Chem. Ber. **104**, 3168–3175 (1971)

Hans R. Kricheldorf und *Gerd Greber*

Über die Reaktion von α-Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydriden mit *N*-silylierten prim. und sek. Aminen

Aus dem Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br.

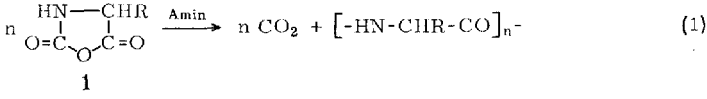
(Eingegangen am 10. Mai 1971)

Die Umsetzung von Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydriden (**1**) (Oxazolidindionen-(2.5)) mit *N*-silylierten Aminen führt nicht wie die Reaktion mit Aminen zu Oligo- oder Polypeptiden. Als Reaktionsprodukte entstehen *N*-Trimethylsiloxycarbonyl-aminosäure-amide (**2**) neben Hydantoinsäure-silylestern (**12**), die nach Hydrolyse als Aminosäureamide (**4**) und Hydantoinsäuren (**5**) isoliert wurden. Die Umsetzung *N*-silylierter *N*-Carbonsäure-anhydride (**8**/**9**) mit Aminen liefert auf Grund eines raschen Silyl-Proton-Austausches dieselben Ergebnisse.

The Reaction of Amino Acid *N*-Carboxylic Acid Anhydrides with *N*-Silylated *prim* and *sec* Amines

The reaction of *N*-carboxylic acid anhydrides (**1**) (oxazolidine-2.5-diones) with *N*-silylated amines does not yield oligo- or polypeptides as the reaction with unsilylated amines does. The reaction products are *N*-(trimethylsiloxycarbonyl)amino acid amides (**2**) and a corresponding amount of hydantoic acid silylesters (**12**), which after hydrolysis of the silyl groups are isolated as amino acid amides (**4**) and hydantoic acids (**5**). The same results are obtained from the reaction of amines with *N*-silylated *N*-carboxylic acid anhydrides (**8**/**9**), since a rapid exchange of protons and silyl groups takes place first.

Die Reaktion von α-Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydriden mit prim., sek. oder tert. Aminen führt unter Abspaltung von CO_2 zur Bildung von Oligo- oder Polypeptiden:



(1)

1

Für die zuvor nur schematisch formulierte Reaktion kommen je nach Reaktionspartner und Reaktionsbedingungen verschiedene Mechanismen in Frage. Dieser Sachverhalt sowie das Interesse an Polypeptiden bewirkten, daß diese Reaktion schon seit Jahrzehnten und bis in die jüngste Zeit von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht wurde[1–4]. Die Reaktion von *N*-Carbonsäure-anhydriden mit *N*-silylierten

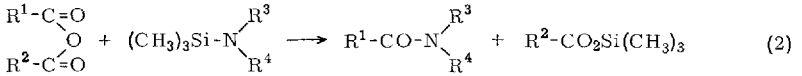
[1] *E. Katchalski* und *M. Sela*, Advances in Protein Chemistry, Vol. III, S. 243 ff., Academic Press, New York 1958.

[2] *M. Szwarc*, Fortschr. Hochpolymeren-Forsch. **4**, 1 (1965).

[3] *M. Goodman* und *J. Hutchi-son*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3627 (1966).

[4] *M. Terbojevich*, *G. Pizziolo*, *E. Peggion*, *A. Cosani* und *E. Scoffone*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 2733 (1967).

Aminen ist dagegen noch nicht beschrieben, obwohl andererseits bekannt ist, daß *N*-silylierte Amine und Amide mit (symm. oder gemischten) Carbonsäure-anhydriden zu Carbonsäureamiden und einer Silylester-Komponente reagieren [5,6,7]:



(2)

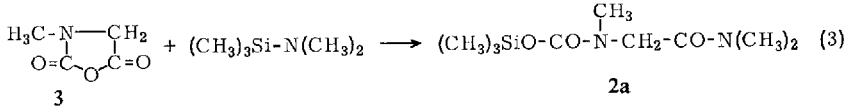
R^1 = Alkyl, Aryl; R^2 = Alkyl, Aryl, O-Alkyl; R^3, R^4 = H, Alkyl, Aryl, Acyl

Deshalb sollte geklärt werden, ob *N*-Carbonsäure-anhydride mit silylierten Aminen entsprechend Schema (1) zu Polypeptiden oder gemäß (2) zu *N*-Siloxycarbonyl-aminosäure-amiden (**2**) reagieren.

