

IVAR UGI und KLAUS OFFERMANN

Isonitrile, XVIII¹⁾Hydantoin-imide-(4)²⁾

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG in Leverkusen
und dem Institut für Organische Chemie der Universität München

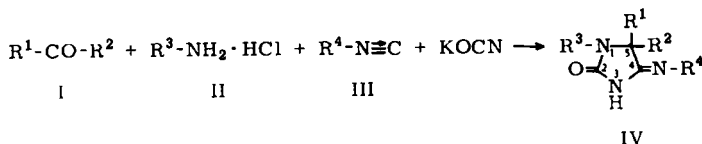
(Eingegangen am 2. März 1964)

Aldehyde oder Ketone und primäre Amine sowie die daraus erhältlichen
SCHIFFSchen Basen reagieren mit Isonitrilen und Cyansäure unter Bildung von
Hydantoin-imiden-(4) (IV a–x).

Beim Studium der mit Sekundärreaktionen gekoppelten α -Additionen von
Imonium-Ionen und Anionen an Isonitrile³⁾ beobachtete C. STEINBRÜCKNER^{3a,4)}
die Reaktionsfähigkeit von Cyanat als Anion-Komponente.

Durch Umsetzung von n-Butylamin-hydrochlorid mit Kaliumcyanat, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid in wäßr. Aceton entstand beispielsweise ein Kondensationsprodukt der Bruttoformel C₁₆H₂₉N₃O⁴⁾, für das aufgrund des angenommenen Reaktionsmechanismus^{3,4)} die Konstitution IV j (vgl. Tab. 1) naheliegend erschien.

Es wurde nun untersucht, unter welchen Bedingungen sich primäre Amine und Carbonyl-Verbindungen mit Isonitrilen und Cyansäure umsetzen. Dabei zeigte es sich, daß die in Tabelle 1 in den Beispielen a–o, q und r angegebenen Kombinationen von Aldehyden (I, R² = H), primären Amin-hydrochloriden (II) und Isonitrilen (III) in 67-proz. wäßrigem Methanol unter Bildung von 1,5-disubstituierten Hydantoin-imiden-(4) (IV) kondensieren (Methode A).



Äthylendiamin reagiert als bifunktionelle primäre Amin-Komponente mit Isovaleraldehyd, tert.-Butyl-isocyanid und Cyansäure doppelseitig in 61-proz. Ausbeute zu IV v.

Als bifunktionelle Aldehyd-Komponente kondensiert Glutardialdehyd mit Anilin, tert.-Butyl-isocyanid und Cyansäure zu IV w (Ausb. 66%).


¹⁾ XVII. Mitteil.: I. UGI und F. K. ROSENDAHL, Liebigs Ann. Chem. 670, 80 [1963].

²⁾ Aus der Dissertat. K. OFFERMANN, Univ. München 1964.

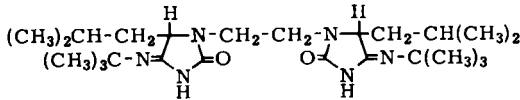
³⁾ Sammelref.: a) I. UGI, Angew. Chem. 74, 9 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 8 [1962]; b) K. SJÖBERG, Svensk kem. Tidskr. 75, 493 [1963].

⁴⁾ a) C. STEINBRÜCKNER, Dissertat. Univ. München 1961; b) I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Angew. Chem. 72, 267 [1960].

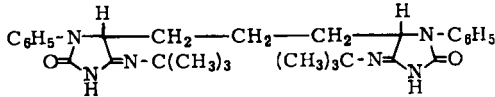
Tab. 1. Darstellung von 1,5-di- und 1,5,5-trisubstituierten Hydantoin-imiden-(4) (IV) durch Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen und Hydrochloriden primärer Amine mit Isonitrilen und Kaliumcyanat in wäbr. Methanol (Methode A) oder durch Umsetzung von Schiffischen Basen (VI) und Pyridin-hydrochlorid mit Isonitrilen und Kaliumcyanat in wasserfreiem Methanol/Äthylenglykol (Methode B)

