

274. 3-Hydroxyhydantoin: Eine neue Klasse cyclisch diacylierter Hydroxylamine

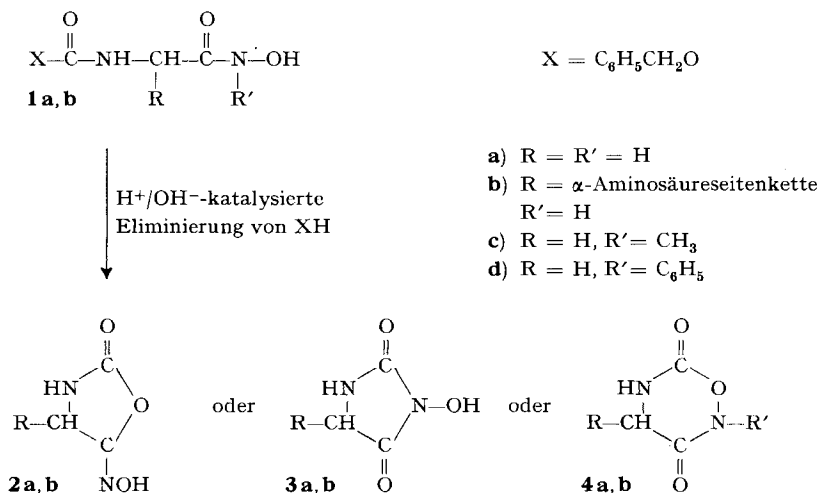
von P. Fankhauser und M. Brenner

Institut für organische Chemie der Universität Basel

(14. V. 70)

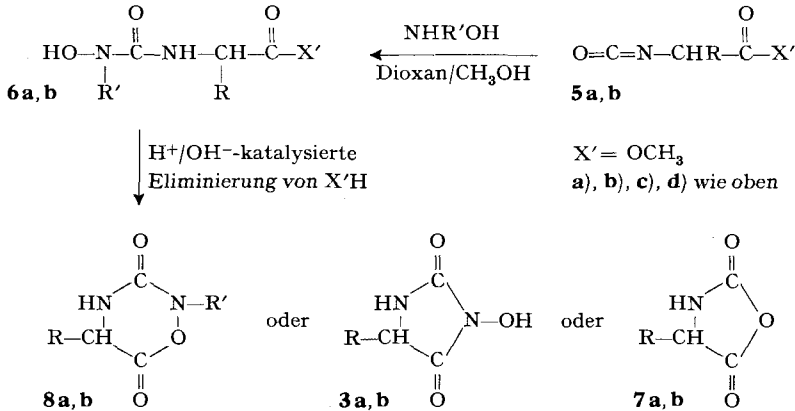
Summary. 3-Hydroxyhydantoin, representing a new class of compounds, are easily accessible from esters of α -isocyanato fatty acids and hydroxylamine *via* esters of α -hydroxyureido fatty acids. Structural assignment is based on *Exner* correlations of infrared spectra and other physical data. Chemical properties are as expected from those of hydantoins.

1. Einleitung. – Unsere Studien über aminoacylierte Hydrazine [1] veranlassten uns zu analogen Versuchen in der Reihe der aminoacylierten Hydroxylamine. In diesem Zusammenhang wurde beobachtet, dass Benzyloxycarbonyl-glycyl-hydroxylamin (**1a**) sowohl in saurer wässriger Lösung als auch in Form des trockenen Natriumsalzes unbeständig ist. Die Zersetzung führt immer zu Gemischen (Dünnschichtchromatographie), aus denen sich nach Filtration durch einen sauren Ionenaustauscher eine Eisenchlorid-, *Tollens*- und Bromwasser-negative, schwach saure Substanz $C_3H_4N_2O_3$, Smp. 212° , isolieren lässt [2]. Auf Grund ihrer Bildungsweise aus **1a** könnte man der neuen Substanz Struktur **2a**, **3a** oder **4a** zuschreiben.

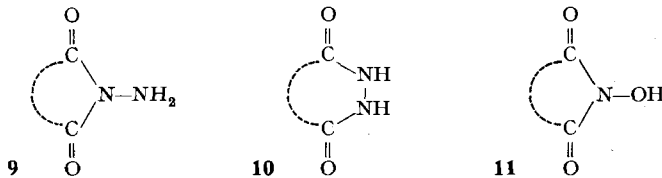


Dieselbe Substanz entsteht präparativ ergiebiger aus dem leicht zugänglichen Isocyanato-essigsäure-methylester (**5a**)¹⁾ und Hydroxylamin:

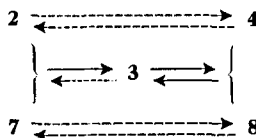
¹⁾ Man verestert Aminosäuren nach der Thionylchloridmethode [3] und gewinnt aus den Hydrochloriden der Aminosäureester mit Phosgen die destillierbaren Isocyanato-ester [4].



Auch nach dieser Herstellungsweise sind für die entstehende Substanz mehrere Strukturen möglich (3, 7 und 8). Da die Struktur 3a (3-Hydroxyhydantoin, Mutter-substanz einer neuen Substanzklasse) als einzige beiden Bildungsweisen entspricht, wäre man versucht, der neuen Substanz diese Struktur zuzuschreiben. Wie weiter unten gezeigt wird, besitzt sie tatsächlich die Struktur 3a. Die Zuordnung der Struktur 3a auf Grund der Bildungsweise hat indessen nur hypothetischen Wert, denn bei Verbindungen ähnlicher Struktur – z. B. bei cyclisch diacylierten Hydroxyl-aminen (Formel 11²⁾), und bei cyclischen α, α - und α, β -diacylierten Hydrazinen (Formeln 9 und 10) [5] [6] [7]) – sind Umlagerungen bekannt ([6], [2] S. 89).



Bei den möglichen primären Umsetzungsprodukten 2, 3, 4, 7 und 8 ist demnach mit folgenden Sekundärreaktionen zu rechnen:



(Für die mit ausgezogenen Pfeilen markierten Umlagerungstypen sind Beispiele in der Literatur zu finden.)

Auch der Misserfolg der nachstehend skizzierten Versuche zur Synthese von 4c, 4d, 8c und 8d (es wurden an deren Stelle die Solvolyseprodukte 12 bis 15 erhalten) schliesst die Strukturen 4a und 8a für unser C₃H₄N₂O₃ nicht aus.

²⁾ Cyclische Derivate mit gesicherter N, O-Diacyl-hydroxylaminstruktur sind nicht bekannt. Die Struktur der von Hurd & Botteron [8] beschriebenen Bernsteinsäurederivate ist unsicher (vgl. [2], S. 31).

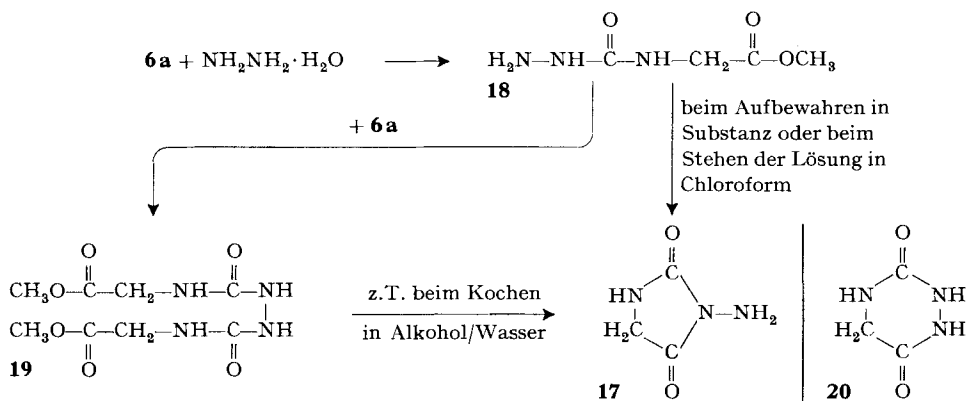
Tabelle 1. *3-Hydroxyhydantoine* ($R-C_3H_3N_2O_3$) **3a, b**

Stamm- Aminosäure	R	Smp.	% Rein- Prod. bez. auf 5	[α] _D ²⁰	Löslichkeit		Analyse						
					W	MeOH	Essig- ester	berechnet			gefunden		
								C	H	N	C	H	N
Glycin	H	212°	90%		+	+							
D-Alanin	CH ₃ -	135-141 ^{a)}		+ 33,5°	+	+	(+)	36,93	4,65	21,53	37,14	4,64	
L-Alanin		140-144 ^{b)}		- 32,8°	+	+	(+)	36,93	4,65	21,53	36,73	4,43	
DL-Alanin		154-155 ^{b)}	85%		+	+	(+)	36,93	4,65	21,53	37,14	4,83	21,4
DL-Phenylalanin	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	170-171°	70%		(+)	+	(+)	58,25	4,89	13,58	58,21	4,97	13,7
L-Leucin	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	163-168 ^{c)}			+	+	+	48,83	7,03		48,65	6,91	
DL-Leucin		148-150°	50%		+	+	+	48,83	7,03	16,27	48,73	7,02	16,2
D-Valin	(CH ₃) ₂ CH-	161-164°		+ 96,8°	+	+	+	45,56	6,37		45,53	6,56	
L-Valin		161-164°		- 94,8°	+	+	+	45,56	6,37		45,34	6,24	
DL-Valin		147-148°	60%		+	+	+	45,56	6,37	17,71	45,77	6,46	17,6

a) Kristalle nadelförmig b) Kristalle rhombisch c) Kristallumwandlung bei 152°

In stark alkalischer alkoholischer oder wässriger Lösung werden die optisch aktiven 3-Hydroxyhydantoinne in wenigen Stunden vollständig racemisiert.

