

KARL LEMPERT und MAGDA LEMPERT-SRÉTER

Hydantoine, Thiohydantoine, Glykocyamide, VIII¹⁾

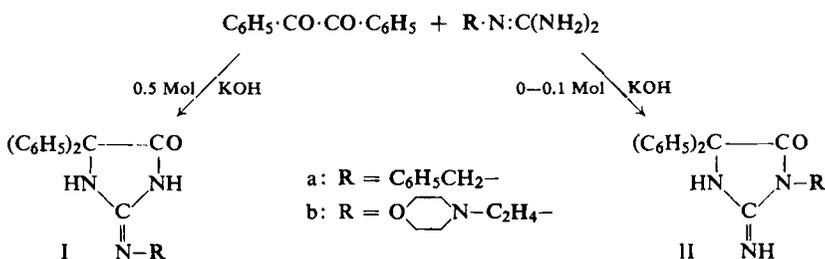
Über die Kondensation von Benzil mit Benzylguanidin

Aus dem Institut für Experimentelle Medizinische Forschung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Abteilung für Pathophysiologie, und dem Institut für Organische Chemie der Eötvös-Loránd-Universität, Budapest

(Eingegangen am 15. Oktober 1960)

Die basenkatalysierte Kondensation von Benzil mit Benzylguanidin führt im allgemeinen zu Gemischen dreier Kondensationsprodukte: *N*²-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (Ia), 3-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (IIa) und 7.8-Diphenyl-glykoluril-2.5-di-benzylimid (VI). Durch Variation der Reaktionsbedingungen läßt sich die Kondensation nach Belieben in Richtung jedes der obigen Kondensationsprodukte lenken. — IIa wird durch Kaliumhydroxyd oder Natriumäthylat in alkohol. Lösung in Ia umgelagert. — Die Umlagerung von Benzil zur Benzilsäure kann durch Triäthylamin nicht ausgelöst werden.

In einer vorläufigen Mitteilung²⁾ wurde vor kurzem darüber berichtet, daß mono-substituierte Guanidine (Benzylguanidin, β -Morpholinoäthyl-guanidin) sich mit Benzil nach dem Prinzip der BILTZschen Hydantoin-Synthese³⁾ zu Glykocyamidinen kondensieren lassen, wobei in Gegenwart von 0.5 Mol alkohol. Kaliumhydroxyd ausschließlich das *N*²-substituierte 5.5-Diphenyl-glykocyamidin (I) entsteht; arbeitet man mit nur 0.1 Mol und weniger Kaliumhydroxyd, so entsteht bevorzugt das entsprechende 3-substituierte 5.5-Diphenyl-glykocyamidin (II).



Wir haben jetzt die Kondensation des Benzils mit Benzylguanidin hinsichtlich der Bildung weiterer Kondensationsprodukte, der Art des Kondensationsmittels und der Abänderbarkeit der Reaktionsbedingungen weiter untersucht.

Benzil und ein Benzylguanidiniumsalz (meistens das Chlorid) wurden in gegebenenfalls wasserhaltigen alkoholischen Lösungen verschiedener molarer Zusammensetzung mit verschiedenen Mengen basischer Substanzen bei verschiedenen Temperaturen kondensiert (s. Tab. S. 798). Bei einem nicht allzu großen Überschuß an

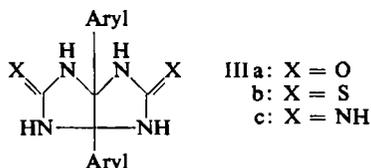
¹⁾ VII. Mittel.: J. BREUER und K. LEMPERT, *Experientia* [Basel] **16**, 107 [1960].

²⁾ K. LEMPERT und M. LEMPERT-SRÉTER, *Experientia* [Basel] **15**, 412 [1959].

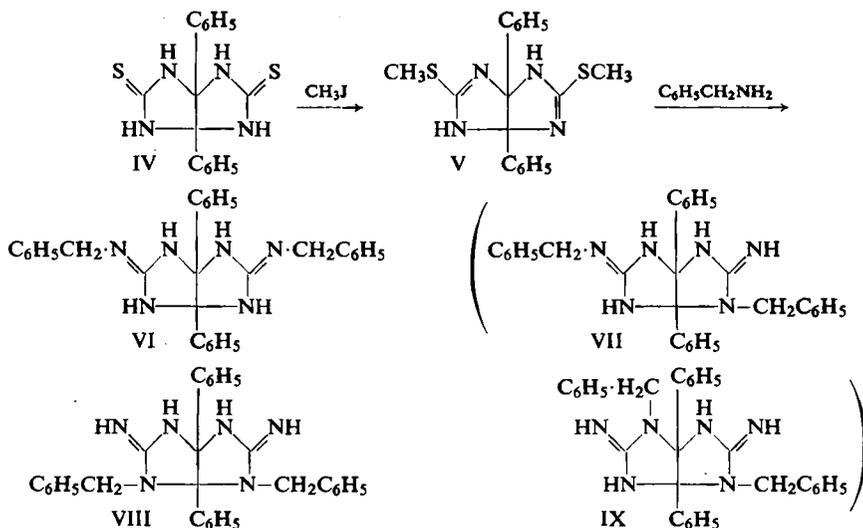
³⁾ Zusammenfassende Darstellung: E. WARE, *Chem. Reviews* **46**, 414 [1950].

Kondensationsmittel ließ sich ein weiteres Kondensationsprodukt isolieren. Die Analysenergebnisse deuteten auf Kondensation von 1 Mol. Benzil mit 2 Moll. Benzylguanidin.

Derartige 1:2-Kondensationsprodukte wurden bei der Kondensation von Benzilen mit Harnstoff oder Thioharnstoff bereits früher isoliert⁴⁾. Vor kurzem konnte ein ähnliches Produkt auch bei der Kondensation von Benzil mit Guanidin^{5, 6)} isoliert werden. Es handelte sich in allen diesen Fällen um sog. Glykolurile, bzw. ihre Derivate (IIIa–c).



