

Über Derivate des 5,5-Diphenyl-glykocyamidins

Von

Ludwig Call

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 30. September 1969)

Es wird über die Kondensation von Benzil mit Guanidin, p-Toluolsulfonyl-guanidin und Dicyandiamid berichtet, die zu 5,5-Diphenylglykocyamidinen führt. Der Einfluß der Alkali-Menge und der Reaktionsdauer auf die Richtung der Kondensation werden untersucht. Weiters wird eine strukturbeweisende Zweitsynthese für 5,5-Diphenyl-N_{exo}-p-toluolsulfonyl-glykocyamidin angegeben.

Derivatives of 5,5-Diphenyl-glycocyamidine

Guanidine, p-toluenesulfonyl-guanidine or dicyandiamide react with benzil to give 5,5-diphenyl-glycocyamidines. The influence of the alkali concentration and the reaction time on the direction of the condensation is investigated. For 5,5-diphenyl-N_{exo}-p-toluenesulfonyl-glycocyamidine a structure proving synthesis is given.

Das erstmals von *Biltz*¹ dargestellte 5,5-Diphenyl-hydantoin (A, „Dilantin“) ist auch heute noch eines der am häufigsten eingesetzten Antiepileptica und Anticonvulsiva. Es sollten Derivate des 5,5-Diphenyl-glykocyamidins hergestellt werden, in denen die 2-Oxo-Funktion des 5,5-Diphenyl-hydantoins durch die mit den elektronenanziehenden Resten p-Toluolsulfonyl und Cyan substituierte 2-Imino-Funktion ersetzt ist, um so eine im Vergleich zu 5,5-Diphenyl-hydantoin erhöhte Acidität zu erzielen.

Der literaturbekannte²⁻⁴ Stammkörper, 5,5-Diphenyl-glykocyamidin (1), ist — in Abwandlung der *Biltz*schen Hydantoin-Synthese^{5, 6} —

¹ *H. Biltz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1379 (1908).

² *Ch. Hoffmann*, Bull. soc. chim. France **1950**, 658.

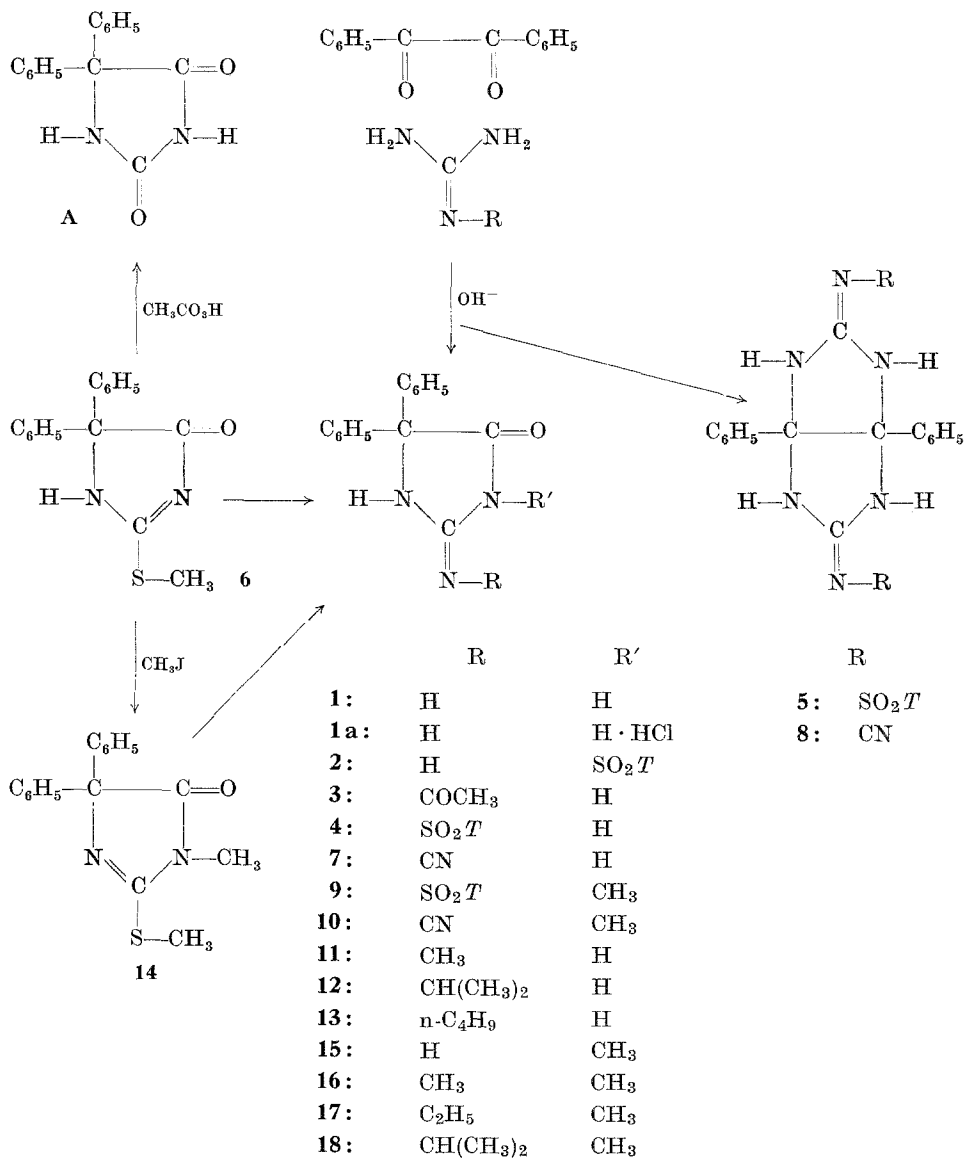
³ *C. V. Deliwala* und *S. Rajagopalan*, Proc. Indian Acad. Sci. **31 A**, 107 (1950); Chem. Abstr. **45**, 6178^c (1951); *H. W. Carhart* und *P. C. Teague*, U. S. Pat. 2 596 126; Chem. Abstr. **47**, 1733^d (1953); *H. Adkins*, *J. E. Castle* und *E. E. Royal*, U. S. Pat. 2 633 469; Chem. Abstr. **48**, 2117^f (1954).

