

Carmen Pedregal, Gregorio G. Trigo* et Modesta Espada

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica,
Facultad de Farmacia, Madrid-3, Espagne

José Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva 3,
Madrid-6, Espagne

Emile-Jean Vincent et Robert Faure

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université d'Aix-Marseille-III,
rue Henri Poincaré, 13397 Marseille Cedex 4, France

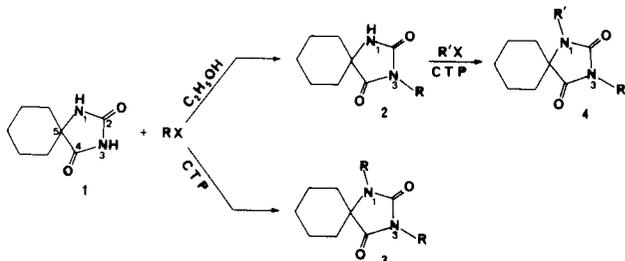
Reç le 25 septembre 1982

L'alcoylation de la cyclohexanospirohydantoïne dans des conditions classiques et en transfert de phase conduit respectivement aux dérivés *N*-3-substitués et aux dérivés *N*-1,*N*-3-disubstitués. L'application successive de ces méthodes a permis d'accéder facilement aux hydantoïnes portant deux substituants différents. Les différents produits obtenus ont été étudiés par *rmn* du ^{13}C . Cette méthode permet d'identifier les produits mono- et disubstitués ainsi que de déterminer la position du substituant.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 477 (1984).

L'intérêt que certains d'entre nous portent aux spirohydantoïnes et à leurs applications pharmaceutiques [1,2,3] nous a conduit à étudier la *N*-substitution du dérivé cyclohexanique **1** (Schéma 1). On sait que la réaction de substitution des hydantoïnes a lieu normalement sur l'atome *N*-3 [4]. Si l'on veut obtenir des dérivés *N*-1,*N*-3-disubstitués on peut partir soit des dérivés *N*-1-substitués [5], mais ceux-ci sont difficiles à préparer, soit des dérivés *N*-3-substitués [6], mais cela oblige à travailler dans le diméthylformamide en présence d'hydrure de sodium. La catalyse par transfert de phase a permis dans de nombreux cas de remplacer les solvants dipolaires aprotiques et les bases très fortes par la soude aqueuse en simplifiant considérablement les procédés [7]. Nous avons donc décidé d'essayer cette technique pour l'obtention d'hydantoïnes *N*-1,*N*-3-disubstituées. Le schéma 1 contient l'ensemble de nos résultats.

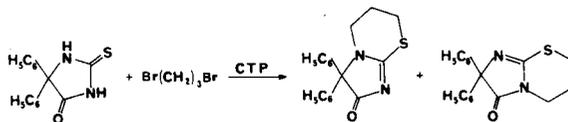
Schéma 1



2a, R = -CH₃, **b**, R = -C₂H₅, **c**, R = *n*-C₄H₉, **d**, R = -CH₂CH=CH₂, **e**, R = -CH₂C₆H₅, **f**, R = -CH₂CH₂NEt₂, **g**, R = -CH₂CH₂CH₂-hydantoïne (voir note [8]); **3a**, **b**, **c**, **d**, **e**, **f**: mêmes substituants; **4e**, R = R' = -CH₂C₆H₅ (= **3e**), **h**, R = -CH₂C₆H₅, R' = *n*-C₄H₉, **i**, R = *n*-C₄H₉, R' = CH₂C₆H₅.

Avec des bons rendements (tableau I) nous avons obtenu les dérivés monosubstitués **2** par reflux dans l'éthanol de quantités équimoléculaires de spirohydantoïnes **1** et d'agent alkylant (sauf dans le cas du composé **2g** [8] où le rapport dibromo-1,3 propane/spirohydantoïne a été de 2:1). La seule information que nous avons trouvée concernant l'utilisation de la catalyse par transfert de phase pour l'alcoylation des hydantoïnes est résumée dans le schéma 2 [10].