Unser drittes Kondensationsprodukt mußte somit nach seiner Bildungsweise ein *N,N'*-Dibenzylderivat von IIIc sein, mit je einer Benzylgruppe pro Imidazolring. Von den Strukturmöglichkeiten VI–IX ließ sich für das Produkt auf Grund der Synthese aus 7.8-Diphenyl-2.5-dithio-glykoluril (IV) die Struktur VI zuteilen.



Wie aus der Tabelle ersichtlich, haben von den diesbezüglich untersuchten Parametern — 1. Art und 2. Menge des basischen Kondensationsmittels, 3. Temperatur, 4. stöchiometrische Zusammensetzung des Reaktionsgemisches und 5. Reaktionszeit — die ersten drei bedeutenden Einfluß auf die Richtung der Reaktion, während die beiden letzten höchstens die Ausbeute an den einzelnen Reaktionsprodukten beeinflussen.

⁴⁾ I. c.³⁾, S. 415.

⁵⁾ H. V. CARHART und P. C. TEAGUE, Amer. Pat. 2 596 126 [1952]; C. A. 47, 1733 [1953].

⁶⁾ H. ADKINS, J. E. CASTLE und E. E. ROYALS, Amer. Pat. 2 633 469 [1953]; C. A. 48, 2117 [1954].

Kondensation von Benzil mit Benzylguanidin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Nr.	Benzil (mMol)	Benzyl- guanidinium- chlorid (mMol)	Ansatz		ccm	Konden- sationsmittel(s)	mMol	Reaktionsbedingungen			Isolierte Produkte, mMol			Gesamtumsatz ^o , %	
			Lösungs- mittel	Benzyl- guanidin				Sdn.	Temperatur	Isolierungs- methode ^b)	IIa	Ia	VI	Benzil	Benzyl- guanidin
1	5	10	Äthanol + Wasser		22	KOH + (C ₂ H ₅) ₃ N	20	4	Rückfluß	A	0.09	3.67	—	75.2	37.6
2	5	10	Äthanol + Wasser		22	KOH + (C ₂ H ₅) ₃ N	20	67	Raum-	A	—	4.1	Spuren	82.0	41.0
3	5	10	Äthanol + Wasser		24	KOH	20	70 ^d)	Raum-	A	—	3.67	0.19	77.2	40.5
4	10	10	Äthanol + Wasser		26	KOH	15	4	Rückfluß	B	—	5.95	—	59.5 ^e)	59.5
5	10	10	Äthanol + Wasser		27	KOH	15	71 ^d)	Raum-	A	—	0.7	4.07	47.7	88.4
6	6.67	10	Äthanol + Wasser		26	KOH	15	4	Rückfluß	B	—	5.96	—	89.6	59.5
7	6.67	10 ^f)	Äthanol + Wasser		26	KOH	15	4	Rückfluß	B	—	5.5	—	82.5	55.0 ^g)
8	9.05	10	Äthanol		29	KOH	11	4	Rückfluß	B	4.1	1.77	1.54	81.8	89.5
9	12	10	Äthanol + Wasser		44	KOH + (C ₂ H ₅) ₃ N	20	2 + 1.5	Raum- Rückfluß	A	3.23	—	2.54	48.1	83.1
10	5	10	Äthanol + Wasser		22	KOH + (C ₂ H ₅) ₃ N	10 20	66	Raum-	A	0.18	—	2.73	58.2	56.4
11	12	10	n-Butanol		10	(C ₂ H ₅) ₃ N	40	4	Rückfluß	A	6.84	0.97	—	65.0 ^h)	78.1
12	12 + 8 ⁱ)	10	n-Butanol		90 + 10 ⁱ)	(C ₂ H ₅) ₃ N	30 + 10 ^j)	8	Rückfluß	A	6.45	1.23	—	38.4 ^j)	76.8
13	12	10	Isopentanol		130	(C ₂ H ₅) ₃ N	35	2	Rückfluß	A	5.72	1.23	—	58.0	69.5
14	12	10	Äthanol		44	(C ₂ H ₅) ₃ N	30	8 1/2	Rückfluß	A	5.66	—	0.57	52.0	68.0
15	10	10	Äthanol		43	(C ₂ H ₅) ₃ N	20	7 1/3 ^k)	Rückfluß	A	5.84	0.35	1.06	72.3 ^l)	83.1
16	10	10	Äthanol		44	(C ₂ H ₅) ₃ N	20	8 1/4	Rückfluß	A	5.37	0.15	0.63	61.5	67.8

17	5	10	Äthanol	22	(C ₂ H ₅) ₃ N	20	49	Raum-	A	0.82	—	2.18	60.0	51.8
18	10	10	Methanol	25	KOH	10	99 d)	Raum-	A	0.44	0.15	3.22	38.1 ^m)	70.3
19	9.05	10	Äthanol	29	KOH	10	4	Rückfluß-	B	5.34	0.19	1.07 ⁿ)	+ 0.88	83.6
20	5	10	Äthanol + Wasser	30	KOH	10	8 ^o)	Rückfluß-	C	3.91	0.6 ^p)	0.255	95.3	50.2 ^q)
21	5	10	Äthanol	20	(C ₂ H ₅) ₃ N	10	2 Wochen	Raum-	A	1.09	—	2.18	65.4	54.5
22	10	10	Methanol	25	Amerilite IRA-410	~24 ^r)	86 ^s)	Raum-	E	Spuren	0.94	3.33	42.7	76.0
23	9.05	10	Äthanol	30	KOH	3.6	5	Rückfluß-	D	0.41	0.68	Spuren	12.0 ^t)	10.9 ^u)
24	9.05	10	Äthanol	30	—	—	5	Rückfluß-	D	—	—	—	—	—

a) 10 mMol des Kondensationsmittels werden für die Neutralisation der in Form des Benzylguanidiniumsalzes eingesetzten Säure benötigt. Steht also in dieser Spalte 10 oder eine kleinere Zahl, bedeutet dies, daß in diesem Falle eigentlich kein besonderes Kondensationsmittel benutzt wurde.

b) s. Versuchsteil.