2 $(CH_3)_3SiO-CO-NH-CHR-CO-N(R')R''$

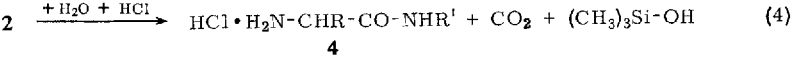
Die Umsetzung verschiedener *N*-Carbonsäure-anhydride (NCAs) mit *N*-silylierten Aminen wurde in absol. THF im Molverhältnis 1 : 1 durchgeführt (Tab. 1).

Das einheitliche Ergebnis aller Versuche war das Fehlen von Oligo- oder Polypeptiden, d. h. die *N*-silylierten Amine wirken in keinem Fall als Polymerisationskatalysatoren. Die ausschließliche Bildung von *N*-Siloxycarbonyl-aminosäure-amiden (**2**) wurde andererseits nur bei den Umsetzungen von Sarkosin-NCA (**3**) beobachtet. So konnte bei der Umsetzung mit *N*-Trimethylsilyl-dimethylamin das *N*-Trimethylsiloxycarbonyl-sarkosin-dimethylamid (**2a**) [8] in einer Ausbeute von 85% destillativ isoliert werden, da dieses Produkt mangels Wasserstoffbrückenbindungen i. Hochvak. noch unzersetzt flüchtig ist. Bei der Wiederholung dieses Versuches sowie bei allen anderen Versuchen dieser Arbeit wurden die sirupösen, hydrolyseempfindlichen und thermo-



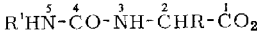
(3)

3 **2a**



(4)

4



5

4,5	R	R'
a	H	$C_6H_5CH_2$
b	H	c-C_6H_{11}
c	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$
d	CH_3	c-C_6H_{11}
e	CH_3	$C_6H_5CH_2$
f	*p*-HO-$C_6H_4CH_2$	$C_6H_5CH_2$

[5] *S. Herrling* und *H. Mückert*, Dtsch. Bundes-Pat. 1159449 (22. 3. 1961), C. A. **60**, 80376 (1964).
[6] *L. Birkofer, A. Ritter* und *P. Neuhaus*, Liebigs Ann. Chem. **659**, 190 (1962).
[7] *H. R. Kricheldorf* und *G. Greber*, Chem. Ber. **104**, 3131 (1971).
[8] *H. R. Kricheldorf*, Synthesis **11**, 259 (1970).

labilen[9,8] *N*-Siloxycarbonyl-Derivate **2** jedoch nicht isoliert, sondern durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure in die stabilen, kristallinen Aminosäure-amid-hydrochloride (**4**) übergeführt.

Bei der Umsetzung der *N*-unsubstituierten *N*-Carbonsäure-anhydride (**1**) fanden sich (nach hydrolytischem Aufarbeiten) neben den Aminosäure-amiden stets die entsprechenden 5-substituierten Hydantoinsäuren (**5**). Das Produktverhältnis **4**/**5** zeigt dabei eine starke Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur (Tab. 1).

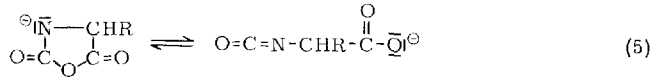
Tab. 1. Umsetzung von *N*-Carbonsäure-anhydriden (NCA) mit *N*-silylierten Aminen (TMS = Trimethylsilyl)

