CH 676846 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 676846 A5

(51) Int. Cl.[5]: C 07 D 233/96
C 07 D 401/06
C 07 D 403/06
C 07 F 9/6506

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 3753/87

(22) Anmeldungsdatum: 28.09.1987

(30) Priorität(en): 29.09.1986 US 913041

(24) Patent erteilt: 15.03.1991

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1991

(73) Inhaber:
Bristol-Myers Squibb Company, New York/NY (US)

(72) Erfinder:
Wright, John J., Middletown/CT (US)
Meanwell, Nicholas A., Middletown/CT (US)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

(54) Verfahren zur Herstellung von C-5-ethylenisch ungesättigten Hydantoinderivaten.

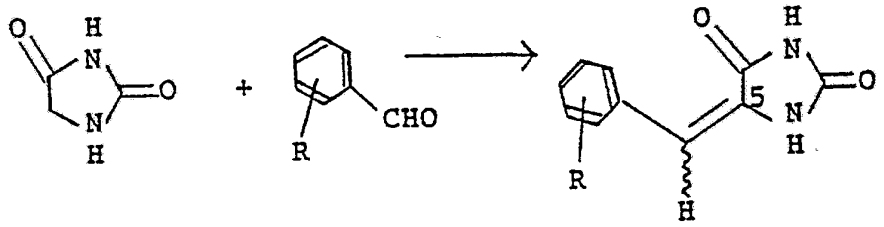
(57) Es werden C-5-ethylenisch ungesättigte Hydantoinderivate hergestellt, indem ein aliphatisches, C_4-C_6-cycloaliphatisches, aromatisches oder heteroaromatisches Aldehyd oder ein aliphatisches, C_4-C_8-cycloaliphatisches oder aromatisches Keton oder 3-Oxoindol, N-C_1-C_4-Alkyl-3-oxoindol oder 1-Phenylmethyl-4-piperidon oder eine alpha-Dicarbonylverbindung mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt werden.

Die hergestellten Hydantoine sind nützlich als Zwischenprodukte bei der Synthese von 1,3-Dihydro-2H-imidazo(4,5-b)-chinolin-1-onen, welche wirksame antithrombotische Mittel sind.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von C-5 ethylenisch-ungesättigten Hydantoinderivaten, welche nützlich sind als Zwischenprodukte bei der Synthese von 1,3-Dihydro-2H-imidazo[4,5-b] chinolin-2-onen, welche potente antithrombotische Mittel sind.

Die Kondensation von Hydantoin (Eis) mit aromatischen Aldehyden (2) zur Herstellung von C-5-ungesättigten Hydantoinderivaten (3) ist in der Literatur beschrieben: E. Ware, Chemical Reviews, 1950, 46, Seiten 403–470; H.L. Wheeler et al., Am. Chem. J., 1911, 45, Seiten 368–383 und US-A 4 345 042 und US-A 4 582 903. Diese Reaktion wird folgendermassen illustriert:

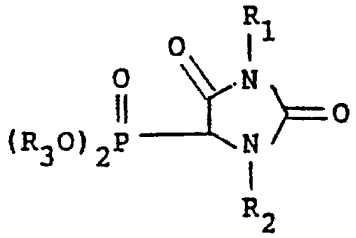


(1) (2) (3)

worin R Wasserstoff oder einen Substituenten darstellt. Die Addukte (3) sind von synthetischem Nutzen als Vorläufer für Derivate von Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure. Es ist eine Anzahl verschiedener Katalysatoren und Lösungsmittelsysteme beschrieben worden, um diese Umwandlung durchzuführen. Im allgemeinen werden die Aldehyde, das Hydantoin und der Katalysator in einem zweckmässigen Lösungsmittel auf eine Temperatur im Bereich von 70 bis 170°C während 0,5 bis 24 h erwärmt. Einige der meist verwendeten Bedingungen sind folgende: NaOAc/AcOH bei 160 bis 170°C während 3 h; in NH_4OAc/AcOH unter Rückfluss während 4 h; in NaOAc/Ac_2O unter Rückfluss während 1 h; in Piperidin bei 130 bis 140°C während 0,5 h; und in Dimethylamin bei 100°C während 22 h in einem geschlossenen Reaktionsgefäss. Diese Verfahren sind jedoch nicht ganz befriedigend, werden nämlich einige Aldehyde nicht mit Hydantoin umgesetzt oder bilden nur Produkte in niederer Ausbeute. Es wurde nicht berichtet, dass einfache Ketone in dieser Reaktion umgesetzt werden.

Die Reaktion von Phosphonatcarbanionen mit Ketonen und Aldehyden ist allgemein bekannt: Wadsworth et al., J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, Seiten 1733–1738; Wadsworth, Org. Reactions, 1978, 25, 73–253.

Die vorliegende Erfindung stellt das im Patentanspruch 1 definierte Verfahren für die Herstellung von C-5-ethylenisch ungesättigten Hydantoinderivaten zur Verfügung, welche als Zwischenprodukte bei der Synthese von 1,3-Dihydro-2H-imidazo-[4,5-b]chinolin-2-onen nützlich sind, wie dies in den folgenden parallelen amerikanischen Patentanmeldungen beschrieben ist: Serial No. 726 869 am 25. April 1985 eingereicht; Serial No. 832 212, am 26. Februar 1986 eingereicht; Serial No. 866 813 am 23. Mai 1986 eingereicht; und Serial No. 883 258 am 8. Juli 1986 eingereicht. Die 5-ethylenisch ungesättigten Hydantoinderivate, welche nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden können, sind ebenfalls nützlich als Zwischenprodukte bei der Herstellung von anderen Verbindungen, z.B. von Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure. Das im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzte Dialkyl-5-phosphonathydantoin besitzt vorzugsweise folgende Formel:



(I)

worin R_1 und R_2 Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl mit bis zu 10 C-Atomen sind, z.B. Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl und R_3 Niederalkyl ist, wie beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

Die Erfindung stellt ebenfalls die neue Verbindung, Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat zur Verfügung. Das entsprechende Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat ist in der Literatur in Chem. Abstracts, 1985, 102, Nr. 204 029a beschrieben.

Die Phosphonate der Formel I werden durch Bromierung eines zweckmässigen R_1- und R_2-Imidazoli-

din-2,4-dion in Essigsäure hergestellt, wobei das entsprechende 5-Bromhydantoin erhalten wird und das Produkt anschliessend mit Trialkylphosphit umgesetzt wird.

