

Die Stevens-Umlagerung an N^1, N^3 -Disulfoniumsalzen des Hydantoins

Elmar Vilsmaier*, Reinhard Bayer, Ursula Welz und Karl-Heinrich Dittrich

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestr. 42, D-8520 Erlangen

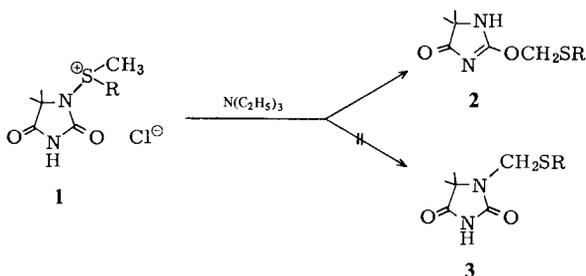
Eingegangen am 28. Februar 1977

Die Reaktionsprodukte **6** aus dem N^1, N^3 -Dichlorhydantoin **5** und Methyl-alkyl- bzw. Methyl-aryl-sulfiden **4** geben bei der Einwirkung von tertiären Aminen eine Stevens-Umlagerung zu bis-alkylthio- bzw. -arylthio-methylierten Hydantoinen. Obwohl fünf Isomere dieser Verbindungen möglich sind, erfolgt eine stark selektive Bildung von nur zwei Isomeren **9** und **10**. Als Nebenprodukte erhält man ein N^1 -Monosulfoniumsalz **1** des Hydantoins und Chlormethyl-alkyl- bzw. -aryl-sulfide **19**. Der Reaktionsablauf wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt. Die Strukturen von Zwischenstufen der Umlagerung werden aufgeklärt.

The Stevens Rearrangement of N^1, N^3 -Disulfonium Salts of Hydantoin

Upon treatment with tertiary amines, the reaction products **6** from the N^1, N^3 -dichlorohydantoin **5** and methyl alkyl or methyl aryl sulfides **4** give a Stevens rearrangement with formation of bis-alkylthio- or -arylthiomethylated hydantoin. Though five isomers are possible, a strongly selective formation of only two isomers **9** and **10** occurs. As byproducts the N^1 -monosulfonium salt **1** of hydantoin and chloromethyl alkyl or chloromethyl aryl sulfides **19** are obtained. The course of the reaction is followed by $^1\text{H NMR}$ spectroscopy. The structures of intermediates of the rearrangement are determined.

Die Stevens-Umlagerung an N^1 -Monosulfoniumsalzen **1** des 5,5-Dimethylhydantoins führt spezifisch über eine [2,3]-Umlagerung zu **2**. Die isomeren Produkte **3** aus einer [1,2]-Umlagerung entstehen hierbei nicht. Die Bildung von **2** wird auf eine sigmatrope [2,3]-Umlagerung zurückgeführt¹⁾.

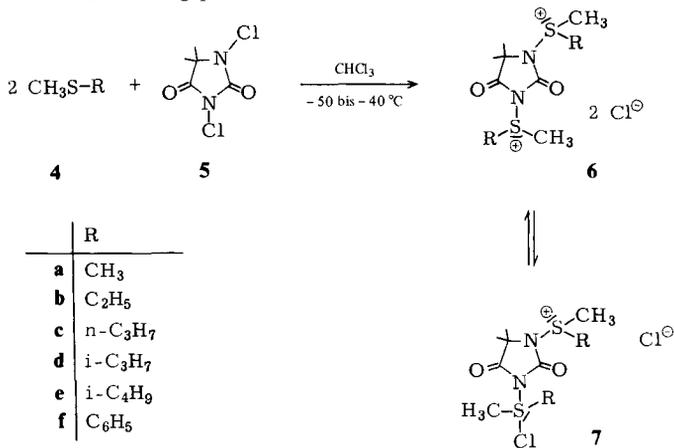


Beim Hydantoin sollte sich wegen der beiden Stickstoffatome auch das Umlagerungsverhalten eines N, N' -Disulfoniumsalzes verfolgen lassen.

¹⁾ E. Vilsmaier, R. Bayer, I. Laengenfelder und U. Welz, Chem. Ber. 111, 1136 (1978), vorstehend.

Hydantoin- N^1, N^3 -disulfoniumsalze

Disulfoniumsalze **6** entstehen bei tiefer Temperatur aus dem N^1, N^3 -Dichlorhydantoin **5** und Methyl-alkyl- bzw. Methyl-aryl-sulfiden **4**. Wegen ihrer großen Zersetzlichkeit werden die Verbindungen **6** nicht isoliert, ihre Entstehung kann durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nachgewiesen werden. Charakteristisch für die Bildung von **6** ist die Tieffeldverschiebung²⁾ des Signals der Methylgruppe am Schwefel. Während man für das *S*-Phenyl-*N*-sulfoniumsalz **6f** zwei *S*-Methylsignale bei $\delta = 4.4$ und 4.65 erhält, zeigen die Salze **6b, c** ein breites Methylsignal bei $\delta = 3.85$. Die *S*-Methylengruppen von **6b, c** erscheinen als breites unstrukturiertes Signal bei $\delta = 4.2 - 4.7$. In allen Fällen ergibt sich eine vollständige Bildung der Addukte aus **4** und **5**, da $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch weder die Ausgangsverbindungen **4** noch Zersetzungsprodukte aus **6** nachweisbar sind.



Die fehlende Aufspaltung des Signals der *S*-Methylengruppe und die nicht mögliche Unterscheidung der beiden *S*-Methylgruppen in **6b, c** wird auf dynamisch variierende Wechselwirkungen der Chlorid-Ionen mit den Sulfonium-Schwefelatomen zurückgeführt (vgl. Lit. 1.²⁾). Ob in diesem speziellen Fall die Wechselwirkung bis zu einer kovalenten Schwefel-Chlor-Bindung und damit zu **7** in einem raschen dynamischen Gleichgewicht führt, soll noch untersucht werden. Ein mögliches Gleichgewicht **6** – **7** ist für die Betrachtung der Stevens-Umlagerung unwichtig, da diese nicht aus der tetravalenten Verbindung **7**, sondern aus dem Sulfoniumsalz **6** erfolgt.

