

KÁROLY LEMPERT ^{*)}, MAGDA LEMPERT-SRÉTER,
JUDIT BREUER, ISTVÁN PATAKY und KLÁRA A. PFEIFER

Hydantoine, Thiohydantoine, Glykocyamide, XI ^{**)}

**Darstellung einiger 2-[Dialkylamino-alkylimino]-
imidazolidinone-(5)**

Aus dem Institut für experimentelle Medizin der Ungarischen Akademie
der Wissenschaften, Abteilung für Pathophysiologie, dem Institut für Organische
Chemie der Eötvös Loránd-Universität und dem Pharmakologischen Institut
der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 18. Mai 1962)

Zwecks Untersuchung ihrer Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem wurden
einige 2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinone-(5) (VIII, IX) durch Um-
setzung von 2-Methylmercapto- Δ^2 -imidazolonen-(5) (VI) mit Diaminen dar-
gestellt.

In letzter Zeit wurde von verschiedenen Seiten über die hemmende Wirkung des
Kreatinins (I) gegenüber experimentellen Konvulsionen berichtet¹⁻³⁾. Da I im Orga-
nismus, besonders auch im Gehirn unter physiologischen Bedingungen vorkommt,
lag der Gedanke nahe, daß es dort als „natürliches“ Antikonvulsivum eine Rolle
spielen könnte⁴⁾. Dem widersprechen jedoch verschiedene experimentelle Befunde,
nach welchen bei herabgesetzter Konvulsionsbereitschaft⁵⁾, usw. sowohl während der
auf den maximalen Elektroschock folgenden refraktären Periode^{6,7)} als auch nach
Verabreichung von Thyroxin⁸⁾ und sowohl in vivo als auch in vitro⁹⁾ der mit Hilfe

^{*)} Gegenwärtige Anschrift: Inst. für Organische Chemie der Techn. Universität, Budapest, Ungarn.

^{**)} X. Mitteil.: K. LEMPERT und G. DOLESCHALL, *Experientia* [Basel] **18**, 401 [1962].

¹⁾ J. F. CADE, *Med. J. Australia* **1947** II, 621.

²⁾ J. CHEYMOL und K. GAY, *Thérapie* **5**, 30 [1950]; *C. A.* **46**, 4675 [1952].

³⁾ A. K. PFEIFER, I. PATAKY und P. HAJDU, *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **3**, 153 [1952].

⁴⁾ F. CSELIKOVICS, I. KIRÁLY, K. A. PFEIFER, I. PATAKY und M. ISTVÁNFY, Vortrag an der XXIII. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Pécs, Juli 1957; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **12**, Suppl. 54 [1957].

⁵⁾ K. A. PFEIFER, I. PATAKY, É. SÁTORY, V. GYÖRVÁRI, K. LEMPERT und M. ISTVÁNFY, Vortrag an der XXIV. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Budapest, Juli 1958; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **14**, Suppl. 42 [1958].

⁶⁾ I. PATAKY, K. A. PFEIFER und O. RIBÁRI, Vortrag an der XXII. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Debrecen, Juli 1956; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **11**, Suppl. 91 [1957].

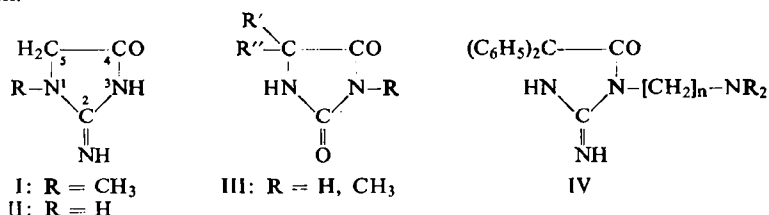
⁷⁾ V. GYÖRVÁRI, K. LEMPERT, I. PATAKY und K. A. PFEIFER, Vortrag an der XXIII. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Pécs, Juli 1957; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **12**, Suppl. 55 [1957].

⁸⁾ P. VÉRTES, K. A. PFEIFER, I. PATAKY und É. SÁTORY, Vortrag an der XXIII. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Pécs, Juli 1957; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **12**, Suppl. 55 [1957].

⁹⁾ V. GYÖRVÁRY, I. PATAKY, K. A. PFEIFER, É. SÁTORY und I. KIRÁLY, Vortrag an der XXIV. Versammlung der Ungarischen Physiol. Ges., Budapest, Juli 1958; *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **14**, Suppl. 43 [1958].

der Jaffeschen Farbreaktion¹⁰⁾ bestimmte Kreatininspiegel des Gehirns nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt ist. Dieser Widerspruch könnte eventuell durch die noch zu beweisende Annahme beseitigt werden, daß nicht das Kreatinin selbst das eigentliche Antikonvulsivum ist, sondern eines seiner Derivate, das durch Kondensation irgendeines Metaboliten mit der Methylengruppe des Kreatinins entstanden sein könnte, wobei die Kondensation unter Verlust beider Methylenwasserstoffe verlaufen, und infolgedessen das Kreatinin der Nachweisbarkeit durch die Jaffesche Reaktion entzogen worden sein muß⁸⁾.

Eine derartige Arbeitshypothese gibt einen Hinweis, in welcher Gruppe der Derivate des Kreatinins bzw. seiner Desmethylverbindung, des Glykocyamidins (II), man mit Aussicht auf Erfolg nach wirksamen Antikonvulsiva suchen könnte. In Frage kommen dafür in Stellung 5 disubstituierte Glykocyamidinderivate⁹⁾, die zwecks Erzielung besserer Wasserlöslichkeit, eventuell auch noch eine basische Seitenkette enthalten.