Es kann jedes aliphatische oder aromatische Aldehyd oder Keton oder jede alpha-Dicarbonylverbindung im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden. Die aromatischen Aldehyde, die in der US-A 4 345 072 offenbart sind und die aromatischen und aliphatischen Aldehyde, welche in der US-A 4 582 903 offenbart sind, können im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden. Die in der US-A 4 345 072 beschriebenen aromatischen Aldehyde umfassen Benzaldehyd, Tolylaldehyd, 4-Isopropylbenzaldehyd, 4-Hydroxybenzaldehyd, 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd, 3,4-Methylendioxybenzaldehyd, 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd, Salicylaldehyd, Vanillin, 4-Phenylbenzaldehyd, 4-Benzylbenzaldehyd, 4-Fluorbenzaldehyd, 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Acetoxybenzaldehyd, 4-Acetaminobenzaldehyd, 4-Methylthiobenzaldehyd und 3,5-Dichlor-4-hydroxybenzaldehyd. Zusätzliche Aldehyde, welche in der US-A 4 345 072 offenbart sind, umfassen p-Tolylaldehyd, m-Tolylaldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, 4-Hexylbenzaldehyd, 2-Allylbenzaldehyd, 4-Allylbenzaldehyd, 2-Vinylbenzaldehyd, 3-Vinylbenzaldehyd, 4-Methallylbenzaldehyd, 4-Crotylbenzaldehyd, 2-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, 2-Aminobenzaldehyd, 4-Aminobenzaldehyd, 4-Cyclohexylbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, Anisaldehyd, 3-Hydroxybenzaldehyd, 2-Hydroxybenzaldehyd, 2-Hydroxy-4-methylbenzaldehyd, 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, Veratraldehyd, 2,4-Dihydroxybenzaldehyd, 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, 4-Cyclohexenylbenzaldehyd, 4-Cyclooctylbenzaldehyd, 4-Piperidinylbenzaldehyd, 4-Pyridinbenzaldehyd, 4-Furylbenzaldehyd, 4-Thienylbenzaldehyd, 4-Phenylethylbenzaldehyd, 4-sec.Butylaldehyd, 4-Morpholinobenzaldehyd, 4-Isopropoxybenzaldehyd, 2-Propoxybenzaldehyd, 3-Ethoxybenzaldehyd, 4-Hexoxybenzaldehyd, 2-Isopropylaminobenzaldehyd, 4-Hexalaminobenzaldehyd, 4-Diethylaminobenzaldehyd, 4-Dipropylaminobenzaldehyd, 4-Methylethylaminobenzaldehyd, 3,4-Ethylendioxybenzaldehyd, 4-acetobenzaldehyd, 4-Propionoxybenzaldehyd, 4-Formoxybenzaldehyd, 4-Butyroxybenzaldehyd, 3,4-Tetramethylenbenzaldehyd, 3,4-Trimethylenbenzaldehyd. Aliphatische Aldehyde, die in der US-A 4 582 903 beschrieben sind, umfassen Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Valeraldehyd, Isovaleraldehyd, Capronaldehyd, Enanthaldehyd, Nonaldehyd, Cyclobutylaldehyd, Cyclopentylaldehyd, Cyclohexylaldehyd, Furfural, 2-Thiophenaldehyd, 1-Pyrrolaldehyd, Imidazolaldehyd, Oxazolaldehyd, 3-Indolaldehyd, Pyridylaldehyd, Pyrimidylaldehyd, Malonsäure-Halbaldehyd und Monoaldehydderivate von Dicarbonsäuren. Die aromatischen Aldehyde, die in der US-A 4 582 903 beschrieben sind, umfassen Benzaldehyd, Tolylaldehyd, 4-Isopropylbenzaldehyd, 4-Hydroxybenzaldehyd, 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd, 3,4-Methylendioxybenzaldehyd, 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd, Salicylaldehyd, Vanillin, 4-Phenylbenzaldehyd, 4-Benzylbenzaldehyd, 4-Fluorbenzaldehyd, 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Acetoxybenzaldehyd, 4-Acetaminobenzaldehyd, 4-Methylthiobenzaldehyd und 3,5-Dichloro-4-hydroxybenzaldehyd. Zusätzliche Aldehyde, die in der US-A 4 583 903 beschrieben sind, umfassen p-Tolylaldehyd, m-Tolylaldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, 4-Hexylbenzaldehyd, 2-Allylbenzaldehyd, 4-Allylbenzaldehyd, 1-Vinylbenzaldehyd, 3-Vinylbenzaldehyd, 4-Methallylbenzaldehyd, 4-Crotylbenzaldehyd, 2-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, 2-Aminobenzaldehyd, 4-Aminobenzaldehyd, 4-Cyclopropylbenzaldehyd, 2-Cyclopropylbenzaldehyd, 4-Cyclohexylbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, Anisaldehyd, 3-Hydroxybenzaldehyd, 2-Hydroxybenzaldehyd, 2-Hydroxy-4-methylbenzaldehyd, 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, Vertraldehyd, 2,4-Dihidroxybenzaldehyd, 2,5-Dihydroxybenzaldehyd, 4-Cyclohexenylbenzaldehyd, 4-Cyclooctylbenzaldehyd, 4-Piperidinylbenzaldehyd, 4-Pyridylbenzaldehyd, 4-Furylbenzaldehyd, 4-Thienylbenzaldehyd, 4-Phenylethylbenzaldehyd, 4-sec.Butylbenzaldehyd, 4-Morpholinobenzaldehyd, 4-Isopropoxybenzaldehyd, 2-Propoxybenzaldehyd, 3-Ethoxybenzaldehyd, 4-Hexoxybenzaldehyd, 2-Isoproplyaminobenzaldehyd, 4-Hexylaminobenzaldehyd, 4-Diethylaminobenzaldehyd, 4-Dipropylaminobenzaldehyd, 4-Methylethyl-aminobenzylaldehyd, 3,4-Ethylendioxybenzaldehyd, 4-Acetylthiobenzaldehyd, 4-Propionoxybenzaldehyd, 4-Formyloxybenzalde-hyd, 4-Butyroxybenzaldehyd, 3,4-Tetramethylenbenzaldehyd, 3,4-Trimethylenbenzaldehyd, 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, alpha-Napthaldehyd, beta-Napthaldehyd und 3-Indencarboxaldehyd.