Lfd. Bez.	R ¹ (R ¹ -CO-R ²)	R ²	R ³ (R ³ -NH ₂)	R ⁴ (R ⁴ -N≡C)	IV	
					Ausb. (% d. Th. nach Methode)	Schmp.
a	H-	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	74 A	174-178°
b	H-	H-	C ₂ H ₅ O ₂ C-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ -	58 A	168-170°
c	CH ₃ -	H-	3,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂ -	iso-C ₃ H ₇ -	96 A	210-211°
d	C ₂ H ₅ -	H-	β-C ₁₀ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	80 A	185-187°
e	CH ₃ -S-(CH ₂) ₂ -	H-	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	47 A	207-209°
f	CH ₃ -CH(C ₆ H ₅)-	H-	2-OH-C ₆ H ₄ -	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	45 A	175-178°
g	n-C ₃ H ₇ -	H-	CH ₃ -	tert.-C ₄ H ₉ -	63 A	179-181°
h	iso-C ₃ H ₇ -	H-	H-	tert.-C ₄ H ₉ -	25 A	273-277° (Zers.)
i	iso-C ₃ H ₇ -	H-	iso-C ₃ H ₇ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	81 A	159-160°
j	iso-C ₃ H ₇ -	H-	n-C ₄ H ₉ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	84 ⁴ A	130-132°
k	iso-C ₃ H ₇ -	H-	tert.-C ₄ H ₉ -	tert.-C ₄ H ₉ -	76 A	231-232°
l	iso-C ₃ H ₇ -	H-	C ₆ H ₅	tert.-C ₄ H ₉ -	69 A	223-224,5°
m	iso-C ₃ H ₇ -	H-	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	tert.-C ₄ H ₉ -	62 A	229-231°
n	iso-C ₄ H ₉ -	H-	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	18 A	149-150°
o	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	H-	n-C ₁₂ H ₂₅ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	78 A	97-100°
p	C ₆ H ₅ -	H-	n-C ₄ H ₉ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	60 B	185-188°
q	C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₅ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	87 A	227-230°
r		H-	C ₆ H ₅ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	53 A	223-226°
s	CH ₃ -	CH ₃ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	16 B	345-346°
t	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	45 B	204-205°
u		-[CH ₂] ₅ -	iso-C ₃ H ₇ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	67 B	267-269°

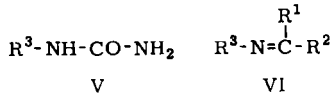
Die Kondensation von primären Aminen, Carbonyl-Verbindungen, Isonitrilen und Cyansäure zu Hydantoin-imiden-(4) (IV) wird stets von der konkurrierenden Bildung monosubstituierter Harnstoffe (V) aus primären Aminen und Cyansäure begleitet.



IV v. Schmp. 317-320°

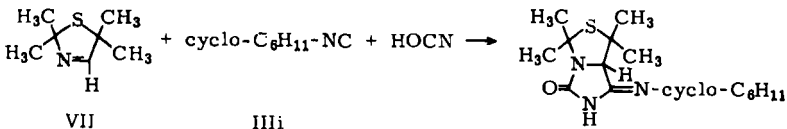


IV w. Schmp. 336-338°(Zers.)

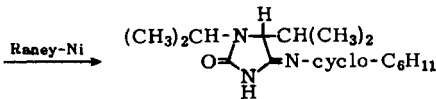


Es ist denkbar, daß die Anwesenheit von Carbonyl-Verbindungen und primären Aminen die Bildung monosubstituierter Harnstoffe (V) katalysiert, indem durch α -Aminoalkylierung von Cyansäure α -Aminoalkyl-isocyanate entstehen, die primären Aminen gegenüber äußerst reaktiv sind; die zunächst entstehenden disubstituierten Harnstoffe können anschließend durch Hydrolyse in V übergehen.