In der II. Mitteilung¹¹⁾ wurde über die Darstellung sowie kurz auch über das Ergebnis der pharmakologischen Untersuchung einiger Verbindungen aus einer diesem Aufbauprinzip entsprechenden Gruppe, nämlich der der 3-Dialkylaminoalkyl-5.5-diphenyl-glykocyamidine (IV) berichtet. Da diese Verbindungen keine besonderen pharmakologischen Eigenschaften aufwiesen und zudem auch ziemlich schwer zugänglich waren, wandten wir uns in der Folgezeit den 2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinonen-(5) (VIII und IX), Isomeren obiger Verbindungen zu.

Verbindungen dieses Typs lassen sich am einfachsten nach Schema 1 darstellen^{**)}.

Die als Ausgangsstoffe dienenden 2-Thiohydantoin sind mit einer Ausnahme bekannt; sie wurden aber teilweise nach verbesserten Verfahren gewonnen.

Das DL-5-Phenyl-5-*p*-chlorphenyl-2-thiohydantoin (Vb) wurde nach der bekannten Biltzschens Synthese durch Kondensation von *p*-Chlorbenzil¹²⁾ mit Thioharnstoff, das *p*-Chlorbenzil durch Selendioxyd-Oxydation von *p*-Chlordesoxybenzoin¹³⁾, dieses durch Friedel-Crafts-Acylierung von Chlorbenzol mit Phenylelessigsäurechlorid dargestellt. Das DL-5-Methyl-5-phenyl-2-thiohydantoin (Vc)¹⁴⁾ und das DL-5-Phenyl-2-thiohydantoin (Vd) gewannen

^{*)} Diese Verbindungen sind zugleich Analoga der bekannten Antikonvulsiva aus der Reihe der an C-5 disubstituierten Hydantoinen (II).

^{**)} Über eine weitere Darstellungsmethode: s. K. LEMPERT und M. LEMPERT-SRÉTER: *Experientia* [Basel] **15**, 412 [1959]; vgl. auch J. BREUER und K. LEMPERT, ebenda **16**, 107 [1960].

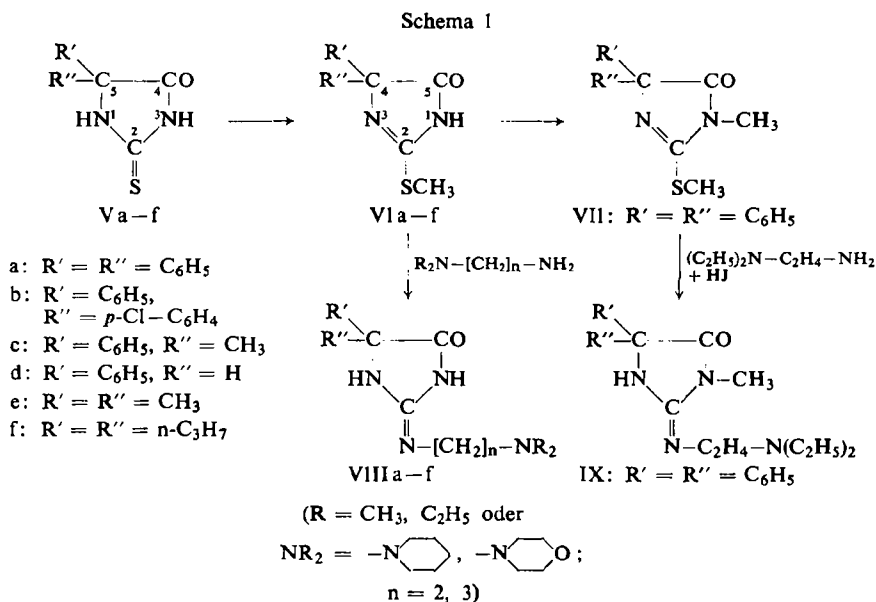
¹⁰⁾ Zusammenfassende Darstellung: K. LEMPERT, *Chem. Reviews* **59**, 719 [1959].

¹¹⁾ K. LEMPERT, J. BREUER, M. LEMPERT-SRÉTER, I. PATAKY und K. PFEIFER, *Magyar Kémiai Folyóirat* [Ung. Z. Chem.] **65**, 110 [1959].

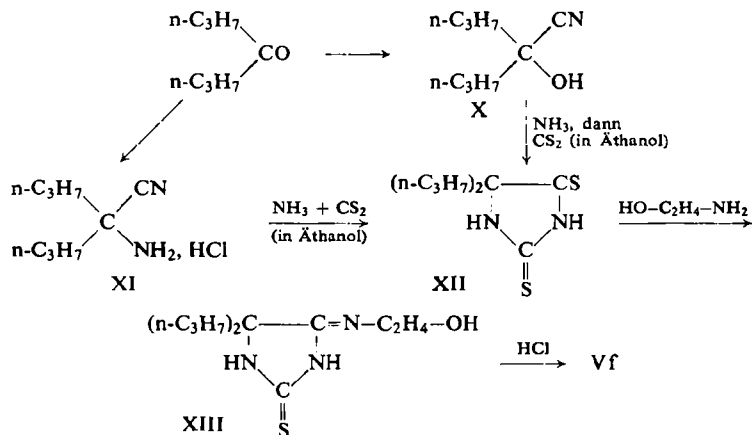
¹²⁾ M. T. CLARK, E. C. HENDLEY und O. K. NEVILLE, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3280 [1955].

¹³⁾ S. S. JENKINS und E. M. RICHARDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 1618 [1933].