Erwähnung verdient an dieser Stelle die analoge Bildung des von *Schlögl* [5] [10] vergeblich gesuchten 3-Aminohydantoin **17** aus dem Aminoureido-essigester **18**. Letzterer ist aus **6a** mit Hydrazinhydrat erhältlich; das Isocyanat **6a** wird dabei ausser vom Hydrazin auch vom gebildeten Hydrazinderivat **18** angegriffen, so dass man neben letzterem noch das Dicarbamoylhydrazin **19** isoliert. Auch dieses geht beim Verkothen mit wässrigem Alkohol wenigstens zum Teil in **17** über. Die Struktur **17** darf auf Grund von IR.- und NMR.-Spektren als gesichert gelten. Das 3-Aminohydantoin schmilzt wie eine von *Gante* [11] auf fast identischem Weg und eine von *Lindenmann et al.* [12] auf zwei anderen Wegen³⁾ erhaltene Verbindung bei 194–195°. Die genannten Autoren sprechen die Substanz als das Azadioxopiperazin **20** an, hatten aber wahrscheinlich – wie wir – **17** in den Händen, denn ihre Zuordnung **20** beruhte auf einer chemischen Beweisführung, welche schon von *Schlögl* fälschlich benützt [10] und später widerrufen wurde [5]. Bemerkenswerterweise hat *Gante* durch Behandlung seines vermeintlichen Azadioxopiperazins mit Benzaldehyd das Benzalderivat von **17** erhalten [13]; zur Erklärung dieses Resultates musste er eine Umlagerung des Azadioxopiperazins postulieren.



3. Strukturzuordnung. – Die vorgeschlagene zuverlässige Strukturzuordnung stützt sich auf physikalischen Vergleich mit geeigneten Verbindungen bekannter Konstitution.

IR.-Spektren. Bei Carbonsäurederivaten $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ besteht eine scharfe Korrelation zwischen der IR.-Absorption der Carbonylgruppe und der Struktur sowohl von R als auch von X. *Exner & Horák* [14] haben empirisch eine entsprechende numerische Beziehung aufgestellt, welche sich bei offenkettigen Acylhydroxylaminderivaten ausgezeichnet bewährt hat (*Exner et al.* [15]) und auch auf Aminoacylhydroxylamine übertragen werden kann ([2], S. 18ff.). Sie ordnen jedem Säurerest R eine Konstante k und jedem Substituenten X einen Parameter x zu. Wenn x und k aus den Spektren von Eichsubstanzen bekannt sind, lassen sich mit Hilfe einer für Säurederivate allgemein gültigen Konstanten q die Carbonyl-Absorptionsfrequenzen beliebiger Kombi-

nationen $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ nach folgender Formel berechnen:

$$\tilde{\nu}_{\text{CO}} = kx + q.$$

³⁾ Cyclisierung von Phenylthiocarbonyl-glycyl-(benzyloxy-carbonyl)-hydrazid mit Blei(II)-Acetat und anschliessend Hydrogenolyse mit H_2/Pd oder Erhitzen von Phenylthiocarbonyl-glycin-äthylester mit Hydrazinhydrat.

In einer graphischen Darstellung mit $\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ als Ordinate und x als Abszisse sind also alle Derivate eines bestimmten Säurerestes R auf einer Geraden mit der Steigung k zu finden und alle gleichartigen Derivate verschiedener Säuren (z. B. alle Säureamide) auf einer Geraden $x = \text{konstant}$.

Zur Erzielung guter Übereinstimmung der aus den Spektren homologer Substanzen gewonnenen Parameter muss für gleichartige Wechselwirkung der Chromophore mit der Umgebung gesorgt werden. *Exner & Horák* führten deshalb ihre Messungen stets in 1M Dioxanlösung durch. Leider sind zahlreiche der hier in Betracht fallenden Vergleichssubstanzen und das 3-Hydroxyhydantoin selbst in Dioxan schlecht löslich, weshalb Spektren der Festkörper in KBr-Presslingen verwendet werden mussten. Die Zuordnung präziser Werte für k und x ist dann nicht mehr möglich, da infolge verschiedenartiger Wechselwirkungen mit der Umgebung eine gewisse Streuung auftritt (Kristall). Werden zur Festlegung der k -Werte für cyclische Derivate (Fig. 1) willkürlich die Spektren der cyclischen, für offenkettige Derivate die Spektren der symmetrischen Anhydride und für die Anhydridgruppierung der *Exner'sche* x -Wert⁴⁾ verwendet, so kommt die gesamte Streuung im Parameter x zum Ausdruck. Es lassen sich dann (Fig. 1) für bestimmte chemische Gruppierungen anstelle fester x -Werte mehr oder weniger breite x -Bereiche angeben. Die gestrichelt eingezeichneten Grenzen wurden mit Hilfe der Spektren einiger offenkettiger Diacylhydroxylamine sowie der zugänglichen cyclischen Derivate der Typen **9** und **10** ([5] [6] [7]) festgelegt. Wo gekoppelte Schwingungen⁵⁾ auftreten, wurde wie allgemein üblich das arithmetische Mittel der beiden Frequenzen benützt. In Figur 1 sind die experimentellen Werte für einige Hydroxyhydantoin- und für eine Auswahl von Vergleichssubstanzen eingetragen. Aus den Abszissenwerten, welche nach der Figur den gemessenen Hydroxyhydantoin-Frequenzen zuzuordnen sind, ist ohne Zweifel das Vorliegen einer Hydroxyimid-Struktur zu entnehmen. In gleicher Weise folgert man die Aminoimid-Struktur von 3-Aminohydantoin **17**.

Nach Acetylierung der 3-Hydroxyhydantoin- treten im IR.-Spektrum drei getrennte Carbonylbanden auf (vgl. exp. Teil) von denen erwartungsgemäss eine im Anhydridgebiet liegt, während wiederum zwei gekoppelte Schwingungen in dem für die Imidstruktur charakteristischen Bereich zu finden sind. Gleiches Verhalten zeigt Hydroxysuccinimid bei der Acetylierung. Der Frequenzunterschied der beobachteten Banden verändert sich in der Reihe Succinimid \rightarrow Hydroxysuccinimid \rightarrow Acetoxysuccinimid ($77 \text{ cm}^{-1} \rightarrow 71 \text{ cm}^{-1} \rightarrow 57 \text{ cm}^{-1}$) in gleicher Weise wie in der Reihe

4) Diese Wahl erscheint deshalb sinnvoll, weil sich die Lage der Anhydridbanden im Gegensatz zu derjenigen polarerer Gruppen (Amid, Hydroxamsäure oder Hydrazid) beim Übergang von Dioxanlösung zum KBr-Pressling relativ wenig ändert.

5) Wenn zwei Carbonylgruppen über ein einzelnes Atom verbunden sind, sind die Carbonylschwingungen stets in zwei getrennte Banden aufgespalten. Die Abhängigkeit dieser Bandenaufspaltung von der Struktur, insbesondere von der Natur der Brückengruppe, ist noch nicht systematisch untersucht. Immerhin ist sicher, dass es sich dabei um eine eigentliche Kopplung der Schwingungen handelt, und nicht etwa um die individuellen Absorptionen zweier wegen der Asymmetrie der Molekel ungleicher Carbonylgruppen [16]. Die Deutung der beiden beobachteten Frequenzen als symmetrisch gekoppelte und asymmetrisch gekoppelte Carbonylschwingungen deckt sich im Falle von *trans/trans*-Diacetimid als vernünftige Näherung mit Berechnungen von *Uno & Machida* [17].