⁴ *M. Lempert-Sreter*, *V. Solt* und *K. Lempert*, Magy. Kem. Folyoirat **69**, 237 (1963); Chem. Abstr. **59**, 10022^c (1963).

⁵ *H. Biltz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 167 (1908); *E. Ware*, Chem. Rev. **50**, 403ff. (1950).

⁶ *H. Biltz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1792 (1909).

durch Kondensation von Benzil mit Guanidin in alkalischem Medium in guter Ausbeute zugänglich. Wegen fehlender Details und sich teilweise widersprechender Angaben der physikalischen Daten sei die Darstellung von **1** beschrieben (Vers. 1).



Im Gegensatz zu nicht-cyclischen acylierten Guanidinen ist **1** sowohl gegen saure wie gegen alkalische Hydrolyse außerordentlich beständig (Vers. 1) und zeigt schwach ausgeprägten amphoteren Charakter (Vers. 2).

Durch Reaktion von **1** mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin bei Raumtemp. wurde das p-Toluolsulfonyl-Derivat **2** erhalten (Vers. 3). Von den für **2** möglichen drei Stellungsisomeren (bezüglich des p-Toluolsulfonyl-Restes) kann **4** ausgeschlossen werden, da **4** auf einem anderen Wege in eindeutiger Synthese (Vers. 8) erhalten wurde. Für **2** wurde deshalb die Struktur des 5,5-Diphenyl-3-p-toluolsulfonyl-glykocyamidins angenommen. Als Beleg dafür kann neben der Vermutung, daß in **1** eine Substitution am N-1 aus sterischen Gründen sehr unwahrscheinlich ist, das IR-Spektrum von **2** angeführt werden, in welchem die Carbonylbande relativ zu **1** sehr stark hypsochrom verschoben ist, was auf eine räumliche Nähe des elektronenanziehenden p-Toluolsulfonyl-Restes zur Carbonylgruppe schließen läßt. Für die für **2** angenommene Struktur spricht auch das Verhalten von **2** gegenüber NaOH. Bereits in der Kälte erfolgt in Sekundenschnelle Abspaltung des p-Toluolsulfonyl-Restes unter Rückbildung von **1** (Vers. 3). **2** zeigt damit ein ähnliches Verhalten wie das ihm strukturell nahestehende 3-Carbäthoxy-5,5-diphenylhydantoin⁷, das aus 5,5-Diphenylhydantoin-natriumsalz und Chlorameisensäureester in DMF bei Raumtemperatur — also unter vergleichbaren Bedingungen — erhalten wurde und ebenfalls durch NaOH in der Kälte sehr rasch zu 5,5-Diphenylhydantoin rückgespalten wird.

Im Gegensatz dazu ist **4**, dessen Struktur gesichert ist, außerordentlich alkalistabil. Ebenso ist das bekannte² Acetyl-Derivat **3** — aus **1** durch Kochen mit überschüss. Essigsäureanhydrid erhältlich (Vers. 4) — in NaOH löslich und mit Säuren unverändert wieder ausfällbar, was gleichzeitig für die für **3** angenommene Struktur² eines N_{exo}-Acetyl-Derivates von **1** spricht.

Werden substituierte Guanidine der Kondensation mit Benzil unterworfen, so ist a priori die Bildung dreier Stellungsisomerer möglich. Lempert und Mitarb.^{4, 8, 9} haben verschiedene alkylierte Guanidine mit Benzil kondensiert und gefunden, daß in Abhängigkeit von der Alkali-Konzentration und der Reaktionsdauer und -temperatur N_{exo}-alkylierte Glykocyamidine, 3-alkylierte Glykocyamidine (die durch längeres Erhitzen mit Alkali in die N_{exo}-substituierten Isomeren umgelagert werden können⁹ sowie an beiden Exo-Stickstoffen alkylierte Acetylendiureine

⁷ L. Call, Mh. Chem. **101**, 228 (1970).