¹⁴⁾ H. C. CARRINGTON, C. H. VASEY und W. S. WARING, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 3110.



wir durch Kondensation von DL- α -Phenyl-alanin bzw. DL- α -Phenyl-glycin mit Rhodanid in Acetanhydrid. Das 5.5-Dimethyl-2-thiohydantoin (Ve) wurde aus dem entsprechenden 2.4-Dithiohydantoin sowohl über das 5.5-Dimethyl-2-thiohydantoin-4-imid¹⁵⁾, als auch durch direkte Hydrolyse mittels Salzsäure¹⁶⁾ dargestellt; der letztere Weg führte zu besseren Ausbeuten. Die Synthese aus α -Amino-isobuttersäure¹⁶⁾ erwies sich als weniger günstig. Das 5.5-Di-n-propyl-2-thiohydantoin (Vf) wurde ebenfalls aus der entsprechenden 2.4-Dithioverbindung (XII)¹⁷⁾ gewonnen; diese ließ sich einerseits aus dem Cyanhydrin des Di-n-propylketons (X) durch Einwirkung von absol. alkoholischem Ammoniak, sodann Schwefelkohlen-



15) R. HAZARD, P. CHEYMOL, P. CHABRIER und K. SMARZEWSKA, Bull. Soc. chim. France 1949, 228.

16) H. C. CARRINGTON, J. chem. Soc. [London] 1947, 684.

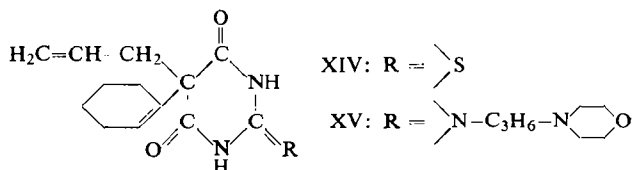
17) H. C. CARRINGTON, J. chem. Soc. [London] 1947, 681.

stoff, oder besser durch gleichzeitige Einwirkung beider Reagenzien auf 2-[*n*-Propyl]-norvalin-nitril-hydrochlorid (XI) gewinnen. Die partielle Entschwefelung dieser Verbindung gelang am besten durch Umsetzen mit Äthanolamin zu XIII und anschließende Hydrolyse mit Salzsäure; die entsprechende Reaktion mit Ammoniak erwies sich als weniger geeignet.

Die *S*-Methylierung der Thiohydantoine Va—d zu den entsprechenden 4,4-disubstituierten 2-Methylmercapto- Δ^2 -imidazolonen-(5) VI und VII erfolgte in alkoholischer Kalilauge mit Methyljodid nach H. C. CARRINGTON und W. S. WARING¹⁸⁾. Die Isolierung der Verbindungen VI in Substanz erwies sich nicht als unbedingt nötig; in mehreren Fällen wurden sie noch in Lösung weiter verarbeitet. Die *S*-Methylierung von Ve erfolgte am besten in Abwesenheit von Lauge nach HAZARD und Mitarbb.¹⁵⁾; das so erhaltene VIe-Hydrojodid wurde in Gegenwart einer äquivalenten Menge Kalilauge in VIIIe übergeführt. Vf konnte auf beiden Wegen methyliert werden, das Hydrojodid von VI färbte sich jedoch langsam gelb und wurde daher mittels Silberchlorids in das stabile Hydrochlorid umgewandelt. Ebenfalls stabil ist das durch Methylierung mittels *p*-Toluolsulfonsäure-methylesters erhaltene *p*-Tosylat von VI f.

Die Umsetzung der in Stellung 1 unsubstituierten 4,4-disubstituierten 2-Methylmercapto- Δ^2 -imidazolone-(5) VI mit den monoprimär-monotertiären Diaminen gelang durch einfaches Kochen der Reaktionspartner in äthanolischer Lösung. Sobald jedoch auch Stellung 1 der 2-Methylmercapto- Δ^2 -imidazolone-(5) substituiert war, wie in VII, konnte die Umsetzung nurmehr in Gegenwart eines Salzes (am besten des Hydrojodids) des betreffenden Diamins erreicht werden, vgl. I. c. 11.¹⁹⁾

Einige Salze der wasserunlöslichen 2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinon-(5)-Basen VIII und IX, wie z. B. die an C-4 rein aromatisch disubstituierten Vertreter der dargestellten Verbindungsgruppe zeichnen sich durch eine beträchtliche Wirkung auf verschiedene Zentren des Nervensystems aus, worüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll.



Im Anschluß an die Darstellung der Verbindungen VIII und IX wurde weiterhin ein Barbitursäure-imid-(2)-Derivat verwandter Struktur, das DL-5-Allyl-5-[Δ^1 -cyclohexenyl]-barbitursäure-[γ -morpholino-propylimid]-(2) (XV) auf ganz analogem Wege aus der entsprechenden 2-Thiobarbitursäure (XIV, „Intranarcon“, „Kemithal“) dargestellt und pharmakologisch untersucht.

Für die Ausführung der Mikroanalysen sei den Kollegen Fr. I. BATTÀ, Fr. M. FODOR und Frau S. KUTASI, für die Überlassung des Intranarcons der ARZNEIMITTEL- UND CHEMIKALIEN-FABRIK CHINOIN unser Dank auch an dieser Stelle ausgesprochen.

¹⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 361.

¹⁹⁾ K. LEMPERT, J. BREUER und M. LEMPERT-SRÉTER, Chem. Ber. 92, 235 [1959]; K. LEMPERT und J. BREUER, ebenda 92, 1710 [1959].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

p-Chlordesoxybenzoin: Aus 0.2 Mol *Phenyllessigsäure* wie die chlorfreie Stammverbindung²⁰ nur mit Chlorbenzol statt Benzol. Das gelblich braune, schwer kristallisierbare Rohprodukt wurde zweimal bei 0.2–0.3 Torr und einer Badtemperatur von 140–150° sublimiert. Ausb. 18.3 g (39.6%), blaßgelbe Kristalle, Schmp. 105–106°*) (Lit.¹³): 107°.

p-Chlorbenzil: Ein Gemisch von 2.0 g (8.68 mMol) *p-Chlordesoxybenzoin*, 1.81 g (16.3 mMol) Selenioxyd und 8 ccm Acetanhydrid wurde 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren vom abgeschiedenen Selen und Erkalten wurde die rote Lösung bis zur vollständigen Abscheidung des orangeroten Niederschlages mit Wasser versetzt, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Das rohe *p-Chlorbenzil* (0.68 g = 32.0%) wurde aus 80-proz. Äthanol unter Verwendung von Tierkohle zweimal umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 70° (Lit.¹²): 73°.