c) Bei der Berechnung des Umsatzes ist zu beachten, daß 1 mMol VI 2 mMol Benzylguanidiniumchlorid entspricht.

d) Während der ersten Stde. unter Schütteln.

e) Daneben wurden 15% des eingesetzten Benzils bei der Chromatographie zurückgewonnen.

f) Mit Benzylguanidin. 1/2 H₂SO₄ statt des Hydrochlorids.

g) Daneben wurden durch Chromatographieren geringe Mengen nicht umgesetzten Benzylguanidins (als Acetat), sowie durch dessen Spaltung entstandenen Benzylamins (als Hydrochlorid) isoliert.

h) Daneben wurden 19% des eingesetzten Benzils bei der Chromatographie zurückgewonnen.

i) Der zweite Teil des Einsatzes wurde nach 4stüdg. Kochen zum Reaktionsgemisch zugegeben.

j) Daneben wurden 27.4% des eingesetzten Benzils bei der Chromatographie zurückgewonnen.

k) Das Kondensationsmittel wurde während der ersten 1 1/3 Stdn. tropfenweise zugefügt.

l) Daneben wurden 7% des eingesetzten Benzils bei der Chromatographie zurückgewonnen.

m) Daneben wurden 41.8% des eingesetzten Benzils bei der Chromatographie zurückgewonnen.

n) In Form des Dihydrochlorids.

o) Die wädr.-alkohol. Kallilauge wurde während der ersten 2 1/2 Stdn. tropfenweise zugefügt.

p) Als Hydrochlorid.

q) Daneben wurden 37.7% des eingesetzten Benzylguanidiniumchlorid-Überschusses zurückgewonnen.

r) Der Berechnung liegt die Angabe zu Grunde, daß 1 ccm des unter Wasser gequollenen Harzes etwa 1.1 mÄquivv. basischer Gruppen enthält.

s) Davon die ersten 14 Stdn. unter Schütteln.

t) Daneben wurden 71.4% nicht umgesetztes Benzil und 77.2% nicht umgesetztes Benzylguanidiniumchlorid zurückgewonnen.

u) Das eingesetzte Benzil und Benzylguanidiniumchlorid wurden quantitativ zurückgewonnen.

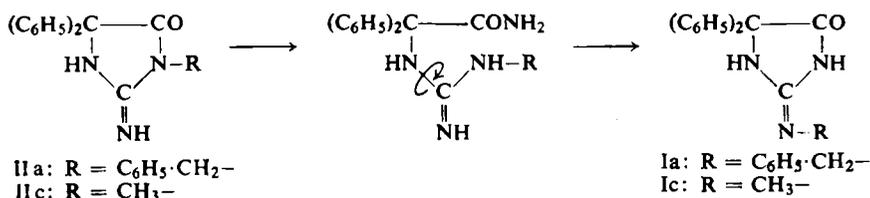
Bei Verwendung von wenigstens 2 mMol Kaliumhydroxyd pro mMol Benzylguanidiniumsalz (Vers. 1–3) entsteht unabhängig von der stöchiometrischen Zusammensetzung des Reaktionsgemisches, der Temperatur und der etwaigen Anwesenheit von Triäthylamin als Hauptprodukt immer *N*²-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (Ia). Es ist beachtenswert, daß die beste Ausbeute bei der Ausführung der Reaktion bei Raumtemperatur erzielt wurde (Vers. 2), während bisher für die Ausführung der Biltzchen Reaktion immer Kochen der Komponenten in alkoholischer Lösung empfohlen wurde. Verringert man die Menge des eingesetzten Kaliumhydroxyds auf 1.5 mMol (Vers. 4–7), macht sich der Einfluß der Reaktionstemperatur geltend: bei Raumtemperatur entsteht als Hauptprodukt 7.8-Diphenylglykoloril-2.5-di-benzylimid (VI), bei Siedetemperatur des Äthanol dagegen Ia – jedoch wiederum gänzlich unabhängig von dem stöchiometrischen Verhältnis der Reaktionspartner. Der Einfluß der Temperatur auf die Reaktionsrichtung bleibt auch dann entscheidend, wenn man die Menge des Kaliumhydroxyds auf 1.1–1.0 mMol verringert bzw. statt oder neben dieser Kaliumhydroxydmenge 1–4 mMol Triäthylamin als Kondensationsmittel verwendet (Vers. 8–21): bei Raumtemperatur ist wiederum VI das Hauptprodukt, während bei der Ausführung der Kondensation in siedendem Äthanol jetzt 3-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (IIa) zum Hauptprodukt wird. Ein Vergleich der Ergebnisse der Vers. 11–14 zeigt, daß die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 117° (Sdp. des *n*-Butanols) die Reaktion noch selektiver in Richtung des Glykocyamidins lenkt, während die weitere Erhöhung der Temperatur auf 132° (Sdp. des „Isopentanol“) sich auf die Ausbeute nicht mehr günstig auswirkt. Man bemerkt weiterhin, daß sich bei Verwendung von 1.1 mMol und weniger Kaliumhydroxyd bzw. von 3 mMol und weniger Triäthylamin als Kondensationsmittel auch bei Ausführung der Reaktion in siedendem Äthanol mehr oder minder bedeutende Mengen des Glykolorils neben dem Hauptprodukt bilden. Im Vers. 22 wurde der Anionenaustauscher Amberlite IRA-410 als Kondensationsmittel verwendet. Der Versuch wurde nur bei Raumtemperatur ausgeführt (da das Harz nach Angabe der Hersteller bei höherer Temperatur unbeständig ist); sein Ergebnis paßt gut zum oben gesagten. Im Vers. 23, wo die Menge des eingesetzten Kaliumhydroxyds nur zur Freisetzung etwa eines Drittels des gesamten Benzylguanidins als Base genügte, wurden nur insgesamt 12% des Benzils umgesetzt. Schließlich zeigt Vers. 24, daß das Benzylguanidin in Form seines Hydrochlorids erwartungsgemäß zur Kondensation mit Benzil überhaupt nicht befähigt ist.