⁸ K. Lempert und M. Lempert-Sreter, Experientia [Basel] **15**, 412 (1959); K. Lempert, M. Lempert-Sreter, J. Breuer, I. Pataky und K. A. Pfeifer, Ung. Pat. 147 918 (Dez. 30, 1960); Chem. Abstr. **58**, 9088^a (1963).

⁹ K. Lempert und M. Lempert-Sreter, Chem. Ber. **94**, 796 (1961).

gebildet werden. Hierbei begünstigen hohe Alkali-Konzentrationen und lange Reaktionsdauer die Bildung N_{exo} -alkylierter Glykocyamidine.

Durch Carbonsäurereste acylierte Guanidine können der *Biltz*-schen Kondensation nicht unterworfen werden, da sie im allgemeinen sehr alkalilabil sind.

Demgegenüber ist p-Toluolsulfonyl-guanidin¹⁰ völlig alkalistabil und ergab, mit Benzil in Gegenwart von 1—3 Äquivalenten KOH in Äthanol 1—5 Std. erhitzt, das 5,5-Diphenyl- N_{exo} -p-toluolsulfonyl-glykocyamidin (4; Vers. 5). Als Nebenprodukt entstand das „Acetylendiurein“ (5) in geringer Menge. Wie Tab. 1 zeigt, hatten hierbei weder die Alkalimenge noch die Reaktionsdauer einen nennenswerten Einfluß auf die Richtung der Kondensation (Verhältnis von 4 zu 5).

Tabelle 1. Kondensation von Benzil mit p-Toluolsulfonyl-guanidin

Reaktions- dauer	1 Mol KOH pro Mol	2 Mol KOH pro Mol	3 Mol KOH pro Mol
1 Stunde	72,6% (4,8%) ^a	74,0% (4,5%)	74,0% (4,7%)
3 Stunden	70,5% (5,2%)	72,1% (4,9%)	71,0% (5,0%)
5 Stunden	73,0% (5,2%)	73,0% (5,0%)	73,5% (5,2%)

^a Die erste Ausbeuteangabe bezieht sich auf das Glykocyamidin 4, der in Klammern angeführte Wert auf das Acetylendiurein 5.

Das Glykocyamidin 4 ist ziemlich stark sauer, sein pK_A -Wert wurde zu $5,9 \pm 0,1$ bestimmt (Vers. 17; Tab. 4). Gegenüber dem 5,5-Diphenylhydantoin bedeutet dies eine Steigerung um mehrere Größenordnungen¹¹. Durch Ansäuern der alkalischen Lösung kann 4 quantitativ wiedergewonnen werden. Im Gegensatz zu seinem nicht-cyclischen Analogon, N-Acetyl- N' -p-toluolsulfonyl-guanidin (19) (Vers. 6), das außerordentlich alkalilabil ist, ist 4 sowohl gegen saure wie gegen alkalische Hydrolyse völlig inert (Vers. 7).

Für 4 kommen drei stellungsisomere Strukturen in Betracht. Die hier angenommene Struktur, 5,5-Diphenyl- N_{exo} -p-toluolsulfonyl-glykocyamidin, wird vor allem durch die hohe Acidität von 4 gestützt. Als eine diese Struktur beweisende Zweitsynthese bot sich ein anderer, allgemeiner Zugangsweg zu Glykocyamidinen¹² an, der in diesem Fall vom 2-Methylthio-5,5-diphenyl-1*H*-imidazolin-4-on (6) ausgeht. Dieser

¹⁰ T. Ueda, K. Tsutsui, T. Tsuji und S. Kano, Jap. Pat. 3573 (1961); Chem. Abstr. 58, 10126^f (1963).

¹¹ The Merck Index, 8th (English) Edition (1968), 388.

¹² K. Lempert, Chem. Rev. 59, 667 ff. (1959).

¹³ H. C. Carrington und W. S. Waring, J. Chem. Soc. 1950, 354.

durch Kondensation von Benzil mit Thioharnstoff⁶ und anschließende Methylierung mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{NaOH}$ ¹³ leicht zugängliche Thioäther reagiert mit Aminen zu N_{exo} -alkylierten 5,5-Diphenyl-glykocyamidinen¹⁴⁻¹⁶.

Durch 24stdg. Rückflußerhitzen von **6** mit p-Toluolsulfonamidnatrium in Amylalkohol in Gegenwart von überschüss. Alkoholat konnte neben 5,5-Diphenyl-hydantion eine mit **4** in allen Eigenschaften völlig idente Verbindung erhalten werden (Vers. 8), womit die Struktur von **4** — und indirekt damit auch die von **2** — als bewiesen angesehen werden kann.

Versuche, den Thioäther **6** durch Oxidation zu dem entsprechenden Sulfon für eine nukleophile Verdrängungsreaktion zu aktivieren¹⁷, ergaben anstelle des Sulfons 5,5-Diphenyl-hydantoin (Vers. 9). Solche oxidative Desulfurierungen sind mehrfach an 2-Methylmercaptopyrimidinen beobachtet worden¹⁸.