DL-5-Phenyl-5-[p-chlor-phenyl]-2-thiohydantoin (Vb): Ein Gemisch von 2.0 g (8.16 mMol) *p-Chlorbenzil*, 1.38 g (18.1 mMol) *Thioharnstoff*, 0.34 g (6.11 mMol) Kaliumhydroxyd und 20 ccm Äthanol wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten in 70 ccm Wasser gegossen. Die vom Niederschlag abfiltrierte klare Lösung wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert, wobei *Vb* schwach rosafarben ausfiel. Ausb. 1.1 g (44.4%), Schmp. 240–243° (aus 65 proz. Äthanol).

C₁₅H₁₁ClN₂OS (302.8) Ber. C 59.5 H 3.64 N 9.25
Gef. C 59.51, 59.67 H 4.01, 3.81 N 9.29, 9.24

DL-5-Methyl-5-phenyl-2-thiohydantoin (Vc): 4.12 g (25 mMol) *DL-α-Phenyl-alanin*²¹ wurden mit 30 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. gekocht, sodann nach dem Erkalten mit 2.28 g (30 mMol) *Ammoniumrhodanid* versetzt und 1 Stde. auf 75–80° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis gegossen, wobei sich das 1-Acetylderivat von *Vc* als Öl abschied, das innerhalb einiger Stunden erstarrte. Das Rohprodukt (3.6 g) wurde durch Abdampfen mit 20 ccm konz. Salzsäure entacetyliert. Ausb. 3.23 g (63.0%) *Vc*, Schmp. nach Umkristallisation aus wäbr. Methanol (1 : 1 Vol): 183° (Lit.¹⁴): 188°.

DL-5-Phenyl-2-thiohydantoin (Vd) wurde analog ohne vorheriges Kochen aus einem Gemisch von 2.75 g (18.2 mMol) *DL-α-Phenyl-glycin*²², 1.8 g (23.6 mMol) *Ammoniumrhodanid* und 30 ccm Acetanhydrid erhalten. Ausbeute an roher 1-Acetylverbindung: 3.95 g; an *Vd*: 3.15 g (90%); farblose Kristalle (aus Äthanol/Butanol), Schmp. 220° (Lit.^{23,24}): 225°, 227°.

5.5-Dimethyl-2-thiohydantoin (Ve): Durch 4stdg. Kochen von 15 g (94 mMol) *5.5-Dimethyl-2.4-dithiohydantoin*^{15,16} mit 225 ccm 20-proz. Salzsäure. Beim Erkalten der gelben Lösung kristallisierten 8.9 g (66%) *Ve* aus der Lösung, Schmp. 176–177° (Lit.¹⁶): 178–179°.

Di-n-propyl-keton-cyanhydrin (X): Aus Di-n-propyl-keton — dargestellt in 72.5-proz. Ausbeute durch Chromsäure-Oxydation des entsprechenden Carbinols nach M. L. SHERILL²⁵ —

*) Alle von uns angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

20) C. F. H. ALLEN und W. E. BARKER, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, S. 156, John Wiley and Sons, Inc., New York 1943.

21) R. E. STEIGER, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. III, S. 88, John Wiley and Sons, Inc., New York 1955.

22) R. E. STEIGER, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. III, S. 84, John Wiley and Sons, Inc., New York 1955.

23) J. M. SWAN, *Austral. J. sci. Res., Ser. A* 5, 711 [1952]; *C. A.* 47, 9273 [1953].

24) W. B. WHALLEY, E. L. ANDERSON, F. DUGAN, J. W. WILSON und G. E. ULLYOT, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 748 [1955].

25) *J. Amer. chem. Soc.* 52, 1990 [1930].

analog der Darstellung des Acetoncyanhydrins²⁶⁾. Da sich X bei der Vakuumdestillation zersetzt, wurde das Rohprodukt weiter verarbeitet.

2-n-Propyl-norvalin-nitril-hydrochlorid (XI)

a) In einem 500-ccm-Rundkolben wurde eine Lösung von 10.5 g (0.21 Mol) *Natriumcyanid* in 22 ccm Wasser mit einer Lösung von 12.3 g (0.23 Mol) *Ammoniumchlorid* in 30 ccm 35° warmem Wasser vermischt, sodann zuerst mit 28.2 ccm konz. *Ammoniak* ($d = 0.9$; 0.42 Mol) und nachher unter Schütteln mit einer Lösung von 23 g (0.21 Mol) *Di-n-propyl-keton* in 70 ccm Äthanol versetzt. Das mittels eines Gummistopfens dicht verschlossene Gefäß wurde hierauf im Wasserbad unter zeitweisem Umschütteln 5 Stdn. auf 70° erwärmt, wobei sich die Lösung alsbald dunkelbraun färbte. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung langsam in 280 ccm 10-proz. Salzsäure gegossen, das nicht umgesetzte Keton (3 g = 13%) aus der sauren Lösung mit Äther extrahiert, sodann die saure Lösung mittels eiskalten Ammoniaks unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und abermals mit Äther extrahiert. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in den über Magnesiumsulfat getrockneten äther. Extrakt, schied sich XI in farblosen Kristallen ab, die im Vakuumexsikkator über P₂O₅ und Kaliumhydroxyd getrocknet wurden. Ausb. 39.2%, Schmp. 125--128°.