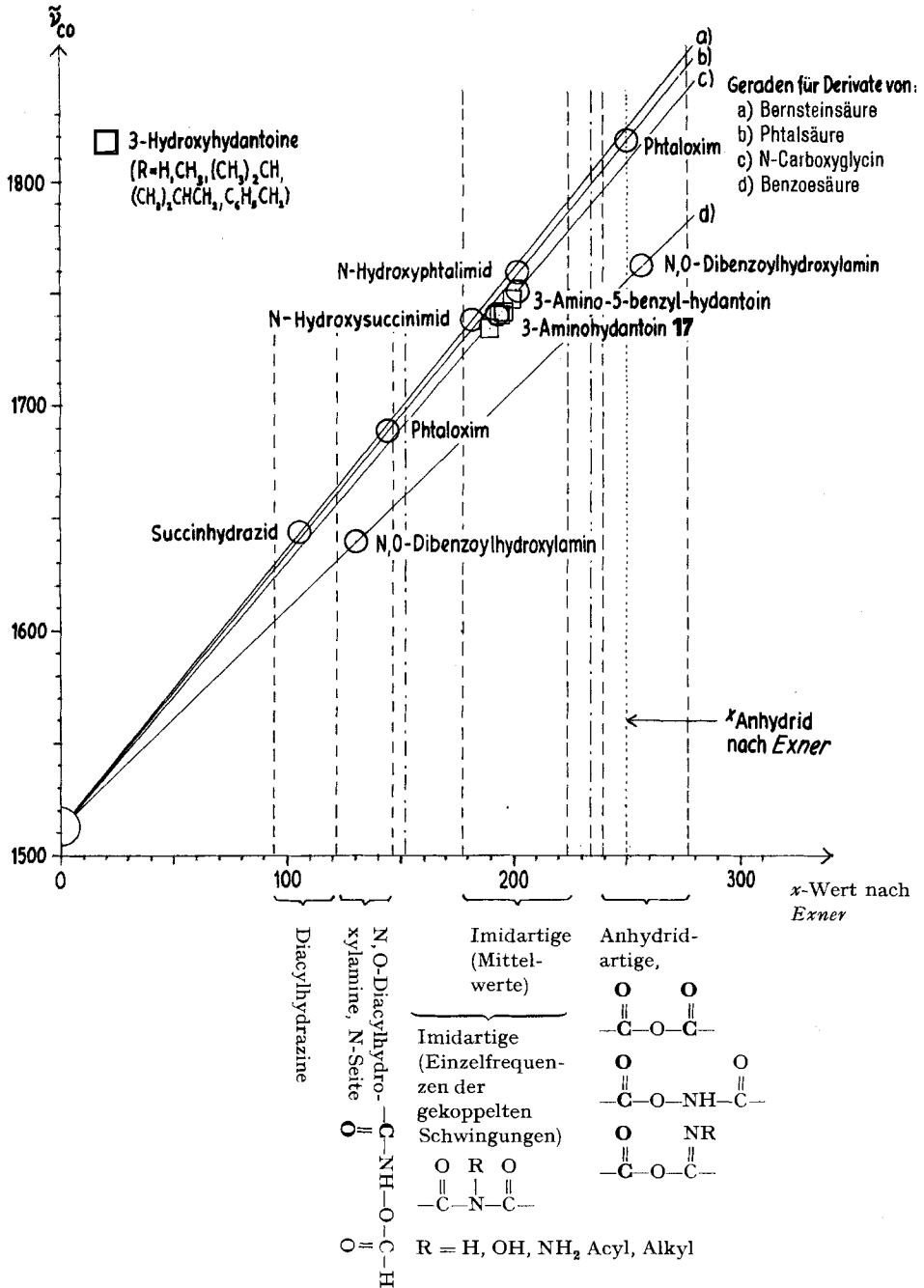


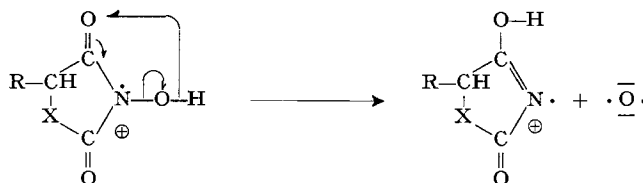
Diagramm zur Korrelation von Carbonyl-Absorptionsfrequenz im IR.-Spektrum und Struktur acylierter Hydroxylamine und Hydrazine (Festkörperspektren in KBr-Presslingen)

Hydantoin \rightarrow Hydroxyhydantoin \rightarrow Acetoxhydantoin ($70\text{ cm}^{-1} \rightarrow 65\text{ cm}^{-1} \rightarrow 51\text{ cm}^{-1}$).

Kernresonanz. Alle 3-Hydroxyhydantoin zeigen eine charakteristische Kopplung zwischen Amidproton im Ring und α -Wasserstoff im Ring mit einer kleinen Kopplungskonstanten von 1,0 bis 1,7 Hz. Eine Kopplung mit praktisch gleicher Konstante tritt sowohl bei Hydantoin als auch bei 3-Aminohydantoin und 3-Amino-5-benzylhydantoin auf.

<i>Massenspektren:</i>	Hydroxysuccinimid	M^+	m/e 115	m/e 99
	3-Hydroxyhydantoin	M^+	m/e 116	m/e 100
	3-Hydroxy-5-benzylhydantoin	M^+	m/e 206	m/e 190

Die Massendifferenzen⁶⁾ entsprechen exakt der Abspaltung von 1 Atom Sauerstoff, wobei folgender Weg denkbar ist:



Hydroxysuccinimid und Hydroxyhydantoin zeigen zudem beide den Verlust der Masse 28 als Kohlenmonoxid. Diese Zerfallsart tritt bei 3-Hydroxy-5-benzylhydantoin praktisch nicht mehr in Erscheinung; dafür tritt die Abspaltung von Wasser ($\rightarrow m/e$ 188) in den Vordergrund.

Acidität. Die pK -Werte der 3-Hydroxyhydantoin liegen im gleichen Bereich wie der pK -Wert von Hydroxysuccinimid (s. Tab. 2). Auch die Enthalpie- und Entropieänderungen bei der Dissoziation sind im Rahmen der Fehlergrenze etwa gleich, so dass gesamthaft auf gleichartige Dissoziationsvorgänge und damit auf analoge Struktur geschlossen werden darf.

Tabelle 2. Dissoziationskonstanten, freie Dissoziationsenergien ΔF , Dissoziationsenthalpien ΔH und Dissoziationsentropien ΔS

Substanz	pK	σ_{pK}	ΔF_{30° (kcal)	$\sigma \Delta F_{30^\circ}$ (kcal)	ΔH_{30° (kcal)	$\sigma \Delta H_{30^\circ}$ (kcal)	ΔS_{30° (cal/°)	$\sigma \Delta S_{30^\circ}$ (cal/°)
Hydroxysuccim.	5,91	0,01	8,21	0,01	1,0	0,8	-24	2,6
Hydroxyhydant.	6,08	0,01	8,46	0,02	1,8	0,6	-22	2,1
5-Methylhydroxyhydant.	6,06	0,01	8,47	0,02	1,7	0,5	-23	1,5

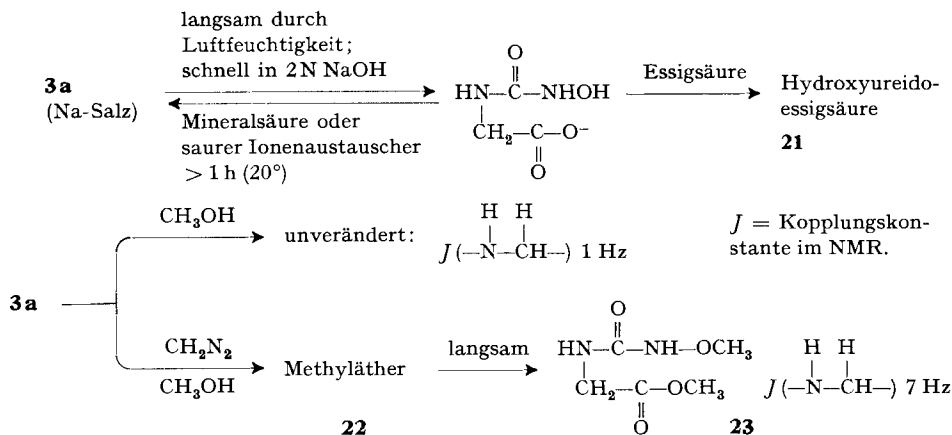
σ = Standard-Abweichung

Im Lichte all dieser Vergleiche erscheint die 3-Hydroxyhydantoinstruktur gesichert.

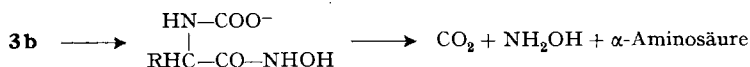
4. Einige chemische Eigenschaften. – Beim Vergleich der 3-Hydroxyhydantoin mit anderen Hydantoinen fällt vor allem die grössere Resistenz von optisch aktiven

⁶⁾ Mittels Doppelfokussierung bestimmt; für die Ausführung der Messungen danken wir Herrn Dr. Hürzeler (CIBA AG, Basel) bestens.

3b gegen Racemisierung⁷⁾ und die leichtere Hydrolysierbarkeit (Ringöffnung und Totalhydrolyse) von **3a** bzw. **3b** auf. Im übrigen wird **3a** wesentlich rascher gespalten als **3b**. Das Natriumsalz und der Methyläther von **3a** sind — im Gegensatz zu den O-Mono- bzw. N,O-Di-acetyl-Derivaten von **3a** — so unbeständig, dass sie nur unter besonderen Vorsichtsmassnahmen zu fassen sind.



