

# Reaktionen mit N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)- aminosäuren. I. Synthese von Hydantoinen und Hydantoinsäure-amiden

---

Zorc, Branka; Butula, Ivan

Source / Izvornik: *Croatica Chemica Acta*, 1981, 54, 441 - 449

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:331366>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and  
Biochemistry University of Zagreb](#)



## Reaktionen mit *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren. I. Synthese von Hydantoinen und Hydantoinensäure-amiden

B. Zorc und I. Butula

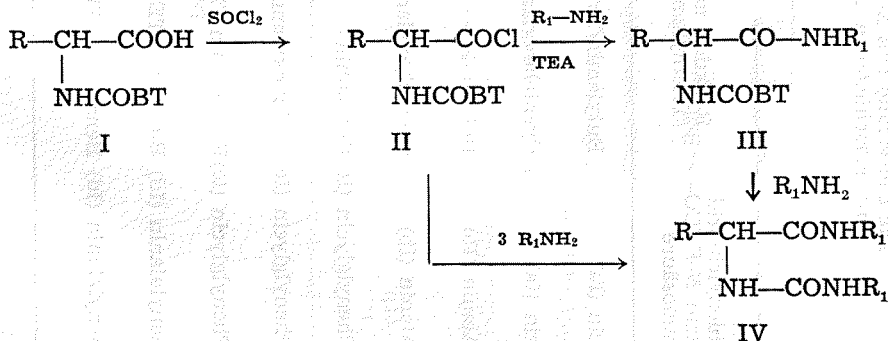
Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, 41000 Zagreb,  
Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 7. September 1981.

Die *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren (I) werden mit Thionylchlorid in die mit der BTCO-gruppe geschützten Aminosäure-chloride (II) überführt. Die können dann mit verschiedenen Aminen, indirekt über isolierbare *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäureamiden (III), oder direkt in die entsprechend substituierten Hydantoinensäure-amide (IV) umgesetzt werden.

Die Verbindungen III unterliegen bei der Einwirkung von Alkalien einer Cyclisierungs-Eliminierungs-Reaktion und liefern die 3,5-substituierte Hydantoine (V).

Die aus 1-Benzotriazolcarbonsäure-chlorid und Aminosäuren leicht zugänglichen *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren (I)<sup>1</sup> können als *N*-geschützte Aminosäuren zur Herstellung von entsprechenden *N*-BTCO-aminosäure-amiden III verwendet werden. Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf I entstehen zuerst entsprechende Chloride II, die mit Aminen in Ggw. eines zweiten Mol Amin oder Triäthylamin als Chlorwasserstoff-Akzeptor, die *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäure-amide (III) ergeben (Tabelle I).



Die Reaktion muss durch Zutropfen von Amin zu den Chloriden II durchgeführt werden, da bei umgekehrter Zugabe auch die Hydantoinensäure-amide IV gebildet werden. Diese wurden kontrolliert durch Einwirkung von 3 Mol Amin auf II oder 1 Mol Amin auf III hergestellt (Tabelle II). Die Reaktion ist

TABELLE I

Die Umsetzung von N-BTCO-Aminosäuren Ia-e mit Thionylchlorid und anschliessend mit verschiedenen Aminen zu N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäure-amiden



Mit Thionylchlorid Umgesetzte N-BTCO- Aminosäure	Reaktion mit Amin/ /Triethylamin (TEA)	Mol verhältnis	BTCO-AMINOSÄURE-AMID				
			Verbindung	III	Aus- beute %	Schmp. °C	IR-Spektrum ν <sub>CO</sub> /cm <sup>-1</sup>
BTCO-Glycin (Ia)	Butylamin/TEA	1/1	BTCO-Glycin-butyl- amid	a	97	151—152	1735 u. 1660
BTCO-Glycin (Ia)	Cyclohexylamin/TEA	1/1	BTCO-Glycin-cyclo- hexylamid	b	100	180—182	1740 u. 1650
BTCO-DL-Alanin (Ib)	Butylamin	2	BTCO-DL-Alanin- butylamid	c	100	142—145	1725 u. 1630
BTCO-DL-Alanin (Ib)	Cyclohexylamin/TEA	1/1	BTCO-DL-Alanin- cyclohexylamid	d	100	174—175	1740 u. 1660
BTCO-DL-Phenylglycin (Ic)	Butylamin	2	BTCO-DL-Phenylgly- cin-butylamid	e	82	131—133	1710 u. 1650
BTCO-DL-Phenylglycin (Ic)	Cyclohexylamin/TEA	2	BTCO-DL-Phenylgly- cin-cyclohexylamid	f	92	173—175	1735 u. 1645
BTCO-DL-Phenylglycin (Ic)	Benzylamin/TEA	1/1	BTCO-DL-Phenylgly- cin-benzylamid	g	55	132—135	1730 u. 1675
BTCO-L-Phenylalanin (Id)	Butylamin/TEA	1/1	BTCO-L-Phenylalanin- butylamid	h	87	128—131	1710 u. 1660
BTCO-L-Phenylalanin (Id)	Benzylamin/TEA	1/1	BTCO-L-Phenylalanin- benzylamid	i	90	120—122	1715 u. 1650