Bisalkylierungsprodukte aus der Umlagerung von **6**

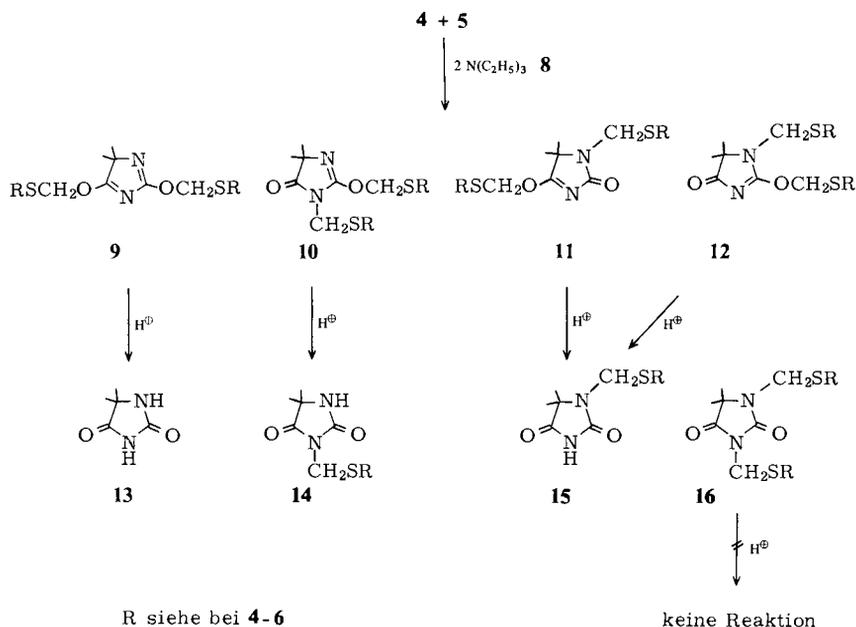
Zur Stevens-Umlagerung wurden die Addukte aus **4** und **5** in Chloroform zwischen -50 und -25°C mit 2 mol Triethylamin umgesetzt. Aus einer zweifachen Umlagerung sind bis-alkylthio- bzw. -arylthiomethylierte Hydantoinerwartet. Es sind als Produkte fünf isomere Strukturen **9** – **12** und **16** möglich. Reaktionsprodukte mit hierzu passender Elementaranalyse erhält man in 30–50proz. Ausbeute.

Zur Analyse des erhaltenen Reaktionsgemisches kann die leichte Spaltung von (Alkylthiomethyl)imidaten wie z. B. **2** durch Säuren zu Amidin herangezogen werden^{1, 3, 4)}. Die

²⁾ E. Vilsmaier, J. Schütz und R. Bayer, Publikation in Vorbereitung.

³⁾ E. Vilsmaier, K. H. Dittrich und W. Sprügel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3601.

⁴⁾ E. Vilsmaier und R. Bayer, *Synthesis* **1976**, 46.



isomeren N -(Alkylthiomethyl)-Strukturen wie z. B. in **3** werden durch Säuren nicht verändert. Deshalb erhält man bei der Einwirkung von Trifluoressigsäure auf **9** das Hydantoin **13**, aus **10** das N^3 -Alkylierungsprodukt **14**, aus **11** oder **12** das N^1 -Alkylierungsprodukt **15**. Das Dialkylierungsprodukt **16** bleibt erhalten.

Aus der Spaltung der aus **6a-f** erhaltenen dialkylierten Verbindungen wurden neben Hydantoin **13** nur die N^3 -Alkylierungsprodukte **14** isoliert. Zur Charakterisierung von **14a-f** und deren Unterscheidung von **15a-f** wurde die Signallage des NH-Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum herangezogen (vgl. Lit.⁵¹; **14a/15a**, s. Tab. 2). Somit stellen die Dialkylierungsprodukte aus der Umlagerung von **6a-f** Gemische der Verbindungen **9** und **10** dar. Ihre Zusammensetzung ist in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1. Isomerengemische **9** und **10** aus der Stevens-Umlagerung der N^1, N^3 -Disulfoniumsalze **6**

	Eingesetztes Sulfid 4 R	Ausb. (%) ^{a)} an 9 und 10	Verhät. 9:10	$^1\text{H-NMR}$ -Signale (CDCl_3 , TMS, δ -Werte, Singulett)		
				9 OCH ₂ S	10 OCH ₂ S	10 NCH ₂ S
a	CH ₃	48	64:36	5.38; 5.49	5.49	4.50
b	C ₂ H ₅	40	53:47	5.36; 5.48	5.48	4.50
c	n-C ₃ H ₇	43	55:45	5.37; 5.50	5.48	4.50
d	i-C ₃ H ₇	40	54:46	5.37; 5.50	5.50	4.48
e	i-C ₄ H ₉	30	58:42	5.35; 5.47	5.47	4.50
f	C ₆ H ₅	30	90:10	5.64; 5.70	5.64	4.75

^{a)} Bezogen auf eingesetztes Sulfid **4**.

⁵¹⁾ O. O. Orazi und R. A. Corral, Spectrochim. Acta **21**, 2119 (1965).

Die Gemische aus **9** und **10** konnten bisher nicht getrennt werden. Die Chromatographie an einer Al_2O_3 - oder Kieselgel-Säule führt zur Zersetzung; bei der Destillation im Hochvakuum trat keine Trennung auf, hier findet neben Zersetzung auch eine teilweise Umlagerung von **9** und **10** zu **16** statt (vgl. Lit.^{1,3)}).

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Substanzgemische **9/10** lassen sich den vorliegenden Verbindungen **9** und **10** die entsprechenden Signale zuordnen und so die Zusammensetzung durch Integration der jeweiligen Signale ermitteln. Weitere Signale treten nicht auf.

Die analytische Prüfung auf geringe Mengen von mitentstandenen **11**, **12** oder **16** erfolgte bei der Trifluoressigsäure-Spaltung der Umlagerungsprodukte von **6a**. Zu Vergleichszwecken wurden die Verbindungen **14a**, **15a** und **16a** ($\text{a: R} = \text{CH}_3$) nach Analogverfahren hergestellt^{6,7,8)}. In Tab. 2 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Daten und Herstellungsverfahren aufgeführt.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten und Herstellung der methylthiomethylierten 5,5-Dimethylhydantoinen **14a** – **16a**

	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS als Standard, δ -Werte, Singulett)				Herstellungsverfahren
	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_3S	$\text{NCH}_2\text{S}^{\text{a)}$	$\text{NH}^{\text{b)}$	
16a	1.50	2.22 2.25	4.52 4.55	—	1. 13 + 2LiH ⁶⁾ 2. $2\text{ClCH}_2\text{SCH}_3$
14a	1.45	2.24	4.54	7.2	1. 13 + Na ⁷⁾ 2. $\text{ClCH}_2\text{SCH}_3$
15a	1.52	2.25	4.52	9.6–9.8	1. 13 + CH_2O + Morpholin ⁸⁾ 2. $\text{LiH}/\text{ClCH}_2\text{SCH}_3$ 3. $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$

^{a)} Die Differenz der NCH_2S -Signale von **14a** und **15a**, die in CDCl_3 gering ist, ist in D_2O als Lösungsmittel größer. Der Unterschied von 0.08 ppm gestattet in D_2O die Erkennung von bis zu 3% **15a** in **14a**.

