Warszawa, 28 stycznia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY C07d 49/32

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 20827. Kl. 12 p, 9.

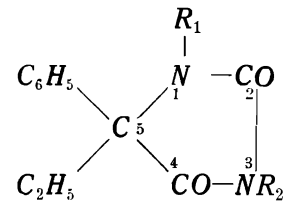
Chemische Fabrik vormals Sandoz
(Bazylea, Szwajcarja).

Sposób wytwarzania N-alkylo- 5,5-fenylo-etylo-hydantoin.

Zgłoszono 4 grudnia 1933 r.
Udzielono 11 grudnia 1934 r.
Pierwszeństwo: 16 grudnia 1932 r. (Szwajcarja).

Wykryto, że można otrzymywać terapeutycznie cenne *N*-alkylowane pochodne 5,5-fenylo-etylo-hydantoiny, działając na 5,5-fenylo-etylo-hydantoinę względnie jej *N*-jedno-alkylowane pochodne środkami alkylującemi albo też przeprowadzając fenyloetylo-alkylo-ureido-acetonitryle najpierw zapomocą kwasów w pochodne hydantoiny i tak otrzymane związki poddając ewentualnie alkylowaniu.

Związki, wytwarzane w ten sposób, posiadają następujący wzór ogólny:



w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe albo różne nasycone lub nienasycone grupy alkylowe, np. grupę metylową, etylową, butylową, izo-butylową, lub alylową. R_1 i R_2 mogą być również atomami wodoru, a wów-

czas związki, zawierające te grupy, będą stanowić jedno- względnie dwu-*N*-alkylowe pochodne 5,5-fenyloetylohydantoiny.

Związki, otrzymywane w ten sposób, wykazują mniejszą toksyczność niż 5,5-fenyloetylohydantoina; mogą więc znaleźć zastosowanie w farmacji.

Przykład I. 20,4 g 5,5-fenyloetylohydantoiny rozpuszcza się z 4,0 g *NaOH* w 100 cm³ wody i powstały roztwór, ogrzany do 60°C, zadaje się, stale mieszając, 13,0 g siarczanu dwumetylowego w małych porcjach. Początkowo oleisty, szybko jednak krzepnący produkt reakcji odsącza się i oczyszcza przez przekrystalizowanie z rozcieńczonego alkoholu. Wydajność jest prawie ilościowa. 3-metylo-5,5-fenyloetylohydantoina krystalizuje się w postaci cienkich bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 136—137°C. Jest to związek łatwo rozpuszczalny w alkoholu, chloroformie, lodowatym kwasie octowym, dość słabo rozpuszczalny w eterze, a nierozpuszczalny w wodzie; rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu sodowym, a po dodaniu kwasu wydziela się zpowrotem niezmieniony.

W przeliczeniu na 0,3321 g otrzymanego związku zużywa się metodą Kjeldahl'a 30,60 cm³ 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{12}H_{14}O_2N_2$ obliczono 12,84% *N*
znaleziono 12,90% *N*.

Jeśli zamiast siarczanu dwumetylowego zastosować równoważną ilość siarczanu dwuetylowego, to otrzymuje się odpowiednio 3-etylo-5,5-fenyloetylohydantoinę.

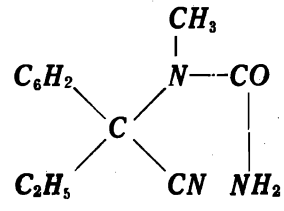
Przykład II. 21,8 g 3-metylo-5,5-fenylo - etylohydantoiny (otrzymanej według przykładu I) rozpuszcza się w 100 cm³ alkoholu, zadaje 100 cm³ ługu sodowego (40%-wego) i, mieszając przy użyciu wodnej turbinki, dodaje kroplami 13,0 g siarczanu dwumetylowego. Po ostygnięciu dodaje się 400 cm³ wody, pozostawia mieszaninę reakcyjną przez pewien czas w spokoju, poczem odsącza się wydzielony produkt reakcji i przekrystalizowuje go z rozcieńczonego alkoholu. Wydajność jest ilościowa. Otrzymana 1,3-dwumetylo-5,5-fenyloetylohydantoina krystalizuje się w postaci bezbarwnych błyszczących blaszek o temperaturze topnienia 115—117°C. Jest to związek łatwo rozpuszczalny w alkoholu, chloroformie, lodowatym kwasie octowym, dość słabo rozpuszczalny w eterze, nieco rozpuszczalny w gorącej, nierozpuszczalny w zimnej wodzie i zupełnie nierozpuszczalny w alkaljach.