TABELLE II

## Die hergestellten Hydantoinsäure-amide



Umgesetzte Verb.	Amin	Molver- hältnis	Reaktions- zeit/h	Reaktionsprodukt				Schmp. °C	IR-Spektrum %CO/cm <sup>-1</sup>
				IV	R	R <sub>1</sub>	Ausbeute %		
BTCO-Glycyl-Chlorid (IIa)	n-Butylamin	3 : 1	7	a	H	Butyl	62	169—171	1635
"	Cyclohexylamin	3 : 1	1	b	H	Cyclohexyl	100	223—225	1625
BTCO-DL-Alanyl-chlorid (IIb)	n-Butylamin	3 : 1	2,5	c	Methyl	Butyl	69	156—157	1625
"	Cyclohexylamin	3 : 1	2,5	d	Methyl	Cyclohexyl	90	235—236	1630
BTCO-Phenylglycin- butylamid (IIIe)	n-Butylamin	1 : 1	0,5	e	Phenyl	Butyl	60	200—202	1630
BTCO-Phenylglycin- cyclohexylamid (III f)	Cyclohexylamin	1 : 1	3,0	f	Phenyl	Cyclohexyl	52	249—251	1620

TABELLE III

Die Umsetzung von N-BTCO-Aminosäuren-amiden III zu Hydantoinen V



Umgesetztes Amid III	R	R <sub>1</sub>	Verbindung	V	Ausbeute %	Schmp. °C	IR-Spektrum $\nu_{\text{CO}}/\text{cm}^{-1}$
b	H	Cyclohexyl	3-Cyclohexyl-hydantoin	a	55	168—170	1765 u. 1695
c	Methyl	Butyl	3-Butyl-5-methyl-hydantoin	b	82	44—45	1770 u. 1700
d	Methyl	Cyclohexyl	3-Cyclohexyl-5-methyl-hydantoin	c	61	96—98	1765 u. 1700
e	Phenyl	Butyl	3-Butyl-5-phenyl-hydantoin	d	87	70—76	1775 u. 1705
f	Phenyl	Cyclohexyl	3-Cyclohexyl-5-phenyl-hydantoin	e	83	178—179	1770 u. 1700
i	Benzyl	Benzyl	3,5-Dibenzyl-hydantoin	f	67	131—133	1765 u. 1695

leicht zu verstehen, da die BTCO-Bindung durch Nucleophile unter Abspaltung von Benzotriazol (BTH) leicht angegriffen wird.<sup>2-4</sup>

Die Verbindungen III sind bei Raumtemp. gegen wässrige Säuren relativ stabil (nach 1/2 stündigen Stehen in Dioxan/5%iger Salzsäure-Lösung konnte im Dünnschichtchromatogramm keine Spaltung beobachtet werden), in wässriger Lauge oder Soda-Lösung unterliegen sie unter Abspaltung von Benzotriazol einer sofortigen Cyclisierung und liefern entsprechende Hydantoin V (Tabelle III). Die Reaktion ist der bekannten Cyclisierung von *N*-(Benzyloxy-carbonyl)-aminosäureamiden analog<sup>5</sup>.

Obwohl wir diese Reaktion auf optische Reinheit nicht näher untersucht haben, konnte durch Synthese von 3-Cyclohexyl-5-phenyl-hydantoin (Vf), dass eine Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$  zeigte, bewiesen werden, dass die Hydantoin-Bildung ohne wesentliche Racemisierung verläuft.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Mikroheiztisch Boëtius bestimmt, die IR-Spektren (KBr) mit einem Perkin-Elmer Gerät 257, die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät T-60 aufgenommen. Die Reaktionen mit BTCOCl wurden in wasserfreiem Lösungsmittel durchgeführt.

