

Synthese und Pharmakologie einiger 3,5-di- und trisubstituierter Hydantoine

K. SCHLÖGL und F. WESSELY, *Organisch-chemisches Institut der Universität Wien*

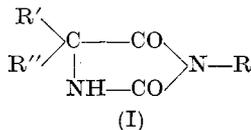
und

O. KRAUPP und H. STORMANN, *Pharmakologisches Institut der Universität Wien*

Einleitung

Im Verlauf früherer Untersuchungen über Aminosäuren und Peptide waren wir öfter Hydantoinderivaten begegnet¹ und es schien daher naheliegend, das Gebiet der Hydantoine — besonders im Hinblick auf Derivate von möglichem pharmakologischem Interesse — etwas systematischer zu bearbeiten.*

Zahlreiche in Stellung 5 durch Phenyl² (oder Halogenphenyl³) substituierte Hydantoine besitzen antikonvulsive Wirkung; ⁴es sollte daher die Phenylgruppe in 5 beibehalten und versucht werden, am *N*-Atom 3 solche Substituenten einzuführen, die bei möglichst günstiger pharmakologischer Wirkung die Wasserlöslichkeit der betreffenden Hydantoine (I) durch geeignete hydrophile Gruppen erhöhen sollten. Hierfür stand eine Vielfalt von Möglichkeiten zur Auswahl und wir mussten uns daher auf wenige Gruppen beschränken, nämlich auf solche, die bei leichter Zugänglichkeit günstige Aussichten im oben erwähnten Sinn boten. Bei der Vielfalt bereits bekannter Hydantoinderivate waren prinzipiell neue Varianten kaum zu erwarten und wir werden im folgenden auch einzelnen bereits beschriebenen Vertretern begegnen (Siehe Tabellen I–VI).



* Für die grosszügige Unterstützung dieser Untersuchung seit 1956 haben wir der Österreichischen Stickstoffwerke AG., Linz/Donau, bestens zu danken.

Die von uns erstmalig dargestellten 3-Aminohydantoin (I, $R = NH_2$)^{1d, 1e} besitzen keine basischen Eigenschaften, so dass Erhöhung der Löslichkeit durch Salzbildung nicht in Frage kam; es wurde jedoch über günstige pharmakologische Eigenschaften einiger Vertreter berichtet.^{5, 6†} Ist aber die Aminogruppe durch mehrere CH_2 -Gruppen vom *N*-Atom 3 getrennt, dann liegen wieder Amine mit "normalen" Eigenschaften vor, wie sie uns etwa in den 3-(*N,N'*-Dialkylaminoäthyl)-hydantoinen (I, $R = R_2''NCH_2CH_2-$)⁷ begegnen (Tab. II). Bei den erstmalig dargestellten 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoinen (I, $R = CH_2CH_2OH$) handelt es sich um eine Stoffklasse, in der — zumindest bei einigen Vertretern — günstige pharmakologische Wirkungen mit guter Löslichkeit vereinigt sind, so dass diese Gruppe etwas ausführlicher studiert wurde (Tab. III).

Die Hydantoin-3-essigsäuren (I, $R = CH_2COOH$) und ihre Derivate gehören zu den länger bekannten Hydantoin-Verbindungen und schienen, besonders im Hinblick auf frühere Ergebnisse,^{1a, 1c} geeignet, passende Derivate im oben erwähnten Sinn darzustellen (Tab. I).

Im folgenden sollen nun die erwähnten Gruppen getrennt behandelt werden.

Chemie

Hydantoin-3-essigsäuren und Derivate (Tab. I). Die Einführung der Essigsäuregruppierung am *N*-Atom 3 folgte bekannten Verfahren,^{4a, 8} also Umsetzung der Na-Salze mit Bromessigester (Nr. 3, 4 und 5), Verseifung zu den Säuren (1 und 2) und Umwandlung in die Chloride (6); damit waren dann auch Hydrazide bzw. ihre Derivate (7), Diäthylamide (9) und β -Hydroxyäthylamide (10–12) leicht zugänglich.

Das Semicarbazid-derivat (8) entstand beim Versuch, durch Erhitzen des Azides (I, $R' = R'' = C_6H_5$, $R = CH_2CON_3$), das aus dem 5,5-Diphenylhydantoin-3-essigsäurehydrazid^{1a} durch Diazotieren zugänglich war, in Propanol zu einem Propylurethan ($R = CH_2NHCOOC_3H_7$) zu gelangen. Die Bildung dieser Verbindung (8) kann so erklärt werden, dass beim Diazotieren des

† Im D.P. 1,003.218⁶ werden die Verbindungen noch als Triazine bezeichnet, während es sich nach unseren Arbeiten^{1e} und nach einem Geigy-Patent,⁵ in dem unsere Ergebnisse nicht zitiert werden, zweifellos um 3-Aminohydantoin handelt.

Tabelle I. Hydantoin-3-essigsäuren und Derivate (I; R = CH₂CO·X)

Nr.	R'	R	X	Ausb. %	Krist. aus	Schmp., °C	Formel	Berechnet			Gefunden		
								C	H	N	C	H	N
1	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	78	Äthanol-H ₂ O	168-171 ^a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	11.29			11.37		
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH	90	Methanol-H ₂ O	90 ^b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	10.00			10.28		
3	CH ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	95	Äthanol-Äther-Petroläther	88-91 ^c	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	10.14			10.34		
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OCH ₃	92	Methanol-H ₂ O	95-98	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	60.86	5.84		60.67	5.74	
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	60	Äthanol-H ₂ O	121-123	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	9.64			9.57		
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	90	Benzol-Petroläther	118-123	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	9.96			9.81		
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NHN = CHC ₂ H ₅	85	Äthanol	272-275	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆	15.38			15.62		
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	^d	45	Äthanol (auskochen)	233-237	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₆	64.65	4.62	15.53	64.57	5.03	14.95
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	87	Äthanol	186-189 ^e	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃	11.50			11.36		
10	CH ₃	C ₂ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	71	Methanol-Äther	176-178	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	57.72	5.88		57.75	6.00	
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	70	Methanol-Äther	118-120	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄	59.00	6.27		59.22	6.41	
12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	93	Methanol	230-232	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	64.58	5.42		64.70	5.54	

^a Literatur⁸: Schmp. 87-88°.

^b Hydrat.

^c Literatur⁸: Schmp. 170-171°.



^e Literatur^{3d}: Schmp. 186°.

Hydrazides infolge seiner Schwerlöslichkeit in Säure das Azid nur partiell entstand. Beim Erhitzen in Propanol wurde dann aus dem Azid das Isocyanat ($R = CH_2NCO$) gebildet (N_2 -Entwicklung war zu beobachten); dieses ergab mit nicht umgesetztem Hydrazid das Semicarbazid (8). Neben den Analysendaten sehen wir als Beweis für die angenommene Struktur die Tatsache an, dass beim Verseifen Diphenyl-hydantoin-3-essigsäure in berechneter Menge entstand. Damit ist neben der Struktur des Urethans auch die der anderen möglichen Verbindung, nämlich des symmetrischen Harnstoffes ($R = -CH_2NHCONHCH_2-$) ausgeschlossen.