Durch geeignete Wahl des Kondensationsmittels, seiner Menge und der Reaktionstemperatur läßt sich also die Kondensation je nach Belieben in die Richtung jedes der drei möglichen Kondensationsprodukte lenken.

Wie die Vers. 1–3, 5, 9 und 20 zeigen, beeinflußt die stöchiometrische Zusammensetzung des Reaktionsgemisches die Richtung der Kondensation nicht. Obwohl in den Vers. 1–3 und 20 das Molverhältnis Benzil: Benzylguanidin 1:2 beträgt, bilden sich höchstens nur geringe Mengen des 1:2-Kondensationsproduktes; umgekehrt bildet sich im Vers. 5, wo die stöchiometrische Zusammensetzung des Reaktionsgemisches die Bildung der 1:1-Kondensationsprodukte begünstigen sollte, in der Hauptsache das 1:2-Kondensationsprodukt, und auch im Vers. 9 bildet sich noch eine bedeutende Menge des letzteren.

Unsere Versuche zeigen, daß für die Auslösung der mit der Glykocyamidinbildung verbundenen Benzilsäureumlagerung⁷⁾ die Anwesenheit von Alkalihydroxyden nicht notwendig ist: zur Auslösung der Umlagerung genügt bereits die Alkalinität des Benzylguanidins oder Triäthylamins. Interessanterweise genügt indessen die Alkalinität des Triäthylamins zur Auslösung der Umlagerung des Benzils zur Benzilsäure nicht, denn es konnten wenigstens 75% des eingesetzten Benzils nach sechstägigem Stehenlassen oder 4 stdg. Kochen seiner 250 Mol.-% Triäthylamin enthaltenden alkoholischen Lösung unverändert zurückgewonnen werden, während Benzilsäure im Reaktionsgemisch nicht aufgefunden wurde. Dieser Befund kann als eine weitere Stütze für den Befund von H. BILTZ⁸⁾ betrachtet werden, wonach die Kondensation von Harnstoff mit Benzilen zu Hydantoinen *nicht* über die Benzilsäure verläuft.

Vor kurzem haben wir gefunden¹⁾, daß IIa und IIc beim Erwärmen ihrer alkoholischen Lösung in Gegenwart von Ammoniak und/oder Ammoniumacetat teilweise zu den entsprechenden *N*²-substituierten 5.5-Diphenyl-glykocyamidinen (I) umgelagert werden. Da diese Umlagerung offenbar auf der Spaltung des Cyamidinringes durch das nucleophile Ammoniak, sodann erneutem Ringschluß in die andere Richtung beruht, konnte daran gedacht werden, daß die Verschiebung der Zusammensetzung



des Reaktionsproduktes bei der Kondensation von Benzil mit Benzylguanidin durch Erhöhung der Menge des als Kondensationsmittel verwendeten Kaliumhydroxyds zugunsten von Ia auf Kosten von IIa einen ähnlichen Grund habe. Es wurde in der Tat gefunden, daß IIa beim Erhitzen seiner alkoholischen Lösung in Gegenwart von Kaliumhydroxyd (oder Natriumäthylat) in Ia umgelagert wird. Somit kann der Einfluß der eingesetzten Kaliumhydroxydmenge auf die Orientierung wenigstens teilweise durch die nachträgliche Umlagerung des primär gebildeten IIa in Ia erklärt werden. Daß jedoch auch eine direkte Bildung des letzteren nicht auszuschließen ist, geht daraus hervor, daß sich dieses, zwar in geringer Menge, auch bei Kondensationen in Gegenwart von Triäthylamin (Vers. 11–13, 15 und 16) bildet, während es nicht gelang, IIa durch Erhitzen mit alkoholischem Triäthylamin umzulagern.

Für die Bildung des 5.5-Diphenyl-hydantoins (XI) und des 7.8-Diphenyl-glykolorils wurde von BILTZ 4.5-Dihydroxy-4.5-diphenyl-imidazolidon-(2) (X) als gemeinsames Zwischenprodukt angenommen⁹⁾.

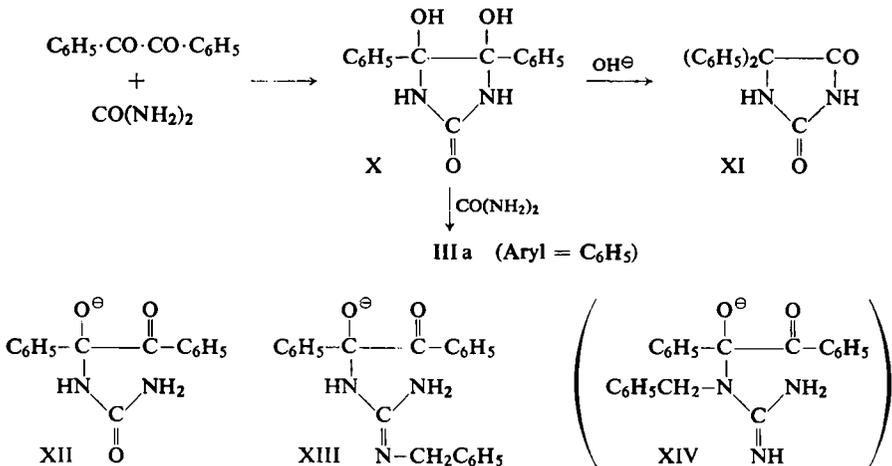
Nach neuerer Auffassung⁷⁾ scheidet zwar X als Zwischenprodukt aus, es wird aber für die beiden Endprodukte auch weiterhin ein gemeinsames Zwischenprodukt (XII) angenommen.

⁷⁾ Vgl. W. R. DUNNAWANT und F. L. JAMES, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2740 [1956].

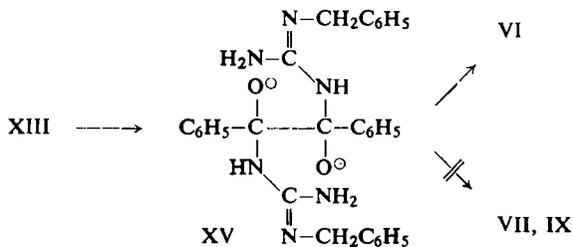
⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1384 [1908].