Für spektroskopische Vergleichszwecke wurden aus dem Thioäther **6** durch Reaktion mit primären und sekundären Aminen teils literaturbekannte^{6, 14, 16} N_{exo} -monoalkylierte und N_{exo} -dialkylierte 5,5-Diphenyl-glykocyamide gewonnen (Vers. 10). Aus der N,S-Dimethyl-Verbindung **14**¹³ wurden mit primären Aminen N_{exo} -alkylierte 3-Methyl-5,5-diphenyl-glykocyamide erhalten (Vers. 11). Mit sekundären Aminen konnte **14** nicht zur Reaktion gebracht werden.

Als weiteres, alkalistabiles „acyliertes“ Guanidin wurde Dicyandiamid (Cyano-guanidin) der Kondensation mit Benzil unterworfen, wodurch das Glykocyamidin **7** und das „Acetylendiurein“ (**8**) erhalten wurden (Vers. 12, 13). Hierbei ist — im Gegensatz zur Kondensation von p-Toluolsulfonyl-guanidin mit Benzil — ein markanter Einfluß der Alkali-Konzentration auf die Richtung der Reaktion festzustellen. In Entsprechung zu den Befunden *Lemperts*⁴ an alkylierten Guanidinen erhält man bei der Reaktion von Dicyandiamid mit Benzil in Anwesenheit von weniger als 1,5 Äquiv. KOH fast ausschließlich das „Acetylendiurein“ **8**, selbst bei einem Molverhältnis von Dicyandiamid : Benzil von 1 : 1. Erst in Gegenwart von mehr als 2,5 Äquivalenten KOH entsteht das Glykocyamidin **7** in größerer Menge. Aber selbst mit 5,0

¹⁴ C. K. Kain und S. K. Naegle, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3214 (1954).

¹⁵ K. Lempert, J. Breuer und M. Lempert-Sreter, Chem. Ber. **92**, 235 (1959).

¹⁶ K. Lempert, M. Lempert-Sreter, J. Breuer, I. Pataki und K. A. Pfeifer, Chem. Ber. **92**, 2885 (1959).

¹⁷ J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **58**, 423 (1936).

¹⁸ J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1622 (1938); C. T. Chi und S. F. Chen, Sci. Sinica **6**, 111 (1957); Chem. Abstr. **51**, 16485^b (1957); **6**, 477 (1957); Chem. Abstr. **52**, 5360ⁱ (1958); J. Obschtsch. Khim. **28**, 1483 (1958); Chem. Abstr. **53**, 1362^a (1959); H. Egg, Inauguraldissertation, Innsbruck 1963.

Äquivalenten KOH werden neben 65% des Glykocyamidins **7** noch 18% des Acetylendiureins **8** gebildet. Die Trennung von **7** und **8** kann unter Ausnützung der geringeren Löslichkeit von **8** in Aceton oder — besser — auf Grund der höheren Acidität von **7** erfolgen. Der pK_A -Wert von **7** wurde mit $5,1 \pm 0,1$ bestimmt (Vers. 17; Tab. 4), so daß **7** in Bicarbonat-Lösung löslich ist, während **8** erst mit Na_2CO_3 -Lösung ein Salz bildet. Da die Natrium- bzw. Ammonium-Salze von **7** und **8** in der Kälte in Wasser schwer löslich sind, wurde präparativ mit heißer, CO_2 -durchströmter Ammonbicarbonat-Lösung getrennt.

Sowohl das Glykocyamidin **7** wie das „Acetylendiurein“ **8** sind gegen Hydrolyse sowohl der Cyan-Gruppe wie auch des Ringsystems außerordentlich stabil. Weder mit konz. HCl noch mit 60proz. KOH konnte nach mehrstündigem Rückflußerhitzen eine Reaktion erzwungen werden (Vers. 14).

Die Glykocyamide **4** und **7** ließen sich als Natriumsalze mit CH_3J zu **9** und **10** umsetzen (Vers. 15, 16), denen auf Grund ihrer Unlöslichkeit in NaOH die Struktur von 3-Methyl-glykocyamidinen zugeordnet wurde.

Da sich in der Literatur bisher nur wenige Angaben über IR-Spektren von Glykocyamidinen finden^{12, 19}, sind in den Tab. 2 und 3 neben den elementaranalytischen Daten einige signifikante Banden der IR-Spektren einer Reihe teils literaturbekannter 5,5-Diphenyl-glykocyamide angegeben.

Vergleicht man verschieden substituierte 5,5-Diphenyl-glykocyamide hinsichtlich der Lage der C=O- und der C=N-Bande, so ergibt sich Folgendes:

Im 5,5-Diphenyl-glykocyamidin (**1**) und seinen am N_{exo} - und/oder N-3-monoalkylierten Derivaten **11**, **12**, **13**, **15**, **16**, **17**, **18** (Tab. 2) liegt die Carbonyl-Bande zwischen 1717 und 1702 cm^{-1} , die C=N-Bande zwischen 1660 und 1640 cm^{-1} . Dies weist darauf hin, daß die C=N-Bindung exocyclisch und nicht zur Carbonylgruppe konjugiert liegt. Dafür spricht auch, daß eine Methylierung am N-3 (die eine allenfalls vorher vorhandene Konjugation zwischen der C=N-Bindung und der Carbonylgruppe aufheben würde) die Lage der C=O- und der C=N-Bande nur wenig ändert. Zur selben Ansicht gelangten auch *McKay* und Mitarb.¹⁹, die für N_{exo} -alkylierte 5,5-Dimethyl-glykocyamide C=O-Banden bei 1695 bzw. 1692 cm^{-1} und C=N-Banden bei 1642 bzw. 1655 cm^{-1} fanden.