3-Amino(alkyl)-hydantoine und Derivate (Tab. II). 3-(β -Dialkyl-aminoäthyl- bzw. -propyl)-hydantoine waren schon bekannt.⁷ Das von Hoffmann^{7b} angegebene Verfahren der Umsetzung von Hydantoinen in wässrig-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkali bewährte sich aber nur bei Verwendung von β -Diäthylaminoäthylhalogenid zur Darstellung der N,N' -Diäthyl-derivate (14, 16, 17 und 19). Mit Dimethylaminoäthylchlorid hingegen erhielt man beim 5-Phenyl-5-methyl- bzw. äthyl-hydantoin nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Es wurde hierauf nach Hoffmann^{7b} das 5,5-Diphenyl-hydantoin umgesetzt. Hierbei konnte zwar eine seinen Angaben entsprechende Verbindung [Schmp. 165–170° (Zers.), unlöslich in Salzsäure] erhalten werden, die aber nicht mit dem von uns in absolutem Äthanol (s. unten) dargestellten Produkt identisch ist. Da auch die Analysendaten nicht auf die erwartete Verbindung stimmen, kann es sich bei dem Produkt von Hoffmann nicht um das 5,5-Diphenyl-3-(β -dimethylaminoäthyl)-hydantoin (I, $R' = R'' = C_6H_5$, $R = (CH_3)_2NCH_2CH_2-$) handeln, das inzwischen auch von Stille und Brunckow erwähnt wurde.^{7a}

Die Dimethylaminoäthyl-derivate erhielt man jedoch glatt durch Umsetzung der Hydantoin-Na-salze in absolutem Äthanol mit Dimethylaminoäthylchlorid (oder bromid), das aus seinem Hydrochlorid (oder -bromid) kurz vor der Reaktion mit Natriumäthylat in Freiheit gesetzt worden war. Die Dimethylverbindungen sind wie auch die Diäthyl-produkte glatt löslich in verdünnten Säuren. Eine weitere Möglichkeit zu ihrer Darstellung bot sich bei Verwendung der unten beschriebenen 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoine (I, $R = CH_2CH_2OH$), die sich unter geeigneten Bedingungen mit Thionylchlorid in die 3-(β -Chloräthyl)-derivate

Tabelle II. 3-Amino(alkyl)-hydantoinne und Derivate (I)

Nr.	R'	R''	R	Ausb., %	Krist. aus	Schmp., °C	Formel	Berechnet			Gefunden		
								C	H	N	C	H	N
13	H	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂	50	Methanol	160-163	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	63.14	6.93	15.26	62.70	6.81	15.25
14	H	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	50	Methanol-Äther- Petroläther	56-59	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂	63.14	6.93	15.26	62.70	6.81	15.25
15	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	75	Äthanol-H ₂ O	130-133	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	64.34	7.33	14.52	64.06	7.34	14.28
16	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	77	Äthanol-H ₂ O	104-105 ^a	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂	64.34	7.33	14.52	64.06	7.34	14.28
17	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	79	Äthanol-Äther	49-52	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	70.57	6.55	13.85	71.03	6.72	13.59
18	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	73	Methanol-H ₂ O	170-173 ^b	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	70.57	6.55	11.96	71.03	6.72	12.01
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	92	Äthanol-H ₂ O	118-120 ^c	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂	47.06	4.61	11.96	47.52	4.64	12.01
20	H	CH ₂ C≡CH	NH ₂	40	Äthanol	168-173	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	47.06	4.61	11.96	47.52	4.64	12.01
21	H	CH ₃	N = CH  NO ₂	77	Methanol	184-186	C ₉ H ₈ N ₃ O ₅	42.87	3.20	16.18	42.91	3.51	15.97
22	H	C ₂ H ₅	NHSO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂ (p)	60	Eisessig-H ₂ O	246-248	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	54.38	3.96	13.76	54.53	4.11	14.01
23	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ SO ₂ NH ₂ (p)	79	Eisessig-H ₂ O	264-267	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₄ S	59.00	6.27	13.76	58.27	6.47	14.01
24	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ NHCOOC ₂ H ₅	70	Methanol-H ₂ O	160-162	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₄	59.00	6.27	13.76	58.27	6.47	14.01

^a Literatur^{7a} Kein Schmp. angegeben.

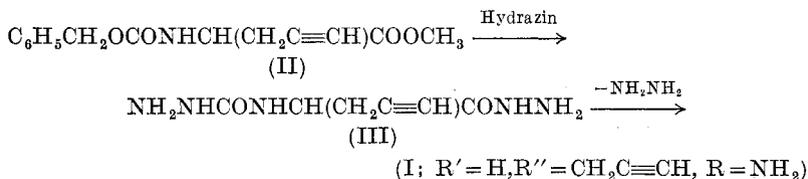
^b Literatur^{7a} Kein Schmp. angegeben.

^c Literatur^{7b} Schmp. 121-122°.

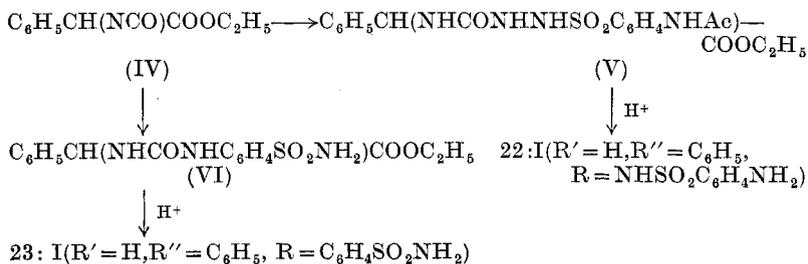
überführen lassen (Tab. V, Nr. 44, 45). Umsetzung dieser Chloride mit Dimethylamin in Äthanol bei 100° gab jedoch nur mässige Ausbeuten der Dimethylaminoäthyl-Verbindungen, die mit den oben erwähnten identisch waren.

In die Gruppe der Aminohydantoinen lassen sich auch noch fünf Verbindungen (20–24) einordnen, die auf folgende Weise dargestellt wurden:

Das 5-Propargyl-3-amino-hydantoin (20) liess sich aus *N*-Cbzopropargyl-glycinester (II)⁹ durch Behandeln mit Hydrazin und Ringschluss des dabei entstehenden Dihydrazids der *C*-Propargyl-glycin-*N*-carbonsäure (III) durch Erhitzen in wässriger Lösung, in Analogie zur Darstellung anderer 3-Aminohydantoinen^{1e}, erhalten.



Die Nitrofurfuryliden-Verbindung (21) wurde aus 5-Methyl-3-aminohydantoin und 5-Nitrofurfurol im Hinblick auf das *N*-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-1-aminohydantoin dargestellt, das unter dem Namen Furadantin (Nitrofurantoin)¹⁰ als wirksames Mittel gegen Harninfektionen Eingang in die Therapie gefunden hat. Verbindung 22 schien als Kombination zweier pharmakologisch interessanter Gruppen, nämlich der Hydantoin- und Sulfonamid-gruppierung anregend und wurde auf folgendem Weg erhalten: *N*-Carbonyl-*C*-phenyl-glycinester (IV)¹¹ reagierte mit *N*-Acetylsulfanilsäurehydrazid zum Harnstoff (V), der beim Ringschluss in saurem Milieu unter gleichzeitiger Verseifung der Acetylgruppe das gewünschte Hydantoin (22) gab. Diese sehr



vielseitige Reaktion zur Darstellung von Hydantoinen, die von α -Isocyanatfettsäureestern ausgeht^{11, 12} und die sich auch auf β -Isocyanatfettsäureester zur Darstellung von Dihydro-uracilen ausdehnen liess,¹³ wurde auch mit Erfolg zur Darstellung der 3-(β -Hydroxyäthyl)hydantoinen angewendet.

Ein weiteres Sulfonamid-derivat (23) wurde auf ähnliche Weise aus IV durch Umsetzung mit Sulfanilamid und Ringschluss des gebildeten Harnstoffes (VI) erhalten.

Verbindung 24 schliesslich enthält eine Kombination der Hydantoin- und der Urethan-Gruppierung und war durch Verkochen des 5-Phenyl-5-äthylhydantoin-3-essigsäureazides (aus dem Ester Nr. 5 über das Hydrazid erhalten) in absolutem Äthanol analog dem Diphenylderivat^{1a} zugänglich.

3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoin (Tab. III) und Derivate (Tab. IV, V). Zur Darstellung von solchen Verbindungen, die infolge der OH-Gruppe günstige Löslichkeitseigenschaften besitzen mussten, schienen zwei prinzipielle Wege gangbar:

(A) Einführung der Hydroxyäthylgruppe in das entsprechend substituierte Hydantoin.

(A-1) Diese liess sich durch Umsetzung der trockenen Hydantoin-Na-salze mit einem Überschuss von Äthylenchlorhydrin in der Wärme glatt erreichen. Auf diesem Weg stellten wir auch eine Reihe von *p*-Halogenphenyl-hydantoinen (31–36) dar, da an anderer Stelle über günstige pharmakologische Eigenschaften von Halogenphenyl-hydantoinen berichtet worden war.^{3, 14} Die dazu benötigten, am *N*-3 unsubstituierten *p*-Halogenphenyl-hydantoinen wurden nach Bucherer-Bergs^{4a} aus den entsprechenden Halogenphenyl-methyl (bzw.-äthyl)-ketonen¹⁵ dargestellt. Umsetzung der Hydantoinen mit Äthylenoxyd zur Einführung der Hydroxyäthylgruppe führte in keinem Fall zum Ziel.