W przeliczeniu na 0,2907 g otrzymanego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 24,89 cm³ 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{13}H_{16}O_2N_2$ obliczono 12,07% *N*
znaleziono 12,00% *N*.

Ten sam związek otrzymuje się, stosując, jako produkt wyjściowy, 5,5-fenyloetylohydantoinę oraz postępując według przykładu I, lecz wprowadzając podwójną ilość ługu sodowego oraz siarczanu dwumetylowego i przeprowadzając reakcję w roztworze wodnym lub alkoholowym.

Przykład III. 1 część wagową fenyloetylo - metylo - ureido - aceto - nitrylu o wzorze:



zalewa się czterokrotną ilością (objętościowo) 20%-wego kwasu solnego, przyczem następuje samorzutne ogrzanie i ureid przechodzi do roztworu, a hydantoina zaczyna się wydzielać przeważnie natychmiast. W celu zakończenia reakcji mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Produkt surowy, po odsączeniu, przekrystalizowuje się z alkoholu. Otrzymuje się *1* - metylo - *5,5* - fenylo - etylo - hydantoinę z wydajnością prawie ilościową, w postaci bezbarwnych długich igieł o temperaturze topnienia 202 — 203°C. Jest to związek rozpuszczalny w gorącym, lecz trudno w zimnym alkoholu, łatwo rozpuszczalny w lodowatym kwasie octowym, dość słabo rozpuszczalny w chloroformie, trudno rozpuszczalny w eterze; w wodzie prawie nierozpuszczalny, rozpuszcza się on łatwo w obecności alkaljów i zapomocą kwasów wytrąca się niezmieniony.

W przeliczeniu na 0,2994 g tego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 27,49 cm³ 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{12}H_{14}N_2O_2$ obliczono 12,84% *N*
znaleziono 12,86% *N*.

Fenylo - etylo - metylo - ureido - aceto - nitryl o temperaturze topnienia 162 — 163°C otrzymuje się przez przyłączenie kwasu cyjanowego do fenylo - etylo - metylo - amino - aceto - nitrylu $C_6H_5(C_2H_5)C(CN)NHCH_3$, który to związek powstaje przez reakcję fenylo - etylo - ketonu z cyjanowodorem i metylo - aminą. Zasada ta w postaci chlorowodorku krystalizuje jako bezbarwne, łatwo rozpuszczalne w wodzie igły, które topnieją w 123 — 125°C z wytwarzaniem piany.

Przykład IV. Jeśli 21,8 g *1* - metylo-*5, 5* - fenyloetylo - hydantoiny (otrzymanej według przykładu II) rozpuści się w 100 cm³ n/1 ługu sodowego i, dobrze mieszając, w temperaturze 50 — 60°C, podda działaniu 13,0 g siarczanu dwumetylowego, to otrzymuje się z wydajnością ilościową *1,3* - dwumetylo - *5,5* - fenyloetylohydantoinę, już opisaną w przykładzie II.