C₈H₁₆N₂·HCl (176.7) Ber. C 54.42 H 9.63 Cl 20.10 N 15.87
Gef. C 55.41, 55.21 H 9.50, 9.48 Cl 20.68, 20.71 N 15.53, 15.42

In einem zweiten, im Maßstabe von 0.5 Mol ausgeführten Versuch wurde eine Ausbeute von 59%, bzw. nach Abzug des regenerierten Ketons von 66% erzielt.

b) Das rohe X wurde in methanol. Lösung unter Eiskühlung mit *Ammoniak* gesättigt, 3 Tage im Eisschrank stengelassen, dann 1/2 Stde. gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand i. Vak. destilliert (Sdp.₁₂ 85°), das erhaltene farblose Öl in Äther aufgenommen und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Der weiße krist. Niederschlag erwies sich auf Grund seines Schmelzpunktes und des Misch-Schmelzpunktes als mit dem nach a) gewonnenen Produkt identisch.

5.5-Di-n-propyl-2.4-dithiohydantoin (XII)

a) Das Verfahren von CARRINGTON¹⁷⁾ wurde folgendermaßen abgeändert: Das aus 25 g (0.22 Mol) *Di-n-propyl-keton* erhaltene rohe X wurde mit 80 ccm 10-proz. alkohol. *Ammoniak* (0.47 Mol) über Nacht stengelassen, dann mit einem Gemisch von weiteren 20 ccm (0.12 Mol) obiger alkohol. Ammoniaklösung, 32 ccm (0.53 Mol) *Schwefelkohlenstoff* und 36 ccm absol. Benzol versetzt. Die Lösung erwärmte sich schwach, ihre Farbe vertiefte sich, und ein gelber Niederschlag begann sich abzuscheiden. Nach 4--5 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde in einem gut verschlossenen Gefäß 24 Stdn. auf 40° erwärmt. Die vom krist. Niederschlag (wahrscheinlich Ammoniumdithiocarbamat) abfiltrierte, äußerst übel riechende Lösung wurde i. Vak. zur Trockene verdampft (aus dem Destillat ließen sich 8.0 g = 32% *Di-n-propyl-keton* zurückgewinnen), der Rückstand, eine braunrote Kristallmasse, in 10-proz. Natronlauge gelöst, die Lösung vom wenigen ungelösten Öl befreit, sodann mit Salzsäure angesäuert, wobei sich ein hellbraunes, beim Anreiben alsbald erstarrendes Öl abschied. Ausb. 8.0 g XII (16.8% bzw. nach Abzug des regenerierten Ketons 22.4%).

b) 56.6 g (317 mMol) XI wurden mit einem Gemisch von 117 ccm 10-proz. absol. alkoholischem *Ammoniak* (3.43 Mol), 40 ccm *Schwefelkohlenstoff* (675 mMol) und 83 ccm absol. Benzol im geschlossenen Gefäß 24 Stdn. auf 40° erwärmt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags

²⁶⁾ T. H. CLARKE und H. J. BEAN, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 29, John Wiley and Sons, Inc., New York 1943.

und Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 54 g (79%) eines zitronengelben, alsbald kristallinisch erstarrenden Öles zurück, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

5.5-Di-n-propyl-2-thiohydantoin-4-[β -hydroxy-äthylimid] (XIII): 54 g (250 mMol) rohes XII wurden mit 200 ccm 50-proz. wäßrigem Äthanolamin $1/2$ Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei die anfangs dunkelgrüne Lösung sich allmählich aufhellte. Beim Erkalten schieden sich 34.2 g (56.4%) XIII in farblosen Kristallen ab; Schmp. 218–220° (aus Äthanol). In einigen Fällen enthielt die Lösung kleine Mengen eines Öls, welches die Kristallisation von XIII erschwerte und daher vorher durch Wasserdampfdestillation entfernt werden mußte.

$C_{11}H_{21}N_3OS$ (243.4) Ber. C 54.44 H 8.54 N 17.28 Gef. C 54.28 H 8.95 N 17.44

5.5-Di-n-propyl-2-thiohydantoin (Vf): 12 g (49.5 mMol) XIII wurden mit 120 ccm 20-proz. Salzsäure 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten der blaßgelben Lösung schieden sich 9.2 g (93%) Vf ab, Schmp. 159–160° (aus Benzol/Benzin).

$C_9H_{16}N_2OS$ (200.3) Ber. C 53.98 H 8.0 N 13.99 Gef. C 54.05 H 8.13 N 13.94

2-Methylmercapto-4-phenyl-4-[p-chlor-phenyl]- Δ^2 -imidazol-5 (VIb): 2.55 g (8.42 mMol) Vb wurden in 12-proz. Kalilauge, die 0.47 g (8.42 mMol) KOH enthielt und mit 20 ccm Methanol versetzt war, gelöst. Nach Zusatz von 0.57 ccm (9.2 mMol) Methyljodid ließ man über Nacht stehen und fällte dann das Reaktionsprodukt durch Zugabe von Wasser aus. Ausb. 2.55 g (95.5%), Schmp. 156–162°. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet.

2-Methylmercapto-4.4-di-n-propyl- Δ^2 -imidazol-5 (VIc): 2.0 g (10 mMol) Vf wurden in einem Gemisch von 0.56 g (10 mMol) Kaliumhydroxyd, 8 ccm Wasser und 16 ccm Methanol gelöst, sodann mit 0.686 ccm (11 mMol) Methyljodid über Nacht stehengelassen, wobei der pH der Lösung von 11 auf 6 fiel. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser wurde dreimal mit je 15 ccm Benzol und schließlich noch mit 15 ccm peroxydfreiem Äther extrahiert, über Magnesiumsulfat in Gegenwart von etwas Natriumhydrogensulfat getrocknet, und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand, 1.75–2.04 g (82–95%) eines gelblichen Öles, erstarrte alsbald kristallinisch. Umkristallisation aus Benzol/Benzin (1 : 2 Vol.), wobei nach Beginn der Kristallabscheidung noch mit weiterem Benzol versetzt wurde, ergab 76–80% des Rohproduktes in derben, farblosen Kristallen. Schmp. 103–105°.