#### Herstellung der *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäure-chloriden IIa-d

0,01 Mol einer *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäure Ia-d<sup>1</sup> wurde in 40 ml Thionylchlorid 1 Std. unter Rückfluss gekocht, das Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand mit wasserfreiem Benzol nachgedampft. Die so gewonnenen *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäure-chloride (IIa-d) wurden ohne weitere Reinigung zur Umsetzung mit Aminen verwendet.

Es wurden hergestellt: BTCO-Glycyl-chlorid (IIa), BTCO-DL-Alanylchlorid (IIb), BTCO-DL-Phenylglycylchlorid (IIc) und BTCO-L-Phenylalanylchlorid (IId). Die Reinheit der Verbindungen ist durch IR-Spektren leicht zu charakterisieren: Anstatt der assoziierten Carbonsäure-Absorptionen zwischen 3500—2200 treten NH-Absorptionen um 3400 cm<sup>-1</sup> und im Bereich 1800—1740 cm<sup>-1</sup> 2 CO-Absorptionsbanden des CO-Chlorides und CO-Benzotriazols auf.

#### *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-glycin-butylamid (IIIa)

Zu einer Lösung von 2,38 g (0,01 mol) IIa in 120 ml Benzol wurden unter Rühren bei 0 °C 0,75 g (0,01 mol) *n*-Butylamin und 1,01 g (0,01 mol) Triethylamin in 30 ml Benzol getropft. Nach 1/2-stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung in V. eigendampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und aus Dioxan/Benzin (Sdp. 80 °C) umkristallisiert. Man erhielt 2,68 g (97%) IIIa vom Schmp. 151—152 °C.

IR:  $\nu_{\max} = 3380, 3300, 1735, 1660 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$  (275,31) ber.: C 56,71 H 6,22 N 25,44%

gef.: C 56,45 H 6,49 N 25,63%

#### *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-glycin-cyclohexylamid (IIIb)

2,38 g (0,01 mol) IIa wurden wie oben beschrieben, mit 0,99 g (0,01 mol) Cyclohexylamin und 1,01 g (0,01 mol) Triethylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 3,00 g (100%) IIIb vom Schmp. 180—182 °C (aus Dioxan/Benzin Sdp. 80 °C). IR:  $\nu_{\max} = 3360, 3280, 2930, 1740, 1650, 1535 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  (301,35) ber.: C 59,78 H 6,35 N 23,24%

gef.: C 59,48 H 6,40 N 23,36%

## N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-alanin-butylamid (IIIc)

2,52 g (0,01 mol) IIb wurden wie oben mit 1,50 g (0,02 mol) *n*-Butylamin umgesetzt. Nach 3,5-Stündigem Rühren wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser und verd. Salzsäure versetzt und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Man erhielt 2,89 g (100%) IIIc mit Schmp. 142—145 °C (aus Benzol/Benzin Sdp. 80 °C).

IR:  $\nu_{\max} = 3270, 1725, 1630, 1510 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  (289,34) ber.: C 58,11 H 6,62 N 24,21%

gef.: C 58,07 H 6,77 N 24,13%

## N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-alanin-cyclohexylamid (IIIId)

2,52 g (0,01 mol) IIb wurden wie oben mit 0,99 g (0,01 mol) Cyclohexylamin und 1,01 g (0,01 mol) Triethylamin umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie in Beispielen IIIa und IIb erhielt man 3,15 g (100%) IIIId vom Schmp. 174—175 °C (aus Benzol).

IR:  $\nu_{\max} = 3350, 3290, 2940, 1740, 1660, 1540 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (315,38) ber.: C 60,93 H 6,71 N 22,21%

gef.: C 61,20 H 6,98 N 21,93%

## N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-phenylglycin-butylamid (IIIe)

Zu einer Lösung von 5,30 g (0,017 mol) IIc in 80 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von 2,55 g (0,034 mol) *n*-Butylamin in 20 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung mit verd. Salzsäure und Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Man erhielt 4,86 g (82%) IIIe vom Schmp. 131—133 °C (aus Benzol/Benzin Sdp. 80 °C).

