

Über die Kondensation aromatischer Aldehyde mit Hydantoin

4. Mitt. zur Synthese der Phenylbrenztraubensäuren

Von

G. Billek

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. Januar 1961)

Die Kondensation aromatischer Aldehyde mit Hydantoin kann nach zwei, im Prinzip bekannten Methoden durchgeführt werden. Aldehyde ohne phenolische Hydroxylgruppe lassen sich in Essigsäure mit Natriumacetat kondensieren. Für Aldehyde mit phenolischen Hydroxylgruppen hingegen ist die Umsetzung in Piperidin vorzuziehen.

Bei Verwendung von Na-Acetat in Ac_2O tritt ebenfalls eine Kondensation ein, wobei die durchweg in guten Ausbeuten erhältlichen Verbindungen gleichzeitig im Hydantoinring acetyliert werden. Es entstehen 3-Acetyl-5-benzal-hydantoin, die eine bisher nicht bekannte Gruppe von Hydantoinderivaten darstellen. Die Position der Acetylgruppe im Hydantoinring konnte nach verschiedenen Methoden eindeutig bewiesen werden.

In vorhergehenden Arbeiten¹ wurde über eine vielseitig anwendbare Synthese der Phenylbrenztraubensäuren berichtet, die auf einer alkalischen Spaltung des entsprechend substituierten 5-Benzal-hydantoin beruht. Im folgenden sollen die Methoden zur Synthese derartiger Hydantoinderivate beschrieben werden.

Die sogenannten „ungesättigten“ 5-Benzal-hydantoin wurden erstmals von *Wheeler* und *Hoffman*² durch Kondensation aromatischer Aldehyde mit Hydantoin in Essigsäure und Natriumacetat hergestellt. Es wurde ferner von *Johnson* und *Scott*³ gezeigt, daß Thiohydantoin bei derartigen Kondensationen bessere Ausbeuten liefert. Da bei der Behandlung von 5-Benzal-2-thiohydantoinen mit wäßriger Chloressigsäure das Schwefelatom leicht

¹ G. Billek, *Mh. Chem.* **92**, 335, 343 (1961).

² H. L. Wheeler und C. Hoffman, *Amer. Chem. J.* **45**, 368 (1911).

³ T. B. Johnson und W. M. Scott, *J. Amer. Chem. Soc.* **37**, 1846 (1915)

durch Sauerstoff ersetzt wird, schlug man bisweilen den Umweg über die Thiohydantoinderivate auch zur Synthese von 5-Benzal-hydantoinen ein, vor allem in jenen Fällen, wo die direkte Kondensation nur geringe Ausbeuten lieferte⁴.

Eine andere Synthesemethode beschrieben *Boyd* und *Robson*⁵, die Piperidin oder Diäthylamin in Pyridinlösung anwenden, wobei jedoch unterschiedliche Ausbeuten erhalten werden. Danach wurde zur Kondensation auch Morpholin⁶, Di- und Triäthanolamin⁷ und Piperidin ohne Lösungsmittel⁸ herangezogen. Nach *Ward*⁹ soll bei einigen phenolischen Aldehyden das Verfahren von *Boyd* und *Robson* die besten Ausbeuten liefern.

In vorliegender Arbeit wurden alle bekannten Verfahren überprüft und teilweise auch Aldehyde herangezogen, die bislang nicht mit Hydantoin kondensiert worden waren. Es zeigte sich, daß zwei prinzipielle Methoden allgemeiner anwendbar sind: Die Kondensation mit Natriumacetat in Essigsäure liefert bei Aldehyden ohne phenolische Hydroxylgruppe (Benzaldehyde, Methoxy- und Dimethoxybenzaldehyde, Piperonal u. a.) bessere Ausbeuten als die Kondensation in Piperidin, welches gleichzeitig als Lösungsmittel fungiert. Hingegen ist das letztere Verfahren bei phenolischen Aldehyden (Hydroxybenzaldehyde, Vanillin, Iso- und Orthovanillin, die Kresolaldehyde u. a.) empfehlenswert. Im experimentellen Teil sind die nach beiden Methoden erhaltenen Ausbeuten tabellarisch zusammengefaßt. Aldehyde mit zwei freien phenolischen Hydroxylgruppen (Protocatechualdehyd, β -Resorcyl- und Gentisinaldehyd) sind außerordentlich reaktionsfähig und lieferten insbesondere bei Kondensationsversuchen in Piperidin rotbraune bis schwarze Produkte, die weder einer Reindarstellung noch einer alkalischen Spaltung zu den entsprechenden Phenylbrenztraubensäuren zugänglich waren.