$C_{10}H_{18}N_2OS$ (214.3) Ber. C 56.1 H 8.41 N 13.09
Gef. C 56.09, 56.00 H 8.58, 8.63 N 13.24, 13.22

Hydrojodid und Hydrochlorid von VIc

a) Eine filtrierte Lösung von 2.0 g (10 mMol) Vf in 15 ccm Äther wurde mit 0.718 ccm (11.5 mMol) Methyljodid 2 Tage im Dunkeln stehengelassen. Die Lösung färbte sich allmählich rotbraun, und ein Öl wurde abgeschieden. Nach Zugabe von 2.5 ccm Aceton ging dieses größtenteils in Lösung, und nach kurzem Anreiben setzte die Kristallisation ein. Nach kurzem Stehenlassen wurde filtriert und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.3 g gelbliche Kristalle, die sich an der Luft und auch beim Trocknen im Vakuumexsikkator alsbald verfärbten. Aus der Mutterlauge konnten mittels Benzins weitere 0.18 g derselben Substanz ausgefällt werden. Gesamtausbeute: 43.3%, Schmp. nach Umfällen aus Methyläthylketon mit Benzol: 107–111°.

b) Da sich das Hydrojodid auch nach dem Umfällen alsbald verfärbte, wurden 1.32 g (3.84 mMol) davon durch Schütteln in methanol. Lösung mit 8 mMol frisch gefälltem und zuerst mit Wasser, dann mit Methanol gründlich gewaschenem Silberchlorid in das Hydrochlorid umgewandelt. Die von den Silbersalzen abfiltrierte Lösung wurde zur Trockene verdampft und der farblose, harzartige Rückstand mit 8 ccm Methyläthylketon verrieben, wobei er in ein farbloses Kristallpulver zerfiel, das filtriert und mit Äther gewaschen wurde. Ausb.

Tab. 1.

Lfd. Nr.	Verbindung	n	NR ₂	Methode a)	Ausgangsstoff b)	Diamin (Mol/Mol Ausgangsstoff)	Lösungsmittel (Äthanol; ml/mMol)
1.	VIIIa	2	N(C ₂ H ₅) ₂	A	VIa	1.06–1.08	2
2.	VIIIa	2		A	VIa	1.11	2
3.	VIIIa	3	N(CH ₃) ₂	A	VIa	1.06–1.08	1.7
4.	VIIIa	3	N(C ₂ H ₅) ₂	A	VIa	1.20	2
5.	VIIIa	3		A	VIa	1.20	1.6
6.	VIIIa	3		A	VIa	1.20	1.8
7.	VIIIb	3	N(CH ₃) ₂	A	VIb	1.15	3.6
8.	VIIIc	3	N(CH ₃) ₂	B	Vc	1.05	2.3 g)
9.	VIII d	3	N(CH ₃) ₂	B	Vd	1.10	5.2 i)
10.	VIIIe	2	N(C ₂ H ₅) ₂	A	VIe, HJ ^k)	1.50	2.5
11.	VIIIe	3	N(CH ₃) ₂	A	VIe, HJ ^k)	1.20 m)	2.5
12.	VIIIe	3		A	VIe, HJ ^k)	1.20 m)	2.5
13.	VIII f	3	N(CH ₃) ₂	A	VI f, Tosylat Vif	— m) —	3.5 3
14.	VIII f	3		A	VI f, Tosylat Vif	1.02	2.9
15.	IX			C	VII	2.50 q)	4 r)

a) s. Text.

b) Die Reaktionen wurden im Maßstabe 5–30 mMol ausgeführt.

c) Unkorr.

d) Succinat B·C₄H₆O₄, Schmp. 170–172°.

e) Hygroskopisch.

f) Ohne weitere Reinigung in das Hydrochlorid umgewandelt.

g) Wäbriker Alkohol.

h) Isolierung als Base: s. Text.

j) WäBr. Methanol.

j) Isolierung: Verdampfen des Reaktionsgemisches zur Trockene, Lösen des Rückstandes in 2n HCl, Ausfällen mit verd. Ammoniak, Absaugen und Waschen mit verd. Ammoniak. Ausb. 30%.

k) s. l. c. 19).

0.73–0.79 g (75.8–82.3%), Schmp. nach Kristallisation aus 8% Methanol enthaltendem Methyläthylketon: 162–163°.

C₁₀H₁₈N₂OS·HCl (250.8) Ber. C 47.9 H 7.57 N 11.16

Gef. C 47.96, 47.70 H 7.59, 7.97 N 11.12, 11.15

p-Tosylat von VI f: Eine filtrierte Lösung von 6.48 g (32.4 mMol) V f in 30 ccm Aceton wurde mit einer Lösung von 6.04 g (32.4 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester in 5 ccm Aceton

2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinone-(5)