Przykład V. Roztwór 20,4 g *5,5* - fenylo - etylo - hydantoiny w 135 cm³ absolutnego alkoholu zadaje się 10,0 cm³ ługu sodowego (40%-wego) i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godz z 12,0 g bromku etylowego. Następnie oddestylowuje się większą część alkoholu, pozostałość zadaje wodą i zakwasza kwasem solnym. Produkt reakcji, wydzielający się początkowo w postaci półstałej i wkrótce krzepnący w postaci krystalicznej, zalewa się małą ilością alkoholu, w celu usunięcia niezetylowanej *5,5* - fenyloetylohydantoiny, poczem zadaje sodą i wodą, przyczem wypada dość czysta *3* - etylo - *5,5* - fenylo - etylohydantoina (wydajność 20,0 g). Po przekrystalizowaniu jej z rozcieńczonego alkoholu, otrzymuje się bezbarwne rombowe kryształy o temperaturze topnienia 88 — 89°C. Jest to związek łatwo rozpuszczalny w alkoholu, acetonie, chloroformie, lodowatym kwasie octowym, octanie etylowym, benzenie, dość słabo rozpuszczalny w eterze, trudno rozpuszczalny w eterze naftowym, nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w ługu sodowym, nierozpuszczalny w roztworze sody.

W przeliczeniu na 0,2363 g otrzymanego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 20,39 cm³ 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{13}H_{16}O_2N_2$ obliczono 12,07% *N*
znaleziono 12,09% *N*

Przykład VI. Roztwór 20,4 g 5,5 - fenyloetylohydantoiny w 190 cm^3 alkoholu absolutnego zadaje się 100 cm^3 ługu sodowego (40%-wego) i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z 13,5 g bromku alylowego. Przeróbka odbywa się, jak w przykładzie V. Przemiana zachodzi prawie ilościowo. Otrzymuje się *3 - alylo - 5,5 - fenyloetylohydantoinę*, po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z eterem naftowym, w postaci długich bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 88 — 89°C. Jest to związek łatwo rozpuszczalny w alkoholu, acetonie, chloroformie, octanie etylowym, benzenie, lodowatym kwasie octowym, dość słabo rozpuszczalny w eterze, trudno rozpuszczalny w eterze naftowym, nierozpuszczalny w wodzie, natomiast łatwo rozpuszczalny w ługu sodowym, nierozpuszczalny w roztworze sody. Momentalnie przyłącza brom i zostaje natychmiast utleniony nadmanganianem potasu.

W przeliczeniu na 0,2729 g tego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 22,47 cm^3 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{14}H_{16}O_2N_2$ obliczono 11,48% *N*
znaleziono 11,53% *N*

Przykład VII. 20,4 g *5,5 - fenylo - etylohydantoiny* w 140 cm^3 absolutnego alkoholu ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną z 10,0 cm^3 ługu sodowego (40%-wego) i 13,6 g bromku propylowego. Po przeróbce, jak w przykładzie V, otrzymuje się *3 - propylo - 5,5 - fenyloetylohydantoinę* w ilości 19,20 g. Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu lub z mieszaniny benzenu z eterem naftowym otrzymuje się wymieniony związek w postaci bezbarwnych kryształów w kształcie krótkich słupków o temperaturze topnienia 84 — 86°C. Rozpuszczalność jest podobna do rozpuszczalności związku według przykładu VI. Natomiast *3 - propylo - 5,5 - fenyloetylohydantoina* okazała się zupełnie obojętna wobec bromu i nadmanganianu potasowego. W przeliczeniu na 0,2447 g otrzymanego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 20,07 cm^3 0,1 n. H_2SO_4;

według wzoru $C_{14}H_{18}O_2N_2$ obliczono 11,38% *N*
znaleziono 11,49% *N*

Przykład VIII. Roztwór 20,4 g *5,5 - fenyloetylohydantoiny* w 160 cm^3 absolutnego alkoholu ogrzewa się w ciągu 6 godzin w autoklawie do temperatury 100°C z 10,0 cm^3 ługu sodowego (40%-wego) i 15,1 g bromku butylowego. Następnie oddestylowuje się w próżni alkohol i nadmiar bromku, pozostałość zalewa się małą ilością ciepłego alkoholu, zakwasza kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec wskaźnika kongo, a po dodaniu roztworu sody zadaje się wodą. Powstaje szybko krzepnący osad, t. j. *3 - butylo - 5,5 - fenylo - etylo - hydantoina*; związek ten otrzymuje się z dobrą wydajnością (22 — 23 g). Niewielkie ilości niezalkylowanej *5,5 - fenyloetylohydantoiny* wydzielają się po zakwaszeniu alkalicznych od sody ługów pokrystalicznych. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego otrzymuje się wyżej wymieniony związek w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 72 — 73°C. Jest on łatwo rozpuszczalny w alkoholu, benzenie, eterze, chloroformie, octanie etylowym, a także w gorącym, a słabiej w zimnym eterze naftowym, bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, do ługu sodowego przechodzi w niewielkiej ilości, w roztworze sody wcale się nie rozpuszcza.