3b (R = CH₃) ist als Methyläther in Methanol stabil und als Natriumsalz aus wässriger Lösung isolierbar. Von 2N Natronlauge wird **3b** (R = Benzyl oder CH₃) langsam zur Aminosäurestufe abgebaut, ohne dass intermediär eine Hydroxyureido-fettsäure nachzuweisen wäre (DC.). Möglicherweise spielt hier unter dem Einfluss von R ein anderer Hydrolysemechanismus, z. B.:



Die grössere Stabilität des substituierten Ringes entspricht der allgemeinen Erfahrung. Folgende Beispiele mögen dies unter dem Gesichtspunkt der Ringschluss-tendenz illustrieren.

Phenylbernsteinsäuredihydrazid lässt sich nach [5] im Gegensatz zum Succindihydrazid zum N-Amino-2-phenyl-succinimid cyclisieren. Z-Alaninhydrazid bzw. N-Carboxyalanindihydrazid und ihre Homologen geben im Gegensatz zu den Glycin-Derivaten die entsprechenden 5-substituierten 3-Aminohydantoin (Schlögl *et al.* [5], [2] S. 96). 5, 5-dialkylierte Hydantoin liefern beim Kochen mit Hydrazinhydrat 5, 5-dialkylierte 3-Aminohydantoin (Davidson [18]), während aus Hydantoin selbst unter Ringöffnung nur Ureido-essigsäurehydrazid entsteht ([2], S. 67). Die Cyclisierung von Äthoxycarbonylamino-säurephenylhydraziden zu 3-Anilino-hydantoinen geht beim Glycinderivat am schlechtesten (Milne [19]).

Der Hydrolyse von **3a, b** zu Aminosäuren entspricht die Hydrazinolyse von **3a, b** zu Dihydraziden der N-Carboxyaminosäuren: Aus 3-Hydroxyhydantoin (**3a**) und aus 3-Hydroxy-5-isopropyl-hydantoin entstehen beim Kochen mit Hydrazinhydrat

⁷⁾ Hydroxyhydantoin werden durch Amine (Benzylamin bzw. Aminosäure-*t*-Butylester) bei Zimmertemperatur nicht racemisiert: Sie lassen sich als Benzylammoniumsalze aus alkoholischer Lösung ausfällen und aus den Salzen durch Ionenaustausch wieder optisch aktiv zurückgewinnen.

N-Carboxyglycin-dihydrazid (**24**) bzw. N-Carboxyleucin-dihydrazid (**25**). Analog reagiert Phenylhydrazin mit 3-Hydroxy-5-benzyl-hydantoin zu N-Carboxyphenylalanin-di-phenylhydrazid (**26**). Wiederum unterscheidet sich Hydroxyhydantoin von Hydantoin, indem letzteres nur mit einem Mol-Äquivalent Hydrazin zum Ureidoessigsäure-hydrazid reagiert ([2], S. 67).

Bei Vergleichen von entsprechenden Reaktionen in der Hydantoin-, Hydroxyhydantoin- und Aminohydantoinreihe ist insofern Vorsicht geboten, als analoge Endprodukte nicht unbedingt auf analoge Reaktionswege schliessen lassen. So kann z. B. ein Dihydrazid einerseits durch zwei direkt aufeinanderfolgende Hydrazinolyse-schritte, andererseits über hydrazinolytische Ringöffnung, intermediäre Rückbildung des Ringes zum Aminohydantoin und eine zweite hydrazinolytische Ringöffnung entstehen. Die effektiven Reaktionswege werden in jedem Fall vom Geschwindigkeitsverhältnis mehrerer konkurrierender Reaktionsmöglichkeiten bestimmt!

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Die *Smp.* wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Die *Elementaranalysen* führte Herr *E. Thommen* im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie aus.

Die *IR.-Spektren* wurden in KBr (wenn nichts anderes angegeben) auf einem PE 125-Spektrometer *Perkin-Elmer* von Herrn *K. Aegerter* aufgenommen; es sind jeweils die Wellenzahlen der wichtigsten intensiven Banden angegeben.

Die *NMR.-Spektren* wurden in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (wenn nichts anderes angegeben) von Herrn *K. Aegerter* auf einem *Varian A-60*-Gerät im Spektrollabor des Instituts für Organische Chemie aufgenommen (chemische Verschiebungen in δ -Werten, Kopplungskonstanten in eckigen Klammern und Zuordnung in runden Klammern angeführt; bei komplexeren Signalen sind nur die betr. Signalgruppen mit ihrer ungefähren Verschiebung und dem Zusatz «*ko*» angegeben).

Die *Massenspektren* (MS.) wurden in den Laboratorien der Firma *CIBA* (Dr. *Hürzeler*) und des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Basel (Dr. *Pascual*) aufgenommen.

Die *Molekulargewichte* wurden osmometrisch von Herrn *K. Hofer jun.* mit einem Osmometer der Firma *Knauer* bestimmt; Genauigkeit ± 3 –10%.

Zur *Dünnschichtchromatographie* diente Kieselgel *G Merck* mit Fluoreszenzindikator. Die Fließmittel sind in Klammern angegeben (Vol.: Vol.), die *Rf*-Werte als Richtwerte aufzufassen.

Nachweis der getrennten Substanzen: 1. Fluoreszenzlösung unter UV-Lampe 254 nm. 2. Ninhydrin-Reaktion nach *Stahl* ([20] S. 509). 3. Chlor/Tolidin-Reaktion ([20], S. 501).

Allen genannten Herren möchten wir für ihr Entgegenkommen und für die sorgfältige Durchführung der Untersuchungen bestens danken.

Abkürzungen: Ä. Äther, AcOH Eisessig, Chlf. Chloroform, DMF Dimethylformamid, EE Essigester, MÄK Methyläthylketon, PÄ Petroläther, THF Tetrahydrofuran, W Wasser, ZT Zimmertemperatur, S Singlett, D Dublett, T Triplett, *Qa* Quartett, *Qi* Quintett, *br* breit, *dp* doppelt, *ko* komplex.

2. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von α -Isocyanatofettsäureestern **5a, b zu α -Hydroxyureidofettsäureestern **6a, b.**** – 0,3 Mol α -Isocyanato-fettsäureester **5a, b** (s. Tab. 3; hergestellt nach *Goldschmidt & Wick* [4]) werden in 100 ml absolutem Dioxan (über Natrium destilliert) gelöst (für kleinere Ansätze auch weniger konzentriert: bis 3 mMol/2 ml). Eine berechnete Menge 2 M Hydroxylaminlösung in Methanol wird zugegeben, wobei sich die Lösung erwärmt. Nach 30 Min. wird eingedampft und durch IR.-Aufnahme auf vollständigen Umsatz geprüft (Banden von **5a, b** (s. Tab. 3) verschwinden, Banden von **6a, b** bei Aufnahme als Film: 3300, 1740, 1650, 1540). Im allgemeinen bleibt eine zähflüssige Masse zurück, die sich mit Eisen(III)-chlorid tiefblau färbt. Durch sorgfältige Kristallisation können Hydroxyureido-fettsäureester isoliert werden, falls mit natriumfreiem Hydroxylamin gearbeitet wird.

2.1. *2-Hydroxyureido-propionsäure-methylester* (**16**). Umkristallisiert nach Trocknen über H_2SO_4 aus EE/PÄ. *Smp.* 83–84°, leicht löslich in W, EtOH, EE. FeCl_3 -Reaktion: blau. IR.:

Tabelle 3. *Isocyanato-fettsäure-methylester 5a, b* $O=C=N-CHR-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OCH_3$

R	Edukt: Ester-hydro- chlorid von	Sdp.(°C)/ Druck (Torr)	An- satz (g)	Aus- beute (%)	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	Dichte 20°C	IR.-Absorpt. –N=C=O (Film) (cm ⁻¹)
H–	Glycin	85/26 72/20 62/14	100	75	1,428		1,203	2280
CH ₃ –	D-Alanin	72/22	10	63	1,422	+11,15	1,103	2270, 2220
	L-Alanin	73/25	14	68	1,419		1,10	
	DL-Alanin	58/15	375	61				2285, 2230
C ₆ H ₅ –CH ₂ –	DL-Phenylalanin	149/14		90				2290, 2240
(CH ₃) ₂ –CH–	D-Valin	83/21	6	73				
	L-Valin	81/20	6	54		–32,0		
	DL-Valin	88/20	100	78	1,431		1,047	2250
(CH ₃) ₂ –CH–CH ₂ –	DL-Leucin	102/22	125	78	1,432		1,022	2260

3350, 3230, 1725, 1636, 1559, 1288; NMR.: 7,83 S; 7,63 S (–OH und –NH–OH); 5,95 T [7,5 Hz] (–NH–CH–); 4,24 Qi [7,5 Hz] (–NH–CH–); 3,63 S (–OCH₃); 1,30 D [7,5 Hz] (–CH–CH₃).