*Hirai*¹⁰ berichtete, daß es nicht gelang, β -Resorcylaldehyd mit Hydantoin zu kondensieren. Das entsprechende Derivat des Gentisinaldehyds konnte nicht gereinigt werden und zersetzte sich in alkalischer Lösung³.

Folglich sind auch diese beiden Methoden bezüglich ihrer Anwendbarkeit begrenzt. Bei der Suche nach einer verbesserten Synthesemethode wurde eine neue Klasse von Hydantoinderivaten, die 3-Acetyl-5-benzalhydantoin erhalten.

⁴ *T. B. Johnson, G. M. Pfau* und *W. W. Hodge*, *J. Amer. Chem. Soc.* **34**, 1041 (1912).

⁵ *W. J. Boyd* und *W. Robson*, *Biochem. J.* **29**, 542 (1935).

⁶ *E. T. Borrows, J. C. Clayton* und *B. A. Hems*, *J. Chem. Soc. [London]* **1949**, Suppl. 185.

⁷ *J. E. Livak* und *M. F. Murray*, *US Pat. Nr. 2 435 399*; *Chem. Abstr.* **42**, 4613 (1948).

⁸ *D. G. Harvey* und *W. Robson*, *J. Chem. Soc. [London]* **1938**, 97; *E. J. Miller* und *W. Robson*, *J. Chem. Soc. [London]* **1938**, 1910.

⁹ *H. P. Ward*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4212 (1952).

¹⁰ *K. Hirai*, *Biochem. Z.* **177**, 449 (1926).

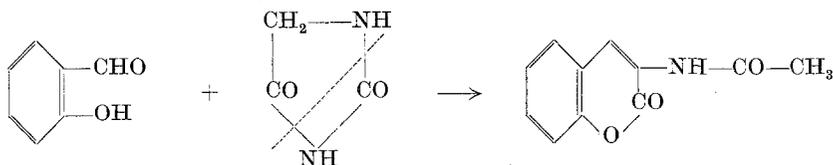
Die acetylierende Kondensation

Bessere Ausbeuten als die beiden oben erwähnten Verfahren liefert die Kondensation mit Na-Acetat in Essigsäureanhydrid. Hierbei tritt jedoch in jedem Fall eine Acetylgruppe in den Hydantoinring. Verwendet man Aldehyde mit phenolischen Hydroxylgruppen, so werden auch diese acetyliert. Die Acetylgruppe des Hydantoinringes ist relativ locker gebunden und kann leicht abgespalten werden.

Es sind bisher nur wenige Fälle bekannt^{11, 12}, in denen ebenfalls Essigsäureanhydrid und Na-Acetat verwendet wurden. Als Reaktionsprodukte wurden jedoch Verbindungen isoliert, die keine zusätzliche Acetylgruppe im Hydantoinring trugen; die beschriebene Aufarbeitung läßt annehmen, daß hierbei erst nachträglich die Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten war.

Acetylierte 5-Benzal-hydantoinne wurden in durchweg sehr guten Ausbeuten aus zahlreichen aromatischen Aldehyden erhalten, u. zw. auch dann, wenn die beiden oben erwähnten Methoden versagten (z. B. bei Protocatechualdehyd). Zur Synthese der entsprechenden Phenylbrenztraubensäuren können die nach der Kondensation erhaltenen Rohprodukte eingesetzt werden. Die zusätzliche Acetylgruppe im Hydantoinring ist ohne Belang, da diese in wäßrigen Alkalien ohnedies sehr rasch abgespalten wird.