Im Gegensatz dazu zeigen die in Tab. 3 angeführten N_{exo} -dialkylierten 5,5-Diphenyl-glykocyamide **19**, **20** und **21**, in denen die C=N-Bin-

¹⁹ A. F. McKay, C. Pdesva und M. E. Kreling, J. Org. Chem. **27**, 2884 (1962).

²⁰ A. Häussler und P. Hajdu, Arch. Pharm. **291**, 531 (1958).

Tabelle 2. N_{exo}- und/oder N-3-substituierte 5,5-Diphenyl-glykoeyamidine

Nr.	R ^a	R' ^a	Vers.	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Summen- formel	Analysenwerte Ber. Gef.	N—H	IR—Spektrum ^c C=O C=N	Sonstige
1	H	H	1	360 ^d <i>DMF</i>	89	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	C 71,70 71,89 H 5,22 5,29 N 16,72 16,70	3350	1702 1658	1500, 1260
1a	H	H · HCl	2	270 (Zers.)	88	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O	Cl 12,34 12,30	3400— 2500	1785 1710	1200
2	H	SO ₂ T	3	247—251 ^e <i>EtOH</i>	62	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	N 10,37 10,32 S 7,91 7,80	3150	1787 1720	2550, 1200, 1035
3	COCH ₃	H	4	272—274 <i>EtOH</i>	98	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	N 14,32 14,31	3330	1702 1560	1250, 1180
4	SO ₂ T	H	5	235—238 ^e <i>EtOH</i>	79	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	N 10,37 10,54 S 7,91 8,10	3320	1775 1640	1450, 1153
7	CN	H	12	267—270 Aceton	65	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	C 69,54 69,37 H 4,37 4,56 N 20,28 20,33	3200	1768 1660	2208, 1460
9	SO ₂ T	CH ₃	15	214—216 <i>EtOH</i>	98	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	N 9,65 9,80	3300	1763 1620	1470, 1280, 1145 893
10	CN	CH ₃	16	279—282 <i>EtOH</i>	71	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	N 19,30 18,90	3160	1768 1635	2205, 1478
11	CH ₃	H	10	338 Lit. 324 ¹⁹	87	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	— —	3180	1708 1640	1250, 1145

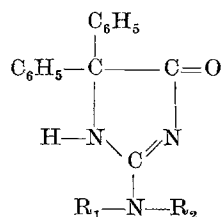
Fortsetzung (Tabelle 2)

Nr.	R ^a	R ^a	Vers.	Schmp., ^b °C	Ausb., % d. Th.	Summen- formel	Analysenwerte Ber. Gef.	N—H	C=O	IR—Spektrum ^c C=N	Sonstige
12	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	10	239—241 <i>EtOH</i>	87	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	C 73,70 73,64 H 6,55 6,59 N 14,32 14,51	3180	1703	1650	1450, 1250, 1096
13⁴	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	10	239—241 <i>EtOH</i>	96	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O	—	3180	1703	1650	1450, 1098
15¹⁵	H	CH ₃	—	238—239 <i>EtOH</i>	—	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	—	3430	1717	1650	1470, 1333
16¹⁵	CH ₃	CH ₃	11	221—223 <i>EtOH</i>	90	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O	—	3400	1713	1650	1535, 1310
17	C ₂ H ₅	CH ₃	11	167—170 C ₆ H ₆ — <i>PA</i>	82	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	N 14,32 14,36	3380	1715	1650	1540
18	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	11	139	82	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O	N 13,67 13,50	3360	1715	1650	1540

^a SO₂T = *p*-Toluolsulfonyl-Rest; ^b unkorrigiert; ^c in KBr, Angabe in cm⁻¹; ^d Umwandlung bei 320—330; ^e Mischschmp.

dung nicht exocyclisch liegen kann, Carbonylbanden bei 1675 bis 1672 cm^{-1} und C=N-Banden bei 1605 bis 1600 cm^{-1} . Durch endocyclische Lage der C=N-Bindung und gegenseitige Konjugation mit der Carbonylgruppe sind sowohl die C=O- wie die C=N-Bande gegenüber den in Tab. 2 angeführten Verbindungen bathochrom verschoben.