Ketone als reaktionsträge Carbonyl-Komponenten³⁾ lassen sich nur in Ausnahmefällen *) nach Methode A zu 1.5.5-trisubstituierten Hydantoin-imiden-(4) (IV) umsetzen, da die Harnstoffbildung (s. o.) rascher erfolgt als die Kondensation zu IV. Man kann die konkurrierende Nebenreaktion jedoch vermeiden, indem man statt Amin (II) und Carbonyl-Verbindung (I) die daraus erhaltene Schiffsche Base (VI) in wasserfreiem Methanol/Äthylenglykol mit Isonitrilen (III), Kaliumcyanat und Pyridinhydrochlorid umsetzt (Methode B, Tab. 1, Beispiele p, s-u). Dabei entstehen auch aus reaktionsträgen Kombinationen von primären Aminen und Carbonyl-Verbindungen Hydantoin-imide-(4). Analog den Schiffschen Basen lassen sich auch Acylhydrazone mit Cyansäure und Isonitrilen zu 1-Acylamino-hydantoin-imiden-(4) vereinigen^{3,5)}.



IV x. Schmp. 246-248°



IVi

*) Aus Cyclohexanon, Benzylamin-hydrochlorid, tert.-Butyl-isocyanid und Kaliumcyanat entsteht das Hydantoin-imid-(4) nach Methode A in 18-proz. Ausbeute.

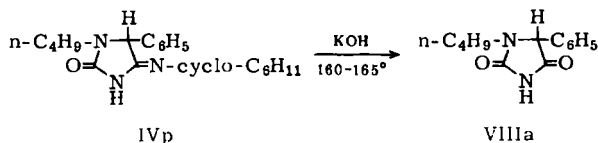
5) F. BODESHEIM, Dissertat. Univ. München 1962.

2.2.5.5-Tetramethyl- Δ^3 -thiazolin (VII)⁶⁾, Cyclohexyl-isocyanid und Cyansäure vereinigen sich mit 78-proz. Ausbeute zu IV x, das sich mittels Raney-Nickels zu IV i entschweifeln läßt.

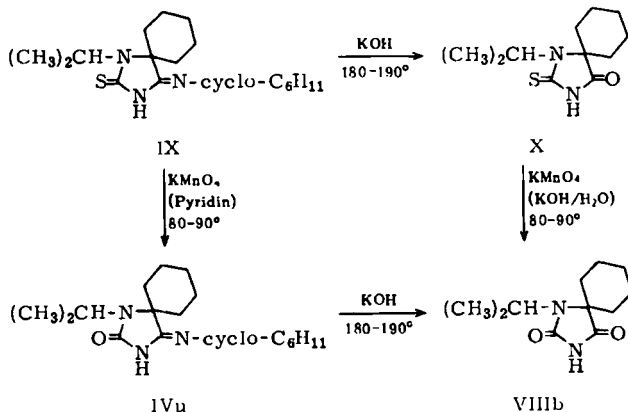
p-Nitro-phenyl-cyanamid kondensiert in 93-proz. Ausbeute mit Cyclohexanon-butylimid und tert.-Butyl-isocyanid zu einem Produkt der Bruttozusammensetzung $C_{22}H_{33}N_5O_2$. Es ist anzunehmen, daß hierbei *p*-Nitro-phenyl-cyanamid analog der Cyansäure reagiert.

Hydantoin-imide-(4) (IV) sind thermisch und auch gegen saure und alkalische Hydrolyse sehr beständig. Bei 1 stdg. Kochen von Hydantoin-imiden-(4) in 1 *n* HCl/Methanol erhält man lediglich die Monohydrochloride. Durch Alkali werden sie erst unter sehr drastischen Bedingungen hydrolysiert.

Die Konstitution der Reaktionsprodukte IV ergibt sich aus der Bruttoformel, dem IR-Spektrum mit charakteristischen Banden bei 3200–3300/cm (–NH–), 3030 bis 3110/cm (nicht zugeordnet), 1670–1720/cm (C=O), 1590–1630/cm (C=N–) und 1545–1570/cm (–CO–NH–) sowie aus der alkalischen Hydrolyse. Die Hydrolyse von IV p und IV u mit Kaliumhydroxyd in Äthylenglykol bei 160–190° führt zu VII a und VIII b⁷⁾, die durch unabhängige Synthesen aus α -*n*-Butylamino-benzylcyanid bzw. 1-Isopropylamino-1-cyan-cyclohexan nach bekannten Methoden⁸⁾ zugänglich sind.