Diese acetylierende Kondensation versagt jedoch bei allen Aldehyden, die in o-Stellung eine Hydroxylgruppe tragen. Hierbei entstehen Substanzgemische, aus denen 3-Acetaminocumarine isoliert werden konnten. Es war folglich eine Aufspaltung des Hydantoins eingetreten, wobei lediglich die Glycin-komponente für die Kondensation verwendet und das entstandene Aminocumarin-derivat acetyliert worden war. Bei Verwendung von Salicylaldehyd entsteht das 3-Acetaminocumarin, dessen Konstitution durch Vergleich mit der auf anderem Weg dargestellten Verbindung¹³ sichergestellt werden konnte.



Ein analoges Verhalten konnte auch bei substituierten o-Hydroxybenzaldehyden beobachtet werden; in allerdings nur mäßigen Ausbeuten entstanden die entsprechend substituierten 3-Acetaminocumarine.

¹¹ V. Deulofeu und G. Mendivelzua, Z. physiol. Chem. **219**, 233 (1933).

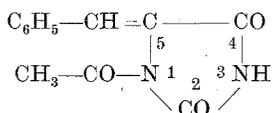
¹² V. Deulofeu, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2456 (1936).

¹³ F. W. Linch, J. Chem. Soc. [London] **101**, 1761 (1912).

Eine Aufspaltung des Hydantoins, wobei anschließend nur das Glycinskelett zur Kondensation verwendet wird, ist bislang nicht bekannt geworden. Hingegen wurde über die Bildung von einem 3-Acetaminocumarinderivat als Nebenprodukt einer Azlactonsynthese berichtet¹⁴. Gentisinaldehyd liefert mit Acetursäure neben dem Azlacton auch 3-Acetamino-6-acetoxycumarin.

Die Konstitution der Acetyl-5-benzal-hydantoin

Für die Position der Acetylgruppe im Hydantoinring kommen mehrere Möglichkeiten in Frage. Einen Hinweis bot eine Verbindung, die von *Johnson* und *Bates*¹⁵ durch Acetylierung von 5-Benzal-hydantoin hergestellt und als 1-Acetyl-5-benzal-hydantoin formuliert worden war.



Durch die in der vorliegenden Arbeit beschriebene acetylierende Kondensation des Benzaldehyds mit Hydantoin wird nun dieselbe Verbindung erhalten. Es soll jedoch im folgenden gezeigt werden, daß die Stellung 1 der Acetylgruppe¹⁵ nicht richtig sein kann.

Vorerst wurde versucht, die von *Johnson* und *Bates*¹⁵ angegebene Verbindung durch Kondensation von 1-Acetyl-hydantoin¹⁶ mit Benzaldehyd zu synthetisieren. Es wurde jedoch immer eine Abspaltung der Acetylgruppe beobachtet und stets 5-Benzal-hydantoin erhalten, u. zw. auch unter Bedingungen (Essigsäure, Na-Acetat, 160°, 3 Stdn.), die, auf 1-Acetyl-hydantoin allein angewendet, keine Abspaltung der Acetylgruppe zur Folge haben.

Die Acetylierung des Hydantoins liefert ein 1,3-Diacetylderivat, welches bereits beim Umkristallisieren aus Wasser die Acetylgruppe von Stellung 3 abspaltet¹⁶, was zweifellos durch den sauren Charakter dieser Imidgruppe verursacht wird. Es ist bereits festgestellt worden¹⁷, daß die Acidität des Hydantoins durch Dissoziation der NH-Gruppe in Stellung 3 zustandekommt. Dies gilt auch für Derivate des Hydantoins, wie z. B. für 5-Benzyl-hydantoin, was mittels spektroskopischer Messungen erkannt wurde¹⁸. Analoge Messungen am 5-Benzal-hydantoin ergaben hingegen, daß neben der Imidgruppe in 3 auch die Iminogruppe in 1 einer geringen Dissoziation fähig ist. Das Auftreten einer Doppelbindung am C-5 führt zum Verlust der Basizität des benachbarten Stickstoffs und erleichtert die Abspaltung einer vor der Kondensation an diesem Stickstoffatom befindlichen Acetylgruppe, wie beobachtet.

¹⁴ *A. Neuberger*, *Biochem. J.* **43**, 602 (1948).

¹⁵ *T. B. Johnson* und *J. S. Bates*, *J. Amer. Chem. Soc.* **38**, 1092 (1916).

¹⁶ *L. Siemonsen*, *Ann. Chem.* **333**, 129 (1904).