Schéma 2



Dans ces conditions la méthode donne d'excellents résultats (tableau I) et toute une série de nouveaux produits **3** ont été ainsi préparés. Le seul échec concerne précisément l'utilisation du dibromo-1,3 propane pour essayer d'obtenir des produits analogues à ceux du schéma 2; du mélange complexe obtenu, le seul produit identifié par *rmn* (^1H et ^{13}C) est la diallyl-1,3-cyclohexanospirohydantoïne (**3d**), résultant d'une double élimination d'acide bromhydrique. L'oxygène, beaucoup moins nucléophile que le soufre, rend difficile l'obtention de dérivés bicycliques analogues à ceux du schéma 2. La *rmn* du ^{13}C du produit brut de la réaction montre qu'il s'agit de produits 1,2-disubstitués probablement polymérisés. Le produit **3d** a été également obtenu avec un excellent rendement en utilisant le bromure d'allyle (tableau I).

Nous avons également préparé en deux étapes les dérivés **4**: le dibenzyl-1,3, **4e** identique à **3e**, obtenu directement,

Tableau I
Cyclohexanospirohydantoïnes

No.	R	R'	Méthode (XR)	Rdt (%)	P.f. (°C)	P.f. (°C) (Litt)	Formule	Analyses %		
								C	H	N
1	H	H	—	88	219	218-220 [9]	C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂	57,12 57,37	7,19 7,23	16,66 16,87
2a	CH ₃	H	A (Me ₂ SO ₄)	75	208-209	215-218 [9]	C ₉ H ₁₄ O ₂ N ₂	59,32 59,39	7,74 7,69	15,38 15,46
2b	C ₂ H ₅	H	A (Et ₂ SO ₄)	72	160-163		C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₂	61,20 61,15	8,22 8,20	14,28 14,08
2c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	A (BrC ₄ H ₉)	81	141-143		C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	64,25 64,20	8,99 8,75	12,49 12,54
2d	CH ₂ CH=CH ₂	H	A (BrC ₃ H ₅)	78	136-138	118-120 [9]	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ N ₂	63,44 63,37	7,74 7,96	13,45 13,67
2e	CH ₂ C ₆ H ₅	H	A (ClCH ₂ C ₆ H ₅)	81	166-168	155-156 [9]	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂	71,09 71,12	6,71 6,56	10,37 10,56
2f	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	H	A (ClCH ₂ CH ₂ NEt ₂)	76	86-87	85-87 [9]	C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃	62,89 62,90	9,43 9,56	15,72 15,89
2g	(CH ₂) ₃ [8]	H	A (BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br)	73	222-226		C ₁₀ H ₂₀ O ₄ N ₄	60,62 60,89	7,50 7,45	14,88 14,57
3a	CH ₃	CH ₃	B (Me ₂ SO ₄)	76	67-69	68-69 [5]	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₂	61,20 61,25	8,22 8,56	14,28 14,10
3b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	B (Et ₂ SO ₄)	68	46-48		C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	64,25 64,38	8,99 8,90	12,49 12,53
3c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	B (BrC ₄ H ₉)	94	huile		C ₁₆ H ₂₈ O ₂ N ₂	68,53 68,60	10,06 10,18	9,99 9,78
3d	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	B (BrC ₃ H ₅)	90	44-46		C ₁₅ H ₈ O ₂ N ₂	69,20 69,15	7,74 7,56	10,76 10,57
3e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	B (ClCH ₂ C ₆ H ₅)	76	109-112°		C ₂₂ H ₂₄ O ₂ N ₂	75,83 75,85	6,94 6,78	8,04 8,24
3f	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	B (ClCH ₂ CH ₂ NEt ₂)	88	huile		C ₂₃ H ₃₀ O ₂ N ₄	68,62 68,78	9,51 9,67	13,92 13,75
4e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C (ClCH ₂ C ₆ H ₅)	74	110-112		C ₂₂ H ₂₄ O ₂ N ₂	75,83 75,85	6,94 6,78	8,04 8,24
4h	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C (BrC ₄ H ₉)	93	63-65		C ₁₉ H ₂₆ O ₂ N ₂	72,57 72,59	8,33 8,45	8,91 8,96
4i	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	C (Cl CH ₂ C ₆ H ₅)	93	72-74		C ₁₉ H ₂₆ O ₂ N ₂	72,57 72,46	8,53 8,20	8,91 8,71

et le couple benzyl-*n*-butyl, **4h** et **4i**.