2-Thioxo-1-isopropyl-5.5-pentamethylen-hydantoin-cyclohexylimid-(4) (IX), das Kondensationsprodukt aus Isopropyl-ammoniumrhodanid, Cyclohexanon und Cyclohexylisocyanid, wird durch Permanganatoxydation in IV u (vgl. Tab. 1) übergeführt; durch alkalische Hydrolyse zu X und anschließende oxydative Entschwefelung entsteht aus IX das Hydantoin VIII b⁷⁾.



6) F. ASINGER und M. THIEL, Liebigs Ann. Chem. 611, 129 [1958].

7) I. UGI, F. K. ROSENDAHL und F. BODESHEIM, Liebigs Ann. Chem. 666, 54 [1963].

8) L. M. LONG, C. A. MILLER und H. D. TROUTMAN, J. Amer. chem. Soc. 70, 900 [1948].

DEM FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Förderung der Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Hydantoin-imide-(4) (IV a-x)

Methode A: Die Lösung von 4.87 g (60 mMol) *Kaliumcyanat* in 20 ccm Wasser wird mit 60 mMol eines *Aldehyds* oder *Ketons* und 50–60 mMol eines *Isonitrils* in 40 ccm Methanol versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung gibt man 60 mMol *primäres Amin-hydrochlorid* zu. Nach 2 Stdn. wird das auskristallisierte Reaktionsprodukt, gegebenenfalls nach Verdünnen mit Wasser, abgesaugt und durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol oder Methanol gereinigt (vgl. Tab. 1 und 2).

Methode B: Zur Lösung von 4.87 g (60 mMol) *Kaliumcyanat* in 40 ccm Äthylenglykol und 25 ccm Methanol gibt man 60 mMol eines *Aldimins* oder *Ketimins* und 55–60 mMol eines *Isonitrils*. Bei 0–20° versetzt man unter Rühren portionsweise mit 7.60 g (60 mMol) *Pyridin-hydrochlorid*. Nach 1–2 Stdn. saugt man das Reaktionsprodukt, gegebenenfalls nach Verdünnen mit Wasser und Zugabe von Cyclohexan, ab.

Konstitutionsermittlung

Alkalische Hydrolyse von 1-n-Butyl-5-phenyl-hydantoin-cyclohexylimid-(4) (IV p) zu 1-n-Butyl-5-phenyl-hydantoin (VIIIa): 2.65 g *IV p* und 10 g *Kaliumhydroxyd* werden, in 25 ccm 96-proz. Äthylenglykol gelöst, 30 Min. auf 160–165° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung versetzt man mit 50 ccm Wasser und saugt 0.51 g ausgefälltes Ausgangsmaterial (*IV p*) ab. Das Filtrat scheidet beim Ansäuern mit konz. Salzsäure bis pH 3 einen farblosen kristallinen Niederschlag ab, der abgesaugt und aus 40 ccm 25-proz. wäbr. Methanol umgelöst wird. Ausb. 1.05 g (82% d. Th., bez. auf verbrauchtes Ausgangsmaterial). Schmp. 139–141°; laut Misch-Schmp. identisch mit einer authent. Probe von *1-n-Butyl-5-phenyl-hydantoin* (VIIIa)⁸⁾.

Entschwefelung des Kondensationsproduktes IV x von 2.2.5.5-Tetramethyl- Δ^3 -thiazolin mit Cyclohexyl-isocyanid und Cyansäure zu 1.5-Diisopropyl-hydantoin-cyclohexylimid-(4) (IV i): Die Umsetzung wurde in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Desthio-biotin-methylester⁹⁾ durchgeführt. 1.00 g *IV x* und 20 g *Raney-Nickel* werden in 80 ccm Isopropylalkohol 4.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird noch heiß abgesaugt und der Filtrerrückstand mit heißem Isopropylalkohol nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein amorpher Rückstand von 1.06 g zurück, der beim Behandeln mit 13 ccm Isopropylalkohol/Wasser (3 : 10) kristallisiert. Ausb. 0.29 g (32% d. Th.). Schmp. 156–158°; laut Misch-Schmp. identisch mit *IV i*.