Tabelle 3. N_{exo} -disubstituierte 5,5-Diphenylglykocyamidine



Nr.	R_1	R_2	Schmp., $^{\circ}\text{C}$	IR-Spektrum ^a		
				N—H	C=O	C=N
19 ¹⁴	C_2H_5	C_2H_5	277—278	3200	1675	1603
20 ¹⁴	CH_3	C_6H_5	306—307	3200	1672	1605
21 ¹⁴	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2$	233—235	3200	1675	1600

^a in KBr, Angabe in cm^{-1}

Bei den durch elektronenanziehende Substituenten am N-3 oder N_{exo} substituierten 5,5-Diphenylglykocyamidinen **2**, **4**, **7**, **9** und **10** (Tab. 2) beobachtet man eine starke hypsochrome Verschiebung der C=O-Bande. Am stärksten ist dieser Effekt im Hydrochlorid **1a**. Bezeichnenderweise ist die hypsochrome Verschiebung der C=O-Bande deutlich stärker als in dem Isomeren **2** was auf eine größere Nähe des p-Toluolsulfonyl-Restes zur Carbonylgruppe in **2** schließen läßt. Methylierung am N-3 (von **4** zu **9** und **7** zu **10**) bewirkt eine nur geringe bzw. keine Änderung der Lage der C=O-Bande, was wiederum die hier gemachte Annahme stützt, daß die C=N-Bindung in **4** und **7** exocyclisch und nicht zur Carbonylgruppe konjugiert ist.

Weder **4** noch **7** zeigten antiepileptische oder antikonvulsive Wirkung.

Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, danke ich für vielfältige materielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte der Analysenmuster, die elementaranalytischen Daten und IR-Spektren der beschriebenen 5,5-Diphenylglykocyamidine finden sich in Tab. 2.

Versuch 1: 5,5-Diphenyl-glykocyamidin (1)

15,0 g Benzil und 7,2 g Guanidin-hydrochlorid wurden in 150 ml Äthanol suspendiert und eine Lösung von 6,4 g KOH in 25 ml Wasser zugegeben. Anschließend wurde 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich der Ansatz braun färbte und sich **1** als feiner, heller Niederschlag abschied. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde im Eisbad gekühlt und filtriert. Es wurden 16,0 g **1** (89% d. Th.), Schmp. 350—360° (Braunfärbung), erhalten. Bei 325—335° findet eine charakteristische Umwandlung statt. Zur Analyse wurde aus DMF umkristallisiert.

1 ist in organischen Lösungsmitteln (außer siedendem DMF, DMSO, Pyridin und N-Methyl-morpholin) fast unlöslich.

Eine kleine Probe von **1** wurde mit 10 ml konz. HCl bzw. 10 ml 60proz. KOH 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Neutralisieren wurde unverändertes **1** in 90—95% isoliert.

Versuch 2: 5,5-Diphenyl-glykocyamidinium-chlorid (1 a)

1,0 g **1** wurden mit 5 ml 2*n*-HCl digeriert. Nachdem sich **1** größtenteils gelöst hatte, begann sich ein zähes Harz abzuscheiden, das beim Anreiben und Kühlen kristallisierte. Nach Filtrieren und Waschen mit wenig Äthanol wurden 1,0 g **1 a** erhalten. **1 a** schmilzt teilweise bei 265—270°; ab 275° wird die Schmelze wieder fest und zeigt dann das Schmelzverhalten und IR-Spektrum von **1**.

Versuch 3: 5,5-Diphenyl-3-p-toluolsulfonyl-glykocyamidin (2)

2,0 g **1** wurden in 30 ml trockenem Pyridin suspendiert und nach Zugabe von 1,7 g p-Toluolsulfochlorid (frisch aus P₂O₅ umkristallisiert) über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen, wobei sich der Ansatz tief rot färbte und **1** in Lösung ging. Dann wurde auf Eis gegossen, mit HCl angesäuert und das zuerst ölig anfallende **2** mehrmals mit Wasser und verd. HCl gewaschen. Durch Anreiben konnte Kristallisation erzielt werden. Es wurden 2,0 g **2** (62% d. Th.), Schmp. 237—250°, erhalten, die zur Analyse 2mal aus Äthanol umkristallisiert wurden.

Eine kleine Probe von **2** wurde in eiskalter, 2*n*-NaOH suspendiert. Für einige Sekunden wurde eine klare Lösung erhalten, dann fiel ein Produkt aus, das mit **1** hinsichtlich Schmp. und IR-Spektrum völlig übereinstimmte.

Versuch 4: N_{exo}-Acetyl-5,5-diphenyl-glykocyamidin (3)

3,6 g **1** wurden mit 20 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich **1** löste und die Lösung braun wurde. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen, die Hydrolyse des überschüss. Ac₂O mit etwas Natriumacetat beschleunigt, das ausgefallene **3** filtriert und mit Äthanol gewaschen. Es wurden 4,1 g **3** (97,5% d. Th.), Schmp. 250—260° (Zers.), erhalten. Zur Analyse wurde aus viel Äthanol umkristallisiert.