^{b)} Die Lage des NH -Signals wurde von *Orazi* und *Corral* zur Unterscheidung von N^1 - bzw. N^3 -monoalkylierten 5,5-Dimethylhydantoinen herangezogen⁵⁾. Die NH -Signale stellen somit u. a. einen einfachen Strukturbeweis für **14a** und **15a** dar.

Die Bestimmung und Identifizierung der aus der Umlagerung von **6a** erhaltenen Spaltungsprodukte erfolgte durch Dünnschichtchromatographie und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Bei der dünnschichtchromatographischen Analyse ergibt sich das Vorliegen von **13** und **14a** neben sehr wenig **15a**; **16a** ist nicht nachweisbar.

Der Anteil von **15a** läßt sich durch vergleichende Chromatographie auf 2–5% des vorliegenden **14a** schätzen. Anstelle des Gemisches aus der Trifluoressigsäurespaltung kann man auch das Umlagerungsprodukt aus **6a** direkt auf die Dünnschichtplatte auftragen. Durch das Trägermaterial erfolgt ebenfalls eine Spaltung der vorhandenen (Methylthiomethyl)imidat-Strukturen. Es resultieren identische Analysenergebnisse.

Genauer läßt sich das Verhältnis **14a:15a** im Gemisch der Säurespaltung durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmen (NCH_2S -Signale). In D_2O als Lösungsmittel ergibt sich

⁶⁾ J. A. Vida, M. H. O'Dea und C. M. Samour, *J. Med. Chem.* **18**, 383 (1975).

⁷⁾ L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **4**, 472 (1921).

⁸⁾ O. O. Orazi und R. A. Corral, *Experientia* **21**, 508 (1965); *Tetrahedron* **15**, 93 (1961).

(vgl. Tab. 2) eine Zusammensetzung von $4 \pm 2\%$ **15a** und $96 \pm 2\%$ **14a**. Das bedeutet, daß das Bis(methylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin aus der Umlagerung von **6a** zu über 96% aus **9a** und **10a** besteht.

Für die anderen Umlagerungsprodukte aus **6b–f** dürfte das gleiche gelten.

Die relativ geringen Ausbeuten an **9** und **10** sind auf die Bildung von Nebenprodukten zurückzuführen. Bei der Umlagerung entstehen noch die Chlormethyl-alkyl- bzw. -aryl-sulfide **19** und die N^1 -Monosulfoniumsalze des 5,5-Dimethylhydantoins **1**. Die Identifizierung von **1** erfolgte am Beispiel der Umlagerung von **6c** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch anhand von authentischem **1c**¹⁾ sowie durch Umlagerung mit NEt_3 bei Raumtemperatur zu **2c**¹⁾. Ebenso wurde **19c** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit einer authentischen Verbindung⁹⁾ nachgewiesen.

Zwischenstufen bei der Umlagerung der Disulfoniumsalze **6**

Der Ablauf der zweifachen Stevens-Umlagerung an **6** läßt sich durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Verfolgung der Reaktion von **6c** und **6f** darlegen. Dabei können Zwischenstufen der Umlagerung aufgeklärt werden. Abb. 1 zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren einer stufenweisen Umlagerung des Addukts aus **5** und **4c**.

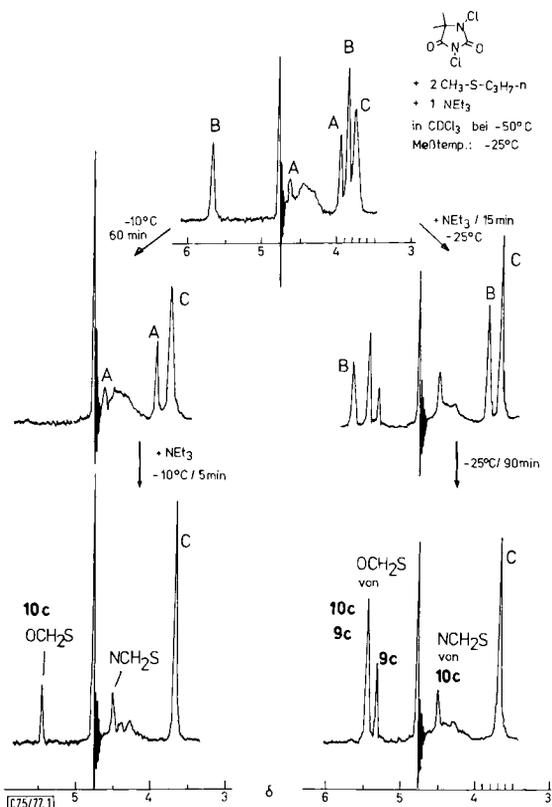


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der stufenweisen Umlagerung von **6c**

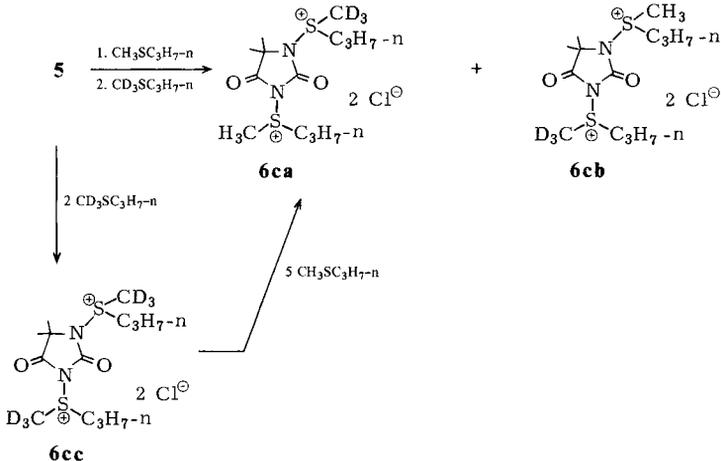
⁹⁾ H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 (1949).