Eine grosse Anzahl von aliphatischen und aromatischen Aldehyden und Ketonen und alpha-Dicarbonyl-Verbindungen, welche für die Praxis der vorliegenden Erfindung nützlich sind, werden in den folgenden Beispielen erläutert. Eine bevorzugte Klasse von Aldehyden besitzt die Formel RCHO, worin R ausgewählt ist aus der Gruppe:

a) substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, worin die Alkylgruppe 2–6 Kohlenstoffatomen besitzt,

b) substituiertes oder unsubstituiertes Alkenyl, worin die Alkenylgruppe 3–5 Kohlenstoffatome besitzt,

c) substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, worin einer oder mehrere Substituenten des Phenyles ausgewählt sind aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Alkoxy oder substituiertes Alkoxy, worin Alkoxy 1–6 Kohlenstoffatome besitzt, Nitro, Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen und substituiertes oder unsubstituiertes Amino, 2-(2-Methyldioxalano), 1-Piperidino, 1-Morpholino, 1-Pyrrolidino oder 1-Piperazino,

d) Thienyl,

e) Pyridinyl und

f) PhC(O).

Die Substituenten, welche an der Alkoxygruppe vorhanden sein können, umfassen Mono- und Dialkylaminogruppen, welche 1–6 Kohlenstoffatome aufweisen, eine Arylsulfonylgruppe mit 6–10 Kohlenstoffatomen, eine Carbonsäureestergruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen und eine stickstoffhaltige, heterocyclische Gruppe mit 1–4 Stickstoffatomen, welche selbst weiter mit Cycloalkylgruppen, die 6–10 Kohlenstoffatome enthalten, substituiert sein kann. Die Substituenten, welche an den Aminogrüppen vorhanden sein können, umfassen Mono- und Dialkylgruppen, die 1–6 Kohlenstoffatome enthalten, Alkylcarbonylgruppen, die 2–6 Kohlenstoffatome enthalten und Carboxylestergruppen, die 2–6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Substituenten, welche an der 1-Piperazingruppe vorhanden sein können, umfassen eine Aroylgruppe, die 6–10 Kohlenstoffatome aufweist und gegebenenfalls mit einer oder mehreren Alkoxygruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Carbonsäureestergruppen mit 2–6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann. Die an der 1-Piperidinogruppe gegebenenfalls vorhandenen Substituenten umfassen Carbonsäureestergruppen mit 2–6 Kohlenstoffatomen und N-Cycloalkyl, N-Alkylcarboxamid mit 7–10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Ketone sind ausgewählt aus der folgenden Gruppe: C_{1-3}-Alkyl-2-ketophenylacetat, C_{1-3}-Alkyl-2-keto C_{1-5}-Alkylacetat, substituiertes oder unsubstituiertes C_{4-8}-Cycloalkylketon, worin einer oder mehrere Substituenten ausgewählt sind aus: Halogen, Hydroxy, Alkoxy und substituiertem Alkoxy, worin die Alkoxygruppe 1–6 C-Atome aufweist, und Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, 1,2-Dioxocyclohexan, substituierte oder unsubstituierte C_{8-10}-Alkylphenone, worin das substituierte Phenyl einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus der Gruppe: Halogen, Hydroxy, C_{1-6}-Alkoxy oder C_{1-6}-Alkyl, 3-Oxoindol und N-C_{1-4}-Alkyl-3-oxoindol. Obschon gewisse bevorzugte Klassen von Aldehyden und Ketonen definiert wurden, ist es möglich, dass sämtliche aliphatische oder aromatische Aldehyde oder Ketone oder alpha-Dicarbonylverbindungen im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden können.

Vorzugsweise werden 0,5 bis 1,5 Mole eines aliphatischen oder aromatischen Aldehydes oder Ketones oder einer alpha-Dicarbonylverbindung pro Mol Phosphonat bei einer Temperatur von 0 bis 50°C unter basischen Bedingungen während 15 min bis 24 h umgesetzt. Die nachstehend beschriebenen Reaktionsbedingungen werden stärker bevorzugt.

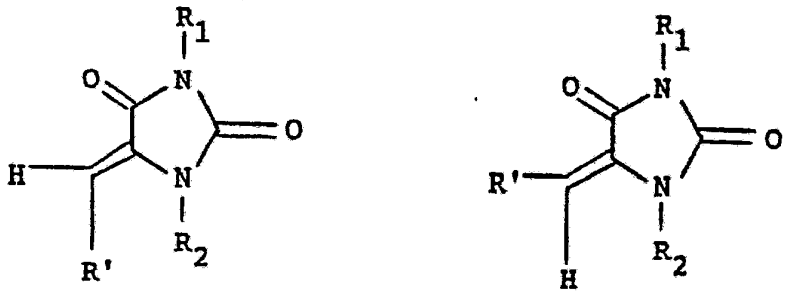
Die Zugabe von aromatischen Aldehyden zu einem schwachen Überschuss von Phosphonaten und Natriumethoxid in Ethanol bei Zimmertemperatur führt im allgemeinen zu einer raschen Ausscheidung von 5-Benzylidinhydantoinderivaten in einer ausgezeichneten Ausbeute. Da die Phosphonat-Ausgangsmaterialien und die Diethylphosphat-Nebenprodukte wasserlöslich sind, besteht die Isolierung des Produktes einfach aus einer Verdünnung mit Wasser oder 2N-Salzsäurelösung und Wasser mit anschliessender Filtration. In einigen Fällen erleichtert die vorherige Entfernung des Lösungsmittels dieses Verfahren. Die aus der Reaktionsmischung isolierten Rohprodukte sind im allgemeinen von hoher Reinheit, wie dies aufgrund der NMR-Spektraldaten geschlossen werden kann, obschon häufig eine Mischung von geometrischen Isomeren erhalten wird. Es werden, ungeachtet der sterischen oder elektronischen Natur der Aldehyde, hohe Ausbeuten erhalten, obschon sterisch gehinderte und deaktivierte Aldehyde mit einer etwas kleineren Reaktionsgeschwindigkeit umgesetzt werden. Die milden Reaktionsbedingungen sind für einen grossen Bereich von funktionellen Gruppen zweckmässig. Die oben beschriebenen, wasserfreien Bedingungen sind für den Erfolg der Reaktion nicht kritisch. Wässrige Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxydlösungen in Ethanol sind äquivalent wirksam und ein Zweiphasen-System, welches Dichlormethan und wässriges Natriumhydroxyd mit oder ohne Phasentransferkatalysator enthält, führt ebenfalls zu einer hohen Ausbeute von Addukten. Andere zweckmässige Reaktionsbedingungen sind beispielsweise Triethanol in Acetonitril, Triethylamin und Lithiumbromid in Acetonitril und Lithiumbromid in Pyridin.