C₅H₁₀N₂O₄ (162) Ber. C 37,03 H 6,22 N 17,28% Gef. C 37,56 H 5,83 N 17,24%

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Hydroxyhydantoinen 3a und 3b durch saure Cyclisierung (Smp., Ausbeute, Drehung, Löslichkeit, Analyse s. Tab. 1). – 0,05 Mol α -Isocyanato-fettsäureester **5a, b** wird wie unter 2. beschrieben zum Hydroxyureidoester umgesetzt. Der ölige Eindampfrückstand wird in 40 ml wässriger 2N HCl 15 h auf dem Dampfbad erwärmt (beim Phenylalanin- und Leucinderivat werden 30 ml Dioxan zugegeben). Man dampft ein, löst den Rückstand in 30 ml Wasser (wenn nötig unter Zusatz von 10 ml Dioxan), filtriert durch 20 g Amberlite IR-120 (Entfernung der Aminosäure) und dampft wieder ein.

3.1. *3-Hydroxyhydantoin (3a)*. Weisse Kristalle. Smp. je nach Kristallisationsart (Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration) zwischen den Extremwerten 190–194° (Zers.) aus *n*-Butanol und 199–200° bis 214–218° (Zers.) aus AcOH, wobei sich jedoch weder Aussehen noch IR.-Spektrum der Kristalle ändern; unter dem Mikroskop beim Schmelzen sehr charakteristisches Zersetzungsbild mit Blasenbildung aus der Schmelze. Sublimiert bei 165°/0,02 Torr. Leicht löslich in W, AcOH, EtOH; heiss löslich in *n*-Butanol, Dioxan; unlöslich in Ä., Chlf., PÄ *Tollens*- und FeCl₃-Reaktion: negativ. UV. in W: λ_{max} : 209/ ϵ 4650; 252/ ϵ 450. IR.: 3340, 3150, 3020, 2900, 2840, 1785, 1720, 1695, 1550, 1445, 1430, 1390, 1300, 1230, 1180, 1064, 1061, 1048, 982, 762, 735, 703. NMR.: 10,40 S (–OH); 8,0 S *br* (–NH); 3,90 D [1,5 Hz] (–CH₂–). NMR. in W: 4,08 S. NMR. in 2N HCl: 4,13 S. MS.: 116, 100, 88, 70, 56, 44, 43, 42, 30, 29, 28, 27.

C₃H₄N₂O₃ Ber. C 31,04 H 3,47 N 24,14 O 41,35% MG. 116
Gef. „ 30,88 „ 3,52 „ 24,36 „ 41,11% „ (in Dioxan) 110 ± 5%

3.2. *3-Hydroxy-5-isobutyl-hydantoin*. Kristallisiert aus EE/PÄ. IR.: 3245, 2950, 2865, 1762, 1720, 1490, 1464, 1320, 1206, 1163, 880, 716.

3.3. *3-Hydroxy-5-methyl-hydantoin*. Kristallisiert aus *n*-Butanol/PÄ oder EE/PÄ. IR.: 3270, 2990, 2820, 1772, 1757, 1715, 1527, 1323, 1228, 1180, 932, 712. NMR.: 10,37 S *br* (–OH); 8,12 *br* (–NH–); 4,07 *dp* *Qa* [7 Hz; 1,3 Hz] (–NH–CH–CH₃); 1,27 D [7 Hz] (–CH–CH₃).

3.4. *3-Hydroxy-5-benzyl-hydantoin*. Kristallisiert aus MÄK/PÄ. IR.: 3340, 3280, 1762, 1710, 1495, 1225, 1165, 710, 695. NMR.: 10,30 *br* (–OH); 8,16 *br* (–NH–); 7,22 S (Aromat); 4,36 *dp* T [5,3 Hz; 1,4 Hz] (–CH₂–CH–NH–); 2,96 D [5,3 Hz] (C₆H₅–CH₂–CH–). MS.: 206, 204, 191, 190, 189, 188, 187, 163, 146, 145, 128, 118, 117, 116, 103, 92, 91, 90, 89, 77, 65, 63, 51, 39.

3.5. *3-Hydroxy-5-isopropyl-hydantoin*. Kristallisiert aus EE/PÄ. IR.: 3265, 2970, 1715, 1502, 1216, 710. NMR.: 10,40 S (–OH); 8,17 S *br* (–NH–); 3,94 *dp D* [4 Hz; 1,8 Hz] (–CH–NH–); 2,00 *dp* Heptett [7 Hz; 4 Hz] (–CH–(CH₃)₂); 0,94/0,80 (Verschiebungsdifferenz 0,14 ppm) *D* [7 Hz] ((CH₃)₂–CH–).

4. Hydroxylionen-katalysierte Cyclisierungen. – 4.1. *Cyclisierung von 2-Hydroxyureido-propionsäure-methylester (6b, R = CH₃) im Mikromaßstab*. Eine Lösung von 10,4 mg **6b** (R = CH₃) in 5 ml Wasser wird unter Registrierung des Laugenverbrauchs auf pH 7,0 gebracht und gehalten (Titrigraph TTT 1b; Radiometer Kopenhagen). Bei 20° wird eine Halbwertszeit von 220 s gemessen. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung eingedampft. Das IR.-Spektrum des erhaltenen Salzes ist identisch mit demjenigen des durch Eindampfen einer gegen Phenolphthalein neutralisierten wässrigen Lösung von 3-Hydroxy-5-methyl-hydantoin erhaltenen Natriumsalzes.

4.2. *Präparative Cyclisierung des Hydroxyureido-essigesters 6a*. Der ölige Hydroxyureido-essigester (Eindampfrückstand nach 2) aus 3 g Isocyanato-essigsäure-methylester **5a** (26 mMol) und Hydroxylamin (s. 4.1.) wird in 50 ml 2N NaOH einige Minuten gekocht. Die über 200 g Amberlite IR-120 filtrierte Lösung ergibt nach Eindampfen und Kristallisation aus AcOH 3-Hydroxyhydantoin **3a** vom Smp. 210–212°. Bei gleichartiger Behandlung der öligen α -Hydroxyureido-fettsäureester aus α -Isocyanatopropionsäure- und α -Isocyanato-3-phenyl-propionsäure-methylester mit NaOH tritt vollständige Hydrolyse zu Alanin bzw. Phenylalanin (DC.-Nachweis) ein.

5. Substituierte Hydroxylamine. – 5.1. *N-Methyl-N-[Z-glycyl]-hydroxylamin (1c)*. Zu einer Lösung von 0,96 g (12 mMol) frisch destilliertem Pyridin und 0,24 g (5 mMol) Methylhydroxylamin in 50 ml THF (frisch dest. über LiAlH₄) tropft man bei –5° 1,07 g (5 mMol) Z-Glycylchlorid in 50 ml THF (LiAlH₄) so zu, dass die Temperatur 0° nicht übersteigt. Nach Erwärmen der Lösung auf ZT. nimmt man in Wasser auf, extrahiert mit EE, wäscht die EE-Lösung mit 2N HCl, wäscht neutral, trocknet und erhält nach Eindampfen ein Gemisch von **1c**, Z-Glycin und *N*-Methyl-*O,N*-di-[Z-glycyl]-hydroxylamin. Die Substanzen werden durch fraktionierte Kristallisation aus Chlf./PÄ getrennt. Aus den ersten Fraktionen von Smp. um 110° und positiver Eisenchloridreaktion erhält man durch weitere Kristallisation reines **1c** in weissen Kristallen vom Smp. 116°. IR.: 3310, 3080, 1695, 1640, 1613, 1545. NMR.: 9,92 S (–N–OH); 7,42 D [1 Hz] (Aromat); 7,20 *T br* (–NH–CH₂–); 5,09 S (C₆H₅–CH₂–O–); 3,95 S + *D* [6,5 Hz] (–NH–CH₂–); 3,13 S (CH₃–N–).

C₁₁H₁₄N₂O₄ (238) Ber. C 55,45 H 5,92 N 11,76% Gef. C 55,32 H 5,93 N 11,82%

Aus den letzten Fraktionen von Smp. um 80–100° und negativer Eisenchloridreaktion wird durch weitere Kristallisationen aus Chlf./PÄ und aus Dioxan/Wasser das diacylierte Produkt (s. 5.3) rein erhalten. Die Mutterlaugen enthalten Z-Glycin.

5.2. *N-Phenyl-N-[Z-glycyl]-hydroxylamin (1d)*. Aus Phenylhydroxylamin und Z-Glycylchlorid erhält man analog nach Ausschütteln 1,35 g (90%) praktisch reines **1d** als gelbliche Substanz, nach Umkristallisation (Chlf./PÄ) leicht bräunliche Mikrokristalle vom Smp. 134–135°. IR.: 3330, 3240, 3070, 2950, 1702, 1656a, 1639, 1595, 1543, 1270, 1166, 1054, 750, 736, 688. NMR. in CDCl₃: ca. 7,3 *ko* (Aromaten); 5,8 *T* [7 Hz] (–NH–CH₂–); 5,00 S (C₆H₅–CH₂–); 4,20 *D br* [7 Hz] (–NH–CH₂–).