Zeit (Min.)	Ausbeute %	Umkrist. aus	Schmp. °C ^e	Formel	Ber./Gef.		
					%C	%H	%N
90	89	wäßr. Äthanol	182—184	$C_{21}H_{26}N_4O \cdot 1/2 H_2O$	70.2	7.5	15.6
					70.26	7.36	15.25
80	quant.	Methanol	242—244	$C_{21}H_{24}N_4O_2$	69.25	6.60	15.4
					69.38	6.68	15.6
90	88	60-proz. Methanol	191—192	$C_{20}H_{24}N_4O \cdot 1/2 H_2O$	69.55	7.24	16.23
					69.28	7.46	15.64
70	81	Benzol/ Benzin	185—187	$C_{22}H_{28}N_4O \cdot 1/4 H_2O$	71.7	7.73	15.19
60	82	Methanol	207—208	$C_{23}H_{28}N_4O$	71.82	7.63	15.24
					73.40	7.45	14.90
60	71	absol. Äthanol	231—233	$C_{22}H_{26}N_4O_2$	73.32	7.26	15.20
					69.85	6.88	14.82
90	70	f)		$C_{20}H_{23}ClN_4O$	69.90	7.05	14.60
120	70 ^{h)}	Butanol/ Aceton	199—200	$C_{15}H_{22}N_4O$	65.74	8.03	20.43
					65.85	8.01	20.42
120				$C_{14}H_{20}N_4O$			
60	51 ^{l)}	Benzol	162—164	$C_{11}H_{22}N_4O$	58.45	9.74	24.8
					58.63	9.51	24.96
60	58 ⁿ⁾	Benzol	163—166	$C_{10}H_{20}N_4O$	56.65	9.43	26.40
					56.49	8.94	26.42
60	59 ^{l)}	Benzol	180—182	$C_{13}H_{24}N_4O \cdot 1/2 H_2O$	60.0	9.24	21.50
					59.58	9.29	21.66
135	4 ^{o)}	Benzol/ Benzin	123—125	$C_{14}H_{28}N_4 \cdot 1/4 H_2O$	61.65	10.46	20.55
					61.69	11.37	20.46
195	44 ^{p)}						
90	32 ^{o)}	Benzol/ Äther	145—147	$C_{16}H_{30}N_4O_2$	61.95	9.68	18.05
					62.04	9.87	18.00
300	90 ^{s)}						

l) Isolierung: Verdampfen des Reaktionsgemisches zur Trockene, Lösen des Rückstandes in wenig Wasser, Sättigen mit Ammoniakgas bei 0°, schnelles Absaugen in der Kälte (kein Waschen!) und Trocknen i. Vak. über P₂O₅.
m) In Gegenwart von 1 Äquiv. Kaliumhydroxyd.

n) Isolierung: Verdampfen des Reaktionsgemisches zur Trockene, mehrmalige Extraktion des festen Rückstandes mit heißem Benzol, Abdestillieren des Lösungsmittels und Kristallisation aus Benzol.

o) Isolierung: Verdampfen zur Trockene, Extraktion des Rückstandes mit Wasser, Sättigen der wäßr. Lösung mit Ammoniakgas bei 0°, schnelles Absaugen in der Kälte (kein Waschen!).

p) Isolierung: Verdampfen zur Trockene, Lösen des Rückstandes in n/1 HCl und Benzol, Sättigen der wäßr. sauren Lösung mit Ammoniak, usw. wie unter o).

q) In Gegenwart von 0.2 Äquiv. Jodwasserstoff, ber. auf die Gesamtmenge des Diamins.

r) n-Butanol.

s) Als Hydrojodid.

t) Isolierung: s. Text.

3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, dann durch Vakuumdestillation vom Lösungsmittel befreit. Der gelbe, harzartige Rückstand zerfiel beim Verreiben mit 35 ccm Äther alsbald in ein weißes Pulver, welches filtriert und mit Äther gründlich gewaschen wurde. Ausb. 11.48 g (91.7%); Schmp. 128—129° (aus Methyläthylketon/Äther).

$C_{17}H_{26}N_2O_4S_2$ (386.5) Ber. C 52.85 H 6.74 N 7.25
Gef. C 52.84, 52.73 H 6.81, 6.73 N 6.99

Tab. 2. Salze der 2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinone-(5) (Ifd. Nr. s. Tab. 1)

Lfd. Nr.	Salz	Umkrist. aus	Schmp. °C ^c)	Formel (B = Base)	Ber./Gef.		
					%C	%H	%N
1.	Hydrochlorid	90-proz. Äthanol	186–188	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	58.4	6.72	13.0
					58.76	6.86	12.69
2.	Orthophosphat	90-proz. Äthanol	213–214	B · H ₃ PO ₄ · 1/2 H ₂ O	53.5	5.95	11.89
					53.8	6.11	11.53
3.	Hydrochlorid	90-proz. Äthanol	244–246 ^d)	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	57.45	6.46	13.39
					57.62	6.61	13.36
4.	Succinat	Äthanol + Aceton	162–164	B · C ₄ H ₆ O ₄	64.70	7.06	11.61
					64.66	7.29	11.75
5.	Hydrochlorid	Äthanol + Methyl-äthylketon, dann Äther	270–271	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	60.3	6.77	12.25
					60.6	6.66	12.25
6.	Hydrochlorid ^e)	absol. Äthanol + Äther	219–220	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	57.45	6.30	12.18
					57.75	6.28	11.77
7.	Hydrochlorid	absol. Äthanol + Äther	238–240	B · 2 HCl	54.15	5.64	12.63
					54.04	5.79	12.33
8.	Hydrochlorid (sehr hygroskopisch)						
9.	Basisches Carbonat ¹⁾)	wäßr. Äthanol	222–224	B ₃ · H ₂ CO ₃ · H ₂ O	60.01	7.44	19.52
					60.05	7.47	19.54
11.	Hydrochlorid	Äthanol + Methyl-äthylketon	207–209	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	41.0	7.51	19.10
					41.26	7.24	19.15
12.	Hydrochlorid	Äthanol + Methyl-äthylketon	235–237	B · 2 HCl · 1/2 H ₂ O	46.90	7.81	16.80
					47.23	7.72	16.30
14.	Hydrochlorid ^e)	Chloroform + Äthanol, dann Äther	225–230				
15.	Hydrojodid ¹⁾)	absol. Äthanol	196–198	B · HJ	53.60	5.90	11.40
					53.79	5.74	11.18

Anmerkungen s. Tab. 1.