Aliphatische Aldehyde reagieren unter Bildung von 5-Alkylidenhydantoinderivaten mit Hydantoinphosphonaten in synthetisch nützlichen Ausbeuten. Phenylacetaldehyd reagiert exotherm mit Phosphonaten, wobei ausgezeichnete Ausbeuten an Addukten in 20 min erhalten werden können, obschon gemäss der Literatur Phenylacetaldehyd und 4-Methoxyphenylacetaldehyd als unter verschiedenen Bedingungen nicht mit Hydantoin kondensierbar gilt.

Alpha-Dicarbonylverbindungen reagieren im allgemeinen unter den üblichen Bedingungen exotherm, wobei hohe Ausbeuten von Addukten erhalten werden.

Cyclohexanon reagiert in Gegenwart von Lithium, im Gegensatz zu Natrium, mit den Hydantoinphosphonaten unter Bildung von hohen Ausbeuten. Die Lithiumsalze von Triethylphosphonoacetat hat sich als hoch chelatbildend erwiesen und das Lithiumatom kann eine ähnliche Rolle bei der Reaktion der Hydantoinphosphonate mit den Ketonen spielen. Obschon ein fest gebundenes Lithiumsalz stabiler sein muss und demzufolge weniger reaktiv ist, kann es die erhöhte Stabilität des Salzes ermöglichen, dass das Kupplungsverfahren erfolgreich mit alternativen Reaktionswegen, die hauptsächlich durch Protonentransfer gesteuert werden dürften, konkurrieren kann.

Die erfindungsgemäss hergestellten C-5-ungesättigten Hydantoinderivate können in einigen Fällen als Mischungen von (Z) und (E)-Isomeren gemäss den nachstehenden Formeln isoliert werden, worin R' eine Gruppe darstellt, welche von aliphatischen oder aromatischen Aldehyden abgeleitet ist und R_1 und R_2 wie oben definiert sind:



(Z) (E)

Das geometrische Isomer, worin R' bezüglich der N–R_2-Gruppe des Hydantoinringes in cis-Stellung vorliegt, wird als (Z) bezeichnet, während dasjenige Isomer, worin R' für N–R_2-Gruppe in trans-Stellung vorliegt, wird als (E) bezeichnet. Falls ein Vinylproton vorhanden ist, sind Signale im unteren Gebiet des NMR-Spektrums üblicher Weise vorherrschend. Wenn das Proton der Doppelbindung durch einen anderen Rest, wie beispielsweise durch eine vom Keton oder einer alpha-Dicarbonylgruppe abgeleiteten Gruppe, ersetzt wird, dann wird die (E) oder (Z)-Bezeichnung aufgrund der Cahn-Wright-Prelog-Prioritätsordnung vorgenommen (vgl. Advanced Organic Chemistry, 2. Auflage, Jerry Merch, McGraw-Hill, 1977, Seiten 113–117 und Seiten 99–101).

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der folgenden Erfindung. Sämtliche Temperaturen sind in °C angegeben und die Schmelzpunkte, welche mit einem Thomas Hoover-Kapillarapparat aufgenommen wurden, sind unkorrigiert. Bei der Angabe der Kernresonanz-Spektraldaten wurden übliche Abkürzungen verwendet, wobei Tetramethylsilan als interne Referenz verwendet wurde, und die chemischen Verschiebungen in ppm (Teile pro Million) angegeben sind. Sämtliche neuen Verbindungen ergaben befriedigende Elementaranalysedaten und wiesen Spektralcharakteristiken auf, welche mit den angenommen Strukturen in Einklang standen.

Beispiel 1

Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat

Eine Mischung von Imidazolidin-2,4-dion (200 g, 2M) und Essigsäure (800 ml) wurden in einem Ölbad auf 85°C erwärmt. In einem Tropftrichter wurde Brom (352 g, 112,8 ml, 2,2 M) und ein kleiner Anteil Brom (~5 ml) gegeben und der Inhalt wurde unter heftigem Rühren in die Reaktionsmischung gegeben. War einmal die orange Farbe verschwunden wurde der Rest des Broms schnell während ungefähr 7 min zugegeben, wobei eine klare Lösung erhalten wurde. Nach Rühren bei 85°C während 30 min wurde die Reaktionsmischung in einem Eisbad auf 30°C abgekühlt und Triethylphosphit (465 g, 479 ml, 2,8 M) wurde in einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von 45 bis 50°C blieb. Nach der Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur während 90 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether (800 ml) unter Aufwirbelung verdünnt, um eine Ausfällung eines weissen Feststoffes zu bewirken. Die Mischung wurde unter kräftigem Rühren in Diethylether (2 l) gegossen. Nach 30 min wurde der Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei Diethyl-2,4-Dioxoimidazolidin-5-phosphonat (337,0 g, 71%) erhalten wurde, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde. Es wurde eine analytische Probe hergestellt, unter Umkristallisierung aus Ethanol, welches einen Schmelzpunkt von 161 bis 163°C aufwies.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 1,25 (6H, t, J = 7Hz, (OCH_2CH_3), 4,10 (4H, m, OCH_2CH_3), 4,76 (1H, d, J = 15Hz, P(O).CH.CO), 8,42 (1H, bs, NH) und 10,92 (1H, bs, NH). IR (KBr) 1035 (P-OEt), 1250 (P=O), 1720 (>C=O) und 1775 (>C=O) cm^{-1}. m/e 237 (MH^+).
Anal. Ber. für $C_7H_{13}N_2O_5P$: C, 35,61; H, 5,55; N, 11,87. Gefunden: C, 35,21; H, 5,60; N, 12,04.