Reaktionspartner	Temp.	Reaktionsprodukte (nach Hydrolyse der Silylgruppen)
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Benzylamin	60°	3% 5-Benzyl-hydantoinsäure (**5a**) 90% Glycin-benzylamid-hydrochlorid (**4a**)
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Benzylamin	0°	50% **5a** 45% **4a**
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Benzylamin	60°	81% **5a**
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Cyclohexylamin	60°	20% 5-Cyclohexyl-hydantoinsäure (**5b**) 72% Glycin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4b**)
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Cyclohexylamin	0°	49% **5b** 45% **4b**
Glycin-NCA (**1**, R = H) + TMS-Cyclohexylamin	60°	92% **5b**
DL-Phenylalanin-NCA (**1**, R = $CH_2C_6H_5$) + TMS-Benzylamin	0°	81% 2.5-Dibenzyl-hydantoinsäure (**5c**) 12% DL-Phenylalanin-benzylamid-hydrochlorid (**4c**)
DL-Phenylalanin-NCA (**1**, R = $CH_2C_6H_5$) + TMS-Benzylamin	60°	94% **5c**
DL-Alanin-NCA (**1**, R = CH_3) + TMS-Cyclohexylamin	0°	49% 2-Methyl-5-cyclohexyl-hydantoinsäure (**5d**) 43% DL-Alanin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4d**)
DL-Alanin-NCA (**1**, R = CH_3) + TMS-Benzylamin	0°	50% 2-Methyl-5-benzyl-hydantoinsäure (**5e**)
O-TMS-L-Tyrosin-NCA (**1**, R = $CH_2C_6H_4OH$-*p*) + TMS-Benzylamin	0°	94% 5-Benzyl-2-[4-hydroxy-benzyl]-hydantoinsäure (**5f**)
Sarkosin-NCA (**3**) + TMS-Dimethylamin	0°	94% Sarkosin-dimethylamid-hydrochlorid = $HCl \cdot HN(CH_3)-CH_2-CO-N(CH_3)_2$
Sarkosin-NCA (**3**) + TMS-Benzylamin	0°	96% Sarkosin-benzylamid-hydrochlorid = $HCl \cdot HN(CH_3)-CH_2-CO-NHCH_2C_6H_5$

Auch bei der Umsetzung von *N*-Carbonsäure-anhydriden mit unsilylierten prim. oder sek. Aminen wurde schon die Bildung 5-substituierter Hydantoinsäuren beobachtet[10,11]. In einer genaueren Untersuchung dieser Nebenreaktionen kommt *Kopple* zunächst zu dem Schluß, daß die Hydantoinsäuren durch Angriff des Amins auf die Carbonylgruppe am C-2 des NCA entstehen[11]. In einer späteren Veröffentlichung[12]

[9] Schon ab + 120° kann i. Vak. Zersetzung erfolgen.
[10] *M. Sela* und *A. Berger*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1893 (1955).
[11] *K. D. Kopple*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 662 (1957).
[12] *K. D. Kopple*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6442 (1957).

zieht derselbe Autor aber auch die Reaktion des Amins mit einem α-Isocyanato-carbonsäure-Anion (7) in Erwägung, welches sich durch Öffnung eines (durch das Amin deprotonierten) NCA-Ringes (**6**) bilden soll, eine Hypothese, der sich auf Grund anderer Versuche auch *Hirschmann* und Mitarbb. anschließen[13].



(5)

6 **7**

Nach *Kopple* begünstigen folgende Bedingungen die Bildung von Hydantoinsäuren:

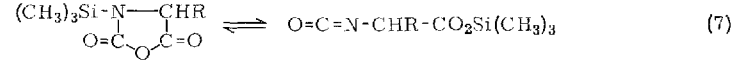
1) Sterisch anspruchsvolle Substituenten am Amin; tert.-Butylamin und Diäthylamin erwiesen sich am wirksamsten.

2) Hohe Basizität des Amins; mit Anilin erhielt *Kopple* in keinem Fall eine Hydantoinsäure.

3) Hoher Überschuß an Amin; mit der äquimolaren Menge konnte der Autor nur im Falle des tert.-Butylamins eine geringe Ausbeute (5%) an Hydantoinsäure erzielen.