Versuch 5: 5,5-Diphenyl-N_{exo}-p-toluolsulfonyl-glykocyamidin (4) und 2,5-Bis-p-toluolsulfonylimido-3a,6a-diphenyl-acetylendiurein (5)

10,0 g Benzil wurden mit 12,0 g p-Toluolsulfonyl-guanidin¹⁰ in 100 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe einer Lösung von 6,0 g KOH in 20 ml Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung braun färbte. Nach dem Erkalten wurde mit verd. HCl angesäuert. Der ausgefallene

schwach gelbe, feine Niederschlag wurde nach Verdünnen mit 100 ml Wasser und Kühlen im Eisbad filtriert. Es wurden 16,5 g eines Rohproduktes erhalten, das bei 230—235° (Reste bis etwa 300°) schmolz. Das Rohprodukt wurde in 100 ml 10proz. NaOH und 600 ml Wasser in der Siedehitze gelöst, 2mal heiß filtriert, heiß über Kohle filtriert und das fast farblose Filtrat nach dem Erkalten mit HCl angesäuert. Es wurden 14,5 g (79% d. Th.) **4**, Schmp. 231—233°, erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Als Rückstand der Filtration der alkalischen Lösung des Rohproduktes wurde etwa 1 g der oberhalb von 300° unter Braunfärbung schmelzenden Verbindung **5** erhalten, die zur Analyse 2mal aus DMF umkristallisiert wurde, Schmp. 348—352°.

$C_{30}H_{28}N_6O_4S_2$. Ber. S 10,68. Gef. S 10,38.

IR (KBr): 3500, 1640, 1611, 1280.

Versuch 6: N-Acetyl-N'-p-toluolsulfonyl-guanidin (19)

5,0 g p-Toluolsulfonyl-guanidin wurden mit 15 ml Ac_2O 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen. Nach längerem Stehen bei Raumtemp. kristallisierte das zunächst ölig angefallene Produkt. Nach Filtrieren und Waschen mit Wasser wurden 4,6 g **19** (82% d. Th.), erhalten. Zur Analyse wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 114—116°.

$C_{10}H_{12}N_3O_3S \cdot C_2H_5OH$. Ber. N 13,96, S 10,64. Gef. N 14,17, S 10,59.

Versuch 7: Versuch zur Hydrolyse von 4

a) 500 mg **4** wurden mit 20 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und die entweichende HCl ab und zu ersetzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, neutralgewaschen und 480 mg unverändertes **4** zurückerhalten.

b) 500 mg **4** wurden mit 20 ml 60proz. KOH 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung angesäuert. Es wurden 460 mg unverändertes **4** zurückerhalten.

Versuch 8: 4 aus 5,5-Diphenyl-2-methylmercapto- Δ^3 -imidazolin-4-on (6)¹³

In einer Lösung von 230 mg Na in 30 ml Amylalkohol wurden 2,7 g **6** und 1,9 g p-Toluolsulfonamid-natrium 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bei Normaldruck wurde der Rückstand mit wenig Alkohol aufgenommen und mit verd. HCl angesäuert. Der abfiltrierte Rückstand wurde mehrmals mit warmer verd. NH_3 -Lösung digeriert. Es blieben 650 mg p-Toluolsulfonamid, Schmp. 134—136°, nach Umkristallisieren aus Äthanol, zurück, die mit authentischen p-Toluolsulfonamid keine Schmelzpunktsdepression und ein identes IR-Spektrum zeigten. Das ammoniakal. Filtrat wurde mit verd. HCl angesäuert. Es wurden 2,0 g eines Gemisches von **4** mit 5,5-Diphenyl-hydantoin erhalten, das den Mischschmelzpunkt dieser beiden Verbindungen von 213° zeigte. Durch fraktionierende Kristallisation aus Wasser—Äthanol wurden drei Fraktionen erhalten:

a) 560 mg, nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 236—238°. Mit authent. **4** keine Schmelzpunktsdepression und ein identes IR-Spektrum.

b) 500 mg unverändertes Gemisch.

c) 540 mg vom Schmp. 213—280°. Nach Auswaschen mit wenig CHCl_3 und Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. und Mischschmp. mit authent. 5,5-Diphenyl-hydantoin 289—293°, identes IR-Spektrum.

Versuch 9: Oxidation von 6

2,0 g **6** wurden unter leichtem Erwärmen in 10 ml Eisessig gelöst und nach Kühlen 15 ml einer etwa 12proz. Lösung von Peressigsäure in Eisessig zugegeben. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und nach Kühlen im Eisbad filtriert. Es wurden 1,65 g (92,5% d. Th.) 5,5-Diphenyl-hydantoin (**A**) erhalten; Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material 289—293°.

Versuch 10: Reaktion von 6 mit primären und sekundären Aminen

10—50 mMol **6** wurden mit 15—75 mMol Amin (Methylamin aus Methylamin-hydrochlorid und Natriumalkoholat in situ, Äthylamin, Isopropylamin, n-Butylamin, Diäthylamin, Dibenzylamin, N-Methyl-anilin) in Äthanol im Glasautoklaven 24 Stdn. auf 80—120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel im Vak. abgezogen, der Rückstand mehrmals mit Äthanol aufgenommen und abgezogen, bis kein Geruch nach Methylmercaptan mehr festzustellen war. Dann wurde mit Äthanol digeriert und filtriert.

Versuch 11: Reaktion von 14 mit primären Aminen

10—20 mMol **14** wurden mit 12—24 mMol des Aminhydrochlorides (im Falle von Methylamin mit Methylaminhydrochlorid und Natriumalkoholat) in Äthanol im Glasautoklav 14 Stdn. auf 100—110° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde wie in Vers. 10 aufgearbeitet.