C₁₆H₁₆N₂O₄ (300) Ber. C 63,99 H 5,37% Gef. C 63,75 H 5,47%

5.3. *N-Methyl-O,N-di-[Z-glycyl]-hydroxylamin*. Smp. 98–100°. IR.: 3350, 1796, 1723, 1683, 1670, 1540, 1257, 1142, 698. NMR.: 7,40 S (Aromat); 5,11 S (C₆H₅–CH₂–O– . . . CO–O–); 5,08 S (C₆H₅–CH₂–O– . . . CO–N–); 4,08 S + *D* [7 Hz] (–NH–CH₂–CO–O–) (partiell ausgetauscht); 3,81 *D* [7 Hz] (–NH–CH₂–CO–N–); 3,20 S (–N–CH₃–).

C₂₁H₂₃N₃O₇ (429) Ber. C 58,76 H 5,36 N 9,80% Gef. C 58,75 H 5,55 N 9,86%

6. α -Hydroxyureido-fettsäureester. – 6.1. *N-Methyl-hydroxyureido-essigester (6c)*. Zu einer Lösung von 4,58 g (40 mMol) Isocyanatoessigsäure-methylester (**5a**) in 25 ml Dioxan giesst man unter Schütteln langsam eine Lösung von 2,04 g (40 mMol) Phenylhydroxylamin in 25 ml Dioxan. Nach 15 Min. dampft man ein, trocknet über H₂SO₄ und erhält durch Kristallisation aus EE/PÄ weisse Kristalle vom Smp. 80–81°, leicht löslich in W, EE, Chlf. FeCl₃-Reaktion blau. IR.: 3410, 3290, 2960, 1739, 1635, 1535, 1230, 1198. NMR.: 9,53 S (–OH); 7,18 *T br* (–NH–CH₂–); 3,82 *D* + *S* [7 Hz] (–NH–CH₂–); 3,67 S (–OCH₃); 3,00 S (–N–CH₃–).

C₈H₁₀N₂O₄ (162) Ber. C 37,03 H 6,22% Gef. C 36,99 H 6,27%

6.2. *N*-Phenyl-hydroxyureido-essigester (**6d**). Die Umsetzung erfolgt wie für 6.1. Das Gemisch verfärbt sich rasch grünblau (Entfärbung einer methanolischen Lösung mit Aktivkohle gelingt nicht). Durch Kristallisation aus MÄK/PÄ erhält man stahlblaue bis violette Prismen (Spuren eines farbigen Nebenproduktes; DC. in THF) vom Smp. 104–106°. Durch Chromatographie in THF-Lösung auf Kieselgel erhält man farblose Prismen mit unverändertem Smp. NMR.: 10,3 *br* (–OH); ca. 7,4 *ko* (Aromat + –NH–); 3,88 *D* [6 Hz] (–NH–CH₂–); 3,63 *S* (–OCH₃).

C₁₀H₁₃N₂O₄ (224) Ber. C 53,57 H 5,39 N 12,50% Gef. C 53,77 H 5,50 N 12,62%

7. **7. Suche zur Cyclisierung von verschiedenen Substraten.** – 7.1. *Von N*-Phenyl-hydroxyureido-essigsäure-methylester (**6d**). Eine Lösung von 1 g Ureidoester **6d** in 25 ml Methanol wird mit 25 ml 2N NaOCH₃-Lösung in Methanol versetzt und nach 3 h Stehen bei ZT. eingedampft. Den Rückstand (Geruch äusserst widerlich!) löst man in 20 ml Wasser, filtriert über 10 g Amberlite IR-120 und dampft ein. Das kristallisierende Rohprodukt (Ausbeute ca. 100%) färbt sich mit FeCl₃ blau. Nach Entfärbung mit Aktivkohle und Umkristallisation aus EE/PÄ erhält man *N*-Phenyl-hydroxyureido-essigsäure **15** in weissen Kristallen vom Smp. 126–128°. IR.: 3450, 3150, 1712, 1660, 1525, 1260, 730, 680. NMR.: ca. 8,6 *br* (2 saure Protonen); ca. 7,4 *ko* (Aromat + –NH–); 4,01 *D* [6 Hz] (–CH₂–). DC. einheitlich in MeOH/DMF 10:2 [2].

C₉H₁₀N₂O₄ (210) Ber. C 51,2 H 4,77% Gef. C 51,24 H 5,00%

7.2. *Von N*-Methyl-hydroxyureido-essigsäure-methylester (**6c**). Nach Umsetzung wie bei 7.1 erhält man leicht verunreinigte *N*-Methyl-hydroxyureido-essigsäure **14** (NMR.-Spektrum) als farblosen Sirup. (Ausbeute ca. 100%). Die wässrige Lösung reagiert sauer. FeCl₃-Reaktion blau. NMR.: 6,91 *br* (–NH–); 4,25 *br* (HDO + –OH); 3,72 *D* + *S* [6 Hz] (–NH–CH₂); 3,62 *S* (wenig: Verunreinigung); 2,98 *S* (–NCH₃). NMR. in d₆-Aceton: 7,99 *br* (–OH); 6,78 *br*; 3,92 *D* + *S* [6 Hz]; 3,67 *D* + *S* [6 Hz] (wenig); 3,08 *S*.

7.3. *Von N*-Phenyl-*N*-[*Z*-glycyl]-hydroxylamin (**1d**). Man lässt 1 g des Aminoacylhydroxylamins **1d** in 25 ml Methanol mit 25 ml 2N NaOCH₃-Lösung 45 h bei 40° stehen, dampft am Rotationsverdampfer ein (widerlicher Geruch) und nimmt in 20 ml Wasser auf. Filtration über 10 g Amberlite IR-120 und Eindampfen ergibt Methoxycarbonylglycin **13** als gelbes, spontan kristallisierendes Öl (Ausbeute ca. 100%). Nach Entfärben mit Aktivkohle in wässriger Lösung und Umkristallisation aus EE/PÄ erhält man weisse Kristalle vom Smp. 88–90°. Die wässrige Lösung reagiert sauer. FeCl₃-Reaktion: negativ. IR.: 3390, 3130, 1737, 1690, 1545, 1298, 1200. NMR. in d₆-Aceton: 8,43 *S br* (–OH); 6,32 *br* (–NH–); 3,86 *D* [6 Hz] (–NH–CH₂–); 3,60 *S* (–OCH₃). NMR.: 7,28 *br*; 5,50 *br*; 3,64 *S* + *D*; 3,63 *S*.

C₄H₇NO₄ (131) Ber. C 36,09 H 5,26% Gef. C 37,35 H 5,58%

7.4. *Von N*-Methyl-*N*-[*Z*-glycyl]-hydroxylamin (**1c**). Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgt wie unter 7.3 für **1d** beschrieben. Das nicht kristallisierbare Rohprodukt färbt sich mit Eisenchlorid rot. Nach NMR.-Spektrum liegt ein Gemisch von *N*-Methoxycarbonyl-glycin (**13**) und *N*-Methyl-*N*-[methoxycarbonyl]-hydroxylamin (**12**) vor: NMR. in d₆-Aceton: 8,47 *S br* (–OH 12 + 13); 6,40 *br* (–NH– 12 + 13); 4,06 *D* [5,5 Hz] (–CH₂– 12); 3,86 *D* [6 Hz] (–CH₂– 13); 3,61 *S* (–OCH₃ 13 + 12); 3,19 *S* (–N–CH₃ 12).

8. **Weitere Umsetzungen.** – 8.1. *Umsetzung von Isocyanato-essigsäure-methylester (5a) mit Hydrazinhydrat zu 18 und 19.* Eine Lösung von 0,65 g (17,3 mMol) Hydrazinhydrat (2mal über KOH destilliert) in 25 ml Dioxan wird unter Schütteln mit 2 g (17,3 mMol) Isocyanato-essigsäure-methylester **5a** versetzt, wobei sich die Lösung auf 50° erwärmt und sofort eine weisse Substanz auszufallen beginnt. Nach 30 Min. werden die Kristalle (1,7 g) abfiltriert; Kristallisation aus Wasser/Alkohol/Äther ergibt das Dicarbamoylhydrazin **19**. Durch Eindampfen des Filtrates, Extraktion des Rückstandes mit Chlf. und Kristallisation aus Chlf./PÄ erhält man das kristalline Carbaminsäurehydrazid **18**, vom Smp. 91–94°.

Verbindung 19. Smp. 172–175°. Tollens-Reaktion: negativ. IR.: 3340, 3285, 3220, 3090, 2940, 1762, 1738, 1665, 1560, 1330, 1250, 1202. NMR.: 7,89 *S* (–CO–NH–NH–CO–); 6,59 *T br* [6 Hz] (–CH₂–NH–); 3,78 *D* [6 Hz] (–CH₂–NH–); 3,69 *S* (–OCH₃). DC. einheitlich in Chlf./MeOH 2:1 (Rf: 0,5–0,55).