Das obere Spektrum von Abb. 1 resultiert aus der Umsetzung von **6c** mit 1 mol NET_3 bei -50°C . Die drei Singulets bei $\delta = 3.7, 3.85$ und 3.95 entsprechen drei Methylsulfoniumgruppen und damit drei verschiedenen *N*-Sulfoniumsalzen **A**, **B** und **C**. Eines dieser Salze besitzt auf Grund des Singulets bei 5.7 ppm eine OCH_2S -Imidatstruktur; ein anderes wegen des Singulets bei 4.65 ppm eine NCH_2S -Gruppe. Bei einstündigem Stehenlassen bei -10°C zerfällt das Sulfoniumsalz mit der Imidatstruktur. Da hierbei das mittlere *S*-Methylsignal verschwindet, muß **B** diese Imidatstruktur besitzen. Bei diesem Zerfall entsteht Chlormethyl-propyl-sulfid (**19c**) (SCH_2Cl -Signal bei $\delta = 4.75$) und das *N*-Sulfoniumsalz **C**. Bei der Zugabe von NET_3 zum Gemisch von **A** und **C** geht **A** in das *O,N*-Dialkylierungsprodukt **10c** über ($^1\text{H-NMR}$ -Signale s. Tab. 1). **C** wird unter diesen Bedingungen nicht verändert, es lagert erst bei Raumtemperatur über **24c** zu **2c** um. Hieraus sowie durch Zumischen von authentischem **1c** folgt, daß **C** das *N*¹-Monosulfoniumsalz **1c** des 5,5-Dimethylhydantoins darstellt.

Unmittelbare Zugabe des zweiten mols NET_3 nach dem ersten Reaktionsschritt bei -25°C bewirkt eine sofortige Umlagerung von **A** zu **10c**. Gleichzeitig erfolgt wesentlich langsamer die Bildung von **9c**; die Vorstufe hierfür ist das *N*-Sulfoniumsalz **B**. Im Rahmen der $^1\text{H-NMR}$ -Meßgenauigkeit ergibt sich, daß **B** nur in **9c** übergeht. **C** bleibt auch hier am Ende der Reaktion unverändert erhalten.

In den Monosulfoniumsalzen **A** und **B** kann die Sulfoniumgruppe am *N*¹- oder *N*³-Atom sitzen. Eine Unterscheidung sollte einfach über ein spezifisch deuteriummarkiertes Di-*N*-sulfoniumsalz **6** erreicht werden.

Da *N*-Chlorimide mit Sulfiden wesentlich schneller reagieren als vergleichbare *N*-Chloramide¹⁰⁾, sollte aus einer stufenweisen Zugabe von erst 1 mol **4c** und dann 1 mol $\text{CD}_3\text{SC}_3\text{H}_7\text{-n}$ zu **5** das Disulfoniumsalz **6ca** entstehen.



Man erhält jedoch anstelle von **6ca** ein Gemisch aus **6ca** und **6cb**, da die Sulfoniumgruppen an den *N*-Atomen austauschen. Dabei ist an der Imidogruppe ein schnellerer Austausch der Sulfoniumgruppe zu erwarten als an der Amidogruppe.

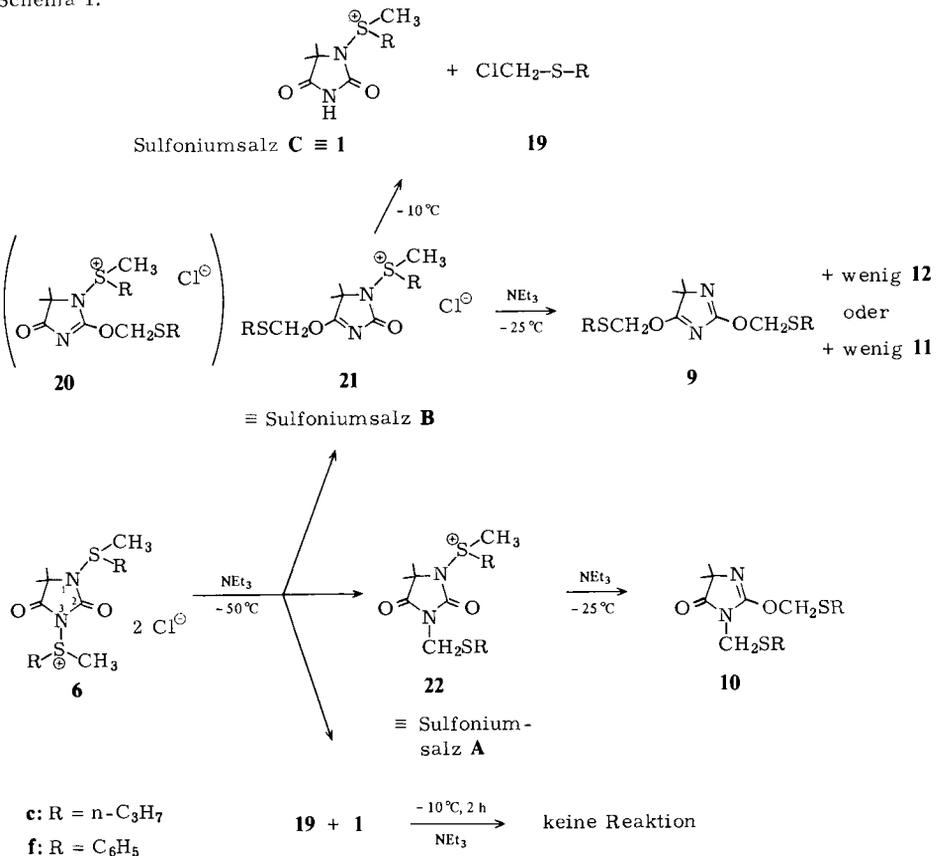
¹⁰⁾ R. Bayer, Diplomarbeit, Univ. Erlangen-Nürnberg 1975.