¹⁷ *R. E. Stuckey*, *J. Chem. Soc. [London]* **1947**, 331.

¹⁸ *L. W. Pickett* und *M. McLean*, *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 423 (1939).

Das negative Ergebnis der Versuche, die als 1-Acetyl-5-benzal-hydantoin formulierte Verbindung aus Benzaldehyd und 1-Acetylhydantoin aufzubauen, ist jedoch kein Beweis für die Unrichtigkeit der Formel. Es wurde folglich versucht, die Stellung der Acetylgruppe durch Methylierung der fraglichen Verbindung festzulegen. Bei Verwendung von Methyljodid und Kaliumcarbonat wurden je nach den eingesetzten Mengen des Methyljodids entweder 3-Methyl-5-benzalhydantoin¹⁹ oder 1,3-Dimethyl-5-benzalhydantoin²⁰, in jedem Fall aber acetylfreie Verbindungen erhalten. Es war somit vor der Methylierung durch die Einwirkung des Kaliumcarbonats eine Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten.

Aus allen in dieser Arbeit beschriebenen Acetyl-5-benzal-hydantoinen lassen sich bereits unter milden Bedingungen (n NaOH, Zimmertemp.) die acetylfreien Verbindungen erhalten. In Bezug auf eine Konstitutionsermittlung ist diese Fragestellung ohne Belang, da alle vier möglichen Positionen, N-1, N-3 oder als Enolacetate in Stellung 2 oder 4, labile Acetyl-derivate erwarten lassen.

Einen Hinweis brachte die Methylierung mit Diazomethan. Unter gleichen experimentellen Bedingungen (2 Mole Diazomethan in Äther, + 5°, 12 Std.) wurden Hydantoin, 1-Acetyl-hydantoin, 5-Benzalhydantoin und das fragliche Acetyl-5-benzalhydantoin eingesetzt. Eine rasche Methylierung trat nur bei den ersten drei Substanzen ein, es wurden Verbindungen erhalten, deren Konstitution bereits eindeutig bekannt war.

Hydantoin	→ 3-Methylhydantoin ²¹	(80%)
1-Acetyl-hydantoin	→ 1-Acetyl-3-methylhydantoin ¹⁶	(77%)
5-Benzal-hydantoin	→ 3-Methyl-5-benzalhydantoin ¹⁹	(75%)

Die vierte Verbindung, das Acetyl-5-benzalhydantoin reagierte unter diesen Bedingungen nicht und konnte in einer Ausbeute von 80% unverändert rückgewonnen werden. Dies beweist, daß in dieser Verbindung die Imidgruppe in Stellung 3 nicht frei sein kann und schließt die Formulierung als 1-Acetyl-5-benzal-hydantoin eindeutig aus.

Es verbleiben somit immer noch drei Möglichkeiten, die eine Blockierung der Imidgruppe in Stellung 3 zur Folge haben: die unmittelbare Acetylierung sowie die Bildung der Enolacetate in Stellung 2 und 4. Das Auftreten von Enolformen ist am Hydantoinring öfters beobachtet worden²², so daß auch diese Strukturen nicht ausgeschlossen werden dürfen.

Eine eindeutige Klärung dieser Frage brachte die Untersuchung der IR-Spektren, über die *Derkosch*²³ gesondert berichten wird. Danach

¹⁹ A. Litzinger, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 673 (1934).

²⁰ D. A. Hahn und J. Evans, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 817 (1928).

²¹ H. Biltz und K. Slotta, J. prakt. Chem. [2] **113**, 240 (1926).

²² E. Ware, Chem. Rev. **46**, 449 (1950).

²³ J. Derkosch, Mh. Chem. **92**, 361 (1961).

handelt es sich bei den fraglichen Verbindungen zweifelsfrei um 3-Acetyl-5-benzal-hydantoin.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-chemischen Instituts von Herrn *H. Bieler* durchgeführt.