C₈H₁₄N₂O₈ (262) Ber. C 36,64 H 5,38 N 21,37% Gef. C 36,61 H 5,35 N 21,44%

Aminoureido-essigsäure-methylester (18). Die Substanz ist nicht rein erhältlich und wandelt sich beim Stehen in 3-Aminohydantoin um. IR. (nur intensive charakteristische Banden): 3390, 3375, 3225, 1742, 1665, 1527, 1435. DC. zeigt stets bis ca. 20% 3-Aminohydantoin (**17**) (Rf: 0,4–0,45; charakteristische braun-violette Ninhydrin-Reaktion) neben Hauptfleck (Rf: 0,8–0,85) und weiterem Fleck bei fast gleichem Rf. 3-Aminohydantoin entsteht bei längerem Stehen auf der Platte auch neu aus **18** (System: Chlf./Methanol 2:1).

8.2. *3-Aminohydantoin (17) aus 18*. – 8.2.1. Aminoureido-essigsäure-methylester **18** cyclisiert sich bei längerer Lagerung (mehrere Monate) quantitativ zu **17**.

8.2.2. Aus einer Lösung von 100 mg **18** in 5 ml Chlf. kristallisiert nach einigen Tagen reines 3-Aminohydantoin (**17**) in prismatischen Nadeln aus. IR.: 3315, 3250, 1784, 1725, 1630, 1448, 1440, 1308, 1224, 1165, 942, 707. NMR.: 7,82 S (–NH–CH₂–); 4,63 S (–N–NH₂); 3,82 D [ca. 1,5 Hz] (–NH–CH₂–). MS.: 115, 100, 88, 87, 70, 59, 58, 57, 56, 55, 44, 43, 42, 41.

C₃H₆N₃O₂ (115) Ber. C 31,31 H 4,38 N 36,51% Gef. C 31,21 H 4,09 N 36,89%

8.3. *Reversible partielle Hydrolyse von 3-Hydroxyhydantoin (3a)*. Eine Lösung von 10 mg **3a** in 1 ml 2N Natronlauge wird nach verschiedenen Zeiten auf die Anteile an 3-Hydroxyhydantoin **3a** und Hydroxyureido-essigsäure **21** durch DC. (Vergleich von Konzentrationsreihen) im System: Methanol/DMF 10:2 untersucht, und zwar auf Kieselgelplatten, die nach Aktivierung bei 120° im Exsikkator über gesättigter Calciumchloridlösung äquilibriert worden sind. (3-Hydroxyhydantoin, Rf: 0,6; Hydroxyureido-essigsäure, Rf: 0,45.)

Nach 1 h ist etwa 50%, nach 18 h etwa 80% partielle Hydrolyse nachweisbar. Nach einigen Tagen ist die Substanz vollständig zu Glycin hydrolysiert.

Eine partiell hydrolysierte Probe (2N NaOH, 24 h) wurde durch Säure (2N HCl, 24 h bzw. einige Tage) zu ca. 75% bzw. vollständig zum 3-Hydroxyhydantoin (**3a**) zurückcyclisiert (Smp., IR., DC.). Zum DC.-Nachweis wird i.V. eingedampft, in Wasser aufgenommen und aufgetragen. Beim direktem Auftragen der salzsauren Lösung verhindert starke Verschmierung eine saubere Auftrennung der Flecke.

8.4. *Hydroxyureido-essigsäure (21) aus 3-Hydroxyhydantoin (3a)*. Man löst unter Erwärmen 2 g **3a** in 300 ml 0,1N Ba(OH)₂-Lösung, lässt 15 h stehen, versetzt mit 0,03 Val H₂SO₄, zentrifugiert und dekantiert. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Dioxan/Benzol erhält man weisse prismatische Nadeln vom Smp. 131–134°. IR.: 3320, 3140, 2800, 1725, 1700, 1620, 1575, 1440, 1420, 1365, 1350, 1280, 1095, 840, 680. NMR.: 8,48 *br* (3 saure Protonen); 6,48 *T* [6 Hz]

O
||
(HO–NH–C–NH–); 3,74 *D* [6 Hz] (–NH–CH₂–).

C₃H₆N₂O₄ (134) Ber. C 26,88 H 4,51 N 20,89% Gef. C 27,55 H 4,45 N 20,40%

8.5. *Methylierung der 3-Hydroxyhydantoin 3a, b*. Das Hydroxyhydantoin wird in möglicher konzentrierter methanolischer Lösung mit derjenigen Menge destillierter ätherischer Diazomethanlösung versetzt, die nötig ist um eine dem eingesetzten Hydroxyhydantoin äquimolare Menge Benzoesäure, im gleichen Volumen Methanol gelöst, bleibend gelb zu färben. Dann wird eingedampft.

8.5.1. *3-Methoxy-5-benzyl-hydantoin*. Smp. 143–146°. IR.: 3295, 2940, 1774, 1725, 1410, 1220, 695. NMR.: 8,36 *br* (–NH–); 7,20 S (Aromat); 4,38 *T* [5 Hz] (–CH–); 3,48 S (–OCH₃); 2,98 *D* [5 Hz] (C₆H₅–CH₂–).

C₁₁H₁₂N₂O₃ (220) Ber. C 59,99 H 5,49% Gef. C 60,21 H 5,68%

8.5.2. *3-Methoxy-hydantoin (22)*. Smp. 110–120° (enthält nach NMR. etwa 12% Methoxyureido-essigsäure-methylester **23**). Smp. 48–50° (mit Überschuss Diazomethan; enthält nach NMR. ca. 40% Methoxyureido-essigsäure-methylester **23**). IR.: 3350, 1817, 1785, 1725, 1680a, 1535, 1225, 1165, 1060, 750, 695. Die kursiv gedruckten Maxima stammen vom anwesenden Methoxyureido-essigsäure-methylester **23** her. NMR.: 8,07 *br* (–NH–); 3,89 S (–NH–CH₂–); 3,80 S (–OCH₃); 3,62 S (–CH₂O–CO–OCH₃); 3,58 S (CH₃–O–CO–NH–).

C₄H₆N₂O₄ (130) Ber. C 36,92 H 4,61%

C₅H₁₀N₂O₄ (162) „ „ 37,03 „ 6,17% Gef. (Smp. 48–50°) C 37,11 H 4,88%

8.6. *3-Acetoxyhydantoin*. Man behandelt 300 mg 3-Hydroxyhydantoin **3a** bzw. **b** in 30 ml Dioxan während 10 h mit 10 ml Acetanhydrid und dampft i.V. bei max. 30° (unter zweimaligem Zusatz von 20 ml Benzol zur Entfernung letzter Acetanhydridreste) ab.

8.6.1. *3-Acetoxyhydantoin*. Kristallisiert aus MÄK/PÄ. Smp. 145–148°. IR.: 3310, 1815, 1780, 1729, 1148, 808. NMR.: 8,50 *br* (–NH–) 4,15 (–CH₂–) 2,38 *S* (–CO–CH₃).

C₈H₈N₂O₄ (158) Ber. C 37,98 H 3,83 N 17,72% Gef. C 38,09 H 3,84 N 17,55%

8.6.2. *3-Acetoxy-5-isopropyl-hydantoin*. Kristallisiert aus Benzol/PÄ. Smp. 80–82°. IR.: 3250, 2975, 1818, 1785, 1736, 1415, 1164. NMR.: 8,65 *br* (–NH–); 4,20 *dp D* [4 Hz; 1,5 Hz] (–NH–CH–); 2,33 *S* (CH₃–CO–); 2,05 *dp* Heptett [7 Hz; 4 Hz] ((CH₃)₂CH–CH–); 0,98/0,87 (Verschiebungsdifferenz 0,11) *D* [7 Hz] ((CH₃)₂CH–).

C₈H₁₂N₂O₄ (200) Ber. C 47,99 H 6,04% Gef. C 47,82 H 6,08%

8.7. *1-Acetyl-3-acetoxy-hydantoin*. Man erwärmt 200 mg (1,7 mMol) 3-Hydroxyhydantoin mit 10 ml Acetanhydrid bis zur klaren Lösung, dampft das Acetanhydrid ab, nimmt den Rückstand in Benzol auf, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol durch Zugabe von PÄ (Smp. 88–120°). Nach Mikrodestillation im Säugling bei 95°/0,5 Torr, Smp. 86–90°. Sublimiert bei 80°/0,2 Torr. Ausbeute an Reinprodukt: 40%. IR.: 1830, 1800, 1755, 1705, 1695, 1435, 1420, 1380, 1370, 1330, 1280, 1210, 1195, 1180, 1165, 1115, 1070. UV. (in Wasser): λ_{max} 270/ε 338. NMR.: 4,45 *S* (–CH₂–); 2,45 *S* (–O–CO–CH₃); 2,40 *S* (–N–CO–CH₃).