Aus diesen Informationen ergibt sich der in Schema 1 dargestellte Reaktionsablauf: Bei der Einwirkung von NEt_3 auf **6** reagiert von den beiden vorhandenen Sulfoniumgruppen zunächst die an N^3 . Die [1,2]-Umlagerung führt zu **22** (= Sulfoniumsalz **A**); aus einer [2,3]-Umlagerung entsteht das Sulfoniumsalz **B**, das die Struktur **20** oder **21** besitzen kann. **B** zerfällt ab -15°C durch Einwirkung des vorhandenen Triethylamin-hydrochlorids auf die Imidoestergruppe zu **1** und **19**. (Alkylthiomethyl)imidate können bei längerer Einwirkung von Aminhydrochloriden in Chlormethyl-alkyl-sulfid und Amid bzw. Imid gespalten werden³⁾; die geringe Beständigkeit der Imidatstruktur in **B** wird auf den Elektronenakzeptoreffekt der *N*-Sulfoniumgruppe zurückgeführt.

Die bei -25°C entstandenen Verbindungen ändern innerhalb von 30 Minuten bei dieser Temperatur ihre Zusammensetzung nicht, sie sind also Primärprodukte des ersten Umlagerungsschritts. Über die Entstehungsursache von Chlormethyl-alkyl-sulfiden **19** bei Stevens-Umlagerungen von *N*-Sulfoniumsalzen wird gesondert berichtet.

Im 2. Umlagerungsschritt geht **22** in einer [2,3]-Umlagerung in **10** über. Bei Annahme einer analogen [2,3]-Umlagerung zur Entstehung von **9** müßte **B** die Struktur **21** besitzen.

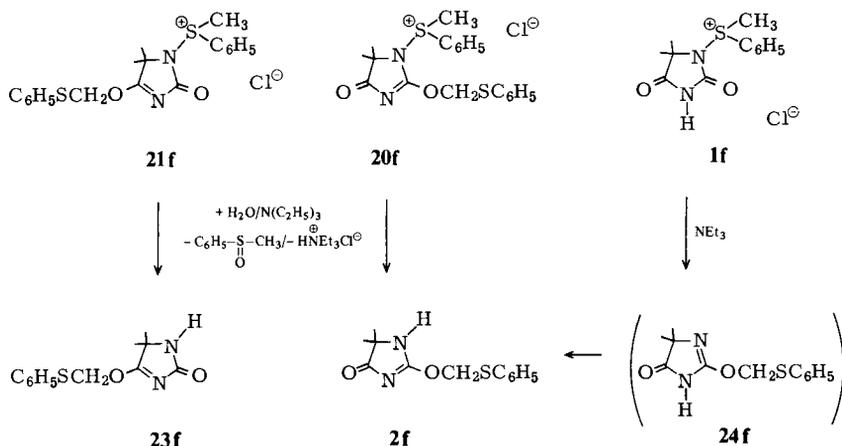
Schema 1.



Die Bestimmung der Imidatstruktur im Sulfoniumsalz **B** erfolgte bei der Umlagerung von **6f**, da hier das Sulfoniumsalz **B** gegenüber **A** in einem sehr großen Überschuß vorliegt.

N -Sulfoniumsalze werden durch Wasser in Sulfoxid und Amin gespalten^{12,13}. Aus **21f** würde durch Wasser **23f** entstehen, **20f** würde dagegen in **2f** übergeführt werden.

Das Reaktionsgemisch aus **6f** gibt bei der Hydrolyse ein Phenylthiomethyl-monimidat. Dieses Imidat, das thermisch in **14f** umgewandelt werden kann, unterscheidet sich im IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich von **2f**. Das für Vergleichszwecke benötigte **2f** kann durch Stevens-Umlagerung aus dem Monosulfoniumsalz **1f** hergestellt werden. Innerhalb der $^1\text{H-NMR}$ -Meßgenauigkeit läßt sich feststellen, daß aus der Zersetzung des Sulfoniumsalzes **B** mit Wasser kein **2f** gebildet wird. Dem Imidat aus der Zersetzung des Salzes **B** muß demnach die Struktur **23f** zukommen und **B** durch die Formel **21** wieder gegeben werden.



IR-Spektrum (Film)

$\nu\text{C}=\text{O}$	1720	1730	1720-1740
$\nu\text{C}=\text{N}$ (cm^{-1})	1605	1570	1650-1660 (nach Lit. ¹⁾ erwartete Werte)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

OCH_2S (s) $\delta =$	5,75	5,80	
---------------------------------------	------	------	--

(Reaktionsgemisch
in CDCl_3)

Damit konnten die Zwischenstufen, die zur Entstehung der Produkte **9** und **10** bei der Umlagerung von **6** führen, aufgeklärt werden.

Ob das zu 1–3% anfallende Bisalkylierungsprodukt mit der Alkylthiomethylgruppe am Stickstoffatom-1 die Verbindung **11** oder **12** darstellt, konnte nicht festgestellt werden. **11** wäre auf eine unspezifische Umlagerung von **21**, **12** dagegen auf geringe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht erkenn-

¹²⁾ I. Kapovits, F. Ruff und A. Kucsman, Tetrahedron **28**, 4405 (1972); C. R. Johnson, J. J. Rigau, M. Haake, D. McCants jr., J. E. Keiser und A. Gertsema, Tetrahedron Lett. **1968**, 3719.

¹³⁾ E. Vilsmaier und W. Sprügel, Liebigs Ann. Chem. **747**, 151 (1971).

bare Mengen von **20** zurückzuführen. Die Mechanismen und die Gründe für die Regioselektivitäten bzw. -spezifitäten der Stevens-Umlagerungen an den *N,N'*-Disulfoniumsalzen des 5,5-Dimethylhydantoin sollen im Zusammenhang mit weiteren Ergebnissen diskutiert werden.

Herrn Prof. Dr. H. J. Bestmann, Erlangen, danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet. Beim Fonds der Chemischen Industrie bedanken wir uns außerdem für die Gewährung eines Stipendiums an U. W.

Experimenteller Teil

Die Darstellung und Reaktionen der Disulfoniumsalze **6** wurden unter Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoff als Schutzgas) in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. — ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer JNM-C-60H (Tieftemperaturmessungen) und JNM-PMX 60 der Fa. Jeol, δ -Skala, Tetramethylsilan als innerer Standard; wenn nicht anders angegeben, CDCl₃ als Solvens. — IR-Spektren (Flüssigkeiten als Film, Feststoffe in KBr): Geräte IR-5A und Accu-Lab 3 (Fa. Beckman). — Massenspektren: Atlas CH-4-Spektrometer (Varian) bzw. GC-MS-Kombinationsgerät (Finnigan 3200E mit Datensystem 6000). — Schmelzpunkte: Kupferblock, unkorrigiert. — Handelsprodukte waren u. a. Dimethylsulfid, Ethyl-methyl-sulfid und 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (**5**).