(A-2) Eine weitere Möglichkeit bestand in der Reduktion geeigneter Hydantoin-3-essigsäurederivate (Tab. I). Eine solche Reduktion war schon früher bei der Darstellung des 5-Benzyl-3-(β -hydroxyäthyl)-hydantoinen aus dem 3-Essigsäurechlorid mit Natriumborhydrid angewendet worden.^{1a} Auch Reduktion der Hydantoin-3-essigester mit Lithiumborhydrid ist möglich, doch sind solche Reduktionen wegen der Kostspieligkeit des Reduktionsmittels bzw. wegen der schlechten Ausbeuten kaum von praktischem Interesse.

Tabelle III. 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoine (I; R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

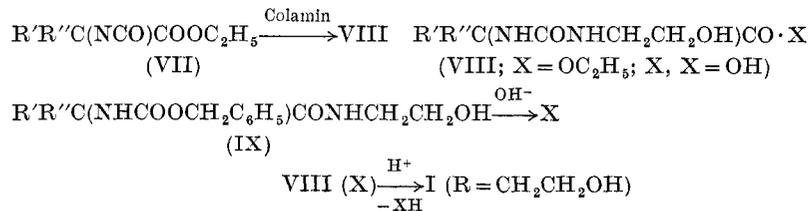
Nr.	R'	R''	Methode	Ausb., %	Krist. aus	Schmp., °C	Formel	Berechnet			Gefunden		
								C	H	N	C	H	N
25	H	H	B-2	60	Äthanol-Äther	102-104 ^a	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$			19.44			19.58
26	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	A-1 A-2	50 97	Methanol-Äther- Petroläther	121-124 ^b	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$			11.95			11.73
27	H	C_6H_5	A-1 B-1 B-2	66 53 65	Äthanol-Äther- Petroläther	93-95	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	60.00	5.49		60.23	5.91	
28	CH_3	C_6H_5	A-1 B-1 B-2	60 62 70	CH_2Cl_2 -Petro- läther	81-84	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	61.52	6.02		61.53	6.05	
29	C_2H_5	C_6H_5	A-1 B-1 B-2 A-2	70 73 80 25	Methanol-Äther	108-109	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	62.89	6.50		62.88	6.46	
30	C_6H_5	C_6H_5	A-1	50	Methanol-Äther- Petroläther	184-186	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	68.91	5.44		68.86	5.33	
31	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^c$	A-1	70	Methanol- H_2O	140-144	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$	57.14	5.19		57.77	5.33	
32	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	A-1	71	Methanol- H_2O	94-97	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$			10.52			10.57
33	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	A-1	76	Methanol- H_2O	120-125	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$			10.43			10.46
34	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	A-1	72	Methanol- H_2O	116-119	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$			9.91			9.54
35	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	A-1	54	Methanol- H_2O	126-129	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$	46.03	4.18		46.06	4.04	
36	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	A-1	55	Methanol- H_2O	108-111	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$			8.56			8.30

^a Literatur¹²: Schmp. 98-101°.^b Literatur^{13a} (Methode A-2): Schmp. 120-123°.^c Alle Halogene befinden sich in *p*-Stellung.

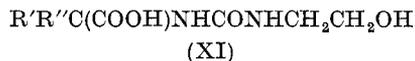
(B) Primäre Einführung der Hydroxyäthylgruppe in eine für den nachträglichen Hydantoinringschluss geeignete Verbindung.

(B-1) Als präparativ beste Methode zur Darstellung der Hydroxyäthyl-hydantoinerwies sich neben A-1 die schon oben erwähnte Umsetzung entsprechender Isocyanat-ester (VII) mit β -Aminoäthanol und nachfolgender Ringschluss der Harnstoffe (VIII) durch Destillation. Ein Nachteil liegt allerdings in der schlechten Zugänglichkeit der erforderlichen Alkyl-phenyl-aminoessigsäuren;¹⁶ die Umsetzung ihrer Ester-hydrochloride mit Phosgen zu den *N*-Carbonylverbindungen (VII) hingegen lässt sich glatt erzielen. Durch die beiden Isocyanat-ester (VII, R' = Methyl bzw. Äthyl, R'' = C₆H₅) ist eine Reihe von 5-Phenyl-5-methyl-(äthyl)-hydantoinen gut zugänglich geworden; so haben wir z.B. zur Identifizierung die 3-Benzyl-derivate (durch Reaktion mit Benzylamin und nachfolgenden Ringschluss) dargestellt.

(B-2) Diese Synthesemöglichkeit basiert auf früheren Arbeiten, in denen gezeigt wurde, dass *N*-Cbzo-Dipeptide (und auch höhere Cbzo-Peptide) bei Behandlung mit Lauge unter Abspaltung von Benzylalkohol und gleichzeitiger Umlagerung Harnstoffe liefern, die dann mit Säuren zu Hydantoinen zyclisiert werden können.^{1c} (Über einen Ringschluss mit Natrium-äthylat siehe Cohen und Fry.¹⁷) Wird analog ein *N*-Cbzo-Aminosäure-(hydroxyäthyl)amid (IX) mit Lauge und anschliessend [ohne Isolierung des intermediär gebildeten Harnstoffes (X)] mit Säure behandelt, dann erhält man ebenfalls die gewünschten Hydroxyäthyl-hydantoiner, wie an vier Beispielen (R' = R'' = H;¹² R' = H, CH₃ bzw. C₂H₅, R'' = C₆H₅, Nr. 25, 27, 28 und 29) gezeigt werden konnte. Die benötigten Cbzo-Aminosäure-(hydroxyäthyl) amide (IX) kann man durch Umsetzung der Cbzo-Aminosäure-ester mit Colamin erhalten, was jedoch nur im Fall niedrig substituierter Derivate (25, 27) halbwegs befriedigende Ausbeuten ergibt (siehe auch Ishai¹⁸); besser zugänglich sind sie (IX) durch Knüpfung der Peptidbindung zwischen einer *N*-Cbzo-Aminosäure und Colamin nach bekannten Methoden der Peptidsynthese.¹⁹



Im Gegensatz zu den in Stellung 3 unsubstituierten Hydantoinen verläuft die Ringaufspaltung bei den 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoinen zu den entsprechenden Hydantoinensäuren (XI) mit Natriumhydroxyd bei 100° sehr glatt. 5-Phenyl-5-äthyl-3-hydroxyäthylhydantoin hatte schon nach 30 Minuten bei 100° die berechnete



Menge Lauge verbraucht, während 5-Phenyl-5-äthylhydantoin selbst auch nach 8 Stunden noch unverändert vorlag. Tab. IV enthält die entsprechenden, aus den Verbindungen 28, 29, 31–34 und 36 erhaltenen Säuren.

Weitere von den Hydroxyäthylhydantoinen abgeleiteten Derivate sind die Chloräthylverbindungen 44 und 45, die mit Thionylchlorid und Pyridin erhalten wurden, sowie die Produkte, die sich nach Phosgenbehandlung zu den Chlorkohlensäureestern (46, 47) und Umsetzung dieser Chloride mit Ammoniak, Anilin, Colamin, Diäthylamin und Morpholin zu den entsprechenden Carbaminsäureestern (48–54) darstellen liessen (Tab. V).

3-Hydroxymethylhydantoine (Tab. VI). Im Zusammenhang mit den Hydroxyäthylhydantoinen haben wir auch drei 3-Hydroxymethyl-derivate durch Umsetzung der entsprechenden Hydantoine mit Formaldehyd in wässriger Lösung dargestellt. Auf diese Weise hatten erstmalig Behrend und Niemeyer²⁰ aus Hydantoin selbst ein Monohydroxymethylhydantoin ($\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$) erhalten, das schon beim Erhitzen mit Wasser wieder Formaldehyd abspaltet und in dem die Stellung der Hydroxymethylgruppe (am N^1 oder N^3) nicht fixiert wurde. In den von uns dargestellten Produkten (55–57) konnte die Stellung der CH_2OH -Gruppe in 3 wie folgt bewiesen werden:

(a) 3-Methyl-5-phenyl-5-alkylhydantoine geben mit Formaldehyd kein Reaktionsprodukt.