Beispiel 2

Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat

Eine Mischung von 1-Methylimidazolidin-2,4-dion (202,5 g, 1,8 M) und Eisessig (1 l) wurden in einem Ölbad auf 90°C erwärmt. Ein Tropftrichter wurde mit Brom beschickt (311,5 g, 100 ml, 1,95 M) und ein kleiner Anteil Brom wurde in die Reaktionsmischung eingegeben. Nach dem Verschwinden der orangen Farbe wurde der Rest des Broms tropfenweise mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass eine augenblickliche Entfärbung stattfand. Nach der Beendigung der Zugabe wurde die Mischung während

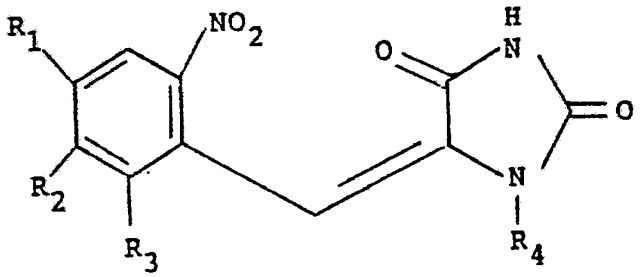
60 min auf 90°C erwärmt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Der Eisessig wurde vom weissen Niederschlag dekantiert, im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde mit dem Niederschlag vereinigt und in Diethylether (etwa 2 l) suspendiert. Es wurde Triethylphosphit (295 g, 320 ml, 1,8 M) portionenweise und unter Rühren zugegeben. Es fand eine exotherme Reaktion statt, welche mit Leitungswasserkühlung am Reaktionsgefäss unter Kontrolle gehalten wurde. Es wurde eine Lösung erhalten, welche unter fortgesetztem Rühren einen weissen Niederschlag bildete. Nachdem die Mischung 60 min stehengelassen wurde, wurde sie in Diethylether (4 l) gegossen und über Nacht stehengelassen. Die Filtration ergab Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (331,7 g, 75%), Schmelzpunkt 95–96°C. Eine aus MeOH/Et_2O umkristallisierte analytische Probe besass einen Schmelzpunkt von 95–96°C. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,26 (6H, m, OCH_2CH_3), 2,90 (3H, s, N-CH_3), 4,12 (4H, m, OCH_2CH_3), 4,72 (1H, d, J = 14Hz, P(0).CH.CO), und 11,06 (1H, bs, NH). 1R (KBr) 1025, 1050 (P-OC_2H_5), 1275, 1250 (P=O), 1725 (>C=O) und 1775 (>C=O) cm^{-1}. m/e 251 (M^+).

Anal. Ber. für $C_8H_{15}N_2O_5P$: C, 38,41; H, 6,04; N, 11,20; Gefunden: C, 38,22; H, 6,07; N, 11,04.

Die folgenden 5-Phosphonathydantoin-Zwischenprodukte können in analoger Weise hergestellt werden, indem das zweckmässige Imidazolidin-2,4-dion anstelle des 1-Methylimidazolidin-2,4-dion im obigen Verfahren eingesetzt wurde:

Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat, F. 161–163°C, auskristallisiert aus Ethanol,
Diethyl-1-ethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat,
Diethyl-1-propyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat,
Diethyl-1-isopropyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat,
Diethyl-1-butyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat,
Diethyl-1-isobutyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat,
Diethyl-1-tert.butyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat.

Die folgenden sieben Beispiele demonstrieren die Herstellung von Arylhydantoinen der folgenden Formel II



Beispiel 3

5-[(2,3-Dimethyl-5-nitrophenyl)methylen]-2,3-imidazolidindion (R_1=R_4=H, R_2=R_3=CH_3)

Natrium (0,41 g, 0,018 Grammatom) wurde in Ethanol (40 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (4,21 g, 18 mmol) wurde zugegeben. Nach 5 min wurde 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzaldehyd (1,66 g, 15 mmol) auf einmal zugegeben und die Mischung während 90 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, filtriert und der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei 5-[(2,3-Dimethyl-5-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion als einziges geometrisches Isomer (3,35 g, 86%) erhalten wurde. Durch Umkristallisation aus Methanol wurde eine analytische Probe erhalten, die einen Schmelzpunkt von 293–295°C aufwies.

Anal. Ber. für $C_{12}H_{11}N_3O_4$: C, 55,17; H, 4,24; N, 16,09. Gefunden: C, 54,97; H, 4,27; N, 16,09. NMR (DMSO-d_6): δ 2,20 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 6,62 (1H, s, Vinyl-H), 7,39 (1H, d, J=9Hz, aromatisches H) und 7,82 (1H, d, J=8Hz), aromatisches H)

Nach dem Stehen über Nacht wurde eine zweite Ausbeute aus der wässrigen Phase erhalten, die in einer 1:1 Mischung der geometrischen Isomere bestand (0,5 g, 12%), F. 267–270°C (Zersetzung).

NRM (DMSO-d_6): δ 2,20 (6H, s), 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s), 6,45 (1H, s, Vinyl-H-trans zu C=O), 6,62 (1H, s, Vinyl-H-cis zu C=O), 7,31 (1H, d, J=8Hz), 7,38 (1H, d, J=8Hz), 7,73 (1H, d, J=8Hz), 7,81 (1H, d, J=8Hz).

Beispiel 4

5-[(2-Methyl-6-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion (R_1=R_2=R_4=H; R_3=CH_3)

Die Umsetzung von 2-Methyl-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphat gemäss den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung als 84:1 Mischung der geometrischen Isomere (F. 238–239°C, Zersetzung) in einer Ausbeute von 81%.

Anal. Ber. für $C_{11}H_9N_3O_4$: C, 53,45; H, 3,67; N, 17,00. Gefunden: C, 53,44; H, 3,66; N, 16,92.

Beispiel 5

5-[(2,3-Dimethyl-6-nitrophenyl)methylen]-1-methyl-2,4-imidazolidindion (R_1=H; R_2=R_3=R_4=CH_3)

Die Umsetzung von 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat gemäss den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung (partielles Hydrat) als Mischung von geometrischen Isomeren, F. 195–198°C, Ausbeute 88%.
Anal. Ber. für $C_{13}H_{13}N_3O_4$.0.1. H_2O: C, 56,36; H, 4,81, N, 15.17, H_2O, 0,65. Gefunden: C, 56,38; H, 4,87; N, 14,54, H_2O, 0,16.

Beispiel 6

5-[(5-Methoxy-2-nitrophenyl)methylen]-1-methyl-2,4-imidazolidindion (R_1=R_3=H; R_2OCH_3; R_4=CH_3)

Die Umsetzung von 3-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat gemäss den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung als Mischung von geometrischen Isomeren. F. 257–260°C, Ausbeute 93%.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{11}N_3O_5$: C, 51,99; H, 4,00; N, 15,16. Gefunden: C, 51,87; H, 4,01; N, 14,90.

Beispiel 7

1-Methyl-5-[(5-methyl-2-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion (R_1=R_3=H; R_2=R_4=CH_3)

Die Umsetzung von 2-Methyl-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat gemäss dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung (partielles Hydrat) als Mischung von geometrischen Isomeren, F. 261–262°C, Ausbeute 66%.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{11}N_3O_4$. 0,1 H_2O: C, 54,97; H, 4,29; N 15,97; H_2O, 0,68. Gefunden: C, 54,73; H, 4,30, N, 15,62; H_2O, 0.24.