⁹⁾ H. BILTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 169 [1908]; s. auch K. HOFMANN, Imidazole and Its Derivatives, S. 230, Interscience Publ., New York 1953.

Entsprechend müßte XIII das gemeinsame Zwischenprodukt der von uns untersuchten Reaktion sein; das isomere XIV kommt nicht in Frage, weil daraus nicht VI, sondern eines der Isomeren VII—IX entstehen müßte. (Offenbar wird die Bildung von XIII gegenüber der von XIV durch sterische und statistische Faktoren begünstigt.)

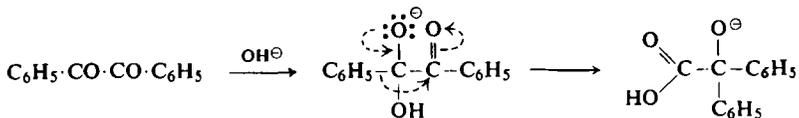


Die Reaktion mit einer zweiten Molekel Benzylguanidin und darauffolgender Ringschluß führen dann, etwa über XV, zu VI:



Die Bildung der Isomeren VII oder IX ist wiederum wegen sterischer Faktoren ausgeschlossen.

Die Bildung des 3-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocyamidins (IIa) aus XIII ist weniger leicht zu verstehen. In Analogie zur „gewöhnlichen“ Benzilsäureumlagerung:

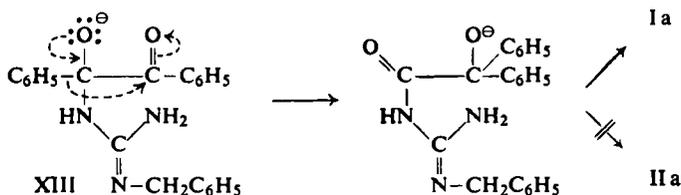


müßte nämlich, wiederum aus sterischen Gründen, das *N*²-Benzylisomere (Ia) entstehen.

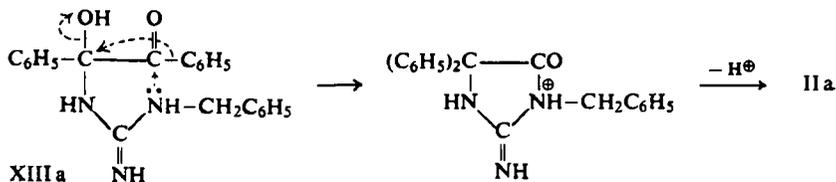
Das Schema auf S. 803 oben erklärt die direkte, nicht über IIa verlaufende Bildung von Ia.

Da die Bildung von IIa gegenüber der von Ia durch *schwache* Basizität des Mediums begünstigt wird, nehmen wir an, daß in diesem Falle statt XIII die entsprechende

konjugierte Säure XIII a als Zwischenprodukt fungiert. Hier muß die 1:2-Verschiebung der Phenylgruppe durch den nucleophilen Angriff eines der Stickstoffatome ausgelöst werden. Da die Phenylgruppe von dem angegriffenen Kohlenstoffatom losgelöst wird,



darf man annehmen, daß ihr Abstand von diesem bereits im Übergangszustande beträchtlich ist, weshalb weniger die sterischen, als vielmehr elektronische Faktoren zur Geltung kommen können, so daß das durch die Benzylgruppe substituierte und daher stärker basische Stickstoffatom den Angriff führen, und es zur Bildung des 3-Benzylisomeren (II a) kommen kann:



Der Unterschied zwischen dem vorgeschlagenen Mechanismus der Benzilsäureumlagerung bei der Glykocyamidinbildung und dem der „gewöhnlichen“ Benzilsäureumlagerung kann gleichzeitig zur Erklärung des bereits oben erwähnten Befundes dienen, wonach die „gewöhnliche“ Benzilsäureumlagerung im Gegensatz zur Glykocyamidinbildung durch Triäthylamin nicht ausgelöst werden kann.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁰⁾

Kondensation von Benzil mit Benzylguanidin (allgemeine Vorschrift)

Die entsprechende Menge Benzil und Benzylguanidinsalz wurden im gewählten Alkohol unter Erwärmen gelöst, die Lösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht, mit dem Kondensationsmittel oder seiner wäßr. Lösung versetzt, sodann während der entsprechenden Zeit bei der gewünschten Temperatur gehalten.

Falls sich nach Ausführung der Reaktion in dem Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur ein kristalliner Niederschlag bildete — dies war nur bei den in Anwesenheit von Kaliumhydroxyd ausgeführten Kondensationsen der Fall —, wurde dieser abfiltriert, mit Methanol und dann mit viel Wasser gewaschen (Entfernung des KCl). Der evtl. noch ungelöste kristallinische Rückstand bestand aus reinem Ia.

Das vom kristallinischen Niederschlag befreite und mit dem Waschmethanol vereinigte Filtrat bzw. das von vornherein homogene Reaktionsgemisch wurde — falls nicht bereits bei der Kondensation wenigstens 1 mMol Kaliumhydroxyd pro mMol Benzylguanidiniumchlorid verwendet wurde — zuerst mit 1–2 mMol Kaliumhydroxyd und dann portionsweise mit

¹⁰⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Wasser versetzt, sodann mit Benzol extrahiert. Wenn sich entweder beim Versetzen mit Wasser oder während der Extraktion erneut ein kristalliner Niederschlag bildete — je nach den gewählten Reaktionsbedingungen bestand dieser aus Ia oder VI —, wurde dieser nach einige Stdn. langem Aufbewahren in der Kälte abfiltriert, die benzolische Schicht des Filtrates über $MgSO_4$ getrocknet und dann (evtl. nach Versetzen mit Benzin) entweder chromatographiert (s. weiter unten), oder i. Vak. zur Trockene eingedampft und der ölige oder harzartige Rückstand mit (evtl. methanolhaltigem) Aceton behandelt, wobei er teils in Lösung ging, teils in ein weißes, kristallines Pulver zerfiel, welches entweder aus reinem IIa oder seinem Gemisch mit VI bestand, und im letzteren Falle durch Auskochen mit Benzol/Benzin (2:1 Vol.), worin sich nur IIa löst und woraus es sich beim Abkühlen nahezu quantitativ wieder abscheidet, sich leicht in die Komponenten trennen ließ. Nach Abfiltrieren und Waschen des kristallinen Pulvers mit wenig Aceton und nachher Benzin, wurde das mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat i. Vak. zur Trockene eingedampft, in Benzol oder Benzol/Benzin gelöst und chromatographiert; hierbei konnten jedoch nur noch geringe Mengen der Reaktionsprodukte isoliert werden (*Verfahren A*).