(b) Die Hydroxymethyl-derivate sind soda-unlöslich, während sich am N^3 unsubstituierte Hydantoine glatt lösen.

(c) Aus 5-Phenyl-5-methylhydroxymethylhydantoin (56) konnte mit Phosphorpentachlorid ein Chlormethylprodukt erhalten werden, das beim katalytischen Ersatz des Chlors durch H in das bekannte 5-Phenyl-3,5-dimethylhydantoin überging.

Tabelle IV. *N*-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoinensäuren (XI)

Nr.	R'	R''	aus Hydantoin ^a Nr.	Krist. aus	Schmp. (Zers.), °C	Formel	Berechnet Äqu.-Gew. ^b	Gefunden Äqu.-Gew.
37	CH ₃	C ₂ H ₅	28	Essigester	143-147	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄	252	254
38	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	29	Methanol-Äther- Petroläther	153-156	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	266	263
39	CH ₃	C ₂ H ₄ F ^c	31	Methanol-H ₂ O	136-139	C ₁₂ H ₁₅ FN ₂ O ₄	270	270
40	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄ F	32	Methanol-Äther- Petroläther	143-145	C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₄	284	286
41	CH ₃	C ₂ H ₄ Cl	33	Essigester	155-157	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	286	286
42	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄ Cl	34	Methanol-Äther- Petroläther	144-146	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	300	300
43	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄ Br	36	Methanol-Äther- Petroläther	155-157	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₄	345	345

^a Die Ausbeuten lagen durchwegs zwischen 40 und 60%.^b Bestimmt durch Titration.^c Alle Halogenatome befinden sich in *p*-Stellung.

Tabelle V. Derivative der 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoine (Tab. III) (I; R = CH₃CH₂X)

Nr.	R'	R''	X	Ausb., %	Krist. aus	Schmp., °C	Formel	Berechnet			Gefunden		
								C	H	N	C	H	N
44	H	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	55	CH ₃ Cl ₂ -Petroliäther	140-141	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	57.04	5.19	11.71	57.44	5.06	11.53
45	H	C ₆ H ₅	Cl	52	Methanol-H ₂ O	107-109	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂			9.42			9.15
46	CH ₃	C ₆ H ₅	OCOCl	90	—	107-111	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄			9.03			8.88
47	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	OCOCl	88	—	109-113	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄			15.17			15.06
48	CH ₃	C ₆ H ₅	CONH ₂	75	Methanol-H ₂ O	146-149	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄			14.43			14.73
49	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CONH ₂	65	Methanol-H ₂ O	127-129	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄			64.58	5.42	65.00	5.63
50	CH ₃	C ₆ H ₅	CONHC ₆ H ₅	78	Methanol-H ₂ O	130-132	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₄			65.38	5.76	65.89	6.10
51	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CONHC ₆ H ₅	69	Methanol-H ₂ O	146-148	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₄			56.06	5.96	56.27	6.10
52	CH ₃	C ₆ H ₅	CONHCH ₂ CH ₂ OH	83	Methanol-Äther- Petroliäther	104-106	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅			61.24	6.95	61.80	7.05
53	CH ₃	C ₆ H ₅	CON(C ₂ H ₅) ₂	91	Methanol-H ₂ O	93-95	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄			11.62			11.35
54	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CON 	81	Methanol-H ₂ O	116-118	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₅						

Tabelle VI. 3-(Hydroxymethyl)-hydantoin (I; R = CH₂OH)

Nr.	R'	R''	Ausb., %	Krist. aus	Schmp., °C	Formel	Berechnet		Gefunden	
							C	H	C	H
55	H	C ₂ H ₅	62	Methanol-CH ₂ Cl ₂ -Petroläther	128-134 ^a	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	58.25	4.89	58.33	5.04
56	CH ₃	C ₂ H ₅	66	Methanol-CH ₂ Cl ₂ -Petroläther	137-145	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	59.99	5.50	60.03	5.75
57	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	67	Methanol-CH ₂ Cl ₂ -Petroläther	132-140	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	61.52	6.02	61.30	6.10

^a Die Schmelzpunkte der Hydroxymethylhydantoin sind wegen Abspaltung von Formaldehyd unscharf.

Wie quantitative Untersuchungen zeigten, wird beim Erhitzen der Hydroxymethyl-produkte in wässriger Lösung rasch Formaldehyd abgespalten. Nr. 56 z.B. hatte nach 10 Minuten 65% und nach 20 Minuten 84% Formaldehyd entwickelt, so dass die Produkte für eine medizinische Anwendung kaum in Frage kommen dürften. Das Monohydroxymethyl-5,5-dimethylhydantoin ist hingegen als Formaldehyd-überträger von einiger praktischer Bedeutung.²¹

Pharmakologie

Die vergleichende Untersuchung der antikonvulsiven Wirkung der im voranstehenden chemischen Teil beschriebenen Hydantoin-derivate wurde am "maximalen E-Schocktest" an Mäusen nach der Methode von Swinyard, Brown und Goodman²² ausgeführt. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass die antikonvulsive Wirkung an der Dosis gemessen wird, die bei 50% der Tiere das Auftreten der auf den E-Schock folgenden tonischen Extensorenkrämpfe der hinteren Extremitäten verhindert (DE_{50}). Zu diesem Zweck wurden Rechteckimpulsserien einer Frequenz von 50 Hertz und einer Dauer von 0·2 sec (Einzelimpulse, Amplitude: 50 mA, Dauer: 11 msec) durch Cornealelektroden auf die Tiere übertragen. (Constant Current Reizgerät, konstruiert von Ing. Eichler). Die Elektroden bestanden aus mit Wildleder überzogenen Messingkugeln und wurden jeweils mit physiologischer NaCl-Lösung gut befeuchtet. Mit Hilfe dieser supramaximalen Reizung konnten an Albinomäusen eigener Zucht (Gewicht 18–23 g) bei allen Tieren typische maximale Krampfanfälle erzeugt werden. Nach einmaliger Durchtestung der unbehandelten Tiere wurden die einzelnen Substanzen in 0·5 bis 2·0% iger Suspension in 2% igem Polycell mittels Schlundsonde verabreicht und der E-Schocktest zu verschiedenen Zeiten nach der Eingabe durchgeführt. Registriert wurde der Prozentsatz der Tiere, die nunmehr keine tonischen Extensorenkrämpfe der hinteren Extremitäten mehr zeigten. Jede Substanz wurde in drei Dosen ausgetestet und die DE_{50} durch Aufstellung von log Dosis-Wirkungsgeraden (Wirkung in Probits) graphisch ermittelt. Es wurden dabei die folgenden Ergebnisse erhalten.

Hydantoin-3-essigsäure-derivate. Von den in Tab. I angeführten Verbindungen wurden die Substanzen 8, 10, 11 und 12 untersucht

und dabei bis zu einer Dosierung von 600 mg/kg keinerlei Wirkung beobachtet.

3-Amino(alkyl)-hydantoine und Derivate. Von den Verbindungen der Tab. II wurden 14 bis 19, sowie 23 und 24 untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tab. IIa niedergelegt.

Tabelle IIa

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (DE ₅₀ , mg/kg) zu verschiedenen Zeiten nach d. Zufuhr			Toxizität (DL ₅₀) (Maus, peroral), mg/kg
	30 min	60 min	120 min	
14	97	109	149	570
15	179	182	200	770
16	—	137	182	327
17	135	153	—	287
18	—	708	—	—
19	113	122	—	—
23	—	822	—	—
24	351	327	132	—

Sämtliche untersuchten Verbindungen zeigten eine deutliche Wirkung, die bei der Diäthylaminoäthyl-Verbindung (14) am stärksten ausgeprägt war, jedoch noch immer um das 2–3 fache unter der des "Mesantoins" (5-Phenyl-5-äthyl-3-methylhydantoin) lag. Von Interesse ist auch der langsame Wirkungseintritt des Carbaminsäurederivates (24), der auf eine Umwandlung dieser Verbindung im Organismus schliessen lässt.