Von diesen drei Bedingungen ist bei den Versuchen von Tab. 1 Bedingung 3 gar nicht erfüllt, auch ist von *N*-silylierten Aminen auf Grund der p_π-d_π-Bindung zwischen Stickstoff und Silicium eher eine geringere Basizität zu erwarten als bei den unsilylierten Aminen. Die von *Kopple* vorgeschlagenen Mechanismen bieten daher bei unseren Versuchen keine befriedigende Erklärung für die hohen Hydantoinsäure-Ausbeuten und deren starke Temperaturabhängigkeit. Da *N*-silylierte *N*-Carbonsäure-anhydride (**8**) mit den isomeren α-Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**9**) in ein stark temperaturabhängiges Gleichgewicht treten [7], ist anzunehmen, daß die *N*-silylierten Amine mit den *N*-Carbonsäure-anhydriden zuerst Silyl-Protonenaustausch eingehen (6), der die Bildung von α-Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern zur Folge hat (7). Der Silyl-Protonenaustausch zwischen *N*-silylierten und nicht silylierten Stickstoffverbindungen ist von zahlreichen Silylierungsreaktionen her bekannt[14] und führt in homogener Phase stets zu einem Gleichgewicht.

(6)



(7)

8 **9**

Die Reaktion von silyliertem oder nicht silyliertem Amin mit **6** liefert dann die 5-substituierten Hydantoinsäuren (**5**). Diese Deutung wird einmal der Temperaturabhängigkeit der Ausbeuten an **4** und **5** am ehesten gerecht, auch erklärt sie das Fehlen von Hydantoinsäuren bei der Umsetzung von Sarkosin-NCA, da diese Verbindung keiner *N*-Silylierung zugänglich ist.

[13] *R. Hirschmann, R. G. Strachan, H. Schwam, E. F. Schoenwaldt, H. Joshua, B. Barkenmeyer, F. Veber, W. J. Paleveda, T. A. Jacob, T. E. Beesley* und *R. G. Denkewalter*, J. Amer. chem. Soc. **32**, 3415 (1967).

[14] *A. E. Pierce*, Silylation of Organic Compounds, Pierce Chemical Co., Rockford/Ill 1968.

Dieser Reaktionsverlauf wird durch eine Reihe von Versuchen bestätigt, die zeigen, daß die Umsetzung *N*-silylierter *N*-Carbonsäure-anhydride (**8**/**9**) mit prim. oder sek. Aminen annähernd die gleichen Ergebnisse liefert wie die Umsetzung *N*-silylierter Amine mit **1** (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Umsetzung von silylierten *N*-Carbonsäure-anhydriden mit prim. und sek. Aminen

Reaktionspartner	Temp.	Reaktionsprodukte (nach Hydrolyse der Trimethylsilylgruppen)
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Cyclohexylamin	−60°	17% 5-Cyclohexyl-hydantoinsäure (**5b**) 75% Glycin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4b**)
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Cyclohexylamin	0°	49% **5b** 43% **4b**
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Cyclohexylamin	+60°	84% **5b**
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Benzylamin	−60°	4% 5-Benzyl-hydantoinsäure (**5a**) 90% Glycin-benzylamid-hydrochlorid (**4a**)
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Benzylamin	0°	48% **5a** 45% **4a**
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Benzylamin	+60°	64% **5a** 30% **4a**
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + *p*-Toluidin	0°	46% 5-*p*-Tolyl-hydantoinsäure (**5**, R=H, R′ = *p*-$CH_3C_6H_4$)
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + *p*-Toluidin	+60°	65% **5**, R=H, R′=*p*-$CH_3C_6H_4$
TMS-Glycin-NCA (**8**, R=H) + Diisopropylamin	+60°	75% 5.5-Diisopropyl-hydantoinsäure (**5**, R=H, $[(CH_3)_2CH]_2N$ statt R′HN)
TMS-Phenylalanin-NCA (**8**, R=$CH_2C_6H_5$) + Benzylamin	0°	68% 2.5-Dibenzyl-hydantoinsäure (**5c**)
TMS-Phenylalanin-NCA (**8**, R=$CH_2C_6H_5$) + Benzylamin	+60°	77% **5c**
TMS-Alanin-NCA (**8**, R=CH_3) + Cyclohexylamin	0°	48% 2-Methyl-5-cyclohexyl-hydantoinsäure (**5d**) 43% Alanin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4d**)