C₇H₈N₂O₅ Ber. C 42,00 H 4,03 N 14,00% MG. 202,2
Gef. „ 41,96 „ 4,03 „ 14,14% „ (in Chlf.) 202

8.8. *Hydrazinolyse von 3-Hydroxyhydantoin: N-Carboxyglycin-dihydrazid (24)*. Man kocht 580 mg (5 mMol) 3-Hydroxyhydantoin in 5 ml Hydrazinhydrat 1 h unter Rückfluss, dampft ein, dampft zur Entfernung von Hydrazinresten mit Wasser ab, trocknet im Exsikkator über Schwefelsäure und kristallisiert aus MeOH/Äther. Smp. 162–165°. Nach IR.-Spektrum (3410, 3290, 3260, 3190, 1674, 1640, 1608, 1530 *br*, 1160, 1040, 1025, 1000, 540) und DC. (Chlf./Methanol/AcOH 100:20:10, Rf: 0,1; Methanol/DMF 10:2, Rf: 0,7) identisch mit N-Carboxyglycin-dihydrazid aus Z-Glycinmethylester und Hydrazinhydrat. ([2], S. 97; Smp. 163–165°).

8.9. *Phenylhydrazinolyse von 3-Hydroxyhydantoin: N-Carboxyglycin-di-phenylhydrazid (26)*. Man erhitzt 580 mg (5 mMol) 3-Hydroxyhydantoin in 2 ml Phenylhydrazin 1,5 h auf 130°, kühlt ab, zieht den Rückstand mit Wasser aus und kristallisiert aus EE. Smp. 198°. IR.: 3325, 3280, 3050, 1728, 1688, 1659, 1605, 1545, 1495, 1245, 748, 690. NMR.: 9,45 *D* [3 Hz] (–CH₂–CO–NH–NH); 7,88 *S* (–NH–NH–CO–NH–); 7,56 *D* [3 Hz] (–CH₂–CO–NH–NH–); 7,47 *S* (–NH–NH–CO–NH–); ca. 7 *ko* (Aromaten + –CO–NH–CH₂–); 3,75 *D* [5 Hz] (–NH–CH₂–).

C₁₅H₁₇N₅O₂ (299) Ber. C 60,19 H 5,72% Gef. C 59,92 H 5,57%

9. Dissoziationskonstanten, -enthalpien und -entropien der Hydroxyhydantoine (s. Tab. 2). – Die pH-Messungen erfolgten mit einem pH-Meter TTT 1 b der Firma *Radiometer* in thermostatisiertem Gefäß (± 0,01°) mit kombinierter Glaselektrode und Flügelrührer. Zur Eichung dienten Borat/HCl- und Citrat-HCl-Puffer nach *Sörensen*. Die Eichung wurde für jede Temperatur in der Umgebung des zu messenden pH-Wertes neu vorgenommen. Alle Lösungen waren 1 m an Kochsalz.

Da die Herkunft der Reproduzierbarkeitsabweichungen der Messwerte nicht im einzelnen eruiert werden konnte, wurden für alle Messungen aus einer Reihe von Werten (in der Regel 9) die Standardabweichungen σ bestimmt und den Resultaten zur Abschätzung des Fehlers beigegeben. Systematische Abweichungen von den wirklichen thermodynamischen Grössen sind damit nicht erfasst.

pK-Werte. Es wurden je 3 Proben jeder Substanz so eingewogen, dass je 5 ml Lösung verschiedener Konzentrationen verteilt auf den Bereich $5 \cdot 10^{-3}$ m bis $2 \cdot 10^{-2}$ m erhalten wurden. Aus einer Mikrometerbürette wurde jeder Lösung nacheinander so viel 0,2 m Natronlauge zugegeben, als für einen Titrationsgrad von 0,400; 0,500; bzw. 0,600 berechnet wurde, und das dazugehörige pH abgelesen. Aus den drei Messpunkten wurden auf Grund der allgemeinen Gleichung I die dazugehörigen scheinbaren Dissoziationskonstanten (hier als *pK* angegeben) berechnet.

$$pK = pH - \log \frac{[Na^+] + (H^+) - (OH^-)}{c_A - [Na^+] - (H^+) + (OH^-)} \quad I$$

() Aktivitäten [] Konzentrationen

c_A analytische Konzentration der zu titrierenden Säure

Eine einfache Varianzanalyse zeigte keine signifikante Änderung des pK -Wertes mit der Konzentration, so dass eine Extrapolation auf unendliche Verdünnung nicht möglich war. Es wurde deshalb aus den 9 derart bestimmten Werten für jede Substanz der Mittelwert \overline{pK} und die Standardabweichung $\sigma\overline{pK}$ berechnet.

Die freien Dissoziationsenergien wurden nach der klassischen Gleichung ermittelt.

Dissoziationsenthalpien und -entropien. Für jede Substanz wurden drei Lösungen verschiedener Konzentrationen im Bereich zwischen $5 \cdot 10^{-3}M$ und $2 \cdot 10^{-2}M$ hergestellt, die mit der für halbe Neutralisation berechneten Menge Natronlauge versetzt und in verschlossenen Gefässen thermostatisiert wurden. Die pH-Werte bei $20,00 \pm 0,01^\circ$ wurden bestimmt, die Proben auf $40,00 \pm 0,01^\circ$ aufgewärmt und die pH-Werte wiederum gemessen. Durch Wiederholung von Abkühlen und Aufwärmen wurden weitere Messwerte (im ganzen neun) gewonnen. Daraus wurden die Grössen $\Delta pK/\Delta T$ bestimmt. Eine einfache Varianzanalyse zeigte keine signifikante Änderung der pK -Werte mit der Konzentration, so dass alle neun gemessenen Werte einer Substanz zusammengefasst und daraus der Mittelwert $\overline{\Delta pK/\Delta T}$ und unter Vernachlässigung des Fehlers der Temperaturdifferenzen (sie sind sehr viel genauer als die gemessenen pK -Werte) die Standardabweichung $\sigma\overline{\Delta pK/\Delta T}$ errechnet werden konnten. Die Dissoziationsenthalpien und -entropien ergaben sich aus den klassischen Gleichungen.

Wir danken dem *Schweiz. Nationalfonds* für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Hofer & M. Brenner*, *Helv.* **47**, 1625 (1964).
- [2] *P. Fankhauser*, «Zur Kenntnis aminoacylierter Hydroxylamine», Dissertation, Phil.-Naturw. Fakultät, Basel 1969.
- [3] *M. Brenner & W. Huber*, *Helv.* **36**, 1109 (1953).
- [4] *S. Goldschmidt & M. Wich*, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 217 (1952).
- [5] *K. Schlögl, J. Devkosch & E. Wawersich*, *Mh. Chem.* **85**, 607 (1954).
- [6] *H. D. K. Drew & H. W. Hatt*, *J. chem. Soc.* **1953**, 16; *L. A. Carpino*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 98 (1957).
- [7] *A. Le Berre*, C. r., hebdomadaire des Seances Acad. Sci. **246**, 781 (1958); *G. Erveva*, *Gazz. chim. ital.* **25**, 25 (1895); *D. E. Ames & T. F. Grey*, *J. chem. Soc.* **631**, 3518 (1955); *H. Feuer, G. B. Bachmann & E. H. Withe*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4716 (1951); *Th. Curtius*, *J. prakt. Chem.* **51**, 371 (1895); *Th. Curtius & H. A. Försterling*, *ibid.* **51**, 391 (1895); *H. Feuer, E. H. Withe & J. E. Weyman*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3790 (1958).
- [8] *C. D. Hurd & D. G. Botteron*, *J. org. Chemistry* **11**, 207 (1946).
- [9] *J. P. Greenstein & M. Winitz*, «Chemistry of the Amino Acids», S. 94, Wiley, New York/London 1961.
- [10] *K. Schlögl & G. Korger*, *Mh. Chem.* **82**, 799 (1951).
- [11] *J. Gante*, *Fortschritte chem. Forsch.* **6**, 358 (1966).
- [12] *A. Lindenmann, N. H. Khan & K. Hofman*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 476 (1952).
- [13] *J. Gante*, *Chem. Ber.* **97**, 1921 (1964).
- [14] *O. Exner & M. Horák*, *Coll. czech. chem. Comm.* **24**, 969 (1959).
- [15] *O. Exner & B. Kakác*, *Coll. czech. chem. Comm.* **25**, 2530 (1960).
- [16] *R. A. Abramovitch*, *J. chem. Soc.* **1957**, 1413.
- [17] *T. Uno & K. Machida*, *Bull. chem. Soc. Japan* **36**, 427 (1963).
- [18] *J. S. Davidson*, *J. chem. Soc.* **1964**, 4646.
- [19] *H. B. Milne & W. D. Kilday*, *J. org. Chemistry* **30**, 67 (1965).
- [20] *E. Stahl*, «Dünnschichtchromatographie», Springer, Berlin 1962.