La cyclohexanospirohydantoïne **1** et ses seize dérivés ont été étudiés par rmn du ¹³C dans l'hexadeuteriodiméthylsulfoxyde. Les résultats figurent dans le tableau II.

Récemment les spectres de quelques hydantoïnes non spiraniques ont été décrits [11]. L'attribution des carbones C-2 et C-4 de ces auteurs a été respectée.

Il convient tout d'abord de noter que les déplacements chimiques des carbones cycliques dépendent du degré de substitution. Une analyse des effets des substituants [12] montre que la grandeur et la direction de ces effets sont fonction de la position de la substitution. Des différences significatives sont observées au niveau des carbones C-5 (effet β d'environ 1,5 ppm pour une substitution en 1; effet γ moyen de -1,0 ppm pour une substitution en 3) et C-6 (effet γ d'environ -2,0 ppm pour une substitution en 1).

Les déplacements chimiques des carbones des substituants dépendent également de leur position dans la molécule. En effet, on observe que les carbones α et β du

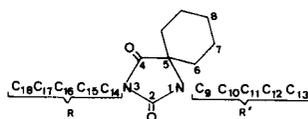
groupe substituant sont plus déblindés lorsque celui-ci est porté par l'atome d'azote *N*-1. La seule exception à cette règle concerne le substituant méthyle pour lequel cette tendance est inversée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées par les Services de Microanalyse du CNRS et du CSIC. Les points de fusion ont été pris en capillaire et ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian FT 80, travaillant à 28 ± 2°. Les déplacements chimiques, mesurés par rapport à la raie centrale du solvant (DMSO-d₆), sont ensuite rapportés au signal du TMS par la relation [12]: δTMS = δDMSO-d₆ + 39,6 (δ en ppm) et sont donnés avec une précision supérieure à 0,1 ppm (largeur spectrale de 4000 Hz correspondant à une accumulation sur 8192 points).

Tableau II

Déplacements chimiques des carbones des cyclohexanospirohydantoïnes



No	R	R'	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈
1	H	H	156,5	178,6	62,1	33,4	21,0	24,6										
2a	CH ₃	H	156,1	176,9	61,0	33,3	20,9	24,4						24,0				
2b	C ₂ H ₅	H	155,6	176,6	60,7	33,3	20,9	24,5						32,5	13,3			
2c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	155,9	176,8	60,8	33,5	20,9	24,5						37,2	29,7	19,4	13,5	
2d	CH ₂ CH=CH ₂	H	155,6	176,6	61,1	33,6	21,0	24,6						39,6	132,6	116,0		
2e	CH ₂ C ₆ H ₅	H	155,7	176,6	61,1	33,4	20,9	24,5						40,9	137,0	127,1	128,6	127,1
2f	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	H	155,9	176,7	60,7	33,4	20,8	24,5						49,3	35,7		46,6	12,1
2g	(CH ₂) ₈	H	155,7	176,8	60,9	33,3	20,9	24,5						35,1	26,6	35,1		
3a	CH ₃	CH ₃	155,0	175,7	61,5	30,2	21,0	24,1	23,6					24,1				
3b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	154,2	175,1	62,1	31,3	21,0	23,9	33,0	14,8				32,4	13,0			
3c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	154,9	175,6	62,3	31,7	21,2	24,2	38,5	31,7	20,0	13,6		37,3	29,9	19,6	13,5	
3d	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	154,3	175,1	62,5	31,5	21,1	23,9	40,6	134,8	116,3			39,6	132,4	116,0		
3e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	155,3	175,3	63,0	31,6	21,1	23,9	41,5	138,8	127,1	128,4	127,1	41,3	137,0	127,1	128,6	127,4
3f	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	154,5	174,8	61,5	31,4	20,9	23,9	51,6	37,2		46,9	11,9	49,3	35,4		46,5	11,9
4h	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	155,4	175,4	62,5	31,6	21,0	23,8	41,3	138,8	127,0	128,3	127,0	37,4	29,6	19,4	13,4	
4i	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	154,4	175,2	62,4	31,3	21,0	23,8	38,4	31,3	19,7	13,6		40,9	136,9	127,0	128,4	127,2

Solvant: DMSO-*d*₆; référence: TMS; précision sur les δ, supérieure à 0,1 ppm.