Die größten Unterschiede zwischen den vergleichbaren Versuchen von Tabelle 1 und 2 zeigen sich bei Anwendung der höchsten Reaktionstemperaturen (+60°), wobei die Versuche mit den *N*-silylierten *N*-Carbonsäure-anhydriden (Tab. 2) stets die niedrigeren Ausbeuten an Hydantoinsäure **5** aufweisen. Da die Isomeren **8**/**9** vor diesen Versuchen (Tab. 2) zuerst einmal hergestellt und dann aufgeheizt werden müssen und da die Isomeren **8**/**9** oberhalb 0° leicht selbst miteinander reagieren können[14], ist anzunehmen, daß sich unter diesen Bedingungen ein kleiner Prozentsatz der Reaktion mit dem Amin entzieht.

Die insgesamt gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Versuchsreihen (Tab. 1 und 2) führt ferner zu dem Schluß, daß sich sowohl das Gleichgewicht des Silyl-Proton-Austausches (6) als auch das „Isomeren-Gleichgewicht" (7) noch vor den irreversiblen Folgereaktionen weitgehend eingestellt hat. Die Hin- und Rückreaktionen bei (6) und

(7) müssen daher um Größenordnungen schneller verlaufen als die auch nicht gerade langsamen Reaktionen aliphatischer Amine mit Anhydrid- oder Isocyanatgruppen. Diese Beobachtung ist vor allem hinsichtlich des intermolekularen Silyl-Protonen-austausches überraschend, da für die meisten Silylierungsreaktionen, die unter Beteiligung von *N*-silylierten Stickstoffverbindungen ablaufen, hohe Temperaturen und oft mehrstündige Reaktionszeiten angegeben werden[14]. Für eine schnelle Einstellung beider Gleichgewichte [(6) und (7)] sprechen auch Versuche, bei welchen *N*-silyliertes Glycin-NCA (**8**/**9**, R = H) und Benzylamin in verschiedenen Molverhältnissen zur Reaktion kamen (Tab. 3). Ein zunehmender Überschuß an Amin bewirkt hier (im Gegensatz zu Versuchen von *Kopple*) abnehmende Ausbeuten an 5-substituierter Hydantoinsäure (**5**), da durch Verschiebung beider Gleichgewichte [(6), (7)] der Anteil an **8** und **9** zu Gunsten von *N*-silyliertem Amin verringert wird (6).

Tab. 3. Umsetzung von silyliertem Glycin-NCA (**8**, R=H) mit Benzylamin bei 0° und verschiedenen Molverhältnissen

Molverhältnis NCA : Amin	1 : 0.5	1 : 1	1 : 3	1 : 5	1 : 10
Ausbeute an 5-Benzyl-hydantoinsäure (**5a**)	98%	48%	29%	13%	7%

Insgesamt ergibt sich also für die Umsetzung von *N*-Carbonsäure-anhydriden mit silylierten Aminen folgender Reaktionsablauf:

Bedingt durch die Gleichgewichtsreaktionen (6) und (7) entstehen unmittelbar nach Mischung der Reaktionspartner fünf Komponenten, die in sechs irreversiblen Einzelreaktionen miteinander regieren können:

Reaktion von:

Amin mit NCA (**1**) ⟶ **10** (8)

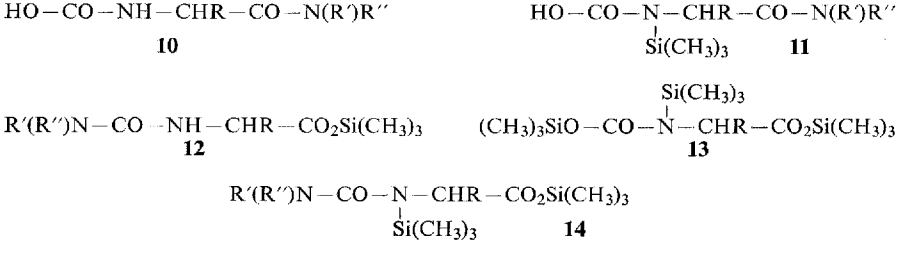
Amin mit silyliertem NCA (**8**) ⟶ **11** (9)