Beispiel 8

5-[4,5,6-Trimethoxy-2-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion (R_1=R_2=R_3=OCH_3; R_4=H)

Die Umsetzung von 2,3,4-Trimethoxy-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat gemäss den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung als einziges geometrisches Isomer, F. 206–208°C, Ausbeute 91% nach Auskristallisierung aus Methanol.
Anal. Ber. für $C_{13}H_{13}N_3O_7$: C, 48,30; H, 4,05; N, 13,00. Gefunden: C, 48,38; H, 4,02; N, 13,00.

Beispiel 9

1-Methyl-5-[(2-methyl-6-nitrophenyl)-methylen]-2,4 imidazolidindion (R_1=R_2=H; R_3=R_4=CH_3)

Die Umsetzung von 2-Methyl-6-nitrobenzaldehyd mit Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat gemäss den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ergab die Titelverbindung als Mischung von geometrischen Isomeren, F. 194–197°C, Ausbeute 80%.
Anal. Ber. für $C_{12}N_{11}N_3O_4$: C, 55,18; H, 4,25; N, 16,09. Gefunden: C, 54,94; H, 4,24; N, 15,82.
Die folgenden Beispiele 10 bis 27 erläutern die Herstellung von zusätzlichen Arylidenhydantoinen.

Beispiel 10

Ethyl-4-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yl-iden)-methyl]-4-nitrophenoxy]butanoat

Natrium (4,92 g, 0,21 Grammatom) wurde in absolutem Ethanol (600 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (50,5 g, 0,21 mol) wurde zugegeben. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung von Ethyl-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)-butanoat (50,0 g, 0,18 Mol) in Ethanol (100 ml) miteinander zugegeben. Die Mischung wurde während 2 Std. gerührt, im Vakuum auf etwa 250 ml eingeengt und mit Wasser verdünnt. Nach 20 Min. wurde der Niederschlag abfiltriert. Zwei weitere Ausbeuten wurden anschliessend aus den Mutterlaugen gesammelt. Die vereinigten Feststoffe wurden im Vakuum über P_2O_5 getrocknet, wobei Ethyl-4-[3 [(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl] 4-nitrophenoxy]butanoat (61,3 g, 95%) erhalten wurde, welches gemäss NMR als 4:1-Mischung von geometrischen Isomeren nachgewiesen wurde. Eine analytische Probe des Hauptisomeren wurde durch Umkristallisation aus wässrigem Ethanol erhalten und besass einen Schmelzpunkt von 131 bis 134°C.
Anal. Ber. für $C_{16}H_{17}N_3O_7$: C, 52,89; H, 4,72; N, 11 57. Gefunden:-C, 52,94; H, 4,71; N, 11,57.

Beispiel 11

Ethyl-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenoxy]acetat

Die Herstellung erfolgte aus 2,4-Dioxoimidazolidin-5-phosphonat und Ethyl-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)acetat in analoger Weise, wie in dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren; F. 268–270°C.

Anal. Ber. für $C_{14}H_{13}N_3O_7$; C, 50,16; H, 3,91; N, 12,54. Gefunden: 50,06; H, 3,89; N, 12,51.

Beispiel 12

Ethyl-5-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenoxy]pentanoat

Die Herstellung erfolgte aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und Ethyl-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)pentanoat in analoger Weise, wie in den in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren, F. 127–129°C.

Anal. Ber. für $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Gefunden: C, 54,28; H, 5,14; N, 11,29.

Beispiel 13

Ethyl-4-[3-[(1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl-4-nitrophenoxy]butanoat

Die Herstellung von Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und Ethyl-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)pentanoat erfolgte in analoger Weise, wie in den in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren, F. 161–163°C.

Anal. Ber. für $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Gefunden: C, 54.01; H, 5,08; N, 11,12.

Beispiel 14

Ethyl-5-[3-[(1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl-4-nitrophenoxy]pentanoat

Die Herstellung erfolgte aus Diethyl-1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-phosphonat und Ethyl-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)pentanoat in analoger Weise wie in den gemäss Beispiel 10 beschriebenen Verfahren, F. 121–123°C.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{21}N_3O_7$: C, 55,24; H, 5,41; N, 10,74. Gefunden: 55,22; H, 5,47; N, 10,80.

Beispiel 15

N-Cyclohexyl-N-methyl-4-[3-[(1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl-4-nitrophenoxy]butanamid

Natrium (0,079 g, 0,003 Grammatom) wurde in Ethanol (20 ml) aufgelöst und Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (0,86 g, 3,4 mmol) wurden zugegeben. Nach 5 min wurde N-Cyclohexy-4-(3-formyl-4-nitrophenoxy)-N-methyl-butanamid (1 g, 2,9 mmol) zugegeben und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 90 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert, wobei ein Schaum erhalten wurde. Die Kristallisation auf Hexan/Dichlormethan ergab N-Cyclohexy-N-methyl-4-[3-[(1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl-4-nitrophenoxy]butanamid (0,96 g, 75%) als eine 3:1-Mischung von geometrischen Isomeren, F. 149–154°C.

Anal. Ber. für $C_{22}H_{28}N_4O_6$: C, 59,45; H, 6,36; N, 12,61. Gefunden: C, 59,27; H, 6,29; N, 12,44.

Beispiel 16

5[[5[4(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion-Hydrat

Natrium, (1,38 g, 0,06 Grammatom) wurde in Ethanol (250 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (14,22 g, 60 mmol) wurde zugegeben. Nach 5 min wurde eine Lösung von 5-[4-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-2-nitrobenzaldehyd (17,30 g, 46 mmol), welches gemäss T. Nishi, et al., Chem. Pharm. Bull., 33, 1140–1147 (1985) erhalten wurde, in Ethanol (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) auf einmal zugegeben. Diese Mischung wurde während 10 min gerührt das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Wasser und 2N-Salzsäurelösung verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei 5-[[5-[4-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-2-nitrophenyl] methylen]-2,4-imidazolidindion (18,38 g, 87%) erhalten wurde. Eine analytische Probe (als partielles Hydrat) wurde durch Auskristallisation aus wässrigem Dimethylformamid hergestellt und hatte einen unbestimmten Schmelzpunkt.

Anal. Ber. für $C_{21}H_{15}N_7O_5.0.2H_2O$: C, 54,95; H, 5,58; N 21,36; H_2O, 0,79. Gefunden, C, 54,78; H, 5,74; N, 21,08; H_2O, 0,86.