W przeliczeniu na 0,3338 g tego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 25,65 cm^3 n/10 H_2SO_4;

według wzoru $C_{15}H_{20}N_2O_2$ obliczono 10,77% *N*
znaleziono 10,77% *N*.

Jeśli zamiast bromku butylowego zastosować bromek izobutylowy, to otrzymuje się *3* - izobutylo - *5,5* - fenylo - etylohydantoinę w postaci cienkich bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 113 — 115°C.

Przykład IX. W taki sam sposób, jak w przykładzie VIII, z roztworu 20,4 g fenyloetylohydantoiny w 100 cm³ absolutnego alkoholu z 10,0 cm³ ługu sodowego (40%-wego) i 16,7 g bromku izo-amylowego przez 6-cio godz. ogrzewanie w autoklawie do 100 — 110°C otrzymuje się z ilościową wydajnością *3* - izo - amylo-*5,5*-fenyloetylohydantoinę w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 79 — 80°C. Jest to związek łatwo rozpuszczalny w alkoholu, metanolu i organicznych rozpuszczalnikach, dość słabo rozpuszczalny w gorącym eterze naftowym, nierozpuszczalny w wodzie, dość słabo rozpuszczalny w ługu sodowym, nierozpuszczalny w sodzie.

W przeliczeniu na 0,2727 g otrzymanego związku zużywa się, według Kjeldahl'a, 20,07 cm³ n/10 H_2SO_4;

według wzoru $C_{16}H_{22}O_2N_2$ obliczono 10,22% *N*
znaleziono 10,31 % *N*.

3 - *N* - amylo - *5,5* - fenyloetylohydantoina, otrzymana w analogiczny sposób, krystalizuje w postaci bezbarwnych krótkich igieł o temperaturze topnienia 61 — 62°C.

Przykład X. Roztwór 21,8 g *1* - metylo-*5,5* - fenyloetylohydantoiny, otrzymanej według przykładu III, w 100 cm³ alkoholu gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 i pół godzin z 100 cm³ ługu sodowego (40%-wego) i 12,1 g bromku alylowego. Następnie dodaje się ługu sodowego i 200 cm³ wody, przyczem wydziela się *1* - metylo - *3* - alylo - *5,5* - fenyloetylohydantoina prawie ilościowo w postaci krystalicznej. Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego alkoholu, wymieniony związek otrzymuje się w postaci dużych grubych ziarn krystalicznych o temperaturze topnienia 64 — 66°C. Jest on łatwo rozpuszczalny w alkoholu, metanolu, chloroformie, octanie etylowym, lodowatym kwasie octowym, rozpuszczalny w eterze, trudniej rozpuszczalny w eterze naftowym, nierozpuszczalny w wodzie i ługu sodowym; utlenia się natychmiast nadmanganianem potasowym i momentalnie przyłącza brom.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania *N* - alkylowanych *5,5* - fenyloetylohydantoin, znamienny tem, że *5,5* - fenyloetylohydantoinę względnie jej *N* - jedno - alkylowe pochodne poddaje się działaniu środków alkylujących.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że fenyloetylo - ureido - aceto - nitryle przez działanie kwasami przeprowadza się w *N* - *1* - alkylo - *5,5* - fenyloetylohydantoiny i ewentualnie poddaje działaniu środków alkylujących.

Chemische Fabrik
vormals Sandoz.
Zastępca: Inż. dypl. M. Zoch,
rzecznik patentowy.

Druk L. Bogusławskiego i Ski, Warszawa.