Synthèse de la cyclohexanospirohydantoïne (1).

Ce produit a été préparé par la méthode générale de Bucherer et Steiner [13] optimisée par nous en utilisant la méthodologie des plans d'expériences [14], Rdt = 96%, F = 219°, litt, F = 218-220° [9].

Synthèse des dérivés *N*-3-substitués 2 (Méthode A).

Un mélange de 6 g (0,036 mole) de cyclohexanospirohydantoïne (1), 3 g de potasse et 145 ml d'éthanol absolu est chauffé à reflux et une solution contenant 0,036 mole d'halogénure d'alkyle dans 45 ml d'éthanol est ajoutée goutte à goutte pendant 30 minutes. Après 24 heures de reflux, 150 ml d'éthanol sont éliminés par distillation. Le résidu est refroidi à température ambiante et versé sur 500 ml d'eau glacée en agitant rapidement et en maintenant le pH = 11 avec de la soude diluée. Les dérivés *N*-3-substitués 2 précipitent lentement et sont recristallisés dans l'éthanol.

Synthèse des dérivés *N*-1,*N*-3-disubstitués 3 (Méthode B).

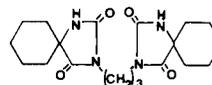
Un mélange biphasique de 50 ml de toluène, 50 ml de soude 50%, 6 g (0,036 mole) de cyclohexanospirohydantoïne (1), 0,089 mole d'halogénure d'alkyle et 1,16 g (0,036 mole) de bromure de tetrabutylammonium est agité vigoureusement pendant 24 heures. La phase organique est décantée et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvante est éliminé sous pression réduite et le résidu cristallisé dans l'éthanol. Dans deux cas (3c et 3f) nous avons obtenu des huiles que nous avons purifiées par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange chloroforme-éthanol 90:10.

Synthèse des dérivés *N*-1,*N*-3-substitués 4 (Méthode C).

on procède de façon identique à la méthode précédente, mais en partant des dérivés *N*-3-substitués 2c et 2e et en utilisant 0,045 mole d'halogénure d'alkyle. Le produit 4e est identique au produit 3e obtenu avec la méthode B.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] G. G. Trigo, E. Galvez, M. Espada et C. Bernal, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 977 (1979).
- [2] G. G. Trigo, M. Espada et E. Galvez, *ibid.*, **17**, 599 (1980).
- [3] G. G. Trigo, P. Ballesteros, M. Espada, E. Santos, E. Galvez, C. Avendaño et M. Martinez, *ibid.*, **17**, 1417 (1980).
- [4] J. Shaffer et E. Steinberg, *J. Med. Chem.*, **11**, 462 (1968).
- [5] H. C. Carrington et W. S. Waring, *J. Chem. Soc.*, 354 (1950).
- [6] O. O. Orazi, A. R. Corral et H. Schuttenberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 219 (1974).
- [7] W. P. Webber et G. W. Gokel, "Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis", Vol 4 in the Series "Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry", Springer-Verlag, Berlin, 1977.
- [8] Le produit 2b a la structure suivante:



- [9] W. Oldfield et C. H. Cashin, *J. Med. Chem.*, **8**, 239 (1965).
- [10] K. Kiec-Kononowicz, A. Aejc, M. Mikolajczyk, *Tetrahedron*, **37**, 409 (1981).
- [11] H. Fujiwara, A. K. Bose, M. S. Manhas et J. M. Van der Veen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1573 (1980).
- [12] G. C. Levy et G. R. Nelson, "13C NMR for Organic Chemists", Wiley Interscience, New York, 1972.
- [13] H. T. Bucherer et W. Steiner, *J. Prakt. Chem.*, **140**, 291 (1934).

[14] M. Espada, C. Pedregal, J. Elguero, D. Mathieu et R. Phan Tan Luu, résultats non publiés. C. Pedregal, Thèse de Doctorat, Madrid (1982).

English Summary.

Usual alkylation conditions or phase transfer alkylation of cyclohex-

anespirohydantoin leads respectively to *N*-3-substituted derivatives or *N*-1,*N*-3-disubstituted derivatives. Successive application of the previous methods easily gave disubstituted hydantoins. The reaction products have been studied by ¹³C nmr in order to identify mono and disubstituted derivatives and to determine the substituent position.