Beispiel 17

5-[[2-Nitro-5-4-(phenylsulfonyl)butoxy]-phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion

Natrium (0,386 g, 0,017 Grammatom) wurde in Ethanol (70 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (3,96 g, 17 mmol) wurde zugegeben. Nach 1 h wurde eine Lösung von 2-Nitro-5-[4-(phenylsulfonyl)butoxy]benzaldehyd (4,70 g, 13 mmol) (hergestellt durch Alkylierung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd mit 4-Phenylsulfonylbutyl-bromid) in Ethanol und Chloroform zugegeben. Nach 20 min wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert, wobei ein schaumartiger Feststoff erhalten wurde, welcher in Acetonitril aufgelöst wurde. Es wurde bis zum Punkt der Ausfällung Diethylether zugegeben und die Mischung wurde über Nacht stehengelassen. Ein Feststoff (0,86 g) wurde gesammelt und weiter durch Auskristallisation aus Acetonitril-diethylether gereinigt, wobei 5-[[2-nitro-5-[4-(phenylsulfonyl)butoxy]phenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion (0,5 g) erhalten wurde. Die Konzentration der kombinierten Mutterlaugen ergaben 4,1 g Material, welches ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Ausbeute: 4,6 g (61%). Das kristallisierte Material hatte einen Schmelzpunkt von 150–152°C.

Anal. Ber. für $C_{20}H_{19}N_3O_7S$: C, 53,93; H, 4,30; N 9,43. Gefunden: C, 54,12, H, 4,31; N, 9,44.

Beispiel 18

5-[[5-[(2-Diethylamino)ethoxy]-2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Eine Mischung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (10 g, 60 mmol), 2-Diethylaminoethylchlorid-hydrochlorid (13,4 g, 78 mmol), gepulvertes Natriumcarbonat (24,8 g, 180 mmol) und Dimethylformamid (200 ml) wurde auf 100°C auf einem Ölbad erwärmt. Nach 2 h wurde die Mischung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, wobei ein Öl zurückblieb (14,6 g, 92%), welches alles auf einmal zu einer ethanolischen Lösung des Natriumsalzes von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (hergestellt durch Auflösen von Natrium (1,46 g, 0,06 Grammatom) in Ethanol (200 ml) und Zugabe von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (13,00 g, 49 mmol) erhalten wurde) gegeben wurde. Nach 30 min wurde die Mischung mit Wasser verdünnt, filtriert, der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei 5-[[5-[(2-Diethyl-amino)ethoxy]2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion (11,0 g, 65%) erhalten wurde. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus wässrigem Dimethylformamid hergestellt und besass einen Schmelzpunkt von 208 bis 211°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{16}H_{20}N_4O_5$: C, 55,17; H, 5,79; N 16,09. Gefunden: C, 55,12; H, 5,80; N, 15,98.

Beispiel 19

5-[[5-[[[3-(1-Methylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]-methyl]oxy]-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion

Stufe 1: 2-[2-Nitro-5-(oxiranylmethoxy)phenyl]-1,3-dioxolan

Eine Mischung von 2-(2-Nitro-5-hydroxyphenyl)-1,3, dioxolan (29,5 g, 0,14 Mol), Epibromhydrin (29,03 g, 18,15 ml, 0,21 Mol), Natriumcarbonat (48,67 g, 0,35 Mol) und Dimethylformamid (150 ml) wurde unter Rühren auf 100°C erwärmt. Nach 30 min wurde die Mischung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (dreimal) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei ein kristalliner Feststoff (34,50 g, 92%) erhalten wurde, welcher ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Eine analytische Probe wurde durch Auflösen von 1 g in Dichlormethan (15 ml) hergestellt. Die Zugabe von Hexan (etwa 50 ml) führte zur Ausfällung eines gelben Feststoffes, welcher durch Filtration abgetrennt wurde. Ohne weitere Verdünnung mit Hexan fällte 2-[2-Nitro-5-(oxiranylmethoxy)phenyl]-1,3-dioxolan (0,8 g), F. 78–79,5°C.

Anal. Ber. für $C_{12}H_{13}NO_6$: C, 53,95; H, 4,91; N, 5,25. Gefunden: C, 53,58; N, 4,82; H, 5,25.

Stufe 2: 1-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-nitrophenyl]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol

Eine Mischung von 2-[2-Nitro-5-(oxiranylmethoxy)phenyl]-1,3-dioxolan (2 g, 7,5 mmol) und Isopropylamin (10 ml) wurde während 23 Std. unter Rückfluss erwärmt. Das Isopropylamin wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgelöst, in Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Es wurde eine Reinigung erzielt, indem in Dichlormethan aufgelöst und durch einen Stopfen aus Silikagel filtriert wurde, wobei 10% Methanol/Chloroform als Elu-

tionsmittel verwendet wurde. Der isolierte Feststoff wurde in Dichlormethan aufgelöst und mit Hexan verdünnt, wobei 1-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-nitrophenyl]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol (0,8 g, 32%) erhalten wurde, F. 97–99°C.

Anal. Ber. für $C_{15}H_{22}N_2O_6$: C, 55,20; H, 6,80; N, 8,59. Gefunden: C, 54,80; H, 6,69; N, 8,54.

Stufe 3: 5-[[[3-(1-Methylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]-methyl]-oxo]-2-nitrobenzaldehyd

Phosgen (11,12 g, 0,11 Mol) in Toluol (50 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-nitrophenyl]-3-[(1-methylethyl]amino]-2-propanol (14,65 g, 0,05 Mol) und Pyridin (8,88 g, 9,1 ml, 0,11 Mol) in Dichlormethan (150 ml) gegeben bei 0°C in einem Eisbad. Nach der Beendigung der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung auf Zimmertemperatur aufgewärmt und während 15 min gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wurde. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert, der kombinierte Extrakt wurde getrocknet und konzentriert, wobei ein Öl erhalten wurde, welches in Tetrahydrofuran (300 ml) aufgelöst wurde. Verdünnte Salzsäurelösung (75 ml) wurde zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 90 Min. wurde das Tetrahydrofuran abgedampft und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei ein Öl zurückblieb, welches unter Bildung eines gelben Feststoffes kristallierte (12,0 g, 86%). Eine analytische Probe wurde hergestellt, indem ein Teil (1 g) in Dichlormethan aufgelöst und Diethylether zur Ausfällung zugegeben wurde, wobei eine klebrige Substanz erhalten wurde. Nach der Dekantierung, wurde die Lösung mit Diethylether verdünnt und Hexan zugegeben, wobei 5[[[3-(1-Methylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]methyl]oxy]-2-nitrobenzaldehyd (0,7 g, 74%) erhalten wurde, F. 94–97°C.