IR:  $\nu_{\max} = 3360, 3310, 1710, 1650, 1510 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 8,9\text{--}7,2$  (m, 9H arom., 1H CH—NH—CO); 6,1—5,8 (m, 1H, NH—C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 5,65—5,45 (d, 1H, CH); 2,0—0,7 (m, 9H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (351,41) ber.: C 64,93 H 6,02 N 19,93%

gef.: C 64,75 H 5,81 N 20,02%

## N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-phenylglycin-cyclohexylamid (IIIIf)

0,31 g (0,001 mol) IIc in 40 ml Methylenchlorid wurden wie oben mit 0,2 g (0,002 mol) Cyclohexylamin in 10 ml Methylenchlorid umgesetzt. Nach 5-stündigem Rühren wurde das ausgefallene Cyclohexylamin-Hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und eingengt. Man erhielt 0,35 g (92%) IIIIf vom Schmp. 173—175 °C (aus Benzol/Benzin Sdp. 50 °C).

IR:  $\nu_{\max} = 3405, 3330, 2940, 1735, 1645, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 9,0\text{--}7,2$  (m, 9 H arom., 1H, CH—NH—CO); 6,1—5,5 (m, 2H, NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub> u. CH—NH); 2,0—0,8 (m, 11H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  (377,45) ber.: C 66,82 H 6,14 N 18,55%

gef.: C 66,75 H 6,35 N 18,24%

## N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-DL-phenylglycin-benzylamid (IIIg)

11,15 g (0,035 mol) IIc in 450 ml Benzol wurden wie in Beispiel IIIa mit 3,75 g (0,035 mol) Benzylamin und 3,54 g (0,035 mol) Triethylamin in 30 ml Benzol umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhielt 12,3 g (91%) IIIg vom Schmp. 132—135 °C (aus Benzol/Benzin Sdp. 50 °C).

IR:  $\nu_{\max} = 3410, 3360, 1730, 1675, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  (385,43) ber.: C 68,56 H 4,97 N 18,17%

gef.: C 68,41 H 4,70 N 18,15%

**N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-phenylalanin-butylamid (IIIh)**

1,97 g (0,006 mol) IId in 100 ml Benzol wurden mit 0,44 g (0,006 mol) *n*-Butylamin und 0,61 g (0,006 mol) Triethylamin in 20 ml Benzol wie im Beispiel IIIa umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 1,91 g (87%) IIIh vom Schmp. 128—131 °C (aus Benzol). IR:  $\nu_{\max} = 3340, 3220, 1710, 1660, 1525 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  (365,44) ber.: C 65,74 H 6,34 N 19,16%  
gef.: C 65,75 H 6,06 N 19,27%

**N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-phenylalanin-benzylamid (IIIi)**

1,97 g (0,006 mol) IId wurden wie oben mit 0,65 g (0,006 mol) Benzylamin und 0,61 g (0,006 mol) Triethylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 2,16 g (90%) IIIi vom Schmp. 120—122 °C (aus Benzol).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44,1^\circ$  (c 0,34, Chloroform). IR:  $\nu_{\max} = 3280, 1715, 1650, 1510 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (399,45) ber.: C 69,16 H 5,29 N 17,53%  
gef.: C 69,00 H 5,25 N 17,78%

**N-Butylcarbamoyl-glycin-butylamid (IVa)**

Zu einer Lösung von 1,67 g (0,007 mol) IIa in 80 ml Benzol wurden unter Rühren bei 0 °C 1,57 g (0,021 mol) *n*-Butylamin in 20 ml Benzol zugetropft. Nach 7-stündigem Rühren bei Raumtemp. wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Produkt abgenutscht. Man erhielt 1,0 g (62%) IVa vom Schmp. 169—171 °C (aus Ethanol).

IR:  $\nu_{\max} = 3360, 3270, 2960, 1635, 1575 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (229,32) ber.: C 57,61 H 10,00 N 18,32%  
gef.: C 56,72 H 10,03 N 18,82%

**N-Cyclohexylcarbamoyl-glycin-cyclohexylamid (IVb)**

Zu einer Lösung von 0,71 g (0,003 mol) IIa in 50 ml Benzol wurden wie oben 0,99 g (0,01 mol) Cyclohexylamin in 10 ml Benzol zugetropft. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung 1 Std. unter Rückfluss gekocht und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Man erhielt 0,88 g (100%) IVb vom Schmp. 226—228 °C (Lit.<sup>8</sup> 234 °C).