Eine Variante dieses Aufbereitungsverfahrens bestand im Eindampfen des Reaktionsgemisches i. Vak. zur Trockene und Behandeln des Rückstandes mit Benzol und der wäßrigen Lösung von 2 mMol Kaliumhydroxyd pro mMol Benzylguanidiniumchlorid, wonach wie oben fortgefahren wurde. Nach dieser Variante wurde in erster Linie gearbeitet, wenn das Lösungsmittel mit Wasser nicht mischbar war (Butanol, Isopentanol), aber auch sonst in einigen Fällen. Enthielt das Reaktionsgemisch überschüssiges Kaliumhydroxyd, so wurde vor dem Eindampfen mit Salzsäure neutralisiert oder schwach angesäuert. In diesem Falle bestand das durch Behandlung mit Aceton (s. oben) erhaltene kristallinische Pulver neben IIa aus dem Hydrochlorid von VI; die Trennung der Komponenten konnte aber wie oben geschehen (*Verfahren B*).

Enthielt das Reaktionsgemisch viel überschüssiges Benzylguanidin (als Base), so konnte dieses aus dem Rückstande der nach B gewonnenen acetonischen Mutterlauge durch Behandeln mit n HCl bei Raumtemperatur, Eindampfen der salzsauren Lösung i. Vak. zur Trockene und Kristallisation durch Ausfällen mit Äther aus alkohol. Lösung wiedergewonnen werden. Der in der Salzsäure unlösliche Teil des Rückstandes kristallisierte beim Behandeln mit Chloroform und erwies sich als Hydrochlorid von Ia¹¹⁾; Ia wurde durch Behandeln in alkohol. Lösung mit alkohol. Natronlauge freigesetzt (*Verfahren C*).

In den Versuchen 23 und 24, wo weniger als 1 mMol, bzw. gar kein basisches Kondensationsmittel verwendet wurde, und das Reaktionsgemisch größtenteils aus den nicht umgesetzten Ausgangsstoffen bestand, wurde nach Entfernen des Kaliumchlorids (soweit solches überhaupt gebildet worden war) das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand mit Aceton behandelt, wobei er teilweise kristallisierte (Benzylguanidiniumchlorid). Das Aceton-Filtrat wurde abermals i. Vak. zur Trockene eingedampft, sodann der Rückstand chromatographiert (*Verfahren D*).

Über die Aufarbeitung der unter Verwendung von Amberlite IRA-410 als Kondensationsmittel erhaltenen Reaktionsgemische (*Verfahren E*) vgl. weiter unten.

Chromatographische Auftrennungen: Die Benzol- bzw. Benzol/Benzin-Lösungen wurden auf eine Säule aus Brockmannschem Aluminiumoxyd aufgetragen, dann nacheinander mit Benzin/Benzol, Benzol, Aceton und Äthanol eluiert. Das Benzin/Benzol-Eluat (falls die Eluierung gleich mit Benzol begonnen wurde, dann der erste Teil des benzolischen) enthielt das nicht umgesetzte Benzil, das benzolische neben wenig harzartigem Produkt IIa (Reinigung: Kristallisation des Trockenrückstandes aus Benzol/Benzin 2:1), das acetonische sowie das

¹¹⁾ N²-Benzyl-5,5-diphenyl-glykocyamidin-hydrochlorid
C₂₂H₁₉N₃O · HCl (377.9) Ber. C 69.95 H 5.30 N 11.12 Gef. C 70.17 H 6.32 N 11.43

alkoholische Ia oder VI, ebenfalls durch wenig harzartiges Produkt verunreinigt (Reinigung: Kristallisation des Trockenrückstandes aus Äthanol bzw. dimethylformamidhaltigem Methanol).

Die einzelnen Fraktionen wurden durch Schmp.- und Misch-Schmp.-Bestimmung mit authent. *N*²-Benzyl-5.5-diphenyl-¹²⁾, 3-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin¹²⁾ bzw. 7.8-Diphenyl-glykoloril-2.5-di-benzylimid (s. weiter unten) identifiziert.

3-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (IIa) (Vers. Nr. 11 der Tab.): Eine siedende Lösung von 1.86 g (10 mMol) *Benzylguanidiniumchlorid* und 2.52 g (12 mMol) *Benzil* in 100 ccm *n*-Butanol wurde mit 5.6 ccm (40 mMol) Triäthylamin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 50 ccm Benzol und der Lösung von 1.12 g (20 mMol) KOH in 100 ccm Wasser aufgenommen. Nach vollständiger Auflösung wurden die Schichten getrennt, die wäßrige zweimal mit je 30 ccm Benzol extrahiert, die vereinigten Benzol-Lösungen über Nacht stehengelassen, wobei sich allmählich ein krist. Niederschlag absetzte. Dieser wurde abgesaugt und mit Benzol gewaschen: 0.28 g (0.82 mMol) *Ia*, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat¹²⁾ nach Kristallisation aus Äthanol: 240–241°. Das benzolische Filtrat wurde über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand (3.42 g einer teilweise kristallinischen Masse) mit 23 ccm Aceton behandelt, nach erfolgter Umkristallisierung filtriert, mit Aceton und sodann mit Benzin gewaschen: 2.33 g (6.84 mMol) eines gelblichen Kristallpulvers; Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. *IIa*¹²⁾ nach Kristallisation aus einem Gemisch von 32 ccm Benzol und 17 ccm Benzin: 164–166°. Der ölige Trockenrückstand des Aceton-Filtrates wurde mit der Benzol/Benzin-Mutterlauge ausgekocht, wobei er größtenteils in Lösung ging, und gleichzeitig weitere 0.03 g (0.08 mMol) *Ia* auskristallisierten. Die von diesem abfiltrierte Lösung wurde an Brockmannschem Al₂O₃ chromatographiert, wobei 0.48 g (19%) nicht umgesetztes Benzil sowie 0.02 g (0.06 mMol) *Ia* isoliert werden konnten.