Kondensation von Cyclohexanon-butylimid mit p-Nitro-phenyl-cyanamid und tert.-Butyl-isocyanid: Man vereinigt 2.80 g (17.2 mMol) *p-Nitro-phenyl-cyanamid*¹⁰⁾, 2.46 g (16.0 mMol) *Cyclohexanon-butylimid* und 0.97 g (12.0 mMol) *tert.-Butyl-isocyanid* in 40 ccm trockenem Acetonitril. Der Ansatz erwärmt sich auf 35°. Nach 1 Woche bei ca. 20° hat sich ein Teil des Reaktionsproduktes kristallin abgeschieden; man bewahrt den Ansatz 3 Tage im Kühlschrank auf und saugt 4.45 g (93% d. Th.) gelbe Nadeln ab. Schmp. 165–166° (Isopropylalkohol).

$C_{22}H_{33}N_5O_2$ (399.5) Ber. C 66.13 H 8.33 N 17.53 Gef. C 66.42 H 8.45 N 17.49

⁹⁾ V. DU VIGNEAUD und D. B. MELVILLE, J. biol. Chemistry **611**, 129 [1958].

¹⁰⁾ P. PIERRON, Bull. Soc. chim. France [3] **33**, 69 [1905].

Tab. 2. Analytische Daten der Hydantoin-imide-(4) (IV a – x)

IV	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
		C	H	N
a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O (279.3)	Ber. 73.09	6.13	15.04
		Gef. 73.41	6.19	14.86
b	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275.3)	Ber.		15.26
		Gef.		15.42
c	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O (334.6)	Ber.		12.56
		Gef.		12.50
d	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O (281.3)	Ber.		14.90
		Gef.		14.57
e	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS (353.5)	Ber.		11.89
		Gef.		11.86
f	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O (383.5)	Ber.		10.96
		Gef.		10.65
g	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O (211.3)	Ber.		19.89
		Gef.		20.13
h	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O (197.3)	Ber.		21.30
		Gef.		21.12
i	C ₁₅ H ₂₇ N ₃ O (265.4)	Ber. 67.88	10.25	15.84
		Gef. 68.03	10.33	15.54
k	C ₁₄ H ₂₇ N ₃ O (253.4)	Ber.		16.59
		Gef.		16.69
l	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O (273.4)	Ber. 70.29	8.48	15.37
		Gef. 70.49	8.61	15.01
m	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O (301.4)	Ber.		13.94
		Gef.		13.87
n	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ (366.4)	Ber.		15.29
		Gef.		15.34
o	C ₂₈ H ₄₅ N ₃ O (439.7)	Ber.		9.56
		Gef.		9.77
p	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O (314.4)	Ber. 72.80	8.68	13.41
		Gef. 72.66	8.65	13.06
q	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O (333.4)	Ber. 75.64	6.95	12.60
		Gef. 75.70	7.04	12.50
r	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ (323.4)	Ber. 70.57	6.55	
		Gef. 70.80	6.45	
s	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ O (291.4)	Ber.		14.42
		Gef.		14.59
t	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O (361.5)	Ber.		11.62
		Gef.		11.71
u	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ O (291.4)	Ber. 70.06	10.03	14.42
		Gef. 69.86	10.20	14.32
v	C ₂₄ H ₄₄ N ₆ O ₂ (448.6)	Ber.		18.73
		Gef.		18.57
w	C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₂ (502.6)	Ber. 69.29	7.62	16.72
		Gef. 69.15	7.75	16.86
x	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ OS (295.4)	Ber. 60.98	8.53	14.22
		Gef. 60.98	8.47	14.25