IR:  $\nu_{\max} = 3380, 3270, 2920, 1625, 1560 \text{ cm}^{-1}$ .

**N-Butylcarbamoyl-DL-alanin-butylamid (IVc)**

2,02 g (0,008 mol) IIb in 70 ml Methylenchlorid wurden wie in Beispiel IVa mit 2,25 g (0,03 mol) *n*-Butylamin in 10 ml Methylenchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 1,35 g (69%) IVc vom Schmp. 156—157 °C (aus Benzol).

IR:  $\nu_{\max} = 3360, 3260, 2950, 1625, 1560 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  (243,35) ber.: C 59,23 H 10,36 N 17,27%  
gef.: C 59,11 H 10,33 N 17,45%

**N-Cyclohexylcarbamoyl-DL-alanin-cyclohexylamid (IVd)**

2,52 g (0,01 mol) IIb in 100 ml Benzol wurden wie oben mit 2,97 g (0,03 mol) Cyclohexylamin im 30 ml Benzol umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 2,65 g (90%) IVd vom Schmp. 235—236 °C (aus Ethanol).

IR:  $\nu_{\max} = 3340, 3270, 2930, 1630, 1560 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$  (295,43) ber.: C 65,05 H 9,90 N 14,23%  
gef.: C 64,75 H 10,16 N 14,18%

**N-Butylcarbamoyl-DL-phenylglycin-butylamid (IVe)**

Zu einer Suspension von 0,70 g (0,002 mol) IIIe in 15 ml Ethanol wurden unter Rühren bei Raumtemp. 0,15 g (0,002 mol) *n*-Butylamin im 5 ml Ethanol zugetropft und die Mischung 3 Stdn. gerührt. Nach Eindampfen in V. wurde der Rückstand mit 10 ml 5%-iger Natronlauge zwecks Entfernung von Benzotriazol versetzt und das



Produkt abgenutscht. Man erhielt 0,37 g (60%) IVe vom Schmp. 200—202 °C (aus Ethanol).

IR:  $\nu_{\max}$  = 3330, 3280, 2950, 1630, 1565  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  (305,43) ber.: C 66,85 H 8,91 N 13,76%  
gef.: C 66,80 H 8,93 N 14,02%

### N-Cyclohexylcarbamoyl-DL-phenylglycin-cyclohexylamid (IVf)

1,14 g (0,003 mol) IIIf in 20 ml Ethanol wurden wie oben mit 0,30 g (0,003 mol) Cyclohexylamin in 10 ml Ethanol umgesetzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgenutscht. Man erhielt 0,56 g (52%) IVf vom Schmp. 249—251 °C.

IR:  $\nu_{\max}$  = 3340, 3270, 2930, 1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$  (357,50) ber.: C 70,55 H 8,74 N 11,76%  
gef.: C 70,30 H 8,42 N 12,00%

### 3-Cyclohexyl-hydantoin (Va)

Zu einer Lösung von 0,30 g (0,001 mol) IIIb in 40 ml Aceton wurden unter Rühren bei Raumtemp. 3 ml 10%-ige Soda-Lösung zugegeben, die Reaktionsmischung 20 min gerührt und mit 10 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,1 g (55%) Va vom Schmp. 168—170 °C (Lit.<sup>7</sup> Schmp. 168—169 °C).

IR:  $\nu_{\max}$  = 3340, 2930, 1765, 1695  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Butyl-5-methyl-hydantoin (Vb)

0,29 g (0,001) IIIc in 40 ml Aceton wurden wie oben mit Soda-Lösung umgesetzt. Aceton wurde abgedampft, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und Vb mit Benzol extrahiert. Man erhielt 0,14 g (82%) Vb mit Schmp. 44—45 °C (nach Destillieren im Hochvakuum). Lit.<sup>8</sup> Schmp. 47—49 °C.

IR:  $\nu_{\max}$  = 3280, 2940, 1770, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Cyclohexyl-5-methyl-hydantoin (Vc)

Eine Lösung von 1,57 g (0,005 mol) IIIId in 50 ml Aceton wurde mit 15 ml 10%-iger Soda-Lösung versetzt und 1,5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdampfen des Acetons wurde das Vc abgenutscht. Ausbeute 0,60 g (61%), Schmp. 108—109 °C (Lit.<sup>9</sup> Schmp. 119—122 °C).

