をそれぞれ 90%, 80%, 77% の収率で得た。

謝辞 本研究に当り御鞭撻を頂いた当所所長 高松秀二博士、部長 金子秀彦博士、元素分析を担当された分析センターの諸氏に深謝する。