Bis(alkylthiomethyl)- bzw. -(arylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin 9 und 10 durch Stevens-Umlagerung der Disulfoniumsalze 6. — *Allgemeine Vorschrift:* Zu 1.97 g (10 mmol) 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (**5**) in 25 ml absol. Dichlormethan gibt man bei -50°C unter Rühren 20 mmol Methyl-alkyl- bzw. Methyl-aryl-sulfid **4**. Unter fortgesetztem Rühren werden nach 15 min bei -50°C 2.8 ml (20 mmol) Triethylamin zugefügt; dann erhöht man die Temp. auf -25°C . Bei **4b–f** wird 1.5 h bei dieser Temp. belassen, im Falle von **4a** läßt man das Reaktionsgemisch innerhalb 1 h auf 0°C erwärmen. Nach erneutem Abkühlen auf -70°C wird mit 120 ml Pentan versetzt, kräftig durchgerührt und noch kalt unter Stickstoffschutz durch eine Fritte filtriert. Das Filtrat wird bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 30 ml Pentan verrieben und filtriert. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand 1 h bei 40°C im rotierenden Kugelrohr i. Ölpumpenvak. belassen. Man erhält dabei ein analysenreines Gemisch von **9** und **10**, in dem noch geringe Mengen der Isomeren **11** oder **12** vorhanden sind.

4,4-Dimethyl-2,5-bis(methylthiomethoxy)-4H-imidazol (9a) und 4,4-Dimethyl-2-(methylthiomethoxy)-1-(methylthiomethyl)-2-imidazol-5-on (10a): 1.24 g Dimethylsulfid (**4a**) geben 1.2 g (48%) Gemisch aus **9a** und **10a**, Sdp. $135-140^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr. — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1740, 1650, 1630 und 1580 cm^{-1} . — ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 2.32$ s, 2.35 s und 2.23 s (SCH₃); 1.37 s ((CH₃)₂C).

C₉H₁₆N₂O₂S₂ (248.4) Ber. C 43.25 H 6.49 N 11.28 Gef. C 43.33 H 6.36 N 11.28

2,5-Bis(ethylthiomethoxy)-4,4-dimethyl-4H-imidazol (9b) und 2-(Ethylthiomethoxy)-1-(ethylthiomethyl)-4,4-dimethyl-2-imidazol-5-on (10b): 1.52 g Ethyl-methyl-sulfid (**4b**) geben 1.1 g (40%) Gemisch aus **9b** und **10b**, Sdp. $115-120^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr. — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1735, 1660, 1635 und 1590 cm^{-1} . — ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 1.3$ mehrere t (CH₃), 2.75 mehrere qua (SCH₂C), 1.28 s ((CH₃)₂C).

C₁₁H₂₀N₂O₂S₂ (276.4) Ber. C 47.80 H 7.29 N 10.14 Gef. C 47.37 H 7.17 N 10.19

4,4-Dimethyl-2,5-bis(propylthiomethoxy)-4H-imidazol (9c) und 4,4-Dimethyl-2-(propylthiomethoxy)-1-(propylthiomethyl)-2-imidazolin-5-on (10c): 1.9 g Methyl-propyl-sulfid¹⁴⁾ (**4c**) geben 1.3 g (43%) Gemisch aus **9c** und **10c**, Sdp. 110–120°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O, C=N}$ 1710, 1640, 1615 und 1575 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 1.0$ t (CH_3), 1.6 m (CCH_2C), 2.65 m (SCH_2C), 1.34 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (304.5) Ber. C 51.29 H 7.95 N 9.20 Gef. C 51.34 H 8.02 N 9.45

2,5-Bis(isopropylthiomethoxy)-4,4-dimethyl-4H-imidazol (9d) und 2-(Isopropylthiomethoxy)-1-(isopropylthiomethyl)-4,4-dimethyl-2-imidazolin-5-on (10d): 1.9 g Isopropyl-methyl-sulfid¹⁵⁾ (**4d**) geben 1.2 g (40%) Gemisch aus **9d** und **10d**, Sdp. 110–120°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O, C=N}$ 1740, 1720, 1655, 1620 und 1580 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 3.2$ m und 1.35 d ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.3 s ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (304.5) Ber. C 51.29 H 7.95 N 9.20 Gef. C 51.18 H 7.82 N 9.23

2,5-Bis(isobutylthiomethoxy)-4,4-dimethyl-4H-imidazol (9e) und 2-(Isobutylthiomethoxy)-1-(isobutylthiomethyl)-4,4-dimethyl-2-imidazolin-5-on (10e): 2.2 g Isobutyl-methyl-sulfid¹⁶⁾ (**4e**) geben 1.0 g (30%) Gemisch aus **9e** und **10e**, Sdp. 115–125°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O, C=N}$ 1735, 1645, 1620 und 1570 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 1.0$ d und 1.8 m ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.6 m (SCH_2C), 1.34 s ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (332.5) Ber. C 54.18 H 8.49 N 8.42 Gef. C 54.07 H 8.37 N 8.57

4,4-Dimethyl-2,5-bis(phenylthiomethoxy)-4H-imidazol (9f) und 4,4-Dimethyl-2-(phenylthiomethoxy)-1-(phenylthiomethyl)-2-imidazolin-5-on (10f): 2.5 g Methyl-phenyl-sulfid¹⁷⁾ (**4f**) geben 1.1 g (30%) Gemisch aus **9f** und **10f**. – IR: $\nu_{C=O, C=N}$ 1720, 1655, 1625 und 1580 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 1; weitere Signale $\delta = 1.3$ s ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 7.1–7.8 m (C_6H_5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (372.5) Ber. C 61.27 H 5.41 N 7.52 Gef. C 60.68 H 5.62 N 7.83