Amin mit α-Isocyanato-carbonsäure-silylester (**9**) ⟶ **12** (10)

Silylamin mit NCA (**1**) ⟶ **2** (11)

Silylamin mit silyliertem NCA (**8**) ⟶ **13** (12)

Silylamin mit α-Isocyanato-carbonsäure-silylester (**9**) ⟶ **14** (13)



Da die Einzelreaktionen (8)–(13) unterschiedliche Aktivierungsenergien aufweisen sollten, muß auch ihr Beitrag zur Gesamtreaktion verschieden sein, doch resultiert hieraus nur eine Wirkung auf das Verhältnis der Produkte **2** und **10** (bzw. **4** und **5**),

jedoch nicht auf die Natur der Reaktionsprodukte. Denn die intermediär entstehenden Reaktionsprodukte mit freien OH-Gruppen **10** und **11** werden von den *N*-silylierten des Systems **8, 11, 13** und **14** sofort silyliert. Die Silylierung OH-Gruppen-haltiger Verbindungen durch *N*-silylierte ist eine in vielen Varianten bekannte Reaktion und in diesem Zusammenhang nur insofern bemerkenswert, als dieser Silyl-Proton-Austausch so schnell erfolgt, daß die instabilen Carbamidsäuregruppen (bei **10** und **11**) nicht decarboxylieren können. Der Übergang *N*-ständiger Silylgruppen in stabilere *O*-ständige Silylgruppen bewirkt hier also, daß keine Oligopeptide entstehen und daß trotz der zahlreichen reversiblen und irreversiblen Reaktionen des Systems nur zwei Produkte entstehen.

Lassen sich auch die von *Kopple*[12] sowie von *Hirschmann* et al.[13] untersuchten Reaktionen im Einzelnen nicht mit unseren Reaktionsverhältnissen vergleichen, so besteht zwischen dem postulierten Mechanismus dieser Autoren (Gl. (5)) und dem Verhalten der *N*-silylierten *N*-Carbonsäure-anhydride doch eine enge Analogie, die eine gegenseitige Bestätigung darstellt. Die negative Ladung am Stickstoff (**6**) wie auch die Substitution mit der relativ elektropositiven Silylgruppe (**8**) bewirken Ringöffnung zu einer Isocyanat-Komponente, die für die Bildung von Hydantoinsäurederivaten verantwortlich ist. Bei der Umsetzung von Sarkosin-NCA (**3**) wurden daher auch von keiner Arbeitsgruppe Hydantoinsäurederivate erhalten. Keine experimentellen Beweise gibt es demgegenüber für die ältere Hypothese[10,11], welche die Entstehung von Harnstoffderivaten[15] mit einem Angriff des Amins am C-2 des Oxazolidindions-(2.5) begründet.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von N-Carbonsäure-anhydriden mit silylierten Aminen (Tab. 1): Zu 0.05 Mol des *Anhydrids* in 150 ccm absol. THF werden bei der vorgesehenen Reaktionstemp. (Tab. 1) 0.05 Mol des silylierten *Amins* in 50 ccm absol. THF gegeben. Das Gemisch wird noch 1 Stde. bei derselben Temp. belassen, anschließend i.Vak. soweit wie möglich eingeengt, gründlich mit 200 ccm 1 *n* HCl verrührt (CO_2-Entwicklung) und 1 Stde. im Eisbad belassen. Die ausgefallene *Hydantoinsäure* (**5**) wird abfiltriert, das Filtrat i.Vak. eingeengt, nochmals von eventuell ausgefallener Hydantoinsäure befreit und schließlich zur Trockne gebracht. Das verbleibende *Aminosäure-amid-hydrochlorid* (**4**) wird umkristallisiert, z.B. aus Äthanol/Äther.