3-(β-Hydroxyäthyl)-hydantoine. Die Ergebnisse der Untersuchung der Verbindungen 27 bis 36 der Tab. III sind in Tab. IIIa enthalten, wobei zum Vergleich auch Mesantoin mituntersucht wurde.

Sämtliche getesteten Verbindungen zeigen eine recht beträchtliche antikonvulsive Wirkung, die bei der Methylphenyl-(28), Äthylphenyl-(29) und Diphenyl-Verbindung (30) ihr Maximum erreicht und der Wirkung des Mesantoins nahekommt. Hinsichtlich des therapeutischen Index (LD₅₀/ED₅₀) liegen die Verbindungen 28 und 29 in der Grössenordnung des Indices von Mesantoin.

Tabelle IIIa

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (DE_{50} , mg/kg) zu verschiedenen Zeiten nach d. Zufuhr			Toxizität (DL_{50}) (Maus, peroral), mg/kg
	30 min	60 min	120 min	
27	—	120	—	540
28	24	41	64	2200
29	70	68	81	über 2000
30	—	48	51	530
31	316	290	262	2400
32	196	190	180	3000
33	138	142	145	2500
34	131	108	92	3000
35	75	76	62	3200
36	59	68	68	1300
Mesantoin	—	—	30	1460

N-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoinsäuren. Die Verbindungen 37, 39, 42 und 43 der Tab. IV zeigten bis zu einer Dosierung von 400 mg/kg keinerlei Anzeichen einer antikonvulsiven Wirkung.

Von den vier untersuchten *Derivaten der 3*-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoine (48, 49, 53 und 54 der Tab. V) zeigten nur 48 und 49 eine nachweisbare Wirkung, die in Tab. Va angeführt ist. Die Verbindungen 53 und 54 waren bis zu 300 mg/kg unwirksam.

Tabelle Va

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (DE_{50} , mg/kg) zu verschiedenen Zeiten nach d. Zufuhr			Toxizität (DL_{50}) (Maus, peroral), mg/kg
	30 min	60 min	120 min	
48	151	157	142	—
49	210	203	192	—

3-Hydroxymethyl-hydantoine. Tab. VIa gibt die Ergebnisse der Untersuchung von Nr. 56 und 57 (der Tab. VI) wieder.

Tabelle VIa

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (DE ₅₀ , mg/kg) zu verschiedenen Zeiten nach d. Zufuhr			Toxizität (DL ₅₀) (Maus, peroral), mg/kg
	30 min	60 min	120 min	
56	30	20	—	900
57	12	10	7	405

Beide Verbindungen erwiesen sich im Vergleich zu Mesantoin als deutlich stärker wirksam (bei ungefähr gleichem therapeutischen Index). Auffallend war, dass bei den Toxizitätsuntersuchungen der Tod nach lange anhaltendem zentralen Lähmungszustand eintrat. Wegen der relativ guten Wasserlöslichkeit der beiden Verbindungen (vgl. Tab. VII) wurden sie auch i.v. untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse gibt die Tab. VIb wieder.

Tabelle VIb

Verbindung Nr.	Antikonvulsive Wirkung (DE ₅₀ , mg/kg) zu verschiedenen Zeiten nach i.v. Zufuhr			
	5 min	10 min	20 min	40 min
56	50	25	20	20
57	72	19	13	10

Bei beiden Verbindungen wird nach etwa 30 Min. das Wirkungsmaximum erreicht; ähnlich wie bei der peroralen Verabreichung ist auch hier die Äthylverbindung (57) wirksamer als die Methylverbindung (56).

Zusammenfassung

(a) Die Derivate der Hydantoinessigsäure sowie der Hydantoin-säuren mit offenem Ring zeigen keine antikonvulsive Wirkung.

(b) Die untersuchten 3-Aminoalkyl-hydantoine zeigten eine deutliche antikonvulsive Wirkung, die jedoch auch bei der wirksamsten Verbindung weniger als ein Drittel der des Mesantoin betrug.

(c) Unter den 3-(β -Hydroxyäthyl)-derivaten des Hydantoins, die sämtlich eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung besitzen,

Tabelle VII. Löslichkeiten einiger pharmakologisch interessanter Hydantoin-derivate. Die Nummern beziehen sich auf die Tabellen I–VI. Löslichkeiten in g/100 ml Lösungsmittel bei 20°

Hydantoin Nr.	Wasser	Äthanol- Wasser (1:2)	Methyl- cello- solve	Propylen- glykol	Propylen- glykol- Wasser (1:1)
1	0.54	2.75	—	—	—
2	0.23	1.12	—	—	—
8	—	0.03	2.70	—	—
9	0.01	0.02	4.80	—	—
10	1.27	4.50	—	—	—
11	1.50	5.00	—	—	—
12	0.30	0.30	—	—	—
14	0.38	2.30	—	—	—
15	0.14	0.75	8.00	—	—
16	0.09	0.25	5.00	—	—
17	0.15	1.20	> 10.00	—	—
18	—	0.02	2.50	—	—
19	0.03	0.07	5.00	—	—
21	0.02	0.05	3.30	—	—
23	—	—	3.80	—	—
24	0.04	0.10	3.00	—	—
26	0.83	2.00	10.00	—	—
27	4.8	> 3.00	—	—	—
28	1.4	> 5.00	—	—	—
29	1.2	4.60	—	—	—
30	0.03	0.18	12.00	—	—
31	0.50	1.10	—	4.00	2.30
32	0.80	2.70	—	6.00	4.00
33	0.20	0.70	—	5.40	1.20
34	0.20	0.40	—	5.50	2.70
35	0.30	0.70	—	> 5.00	1.40
36	0.10	0.30	—	> 5.00	2.00
48	0.17	0.55	> 10.0	—	—
49	0.11	0.51	> 10.0	—	—
52	2.00	—	—	> 5.00	2.50
53	0.10	0.30	—	3.00	1.00
54	0.15	0.80	—	2.00	1.00
56	1.50	1.70	—	—	—
57	0.30	1.0	—	—	—

Die Aminoalkyl-hydantoin-13–19 sind als Hydrochloride, die Hydantoin-säuren 37–43 und die Hydantoin-3-essigsäuren 1 und 2 sind als Na-Salze glatt wasserlöslich.

verdienen die 5-Methyl-5-phenyl- und die 5-Äthyl-5-phenyl-Verbindungen ein gewisses Interesse, da sie bei relativ guter Wasserlöslichkeit eine dem Mesantoin vergleichbare Relation zwischen antikonvulsiver und toxischer Wirkung aufweisen. Substitution der OH-Gruppe führte zu schwächer wirksamen Verbindungen.

(d) Von allen untersuchten Substanzen zeigten die beiden Hydroxymethyl-hydantoin (56 und 57) die stärkste Wirksamkeit; sie war 2–3 mal grösser als die des Mesantoins und war auch bei höheren Dosen von einer zentral depressiven Wirkung begleitet.

Experimenteller Teil

(bearbeitet von ROSEMARIE STVRTECZKY)

Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

Für die Synthese verwandter Verbindungen (mit gleichem Rest R) ist jeweils nur ein Beispiel genauer beschrieben. Wenn nicht besonders vermerkt, wurden die homologen Verbindungen (verschiedene Reste R' bzw. R'') analog dargestellt.

Von den im Verlauf dieser Untersuchungen benötigten Hydantoinen wurden das 5-Phenylhydantoin aus *C*-Phenylglycin mit KCNO nach Kossel,²³ das 5-Phenyl-5-methyl- bzw. äthylhydantoin aus Acetophenon bzw. Propiophenon nach der Vorschrift von Henze und Speer²⁴ dargestellt und das 5,5-Diphenylhydantoin käuflich erworben (Fluka).

Zur quantitativen Bestimmung von am N³ unsubstituierten Hydantoinen bewährte sich Titration in äthanolischer Lösung mit 0·1N NaOH gegen Thymolphthalein als Indikator sehr gut. Dabei erhält man rasch verlässliche Äquivalentgewichte und kann ausserdem gut von in Stellung 3 substituierten Derivaten unterscheiden.