Durch Behandeln der wäßrigen Lösung des Tosylats mit wäßrigem Kaliumcarbonat konnte daraus *Vif* in rund 70-proz. Ausbeute gewonnen werden (Schmp. 112–113°).

Die 4,4-disubstituierten 2-[Dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinone-(5) (*VIII* und *IX*) wurden teils durch Erwärmen der entsprechenden 2-Methylmercapto- Δ^2 -imidazolone-(5) (*VI*) mit den betreffenden Diaminen in alkohol. Lösung (*Methode A*), teils ohne Isolierung von *VI* direkt aus den 2-Thiohydantoinen (*V*) (*Methode B*) und endlich, im Falle der 1-Methylverbindung *IX*, durch Erwärmen der butylalkoholischen Lösung des 1-Methyl-2-methylmercapto-4,4-diphenyl- Δ^2 -imidazolons-(5) (*VII*)¹⁸⁾ mit *N,N*-Diäthyl-äthylendiamin in Gegenwart des Hydrojodids dieses Diamins (*Methode C*) dargestellt. Es folgt je ein ausführlich beschriebenes Beispiel für die drei Methoden, die weiteren Beispiele sind tabellarisch zusammengestellt (Tab. 1 und 2).

Methode A: 2-[\gamma-Dimethylamino-propylimino]-4,4-diphenyl-imidazolidinon-(5) (VIIIa mit R = CH₃ und n = 3): 8.46 g (30 mMol) *Via* wurden mit 3.88–3.96 ccm γ -Dimethylamino-propylamin (6–8-proz. Überschuß) in 52 ccm Äthanol unter einem guten Abzug 1 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die noch warme Lösung wurde unter dauerndem Reiben der Gefäßwand mit 15 ccm und nach dem Erkalten, wobei sich die Lösung in einen Kristallbrei umwandelte, mit weiteren 45 ccm Wasser versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eis-

schränk wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 9.1 g (88%) Hemihydrat, Schmp. nach Kristallisation aus 60-proz. Methanol: 191–192°.

Das *Hydrochlorid* wurde durch Ansäuern der methanolischen Lösung der Base mit methanol. Salzsäure, Verdampfen zur Trockene i. Vak. und Umkristallisation aus 90-proz. Äthanol gewonnen. Ausb. 90% *Hemihydrat*, Schmp. 244–246°.

Methode B: DL-2-[γ-Dimethylamino-propylimino]-4-methyl-4-phenyl-imidazolidinon-(5) (VIIIc mit R=CH₃ und n=3): 3.82 g (18.5 mMol) *Vc* wurden in einem Gemisch von 1.04 g (18.5 mMol) Kaliumhydroxyd, 5 ccm Wasser und 38 ccm Äthanol gelöst, mit 1.21 ccm (19.4 mMol) *Methyljodid* über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tage wurde die schwach saure Lösung (pH 6.5) mit 2.41 ccm (19.4 mMol) *γ-Dimethylamino-propylamin* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurden 38 ccm des Lösungsmittels bei Atmosphärendruck auf dem Dampfbade abdestilliert, der ölige Rückstand mit 1 ccm konz. Ammoniak versetzt, worauf beim Anreiben die ganze Flüssigkeit plötzlich zu einem Kristallbrei erstarrte. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschränk wurde filtriert und mit 2.5 ccm konz. Ammoniak gewaschen. Ausb. 3.55 g (69.5%), Schmp. nach Kristallisation aus Butanol/Aceton (3:2 Vol.): 199–200°.

Methode C: 1-Methyl-2-[β-diäthylamino-äthylimino]-4,4-diphenyl-imidazolidinon-(5)-hydrojodid (IX,HJ): Ein Gemisch von 1.5 g (5 mMol) *VII¹⁸⁾*, 2.4 ccm (17.5 mMol) *β-Diäthylamino-äthylamin*, 0.7 ccm (~7 mMol) Jodwasserstoffsäure (*d* 1.96) und 20 ccm n-Butanol wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Kristallmasse wurde dreimal mit je 10 ccm Äther verrieben und aus absol. Äthanol kristallisiert. Ausb. 2.2 g (89.5%), farblose Kristalle, Schmp. 196–198°.

DL-5-Allyl-5-[A¹-cyclohexenyl]-barbitursäure-[γ-morpholino-propylimid]-(2) (XV): Eine Lösung von 2.86 g (10 mMol) *DL-5-Allyl-5-[A¹-cyclohexenyl]-2-thiobarbitursäurem (XIV) Natrium* („Intranarcon-Natrium“, Chinoin) in 15 ccm Methanol und 10 ccm Wasser wurde mit 0.685 ccm (11 mMol) *Methyljodid* über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser wurde dreimal mit je 12 ccm Benzol, sodann mit 5 ccm peroxydfreiem Äther extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, sodann zur Trockene verdampft. Das *S-Methyl-Derivat* von *XIV* blieb als ein nicht kristallisierbares, gelbliches viskoses Öl (2.2 g = 79.2%) zurück. Dieses wurde in 30 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 1.2 ccm (8.3 mMol) *γ-Morpholino-propylamin* (5-proz. Überschuß) versetzt und 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 3.15 g eines gelben, viskosen Öles zurück, welches sich beim Umfällen aus seiner Benzol-Lösung mit Benzin in farblose Kristalle vom Schmp. 194–195° (Zers.) umwandelte.

$C_{20}H_{30}N_4O_3$ (374.5) Ber. C 64.2 H 8.03 N 14.95
Gef. C 64.23, 64.31 H 7.97, 8.01 N 14.89, 14.91