*N*²-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidin (*Ia*)

a) (Vers. Nr. 2 der Tab.): 1.86 g (10 mMol) *Benzylguanidiniumchlorid* und 1.05 g (5 mMol) *Benzil* wurden unter gelindem Erwärmen in 22 ccm Äthanol gelöst, sodann nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit der Lösung von 1.12 g (20 mMol) KOH in 2 ccm Wasser und gleichzeitig mit 2.8 ccm (20 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach 67 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur, wobei Kristalle von KCl abgeschieden wurden, versetzte man mit 150 ccm Wasser und extrahierte viermal mit je 25 ccm Benzol. Hierbei entstand wegen Bildung eines feinen krist. Niederschlages eine beständige Emulsion, die nur nach Abfiltrieren der Kristalle gebrochen werden konnte. Das krist. Produkt erwies sich als 1.40 g (4.12 mMol) *Ia*, Schmp. nach Kristallisation aus dimethylformamidhaltigem Äthanol sowie Misch-Schmp. mit authent. Substanz¹²⁾: 240–241°.

Die benzolische Schicht des Filtrates enthielt 0.13 g eines braunen Harzes, das, mit 2 ccm Aceton behandelt, größtenteils in Lösung ging, und nur Spuren von Kristallen von VI hinterließ.

b) (Vers. Nr. 4 der Tab.): Die siedende Lösung von 1.86 g (10 mMol) *Benzylguanidiniumchlorid* und 2.10 g (10 mMol) *Benzil* in 26 ccm Äthanol wurde mit der Lösung von 0.84 g (15 mMol) KOH in 2 ccm Wasser 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach etwa 2 Stdn. begannen sich neben den KCl-Kristallen die von *Ia* abzuscheiden, und die Lösung färbte sich allmählich braunrot. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt, mit 15 ccm Methanol und dann mit viel Wasser gewaschen. Es blieben 1.85 g (5.43 mMol) *Ia* in farblosen Nadeln zurück, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Substanz¹²⁾: 239.5–240.5°. Die mit dem Waschmethanol vereinigte Mutterlauge wurde mit Salzsäure neutralisiert, dann i. Vak. zur

¹²⁾ K. LEMPERT, J. BREUER und M. LEMPERT-SRÉTER, Chem. Ber. 92, 235 [1959].

Trockene verdampft und der braune, harzartige Rückstand in 20 ccm Benzol und 20 ccm Wasser aufgenommen. Nach erfolgter Auflösung wurden die Schichten getrennt, die benzolische über CaCl_2 getrocknet, sodann an Brockmannschem Al_2O_3 chromatographiert, wobei 0.32 g (15%) des eingesetzten Benzils, sowie weitere 0.18 g (0.52 mMol) Ia isoliert werden konnten.

7.8-Diphenyl-glykoluril-2.5-di-benzylimid (VI) (Vers. Nr. 22 der Tab.): 10 g des Anionenaustauschers Amberlite IRA-410 wurden in einem in ccm geeichten Chromatographierrohr mit Wasser übergossen und stehengelassen; Endvolum nach Beendigung der Quellung: 21.5 ccm. Dann wurde das Harz abwechselnd mit 20–30-ccm-Portionen von insgesamt je 400 ccm 2 *n* NaOH und 2 *n* HCl behandelt. Mit der letzten Portion Lauge wurde 2 Stdn. stehengelassen, sodann gründlich mit Wasser und zuletzt mit Methanol gewaschen.

Das so vorbereitete Harz wurde zu der Lösung von 1.86 g (10 mMol) *Benzylguanidiniumchlorid* in 25 ccm Methanol zugegeben, das Gemisch 2 Stdn. mechanisch geschüttelt, dann mit 2.10 g (10 mMol) *Benzil* weitere 14 Stdn. geschüttelt.

Nach etwa 4 Stdn. begann sich ein fester Körper auf dem Harz abzuscheiden. Nach dreitägigem Stehenlassen wurde abgesaugt, zuerst mit Äthanol, dann mit äthanol. Salzsäure gründlich ausgewaschen, bis an dem Harz kein kristallinisches Produkt mehr haftete. Der Trockenrückstand des *neutralen* Filtrates wurde mit 10 ccm Aceton verrieben, abgesaugt und mit wenig Aceton und nachher mit Benzin gewaschen: 0.6 g (1.27 mMol) *VI*; Schmp. 217° (Zers.) (aus dimethylformamidhaltigem Methanol), Misch-Schmp. mit authent. Substanz (s. unten): 218–219° (Zers.).

UV-Spektrum in absol. Alkohol ($c = 0.086 \text{ mMol/l}$): $\lambda_{\text{max}} = 220.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13900$) und $222 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13700$), $\lambda_{\text{min}} = 221.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13400$); authent. Produkt: ebenso.

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6$ (472.6) Ber. C 76.25 H 5.93 N 17.78 Gef. C 76.26 H 6.01 N 17.40

Dihydrochlorid: Schmp. 280° (Zers.), authent. Probe (s. unten): 282° (Zers.).

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 11\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (572.6) Ber. C 62.95 H 5.77 N 14.69 Cl^{\ominus} 12.41
Gef. C 63.07 H 6.34 N 14.35 Cl^{\ominus} 12.45

Aus der Mutterlauge von VI ließen sich noch Spuren von IIa isolieren.

Der Trockenrückstand des *sauren* Filtrates wurde in heißer verd. wäbr.-äthanol. Salzsäure gelöst, noch heiß mit wäbr.-äthanol. Kalilauge versetzt, wobei sofort ein weißes Kristallpulver abgeschieden wurde, welches nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde: 0.97 g (2.06 mMol) VI. Aus der Mutterlauge wurden beim Versetzen mit Wasser 0.32 g (0.94 mMol) Ia abgeschieden.