Hydantoin-3-essigsäuren und Derivate (Tab. I). Die 3-Essigester (3, 4, 5) erhielt man durch Erhitzen einer Lösung des Na-Salzes des Hydantoins in abs. Äthanol (dargestellt aus dem Hydantoin und der äquiv. Menge Na-äthylat) mit einem 10%-igem Überschuss von Bromessigester bis zur neutralen Reaktion. Hierauf wurde die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, das abgeschiedene Öl in

Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verd. NaOH und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen abgedampft. Der Rückstand wurde aus den in der Tabelle angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Zur Verseifung zu den *Hydantoin-3-essigsäuren* (1, 2) wurden die Ester in äthanolischer Lösung 3–4 Stdn. mit 1·2 Äqu. NaOH erhitzt. Nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum wurde mit Wasser verdünnt, die klare Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, die Essigsäuren nach einigem Stehen bei 0° abgesaugt und umkristallisiert.

Die Chloride (6) und Hydrazide wurden — wie schon früher^{1a} beschrieben — dargestellt.

Die Benzylidenverbindung (7) konnte durch Schütteln einer Lösung des entsprechenden Hydrazides in verd. Schwefelsäure mit Benzaldehyd in glatter Reaktion erhalten werden.

Zur Darstellung der Amide 9–12 wurden die entsprechenden Säurechloride in abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 2 Mol des Amins (Diäthylamin bzw. Colamin) versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wurde der Abdampfdruckstand (10–12) bzw. der Niederschlag (9) mit Wasser verrieben, der Rückstand nochmals auf der Nutsche mit verd. Salzsäure, Sodaauslösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Semicarbazid-derivat (8): Zu einer Suspension von Diphenyl-essigsäurehydrazid^{1a} (11·7 g) in einer Mischung von konz. Salzsäure (30 ml) und Eiswasser (70 ml) wurde unter Kühlung und Rühren eine Lösung von NaNO₂ (2·8 g) in Wasser (30 ml) während 30 Min zugetropft. Es wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und das im Exsiccator über P₂O₅ getrocknete Azid (11·6 g) in *n*-Propanol (80 ml) 2 Stdn. gekocht, wobei Stickstoff-Entwicklung zu beobachten war. Die anfänglich klare Lösung schied nach einiger Zeit einen dichten Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und zur Reinigung noch mit Äthanol ausgekocht wurde. Ausbeute: 5·1 g (45% d.Th.bezogen auf das Hydrazid). Eigenschaften siehe Tab. I.

3-Amino(alkyl)-hydantoine (Tab. II). Zur Synthese der *N,N'*-Diäthylaminoäthyl-hydantoine (14, 16, 17 und 19) wurden die entsprechenden in *N*³ unsubstituierten Hydantoine (0·03 Mol) in Äthanol (20–30 ml) gelöst, mit 32 ml *N* NaOH versetzt und

mit einer Mischung aus β -Diäthylaminoäthylchlorid-chlorhydrat (7 g), Wasser (10 ml) und NaOH (1.6 g) vereinigt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur schieden sich 16 und 19 kristallin ab, während 14 und 17 ölig anfielen, nach Verdünnen mit Wasser, Aufnehmen in Äther und Behandeln des Rückstandes mit den in der Tab. II angegebenen Lösungsmitteln aber ebenfalls kristallisierten.

Die Darstellung der *Dimethylamino*-derivate (13, 15 und 18) erfolgte durch Vereinigung einer Lösung des Hydantoins (0.03 Mol) in abs. Äthanol (50 ml), die Natrium (0.7 g) enthielt, mit einer Mischung aus Dimethylamino-äthylbromid-bromhydrat (8.2 g), abs. Äthanol (100 ml) und Natrium (0.8 g); nach sechs-stündigem Erhitzen am Wasserbad wurde der Alkohol im Vakuum weitgehend entfernt und der Rückstand durch Verreiben mit wässrigem Äthanol, dem etwas Essigsäure zugefügt war, zur Kristallisation gebracht. Nach dem Absaugen wurde mit Wasser gewaschen und aus Äthanol (bzw. Methanol)-Wasser umkristallisiert. Das Diphenyl-produkt (19) war mit etwas Ausgangsmaterial verunreinigt, das jedoch durch Waschen mit 0.5N NaOH leicht entfernt werden konnte.

5-Propargyl-3-amino-hydantoin (20): Den *N*-Cbzo-*C*-propargyl-glycin-methylester (II) gewannen wir aus der freien Säure⁹ durch Behandeln mit Diazomethan in ätherischer Lösung. Ausbeute, 90%. Aus Äther-Petroläther, Schmp. 49–51°.

Anal. Berechnet für $C_{14}H_{15}NO_4$: N, 5.35. Gefunden: N, 5.42.

Wurde dieser Ester (1.2 g) in einer Mischung aus Äthanol (6 ml) und Hydrazinhydrat (3.5 ml) 5 Stdn. am Wasserbad erhitzt und der Abdampfrückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert, dann erhielt man 0.7 g (82%) des Dihydrazides (III), das von 137–139° schmolz.

Anal. Berechnet für $C_6H_{11}N_5O_2$: C, 38.92; H, 5.99. Gefunden: C, 39.37; H, 6.02.

Erhitzen einer wässrigen Lösung dieses Dihydrazides (0.7 g in 10 ml) im offenen Kölbchen, Abdampfen der Lösung nach 30 Min und Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (0.01 mm, 160–170° Luftbadtemp.) lieferte das gewünschte Hydantoin, dass, aus Äthanol umkristallisiert (0.23 g), von 168–173° schmolz. Analysen siehe Tab. II.

5-Methyl-3-(N-5'-nitro-2'-furfuryliden)-aminohydantoin (21): Eine Lösung von 5-Methyl-3-amino-hydantoin^{1d} (1 g) in π Schwefelsäure (4 ml) wurde mit einer Lösung aus 5-Nitrofurfuroldiacetat (1.9 g) in Äthanol (10 ml) vereinigt und die Mischung 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Kühlen (Eis) wurde abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Eigenschaften siehe Tab. II.

5-Phenyl-3-(N-p-aminophenylsulfonyl)-aminohydantoin (22): Der Harnstoff (V) wurde durch Umsetzung molarer Mengen von *N*-Acetylsulfanilsäure-hydrazid und *N*-Carbonyl-*C*-phenylglycin-äthylester (IV)¹¹ in abs. Dioxan (1 stündiges Erhitzen am Wasserbad) erhalten. Der Abdampfrückstand liess sich aus Methanol-Wasser umkristallisieren. Schmp.: 133–136°.

Anal. Berechnet für $C_{19}H_{22}N_4O_6S$: N, 12.90. Gefunden: N, 12.51.

Zum Ringschluss wurde der Harnstoff (2.0 g) in einer Mischung aus Eisessig (10 ml) und konz. Salzsäure (10 ml) 15 Min gekocht. Der Abdampfrückstand wurde zuerst aus Äthanol-Wasser, dann aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. Eigenschaften siehe Tab. II.

5-Phenyl-3-(p-sulfonamidophenyl)-hydantoin (23): Erhitzen molarer Mengen von IV und Sulfanilsäureamid in absol. Aceton lieferte in 95%-iger Ausbeute den gewünschten Harnstoff (VI) vom Schmp. 172–173° (aus Äthanol-Wasser). Der Ringschluss erfolgte wie oben (22) beschrieben. Eigenschaften siehe Tab. II.

5-Phenyl-5-äthyl-3-(N-carbäthoxy-aminomethyl)-hydantoin (24): Durch Umsetzung von (5) mit einem geringen Überschuss von Hydrazinhydrat in abs. Äthanol bei Zimmertemperatur wurde das 5-Phenyl-5-äthyl-hydantoin-3-essigsäure-hydrazid in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Da es nicht zur Kristallisation zu bringen war, wurde mit Benzaldehyd die *N*-Benzylidenverbindung (7) dargestellt. Schmp. 272–275°.

Anal. Berechnet für $C_{20}H_{20}N_4O_3$: N, 15.38. Gefunden: N, 15.62.