Umsetzung N-silylierter N-Carbonsäure-anhydride mit Aminen (Tab. 2): 0.05 Mol des *Anhydrids* sowie 5.5 g (0.05 Mol) *Trimethylchlorsilan* werden in 150 ccm absol. THF gelöst und bei 0° 5.1 g (0.05 Mol) *Triäthylamin* zugetropft. Nach 10 Min. wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das Hydrochlorid nochmals mit 50 ccm THF ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bei der vorgesehenen Reaktionstemp. (Tab. 2) mit 0.05 Mol *Amin* versetzt und 1 Stde. bei derselben Temp. belassen. Die weitere Bearbeitung des Ansatzes erfolgt wie oben.

Durch mehrfache Wiederholung einzelner Versuche wurde festgestellt, daß die Fehlergrenze für die Bestimmung der Ausb. an Hydantoinsäuren normalerweise bei ±2% (absol.) liegt.

---

[15] Hydantoinsäure- und Hydantoin(ring-)gruppen werden auch als Endgruppen bei der Polymerisation von *N*-Carbonsäure-anhydriden gefunden[1,2,10].

Tab. 4. Neu synthetisierte Hydantoinsäuren und Aminosäureamide[16,17]

Substanz	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)		Analyse C	H	N
5-Benzyl-hydantoinsäure (**5a**)	165–167°	$C_{10}H_{12}N_2O_3$ (208.2)	Ber.	57.68	5.98	13.46
			Gef.	57.86	5.91	13.28
5-Cyclohexyl-hydantoinsäure (**5b**)	168–170°	$C_9H_{16}N_2O_3$ (200.2)	Ber.	53.93	8.05	13.99
			Gef.	53.70	8.30	14.14
5.5-Diisopropyl-hydantoinsäure	68–70°	$C_9H_{18}N_2O_3$ (202.2)	Ber.	53.45	8.97	13.85
			Gef.	53.61	9.17	13.76
5-*p*-Tolyl-hydantoinsäure	186–188°	$C_{10}H_{12}N_2O_3$ (208.2)	Ber.	57.68	5.98	13.46
			Gef.	57.42	6.08	13.46
2-Methyl-5-benzyl-hydantoinsäure (**5e**)	158–160°	$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.3)	Ber.	59.45	6.35	12.60
			Gef.	59.62	6.26	12.61
2-Methyl-5-cyclohexyl-hydantoinsäure (**5d**)	178–180°	$C_{10}H_{18}N_2O_3$ (214.3)	Ber.	56.05	8.47	13.07
			Gef.	56.31	8.42	13.30
2-Phenyl-5-benzyl-hydantoinsäure	113–115°	$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.4)	Ber.	68.44	6.08	9.39
			Gef.	68.32	6.33	9.41
5-Benzyl-2-[4-hydroxy-benzyl]-hydantoinsäure (**5f**)	86–89°	$C_{17}H_{18}N_2O_4$ (314.4)	Ber.	64.95	5.77	8.91
			Gef.	64.80	6.10	8.77
DL-Phenylalanin-benzylamid-hydrochlorid (**4c**)	220–222°	$C_{16}H_{19}N_2O]Cl$ (290.8)	Ber.	66.08	6.59	9.63
			Gef.	66.12	6.66	9.32
DL-Alanin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4d**)	238–240°	$C_9H_{19}N_2O]Cl$ (206.7)	Ber.	52.29	9.26	13.55
			Gef.	52.37	9.36	13.37

[16] Der Schmelzpunkt des Glycin-benzylamid-hydrochlorids (**4a**) (167–169°) zeigte Übereinstimmung mit dem Literaturwert (168–170°): *V. Bruckner, A. Ko'tai* und *K. Kowac's*, Acta chim. Acad. Sci. hung. **21**, 427 (1959), C. A. **54**, 22392d (1960).

[17] Das Glycin-cyclohexylamid-hydrochlorid (**4b**) wurde zur Identifizierung in das Hydrobromid übergeführt, dessen Schmelzpunkt (186–188°) mit dem Literaturwert (186.5°) übereinstimmte: *D. W. Clayton, G. W. Kenner* und *R. C. Sheppard*, J. chem. Soc. [London] **1956**, 371.

[174/71]