Für eine Subvention aus den Mitteln der *Seegen*-Stiftung der Österr. Akademie der Wissenschaften sei auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Synthese der 5-Benzal-hydantoin

Methode A: 50 mMole Aldehyd, 5,0 g (50 mMole) Hydantoin²⁴ und 10,0 g wasserfr. Na-Acetat werden mit 20 ml Essigsäure in einem Ölbad von 160 bis 170° unter Rückfluß 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird noch warm in 200 ml Wasser gegossen, nach kurzer Kühlung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Methode B: 50 mMole Aldehyd, 5,0 g (50 mMole) Hydantoin und 10 ml trockenes Piperidin werden in einem Ölbad 30 Min. auf 130—140° erhitzt. Das zähe Produkt wird mit 200 ml warmen Wassers verdünnt und mit 20 ml konz. HCl versetzt. Nach mehrstdg. Stehen wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Synthese der 3-Acetyl-5-benzal-hydantoin

50 mMole Aldehyd, 5,0 g (50 mMole) Hydantoin²⁴ und 7,5 g wasserfreies Na-Acetat werden mit 30 ml Ac₂O unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit in einem Ölbad von 130—140° 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird noch warm mit 150 ml Wasser verrührt und mehrere Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach dem Absaugen und Trocknen werden die in Tab. 2 angegebenen Rohausbeuten der bisweilen etwas klebrigen Produkte erhalten, die aber für die Weiterverarbeitung zu den entsprechenden Phenylbrenztraubensäuren genügend rein sind. Zur Analyse wurde aus Essigsäure oder Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Die angegebenen Schmelzpunkte sind jene der analysenreinen Verbindung.

Es ist bemerkenswert, daß die Kondensationsprodukte mit phenolischen Aldehyden durchweg stabil sind und bereits als Rohprodukte reiner anfallen als jene mit anderen Aldehyden, die sich bisweilen nach längerer Lagerung unter Abspaltung von Essigsäure teilweise zersetzen.

Bildung der 3-Acetamino-cumarine

Die in Tab. 3 angegebenen Aldehyde werden, wie vorstehend beschrieben, mit Hydantoin, Na-Acetat und Ac₂O umgesetzt. Nach dem Verrühren des Reaktionsproduktes mit Wasser werden Gemische verschiedener Verbindungen in Form klebriger Kristallmassen erhalten. Die wäßrige Phase wird verworfen und der Rückstand in Essigsäure durch Erhitzen gelöst. Das entsprechende 3-Acetamino-cumarin wird nach guter Kühlung erhalten. Die in Tab. 3 angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.

²⁴ *C. Harries* und *M. Weiss*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 3418 (1900); *E. C. Wagner* und *J. K. Simons*, J. Chem. Education **13**, 265 (1936).

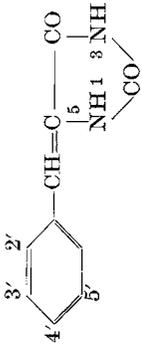


Tabelle 1. 5-Benzal-hydantoine

Aldehyd	Substituenten				Ausbeute* nach Methode	Schmp.** °C	Analyse†	
	2'	3'	4'	5'			N Ber.	N Gef.
Benzaldehyd.....	H	H	H	H	70 16	220		2
Salicylaldehyd.....	OH	H	H	H	0 95	287		25
3-Hydroxy-benzaldehyd.....	H	OH	H	H	75 60	285		25
4-Hydroxy-benzaldehyd.....	H	H	OH	H	43 86	315		5
2-Methoxy-benzaldehyd.....	CH ₃ O	H	H	H	76 53	178		3
3-Methoxy-benzaldehyd.....	H	CH ₃ O	H	H	40 66	233		2
Anisaldehyd.....	H	H	CH ₃ O	H	11 67	244		2
2-Hydroxy-5-methyl-benzaldehyd.....	OH	H	H	CH ₃	46 95	290		2
3-Methyl-4-hydroxy-benzaldehyd.....	H	CH ₃	OH	H	57 86	276		2
Piperonal.....	H	O-CH ₂ -O	H	H	66 45	250		2
Orthovanillin.....	OH	CH ₃ O	H	H	60 91	227		26
Vanillin.....	H	CH ₃ O	OH	H	40 80	266		26
Isovanillin.....	H	OH	CH ₃ O	H	45 67	294		26
2,4-Dimethoxy-benzaldehyd.....	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	70 76	236		12
Veratrumaldehyd.....	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	60 26	276***		12
Syringaldehyd.....	H	CH ₃ O	OH	CH ₃ O	50 70	300		9

* Rohprodukt, welches in jedem Fall für die Synthese der entsprechenden Phenylbrenztraubensäure ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.
** Umkrist. aus Essigsäure.