Beim Versuch, **14** mit Diäthylamin, auch unter verschärften Bedingungen (48 Stdn. bei 150°), zur Reaktion zu bringen, wurde stets nur unverändertes **14** in wechselnder Menge erhalten.

Versuch 12: N_{exo} -Cyan-5,5-diphenyl-glykocyamidin (7)

10,0 g Benzil, 4,0 g Dicyandiamid und 10,6 g KOH wurden in 100 ml Äthanol suspendiert und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung braun färbte. Nach dem Erkalten wurde mit verd. HCl angesäuert und nach Kühlen im Eisbad filtriert. Es wurden 11,8 g eines Rohproduktes erhalten, das in 500 ml kaltgesätt. Ammoniumbicarbonatlösung in der Hitze unter Einleiten von CO_2 gelöst wurde. Es wurde heiß filtriert (etwa 2 g Rückstand) und das Filtrat nach dem Erkalten mit verd. HCl angesäuert. So wurden 8,55 g **7** (65% d. Th.), Schmp. 260—265°, erhalten. Zur Analyse wurde mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Der in Bicarbonat-Lösung unlösliche Anteil wurde als **8** identifiziert.

Versuch 13: 2,5-Bis-cyanimido-3a,6a-diphenyl-acetylendiurein (8)

10,0 g Benzil, 10,0 g Dicyandiamid und 1,35 g KOH wurden in 100 ml Äthanol suspendiert und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung braun färbte. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit verd. HCl angesäuert und nach dem Kühlen im Eisbad filtriert. Es wurden 10,1 g eines Rohproduktes erhalten, das zu einem geringen Teil bei 260°, hauptsächlich aber oberhalb 350° schmolz. Zur Abtrennung von **7** wurde das Rohprodukt

in der Hitze mit 100 ml kaltgesätt. Ammoniumbicarbonat-Lösung unter CO_2 -Einleiten digeriert und heiß filtriert. Es hinterblieben 8,5 g **8** (52% d. Th.), die zur Analyse aus wäbr. DMF umkristallisiert wurden; Schmp. 380° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Ber. C 63,15, H 4,13, N 32,74.

Gef. C 63,37, H 4,30, N 32,33.

IR (KBr): 3150, 1500, 1665, 1620. Aus dem Filtrat wurden durch Ansäuern 1,2 g **7** (9,4% d. Th.) erhalten.

Versuch 14: Versuchte Hydrolyse von 7 und 8

a) 500 mg **7** bzw. **8** wurden mit 20 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und die entweichende HCl ab und zu ergänzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert und jeweils 470 mg unverändertes **7** bzw. **8** zurückerhalten.

b) 500 mg **7** bzw. **8** wurden mit 20 ml 60proz. KOH 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung angesäuert und filtriert. Es wurden jeweils 450 mg **7** bzw. **8** zurückerhalten.

Versuch 15: 5,5-Diphenyl-3-methyl- N_{exo} -p-toluolsulfonyl-glykocyamidin (9)

2,2 g Natriumsalz von **4** wurden mit 0,4 ml Methyljodid in 15 ml Äthanol 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. HCl angesäuert, im Vak. eingengt und filtriert. Es wurden 2,10 g **9** (98% d. Th.) erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Versuch 16: N_{exo} -Cyan-5,5-diphenyl-3-methyl-glykocyamidin (10)

2,76 g **7** und 230 mg Na wurden in 30 ml absol. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 0,7 ml CH_3J 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. HCl angesäuert, filtriert und 2,05 g **10** (71% d. Th.), Schmp. $265\text{--}275^\circ$, erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Versuch 17: Messung von pK_A -Werten von 4, 7 und 19

Es wurden jeweils 0,100 mMol der zu messenden Verbindung genau eingewogen, in 20 ml Methoxy-äthanol („Methyl-cellosolve“) gelöst und nach Zugabe von 5,00 ml einer 0,0100*n*-KOH der pH-Wert der klaren Lösung gemessen. Dann wurde vorsichtig solange mit Wasser verdünnt, bis die Verbindungen auszufallen begannen. Hierbei wurde ein Absinken des pH-Wertes um etwa 1,4 Einheiten beobachtet. Als innerer Standard wurde N-n-Butyl-N'-p-toluolsulfonyl-harnstoff verwendet, dessen pK_A -Wert nach derselben Methode, jedoch in sehr verdünnter, rein wäbr. Lösung von Häussler—Hajdu²⁰ zu $5,3 \pm 0,1$ bestimmt wurde. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. pK_A -Werte

	80proz. wäbr. Methoxy- äthanol	Wasser
N-n-Butyl-N'-p-toluolsulfonyl-harnstoff	$6,7 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1^{20}$
5,5-Diphenyl- N_{exo} -p-toluolsulfonyl- glykocyamidin (4)	$7,3 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$
N_{exo} -Cyan-5,5-diphenyl-glykocyamidin (7)	$6,5 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$
N-Acetyl-N'-p-toluolsulfonyl-guanidin (19)	$6,2 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$