Zur Diazotierung wurde das eben erwähnte Hydrazid (6.0 g), gelöst in π Salzsäure (75 ml), unter Rühren und Eiskühlung langsam mit einer Lösung von $NaNO_2$ (1.50 g) in Wasser (6 ml) in Gegenwart von 100 ml Äther versetzt. Die Ätherphase wurde mit Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Abdampfrückstand in abs. Äthanol (50 ml) 2 Stdn. am Wasserbad

erhitzt. Beim Verdampfen des Äthanol verblieben 4·6 g (70%) allmählich kristallisierendes Öl (24, siehe Tab. II).

3-(β-Hydroxyäthyl)-hydantoine (Tab. III). Zur Darstellung der 5-(Halogenphenyl)-5-alkyl-hydantoine wurde nach der Patentvorschrift der Fa. Heyden¹⁴ verfahren. Von den sechs verwendeten Hydantoinen (siehe 31 bis 36) war nur das 5-(*p*-Fluorphenyl)-5-äthylhydantoin nicht bekannt. Ausbeute: 45%, 41% *p*-Fluoracetophenon zurückgewonnen. Aus Methanol-Wasser Schmp. 212–214°.

Anal. Berechnet für C₁₁H₁₁FN₂O₂: Äqu.-Gew., 222. Gefunden: Äqu. Gew., 225.

Methode A-1). Die Na-Salze der Hydantoine wurden durch Lösen in abs. Äthanol, in dem vorher die äqu. Menge Natrium gelöst worden war, und kurzes Erhitzen am Wasserbad (15 bis 30 Min) erhalten. Die den Verbindungen 28, 29, 30, 32 und 34 entsprechenden Na-Salze fielen beim Abkühlen aus, wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. In den anderen Fällen musste der Alkohol im Vakuum verdampft werden, wobei die Na-Salze als Schaum anfielen, der gut im Vakuum getrocknet wurde. Die so erhaltenen Na-Salze wurden mit der doppelten Gewichtsmenge frisch destillierten Äthylenchlorhydrins übergossen und der dicke Brei am Wasserbad 3–4 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen im Vakuum, Aufnehmen in Methylenchlorid (Essigester bei 30 und 33), Absaugen vom NaCl, Waschen der CH₂Cl₂-Lösung mit Sodalösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Umkristallisieren des Abdampfrückstandes aus den in der Tab. III angeführten Lösungsmitteln.

Methode B-1). Die *N*-Carbonyl-aminoessigester (VII) wurden aus den Hydrochloriden der Äthylester der Phenyl-äthyl (bzw. methyl) aminoessigsäure wie folgt erhalten: In eine Suspension der Hydrochloride (0·02 Mol) in 20 ml absol. Toluol wurde unter Rühren und Erhitzen zum Sieden 1 Stde lang Phosgen eingeleitet, wobei schon nach wenigen Minuten Lösung eintrat. Der Toluolrückstand liess sich im Kugelrohr bei 0·1 mm und ca. 100° Luftbadtemp. destillieren; die Ausbeuten waren fast quantitativ. Zur Charakterisierung der farblosen Öle wurden in abs. Tetrahydrofuran mit der berechneten Menge Benzylamin die Benzylharnstoffe dargestellt. Phenyl-methyl-derivat: Schmp. 131–133° (Äther-Petroläther).

Anal. Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_3$: C, 69·92; H, 6·79. Gefunden: C, 69·76; H, 6·68.

Phenyl-äthyl-derivat: Schmp. 106–108° (Äthanol-Äther-Petroläther).

Anal. Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_3$: N, 8·23. Gefunden: N, 8·24.

Die 3-Benzyl-hydantoine liessen sich aus den Harnstoffen durch Erhitzen in einer Mischung aus Eisessig-konz. Salzsäure (1:1) glatt erhalten. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Schmp. 143–147° (Methyl!); 137–141° (Äthyl!).

Die β -Hydroxyäthyl-harnstoffe (VIII) wurden durch Zutropfen molarer Mengen von β -Aminoäthanol (in abs. Tetrahydrofuran) zu einer Lösung der Isocyanat-ester (VII) in demselben Lösungsmittel und nach kurzem Erwärmen (30 Min.) am Wasserbad erhalten. Die öligen Abdampfrückstände (Ausbeute quantitativ) ergaben bei Destillation im Kugelrohr (0·1 mm, Luftbadtemp. 180–200°) die gewünschten Hydantoine in den in der Tab. III angegebenen Ausbeuten.

Methode B-2). *N-Cbzo-Glycin-(bzw. C-phenyl-glycin)-(β -hydroxy-äthyl)-amid* (IX) ($R' = R'' = H$ bzw. $R' = H, R'' = C_6H_5$) wurde durch 2 stündiges Erhitzen des entsprechenden *N-Cbzo-Aminosäure-äthylester* mit einem geringen Überschuss Colamin in abs. Äthanol erhalten. Ausbeuten: 60 bzw. 30%; Schmp. 113–115° (Essigester; Lit.-Schmp.¹⁸ 113–114°) bzw. 163–165° (Methylenchlorid-Petroläther).

Phenyl-derivat: Berechnet für $C_{18}H_{20}N_2O_4$: N, 8·53. Gefunden: N, 9·10.

Acylierung der Phenyl-methyl- bzw. Phenyl-äthyl-aminoessigsäure mit Benzylchlorkohlensäure in üblicher Weise gab die beiden *N-Cbzo-Aminosäuren*, die sich in besseren Ausbeuten durch Verseifen der *N-Cbzo-Aminosäure-ester* (aus den Aminosäureestern mit Benzylchlorkohlensäureester) gewinnen liessen.

N-Cbzo-Phenyl-methyl-glycin: Schmp. 83–88° (Methanol-Wasser).

N-Cbzo-Phenyl-äthyl-glycin: Schmp. 98–103° (Methanol-Wasser).

Die Äquivalentgewichte stimmten mit den berechneten Werten gut überein.

Aus den *Cbzo-Aminosäuren* wurden die(β -Hydroxyäthyl-)amide

(IX) ($R'' = C_6H_5$, $R' = CH_3$ bzw. C_2H_5) durch Umsetzung in abs. Tetrahydrofuran mit äquivalenten Mengen Triäthylamin und Chlorkohlensäure-äthylester unter Kühlung (Anhydridbildung!) und anschließende Reaktion mit der molaren Menge Colamin als nicht kristallisierende Öle erhalten, die roh für die Umlagerung in die Hydroxyäthyl-hydantoin (28 und 29) verwendet wurden. Dazu wurden die Amide (IX) in Äthanol gelöst, mit 1 Äquivalent N NaOH versetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; anschließend wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Salzsäure (1:1) aufgenommen und 30–40 Min unter Rückfluss gekocht. Der Abdampfrückstand ergab nach Lösen in Essigester, Filtrieren vom Kochsalz und Destillation die gewünschten Hydroxyäthyl-hydantoin 25, 27, 28 und 29 in den in der Tab. III angegebenen Ausbeuten.

Zur Darstellung der *N*-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoin-säuren (XI, Tab. 4) wurden die entsprechenden 3-(β -Hydroxyäthyl)-hydantoin (0.05 Mol) in Äthanol (40 ml) gelöst, mit 2 N NaOH (37.5 ml) versetzt, 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und hierauf die Hauptmenge des Alkohols im Vak. verdampft. Die restliche Lösung wurde angesäuert, mit Essigester extrahiert und der Essigesterphase die Hydantoin-säuren mit wässriger Sodalösung entzogen. Nach neuerlichem Überführen in Essigester erhielt man die Säuren meist ölig, die aber nach Behandlung mit den in der Tab. IV angegebenen Lösungsmitteln kristallisierten.

Derivate der Hydroxyäthyl-hydantoin (Tab. V): Die Chloräthyl-derivate (44 und 45) wurden durch Umsetzung der Hydroxyäthylverbindungen mit $SOCl_2$ (10% Überschuss) in trockenem Chloroform unter Zusatz von abs. Pyridin bei Zimmertemp. (1 Stde) erhalten.