IR:  $\nu_{\max}$  = 3220, 2930, 1765, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3-Butyl-5-phenyl-hydantoin (Vd)

0,35 g (0,001 mol) IIIe in 10 ml Aceton wurden mit 3 ml 10%-iger Soda-Lösung versetzt, die Mischung 15 min gerührt und das Aceton abgedampft. Der Rückstand wurde nach Zugabe von 10 ml 5%-iger Natronlange mit Benzol extrahiert. Man erhielt 0,20 g (78%) Vd vom Schmp. 72—76 °C (aus Ether/Benzin Sdp. 50 °C).

IR:  $\nu_{\max}$  = 3240, 1775, 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  = 7,8 (s, 1H, NH); 7,4—7,1 (m, 5H arom.); 4,9 (s, 1H, CH); 1,9—0,7 (m, 9H,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (232,28) ber.: C 67,22 H 6,94 N 12,06%  
gef.: C 66,98 H 6,75 N 11,86%

### 3-Cyclohexyl-5-phenyl-hydantoin (Ve)

Eine Lösung von 0,75 g (0,002 mol) IIIIf in 20 Aceton wurde mit 9 ml 10%-iger Soda-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung 1 Std. gerührt. Aceton wurde abgedampft und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Man erhielt 0,43 g (83%) Ve vom Schmp. 178—179 °C (aus Benzol).

IR:  $\nu_{\max}$  = 3230, 1770, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (258,32) ber.: C 69,74 H 7,02 N 12,39%  
gef.: C 69,56 H 7,23 N 12,21%

**3,5-Dibenzyl-hydantoin (Vf)**

1,19 g (0,003 mol) IIII in 35 ml Aceton wurden wie oben mit 10 ml 10<sup>0</sup>/<sub>o</sub>-iger Soda-Lösung umgesetzt und aufgerbeitet. Man erhielt 0,56 g (67<sup>0</sup>/<sub>o</sub>) Vf vom Schmp. 141—143 °C (Lit.<sup>10</sup> Schmp. 145—146 °C).  $[\alpha]_D^{20} = +50,0^0$  (c 0,80, Aceton).

IR:  $\nu_{\max} = 3300, 1765, 1695 \text{ cm}^{-1}$ .

## LITERATUR

1. I. Butula, B. Zorc und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **54** (1981) 435.
2. I. Butula, M. V. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **49** (1977) 837.
3. I. Butula, Lj. Ćurković, M. V. Proštenik, V. Vela und F. Zorko, *Synthesis* **1977**, 704.
4. I. Butula, V. Vela und B. Ivezić, *Croat. Chem. Acta* **51** (1978) 339.
5. Johnson und Nicolet, *J. Amer. Chem. Soc.* **36** (1914) 355; S. Gabriel *Ann. Chem.* **348** (1906) 50.
6. H. G. Khorona, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2081.
7. I. Muramatsu, T. Hirabayashi und A. Hagitani, *Nippon Kagaku Zasshi*, **84** (1963) 855.
8. United States Borax and Chemical Corp., *Brit. Pat.* 1092962; *C. A.* **69** (1968) P 10439 p.
9. K. Kitasaki, R. F. Crawford (to United States Borax and Chemical Corp.), *Fr. Pat.* 1, 435, 829; *C. A.* **66** P 18712 f.
10. H. L. Finkbeiner (to General Electric Co.), *Fr. Pat.* 1, 389, 841; *C. A.* **62** (1965) P 16258 d.

## SAŽETAK

**Reakcije s N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiselinama. I. Sinteza hidantoina i amida hidantoinских kiselina.**

*B. Zorc i I. Butula*

Djelovanjem tionilklorida na N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiseline pripremljeni su kloridi N-BTCO zaštićenih aminokiselina. Ovi se mogu prevesti s različitim aminima neizravno preko amida N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiselina, ili izravno u amide hidantoinских kiselina.

Amidi N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiselina cikliziraju u lužnatoj sredini uz odcepljenje benzotriazolazola u 3,5-supstituirane hidantoinе.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET,  
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Prispjelo 7. rujna 1981.