Spaltung des Isomerengemisches aus 9 und 10 mit Trifluoressigsäure. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift*: 5 mmol des erhaltenen Isomerengemisches aus der Umlagerung von **6a–f** werden in 50 ml Pentan gelöst. Bei 0°C gibt man unter Rühren etwa die äquivalente Menge (0.8 ml, 10 mmol) Trifluoressigsäure zu und zieht anschließend rasch bei 0°C i. Vak. das Lösungsmittel ab, wobei nach Entfernung des Pentans 15 min bei Raumtemp. Ölpumpenvak. angelegt wird. Bei der Spaltung von **9a/10a** wird das erhaltene Produkt durch ¹H-NMR-Spektroskopie in D_2O analysiert bzw. dünnschichtchromatographisch untersucht (Kieselgel 60-F-254-Folien, Fa. Merck; Laufmittel Chloroform/Isopropylalkohol/Aceton 8:1:1; die Substanzflecken werden durch KMnO_4 -Lösung sichtbar gemacht; R_F -Werte: **16a** 0.70; **13** 0.0; **14a** 0.54; **15a** 0.14). Zur Isolierung der Spaltprodukte **14a–f** wird der Rückstand aus der Trifluoressigsäurespaltung mit 30 ml Tetrachlormethan versetzt und das Filtrat nach Entfernen des Lösungsmittels im rotierenden Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Alternativ zur Abtrennung des 5,5-Dimethylhydantoins (**13**) durch CCl_4 kann das Spaltungsgemisch durch Chromatographieren über eine Säule (10 cm Länge, \varnothing 1.5 cm) mit Kieselgel (0.05–0.20 mm, Fa. Merck) gereinigt werden (Laufmittel Dichlormethan); anschließend wird ebenfalls im rotierenden Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Die angegebenen Ausbeuten für **14a–f** beziehen sich auf die in dem Umlagerungsgemisch **9/10** jeweils vorhandene Menge **10**.

5,5-Dimethyl-3-(methylthiomethyl)hydantoin (14a): Ausb. 300 mg (89%); Sdp. 148–150°C/0.1 Torr, Schmp. und Misch.-Schmp. (s. unten) 76°C. – IR: $\nu_{C=O}$ 1760 und 1700 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 2.

¹⁴⁾ C. K. Ingold, J. A. Jessop, K. I. Kuriyan und A. M. M. Mandour, J. Chem. Soc. 1933, 533.

¹⁵⁾ D. T. McAllan, T. V. Cullum, R. A. Dean und F. A. Fidler, J. Am. Chem. Soc. 73, 3627 (1951).

¹⁶⁾ A. I. Vogel und D. M. Cowan, J. Chem. Soc. 1943, 16.

¹⁷⁾ A. I. Vogel, J. Chem. Soc. 1948, 1820.

3-(Ethylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin (**14b**): Ausb. 375 mg (79%); Sdp. 130–135°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O}$ 1780 und 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.57 s (2H), 2.73 qua (2H), 1.27 t (3H), 1.45 s (6H), 7.1–7.3 (NH, vgl. Lit.⁵⁾).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (202.3) Ber. C 47.50 H 6.98 Gef. C 47.87 H 7.16

5,5-Dimethyl-3-(propylthiomethyl)hydantoin (**14c**): Ausb. 350 mg (72%), Sdp. 135–140°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O}$ 1760 und 1710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.57 s (2H), 2.7 t (2H), 1.55 m (2H), 1.0 t (3H), 1.5 s (6H), 7.0–7.2 (NH, vgl. Lit.⁵⁾).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (216.3) Ber. C 49.98 H 7.46 N 12.95 Gef. C 49.57 H 7.20 N 13.25

3-(Isopropylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin (**14d**): Ausb. 375 mg (76%); Sdp. 145–150°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O}$ 1775 und 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.59 s (2H), 3.15 m (1H), 1.25 d (6H), 1.45 s (6H), 6.6–6.9 (NH, vgl. Lit.⁵⁾).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (216.3) Ber. C 49.98 H 7.46 Gef. C 49.99 H 7.17

3-(Isobutylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin (**14e**): Ausb. 320 mg (66%); Sdp. 135–140°C/0.01 Torr. – IR: $\nu_{C=O}$ 1770 und 1700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.55 s (2H), 2.55 d (2H), 1.8 m (1H), 0.95 d (6H), 1.43 s (6H), 7.6–7.8 (NH, vgl. Lit.⁵⁾).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (230.3) Ber. C 52.19 H 7.88 N 12.16 Gef. C 52.39 H 7.98 N 12.00

5,5-Dimethyl-3-(phenylthiomethyl)hydantoin (**14f**): Durchführung der Spaltung mit 20 mmol Gemisch aus **9f/10f** gibt 100 mg (80%) **14f**; Sdp. 150–160°C/0.01 Torr. Schmp. 81–83°C. – IR: $\nu_{C=O}$ 1760 und 1710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 7.2–7.7 m (5H), 4.87 s (2H), 1.37 s (6H), 6.2–6.5 (NH, vgl. Lit.⁵⁾).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (250.3) Ber. C 57.58 H 5.64 N 11.19 Gef. C 57.15 H 5.78 N 11.53

Umlagerungen von **6** im $^1\text{H-NMR}$ -Maßstab: Die Lösung von 40 mg 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (**5**) in 0.4 ml CDCl_3 wird im NMR-Röhrchen unter N_2 als Schutzgas auf -50°C gekühlt. Dazu gibt man 0.4 mmol Sulfid (**4e** 43 μl ; **4f** 45 μl ; Propyl-trideuteriomethyl-sulfid 44 μl). Nach 15 min versetzt man mit 0.2 mmol (28 μl) Triethylamin, schüttelt kurz um und bringt die Lösung auf -25°C . Im Falle des Propyl-trideuteriomethyl-sulfids wird die Reaktionslösung vor der Aminzugabe mit 0.5 mmol (107 μl) **4e** versetzt und 10 min bei -50°C belassen. Für den zweiten Umlagerungsschritt werden jeweils 0.2 mmol (28 μl) Triethylamin benötigt. Die untersuchten Reaktionsschritte sind in Abb. 1 und 2 aufgeführt.

Propyl-trideuteriomethyl-sulfid: Nach einer allgemeinen Vorschrift¹⁸⁾ löst man 3.8 g (50 mmol) Propylmercaptan in 30 ml 2 N NaOH (= 60 mmol NaOH). Anschließend werden unter kräftigem Rühren 6.6 g (50 mmol) Hexadeuteriodimethylsulfat zugetropft. Das ausgeschiedene Sulfid wird in 20 ml Ether aufgenommen; die organische Phase wird mit CaCl_2 getrocknet und über eine kleine Kolonne destilliert. 3.9 g (83%); Sdp. $92^\circ\text{C}/760$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.97 t (3H), 1.6 sext (2H), 2.47 t (2H).