*** Für diese Verbindung wurde ein Schmp. von 204—206° angegeben.¹¹

† Bei Verbindungen, die bereits in der Literatur beschrieben wurden, erscheint an Stelle der Analysenwerte der betreffende Hinweis.

²⁵ T. Matsunara, K. Matsui und K. Ichihara, Med. J. Osaka Univ. **4**, 449 (1954); Chem. Abst. **49**, 6223 (1955).

²⁶ T. B. Johnson und R. Bengis, J. Amer. Chem. Soc. **35**, 1610 (1913).

Tabelle 2. 3-Acetyl-5-benzal-hydantoin

Aldehyd	Substituenten					Schmp. °C	Analyse	
	2'	3'	4'	5'	Aus- beute %		N Ber.	N Gef.
Benzaldehyd.....	H	H	H	H	H	222—224*	12,17	12,32
3-Hydroxy-benzaldehyd.....	H	AcO	H	H	H	224—226	9,72	9,92
4-Hydroxy-benzaldehyd.....	H	H	AcO	H	H	236**	9,72	9,99
2-Methoxy-benzaldehyd.....	CH ₃ O	H	H	H	H	204	10,77	10,90
3-Methoxy-benzaldehyd.....	H	CH ₃ O	H	H	H	187	10,77	10,73
Anisaldehyd.....	H	H	CH ₃ O	H	H	232	10,77	10,94
3-Methyl-4-hydroxy-benzaldehyd.....	H	CH ₃	AcO	H	H	224	9,27	9,35
Protocatechualdehyd***.....	H	AcO	AcO	H	H	218—220	8,09	8,21
Piperonal.....	H	—O—CH ₂ —O	—O—CH ₂ —O	H	H	258—260	10,12	10,09
Vanillin**.....	H	CH ₃ O	AcO	H	H	209—210	8,48	8,68
Isovanillin***.....	H	AcO	CH ₃ O	H	H	246—249	8,48	9,06
2,4-Dimethoxy-benzaldehyd.....	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	H	218—219	9,65	9,75
Veratrumaldehyd.....	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	245—246	9,65	9,50
Syringaldehyd.....	H	CH ₃ O	AcO	CH ₃ O	CH ₃ O	285	8,04	8,05

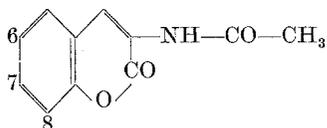
* Identisch mit der von Johnson und Bates¹⁸ dargestellten und als 1-Acetyl-5-benzal-hydantoin formulierten Verbindung.
 ** Diese Verbindung wurde in einer früheren Arbeit¹⁷ als 5-(4'-Acetoxy-benzal)-hydantoin beschrieben. Die Anwesenheit einer zweiten Acetylgruppe wurde übersehen, da lediglich eine C, H Analyse durchgeführt worden war.

*** Deulofeu¹¹,²⁸ beschreibt ähnliche Verbindungen, die wohl an den phenolischen Hydroxygruppen, nicht aber am Hydantoinring acetyliert sind.

²⁷ G. Bülck und E. F. Herrmann, Mh. Chem. **90**, 89 (1959).

²⁸ V. Deulofeu und O. Repetto, Anal. soc. espan. fis. quim. **32**, 159 (1934); Chem. Abst. **28**, 3723 (1934).

Tabelle 3. 3-Acetamino-cumarine



Aldehyd	Substituenten			Aus- beute %	Schmp. °C	Analyse	
	6	7	8			N Ber.	N Gef.
Salicylaldehyd	H	H	H	35	203	6,89	6,91
β -Resorcydaldehyd	H	AcO	H	20	231	5,37	5,57
Gentisinaldehyd	AcO	H	H	24	227		14
2-Hydroxy-5-methyl- benzaldehyd	CH ₃	H	H	24	217	6,45	6,53
Orthovanillin	H	H	CH ₃ O	11	232	6,01	5,92