S,S'-Dimethyl-7.8-diphenyl-2.5-dithio-glykoluril (V): 1.96 g (6 mMol) *7.8-Diphenyl-2.5-dithio-glykoluril (IV)*¹³⁾ wurden unter gelindem Erwärmen in 24 ccm Dimethylformamid gelöst und nach dem Abkühlen mit 24 ccm Methanol, sodann mit der Lösung von 0.675 g (12 mMol) KOH in 1 ccm Wasser und 4 ccm Methanol und gleich darauf mit 0.82 ccm (13.1 mMol) *Methyljodid* versetzt. (Die gelbliche Lösung wurde beim Versetzen mit der Lauge intensiv gelb bis grünlich, die Farbe verschwand jedoch einige Augenblicke nach der Zugabe des Methyljodids.) Über Nacht oder eventuell erst beim Anreiben der Gefäßwand mit einem Glasstab begann die Abscheidung eines weißen Kristallpulvers, welches abgesaugt und mit 10 ccm Methanol gewaschen wurde: 1.21 g, schneeweiße Kristalle, Schmp. 239–240° (Zers.). Beim Versetzen des schwach sauren Filtrates ($p_{\text{H}} 6$) mit 42 ccm Wasser bildete sich eine schwache Trübung; nach Zugabe von 1 ccm 25-proz. Natronlauge und Anreiben wurden weitere 0.5 g obigen Produktes abgeschieden. Gesamtausbeute: 80.5%.

¹³⁾ H. BILTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1795 [1909]; R. ANSCHÜTZ und K. GELDERMANN, Liebigs Ann. Chem. 261, 134 [1891].

0.62 g des Rohproduktes wurden aus einem Gemisch von 20 ccm Chlorbenzol und 7 ccm Dimethylformamid umkristallisiert; nach Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht wurden die Kristalle abgesaugt, mit wenig Chlorbenzol und dann mit Benzin gewaschen. 0.52 g feine, schneeweiße Nadelchen, Schmp. 242°.

$C_{18}H_{18}N_4S_2$ (354.5) Ber. C 61.05 H 5.09 N 15.83 S 18.07

Gef. C 61.10 H 5.60 N 15.56 S 18.13

In einem zweiten Versuch, bei welchem je 19.8 mMol KOH und Methyljodid angewandt wurden, konnte eine nahezu quantitative Rohausbeute erzielt werden.

7.8-Diphenyl-glykoloril-2.5-di-benzylimid (VI) (Synthese eines authent. Produktes): Ein Gemisch von 0.89 g (2.5 mMol) *V*, 1.2 ccm (11 mMol) *Benzylamin*, 0.3 ccm (5 mMol) Essigsäure und 34 ccm *n*-Butanol wurde 24 Stdn. am Rückflußkühler gekocht; nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. wurde das Reaktionsgemisch homogen, und der Geruch des Methylmercaptans machte sich bemerkbar. Nach erfolgter Reaktion wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft, der gelbe, harzartige Rückstand unter gelindem Erwärmen in 15 ccm Methanol gelöst, und nach dem Abkühlen mit methanol. Kalilauge versetzt. Hierbei bildete sich vorübergehend eine intensive gelbe Färbung, sodann setzte die Kristallabscheidung ein, die nach Zugabe von 10 ccm Wasser im Kühlschrank vervollständigt wurde. Das abfiltrierte und mit wäbr. Methanol gewaschene Produkt bestand aus 0.62–0.65 g (52.6–55.2%) weißen Nadelchen, Schmp. 220–221° (Zers.) (aus Methanol/Dimethylformamid 6:1). UV-Spektrum: s. oben.

$C_{30}H_{28}N_6$ (472.6) Ber. C 76.25 H 5.93 N 17.78

Gef. C 76.00, 76.25 H 5.94, 6.02 N 17.50, 17.25

Dihydrochlorid: 0.20 g der Base wurden in 10 ccm, 0.22 g Chlorwasserstoff enthaltendem Äthanol gelöst, i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Aceton/Methanol gelöst und mit Äther ausgefällt: 0.12 g, schneeweißes Kristallpulver, Schmp. 282° (Zers.).

Die bei der Synthese als Katalysator verwendete Essigsäure ist *unbedingt* notwendig: in Abwesenheit von Säure bleibt die Umsetzung aus. Ebenso konnte *VI* durch Einwirkung von *Benzylamin* auf *IV* in Pyridin, auch in Gegenwart von feinverteiltem Bleioxyd, nicht dargestellt werden.

Umlagerung des 3-Benzyl-5.5-diphenyl-glykocyamidins (IIa) in das N²-Benzylisomere (Ia)

a) 0.68 g (2 mMol) *IIa* wurden mit einer Lösung von 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 10 ccm absol. Äthanol im Bombenrohr 72 Stdn. auf 110° erhitzt, die klare Lösung i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben, die erhaltenen Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 0.45 g (64.5%) *Ia* erhalten wurden.

b) Die Lösung von 0.83 g (2.44 mMol) *IIa* in 7 ccm Äthanol wurde mit einer 20-proz. wäbr. Lösung von 68.5 mg (1.22 mMol) KOH versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen schieden sich zuerst 0.40 g (48.0%) unverändertes *IIa*, beim Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser 0.36 g (42.5%) *Ia* ab; Schmp. 241–242° (aus Äthanol).

Nach 72stdg. Erwärmen von 2 mMol *IIa* mit 10 mMol Triäthylamin oder je 8 mMol Triäthylamin und Triäthylammoniumchlorid in 10 ccm Äthanol im Bombenrohr auf 110° konnte nur die unveränderte Ausgangsverbindung isoliert werden; ebenso nach 72stdg. Kochen von 2 mMol *IIa* mit 10 ccm Essigsäure in Gegenwart von 10 mMol Natriumacetat.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Frl. Dipl.-Chem. ILONA BATTÀ.