$\text{C}_4\text{H}_7\text{D}_3\text{S}$ (93.2) Ber. C 51.54 Gef. C 51.56

5,5-Dimethyl-4-(phenylthiomethoxy)-3-imidazolin-2-on (**23f**): 1.97 g (10 mmol) **5** in 25 ml Dichlormethan werden bei -50°C mit 2.5 g (20 mmol) Methyl-phenyl-sulfid (**4f**) versetzt. Bei dieser Temp. werden nach 15 min 1.4 ml (10 mmol) Triethylamin und nach weiteren 15 min ein Gemisch aus 1.4 ml (10 mmol) Triethylamin und 0.18 ml (10 mmol) Wasser zugegeben. Nach Versetzen mit 100 ml Ether wird bei Raumtemp. filtriert und vom Filtrat i. Vak. der Ether entfernt. Der Rückstand stellt ein Gemisch aus **23f** und Methyl-phenyl-sulfoxid dar; zur vollständigen Entfernung von Lösungsmitteln wird bei 30°C 1 h Hochvak. angelegt.

¹⁸⁾ Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 9, S. 114, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

$^1\text{H-NMR}$: **23f**: $\delta = 5.75$ s (2H); 7.2–7.8 m (C_6H_5); 1.4 s (6H); Methyl-phenyl-sulfoxid: 2.75 s (3H); 7.2–7.8 m (C_6H_5). — IR: **23f**: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1720 und 1605 cm^{-1} .

Durch Destillation i. Hochvak. im rotierenden Kugelrohr läßt sich das Sulfoxid abtrennen; dabei lagert sich **23f** in **14f** um, das bei $150\text{--}160^\circ\text{C}/0.01$ Torr übergeht, Ausb. 1.2 g (48%; bezogen auf eingesetztes **5**); Schmp. und Misch.-Schmp. $81\text{--}83^\circ\text{C}$; nach den IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten identisch mit der durch Spaltung von **10f** gewonnenen Substanz.

5,5-Dimethyl-2-(phenylthiomethoxy)-2-imidazolin-4-on (2f): Das bei der Umlagerung von 10 mmol **6f** zu **9f/10f** (s. oben) beim Filtrieren angefallene Salzgemisch aus **1f** und Triethylamin-hydrochlorid wird mit 20 ml Dichlormethan und 1.4 ml (10 mmol) Triethylamin 45 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 60 ml Ether wird filtriert und vom Filtrat der Ether i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird 1 h bei Raumtemp. i. Hochvak. belassen. Ausb. 0.80 g **2f** (32%, bezogen auf eingesetztes **5**). — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1730 und 1570 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.8$ s (2H), 1.39 s (6H), 7.2 bis 7.7 m (5H), 6.8–7.0 (NH).

Durch Destillieren bei $150\text{--}160^\circ\text{C}/0.01$ Torr lagert sich **2f** in **14f** um: 0.70 g (28%, bezogen auf eingesetztes **5**), Schmp. und Misch.-Schmp. $81\text{--}83^\circ\text{C}$; nach den IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten identisch mit der durch Spaltung von **10f** gewonnenen Substanz.

1,3-Bis(methylthiomethyl)-5,5-dimethylhydantoin (16a): Zu 1.28 g (10 mmol) 5,5-Dimethylhydantoin (**13**) in 15 ml absol. Dimethylacetamid gibt man 200 mg (25 mmol) Lithiumhydrid und läßt 30 min bei 50°C rühren. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird mit 2.4 g (25 mmol) Chlormethylmethylsulfid (**19a**) versetzt. Man läßt zunächst 1 h bei 50°C und dann 16 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend gießt man in 30 ml mit 0.5 ml konz. Salzsäure versetztes Eiswasser und extrahiert mit 50 ml Essigester. Der Essigesterextrakt wird mit CaCl_2 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an einer Kieselgel-Säule (25 cm, 1.5 cm \varnothing ; Laufmittel Dichlormethan) chromatographiert. Die 1. Fraktion besteht aus **16a**: 0.80 g (32%), Sdp. $175\text{--}180^\circ\text{C}/0.05$ Torr. — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1710 und 1765 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 2. — Massenspektrum m/e (% des Basispeaks): 248 (40) M^+ , 201 (100), 163 (35), 70 (98), 61 (99).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (248.4) Ber. C 43.53 H 6.49 N 11.28 Gef. C 43.77 H 6.41 N 11.42

5,5-Dimethyl-3-(methylthiomethyl)hydantoin (14a): 2.56 g (20 mmol) **13** in 40 ml absol. Dioxan werden zu einer Suspension von 0.46 g Na in 40 ml Dioxan gegeben. Nach 12stündigem Kochen unter Feuchtigkeitsausschluß ist das Natrium vollständig umgesetzt. Nun fügt man 1.9 g (20 mmol) Chlormethylmethylsulfid (**19a**) zu und erhitzt weitere 24 h auf 90°C . Anschließend wird das Dioxan i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 50 ml Ether extrahiert und der Etherextrakt nach Abdampfen im rotierenden Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. 2.6 g (69%) **14a**, Schmp. 76°C , Sdp. $148\text{--}150^\circ\text{C}/0.1$ Torr. — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1760 und 1700 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 2. — Massenspektrum m/e (% des Basispeaks): 188 (30) M^+ , 173 (18), 141 (39), 113 (55), 84 (57), 70 (70), 32 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (188.2) Ber. C 44.67 H 6.43 N 14.88 Gef. C 44.91 H 6.27 N 14.97

5,5-Dimethyl-1-(methylthiomethyl)hydantoin (15a): 4.9 g (20 mmol) 5,5-Dimethyl-3-(morpholinomethyl)hydantoin⁸⁾ in 30 ml absol. Dimethylacetamid werden mit 0.16 g Lithiumhydrid versetzt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung gibt man 1.9 g (20 mmol) Chlormethylmethylsulfid (**19a**) hinzu und läßt bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß 36 h reagieren. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand 1 h mit 40 ml 3 N NaOH gerührt. Nach Ansäuern mit wenig konz. Salzsäure extrahiert man mit 50 ml Essigester, trocknet den Extrakt mit CaCl_2 und destilliert nach Abdampfen des Essigesters im rotierenden Kugelrohr im Ölpumpenvakuum. Sdp. $145\text{--}150^\circ\text{C}/0.1$ Torr, 0.90 g (24%). — IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1705 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s. Tab. 2. — Massenspektrum m/e (% des Basispeaks): 188 (5) M^+ , 141 (38), 70 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (188.2) Ber. C 44.67 H 6.43 N 14.88 Gef. C 44.73 H 6.33 N 14.51

[75/77]