Zur Darstellung der *Chlorkohlensäureester* (46 und 47) wurden die Hydroxyäthyl-hydantoin 28 und 29 (0.02 Mol) in abs. Tetrahydrofuran (40 ml) gelöst und hierauf wurde unter Rühren und Eiskühlung ein rascher Phosgen-Strom eingeleitet. Nach einer halben Stunde wurde der $COCl_2$ -Strom verlangsamt und anschließend ohne Einleiten noch 1 Stde bei Zimmertemp. belassen. Dann haben wir im Vakuum bei 50° das Lösungsmittel verdampft, wobei das Methyl-derivat (46) sofort fest anfiel und das Äthyl-derivat (47) als rasch kristallisierendes Öl erhalten wurde (siehe Tab. V).

Die *Carbaminsäureester* (48–54) wurden durch Lösen der Chloride (46 bzw. 47) in abs. Tetrahydrofuran (0·02 Mol in 20 ml) und Versetzen mit dem entsprechenden Amin (0·04 Mol) (für die Darstellung der Amide 48 und 49 wurde konz. wässriger Ammoniak verwendet) erhalten. Nach Abklingen der exothermen Reaktion und 1 Stde bei Zimmertemp. wurde vom Amin-hydrochlorid filtriert (50–54) bzw. (48, 49) das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Die bei 50–54 resultierende Tetrahydrofuranlösung wurde abgedampft und die Rückstände aus den in der Tabelle angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Der Rückstand bei 48 und 49 wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und nach Abdampfen des Essigesters wurde wie oben verfahren.

Zum Konstitutionsbeweis (es hätte ja vielleicht auch ein weiterer —COCl —Rest an N^1 treten können), wurden die Phenyl-carbaminsäureester (50, 51) auch aus den 3-Hydroxyäthylhydantoinen (28, 29) durch Umsetzung mit 1 Mol Phenylisocyanat (unter der Katalyse von Pyridin) dargestellt und erwiesen sich (Misch-Schmp.) mit den über die Chlorkohlensäureester (46, 47) erhaltenen Verbindungen als identisch.

3-Hydroxymethyl-hydantoine (Tab. VI). Wenn man die in Stellung 3 unsubstituierten Hydantoine mit einer 35%-igen wässrigen Formaldehyd-Lösung einige Minuten kocht (0·02 Mol mit 10–15 ml), dann scheiden sich nach dem Abkühlen die Hydroxymethyl-derivate in den in der Tab. VI angegebenen Ausbeuten; ab sie wurden nach dem Trocknen aus Methanol- CH_2Cl_2 -Petroläther umkristallisiert.

Zum Beweis der Stellung wurde aus 56 mit der molaren Menge gut gepulvertem PCl_5 in absol. Chloroform (1 Stde schütteln) die Chlormethylverbindung (I, $R' = CH_3$, $R'' = C_6H_5$, $R = CH_2Cl$) in 60%-iger Ausbeute dargestellt. Schmp. 118–126° (Methylenchlorid-Petroläther). Das Produkt ist einigermaßen instabil und verändert seinen Schmp. beim Lagern.

Anal. Berechnet für $C_{11}H_{11}ClN_2O_2$: Cl, 14·86. Gefunden: Cl, 15·07.

Wurde das Chlormethylprodukt in abs. Essigester unter Wasserstoffatmosphäre mit Pd/ $CaCO_3$ (10%-ig) geschüttelt, dann konnte aus dem Reaktionsprodukt 30% 5-Phenyl-3,5-dimethylhydantoin isoliert werden, das durch Analyse und Misch-Schmp. eindeutig identifiziert wurde.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des Analytischen Institutes ausgeführt.

Summary. Fifty 3,5-di- and trisubstituted hydantoins have been synthesized by three different methods, namely (1) introduction of a given substituent into the hydantoin ring on N^3 ; (2) conversion of an appropriate substituted hydantoin via a functional group on a substituent at N^3 into the desired compound, and (3) ring closure of appropriate substituted open-chain α -ureido-acids, which in turn could be obtained via isocyanates or by rearrangement of *N*-carbobenzoxy-peptides.

Most of the hydantoins have been tested for their anticonvulsant activity. The 3-(β -hydroxyethyl)- and 3-hydroxymethyl derivatives especially show remarkable anticonvulsant properties.

(Received 3 March, 1961)

Literatur

- ¹ (a) Schlögl, K., Wessely, F. und Korger, G. *Mh. Chem.*, **83**, 493 (1952)
- (b) Wessely, F., Schlögl, K. und Wawersich, E. *Mh. Chem.*, **83**, 1439 (1952)
- (c) Schlögl, K., Wessely, F. und Woidich, H. *Mh. Chem.*, **87**, 425 (1956)
- (d) Schlögl, K. und Korger, G. *Mh. Chem.*, **82**, 799 (1951)
- (e) Schlögl, K., Derkosch, J. und Wawersich, E. *Mh. Chem.*, **85**, 607 (1954)
- (f) Schlögl, K. *Naturwissenschaften*, **44**, 466 (1957)
- ² (a) Henze, H. R. und Isbell, A. F. *J. Amer. chem. Soc.*, **76**, 4152 (1954)
- (b) Sandberg, F. *Acta physiol. scand.*, **24**, 149 (1951)
- ³ (a) Nitz, R., Persch, W. und Schmidt, A. *Arzneimittel-Forsch.*, **5**, 357 (1955)
- (b) Quadbeck, G. und Röhm, E. *Arzneimittel-Forsch.*, **6**, 531 (1956)
- ⁴ (a) Ware, E. *Chem. Rev.*, **46**, 403 (1950)
- (b) Wilk, I. J. *J. chem. Educ.*, **34**, 199 (1957)
- ⁵ I. R. Geigy AG, D.P. 13.009; *Chem. Zbl.* **1957**, 10287
- ⁶ Lepetit S.p.A., D.P. 1,003.218; *Chem. Zbl.* **1957**, 8296
- ⁷ (a) Stille, G. und Brunckow, I. *Arzneimittel-Forsch.*, **4**, 723 (1954)
- (b) Hoffmann, Ch. *Bull. Soc. chim. Fr.*, **17**, 45 (1950)
- ⁸ Orazi, O. O. und Corall, R. A. *An. Assoc. quim. argent.*, **42**, 177 (1954); *Chem. Abstr.*, **50**, 311-h (1956)
- ⁹ Schlögl, K. und Pelousek, H. *Mh. Chem.*, **91**, 227 (1960)
- ¹⁰ (a) Uota, H., Takai, A. und Yokoi, T. *J. pharm. Soc. Japan*, **75**, 117 (1955)
- (b) Waisbren, B. A. und Crowley, W. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, **95**, 653 (1955); *Chem. Zbl.*, **1955**, 11417
- ¹¹ Goldschmidt, St. und Wick, M. *Ann. Chem.*, **575**, 217 (1952)
- ¹² Smith, A. C. und Unruh, C. C. *J. org. Chem.*, **22**, 442 (1957)

- ¹³ Schlögl, K. *Mh. Chem.*, **89**, 61 (1958)
- ¹⁴ Chem. Fabrik von Heyden, D.P. 1,017.172; *Chem. Abstr.*, **53**, 22020-c (1959)
- ¹⁵ Zenitz, B. L. und Hartung, W. H. *J. org. Chem.*, **11**, 444 (1946)
- ¹⁶ *Org. Synth.*, Coll. Vol. **III**, 88 (1955)
- ¹⁷ Cohen, L. A. und Fry, E. M. *J. Amer. chem. Soc.*, **78**, 5863 (1956)
- ¹⁸ D. Ben-Ishai. *J. Amer. chem. Soc.*, **78**, 4962 (1956)
- ¹⁹ Grassmann, W. und Wünsch, E. *Fortschr. Chem. org. Naturst.*, **13**, 444 (1956)
- ²⁰ Behrend, R. und Niemeyer, R. *Ann. Chem.*, **365**, 38 (1909)
- ²¹ (a) *Chem. Labor u. Betrieb*, **8**, 169 (1957)
(b) *Chem. Ztg.*, **81**, 12 (1957)
- ²² Swinyard, E. A., Brown, W. C. und Goodman, L. S. *J. Pharmacol.*, **106**, 319 (1952)
- ²³ Kossel, A. *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **24**, 4145 (1891)
- ²⁴ Henze, H. R. und Speer, R. S. *J. Amer. chem. Soc.*, **64**, 522 (1942)