Anal. Ber. für $C_{14}H_{16}N_2O_6$: C, 54,54; H, 5,23; N, 9,09. Gefunden: C, 54,26; H, 5,21; N, 9,04.

Stufe 4: 5-[[5-[[[3-(1-Methylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]-methyl]-oxy]-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion

Natrium (0,9 g, 0,04 Grammatom) wurde in Ethanol (150 ml) aufgelöst und anschliessend Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (9,19 g, 40 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurde festes 5-[[[3-(1-Methylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]methyl]-oxy]-2-nitrobenzaldehyd (10,0 g, 32 mmol) zugegeben und die Mischung wurde heftig gerührt. Nach 30 Min. wurde die Mischung mit Wasser verdünnt (150 ml), filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei 5-[[5-[[[-3-(1-Methylethyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl]methyl]oxy]-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion (9,80 g, 77%) erhalten wurde. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisieren auf Dimethylformamid und Wasser erhalten und besass einen Schmelzpunkt von 285–287°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{17}H_{18}N_4O_7$: C, 52,31; H, 4,65; N, 14,35. Gefunden: C, 51,84; H, 4,64; N, 14,25.

Beispiel 20

5-[[5-[[3-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]-methoxy]-2-nitrophenyl]methylen]imidazolidin-2,4-dion

Diese Verbindung wurde aus 5-[[[3-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl]methyl]oxo-2-nitrobenzaldehyd und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat in analoger Weise wie in dem in Beispiel 19 (Stufe 4) beschriebenen Verfahren erhalten; F. 273–275°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{18}H_{20}N_4O_7$: C, 53,46; H, 4,99; N, 13,86. Gefunden: C, 53,35; H, 5,08; N, 13,86.

Beispiel 21

5-[[[2-Nitro-5-[(3-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-propoxy]phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion

Eine Mischung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (8,18 g, 49 mmol), 1-Brom-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropan (11,50 g, 51 mmol), Kaliumcarbonat (7,16 g, 51 mmol), Kaliumiodid (katalytische Menge) und Dimethylformamid (800 ml) wurden unter Rühren während 30 min auf 110°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt (150 ml) und mit Dichlorethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen (dreimal), über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein Öl zurückblieb, welches in Ethanol (15 ml) aufgelöst wurde und zu einer Lösung von Natriumethoxid (3,99 g, 58 mmol) und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (13,87 g, 59 mmol) in Ethanol (200 ml) zugegeben. Nach 90 min wurde das Ethanol abgedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein Öl erhalten wurde, welches in Dichlormethan aufgelöst und durch Silikagelstopfen filtriert wurde, wobei Diethylether als Elutionsmittels verwendet wurden. Die Verdampfung des Lösungsmittels ergab 5-[[2-Nitro-5-[(3-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]propoxy]phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion als viskoses Öl, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Eine ana-

lytische Probe von 2,4-Imidazolidin als partielles Hydrat wurde durch Ausfällung aus Dichlormethan mit Hexan hergestellt und besass einen Schmelzpunkt von 128–134°C.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{21}N_3O_7$ 0.05H_2O: C, 55,12; H, 5,43; N, 10,72; H_2O, 0,23. Gefunden: C, 54,80; H, 5,33; N, 10,85; H_2O, 0,1.

Beispiel 22

5[[5-(2-Ethoxyethoxy)-2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Eine Mischung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (1,00 g, 6 mmol), 2-Bromethyl-ethylether (1,00 g, 0,74 ml, 6,5 mmol), gepulvertes Kaliumcarbonat (0,91 g, 6,5 mmol), Kaliumiodid (katalytische Menge) und Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Rühren auf 110°C erwärmt. Nach 30 min wurde die Mischung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert (dreimal). Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen (zweimal), über Natriumthiosulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei ein Öl erhalten wurde, welches mit Ethanol (3 ml) verdünnt wurde und zu einer gerührten Lösung von Natriumethoxid (0,53 g, 78 mmol) und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (1,83 g, 77 mmol) in Ethanol (15 ml) gegeben. Nach 10 Min. wurde die Mischung mit 2N-Salzsäurelösung verdünnt und der Feststoff abfiltiert und luftgetrocknet, wobei 5-[[5-(2-Ethoxyethoxy)-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion als ein partielles Hydrat erhalten wurde (1,40 g, 73%), F. 228–233°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{14}H_{15}N_3O_6$ 0.12H_2O: C, 51,99; H, 4,75; H, 13,00; H_2O, 0,67. Gefunden: C, 51,59; H, 4,72; N, 12,82; H_2O, 0,25. Anschliessend wurde eine zweite Ausbeute (0,2 g, 10%) gesammelt.

Beispiel 23

5-[[5-[3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propoxy]-2-nitrophenyl]methylen]2,4-imidazolidindion

Eine Mischung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (20,00 g, 0,12 mol), 5-Chlor-2-pentanon-ethylenketal (21,7 g, 0,132 mol), Kaliumcarbonat (20,00 g, 0,14 mol), Kaliumiodid (0,5 g) und Dimethylformamid (200 ml) wurden unter Rühren auf 120°C erwärmt. Nach 4 min wurde die Mischung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten, etherischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das zurückbleibende Öl enthielt 5-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl) propoxy]-2-nitrobenzaldehyd (ohne Reinigung verwendet), wurde in Ethanol (200 ml) aufgelöst und in einem Teil zu einer Lösung von Natriumethoxid (10,05 g, 0,15 mol) und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (35,00 g, 0,15 Mol) in Ethanol (300 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 90 min gerührt, auf ein Volumen von etwa 90 ml eingeengt und mit Wasser verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet, wobei 5-[[5-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propoxy]-2-nitrophenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion (38,17 g, 84%) erhalten wurde. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Ethanol erhalten und besass einen Schmelzpunkt von 175–180°C.

Anal. Ber. für $C_{17}H_{19}N_3O_7$: C, 54,11; H, 5.08; N, 11,14. Gefunden: C, 54,34; H, 5,08; N, 10,85.

Beispiel 24

5-[[2-Nitro-5-[3-(phenylsulfonyl)propoxy]-phenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Die Verbindung wurde durch Umsetzungen von 2-Nitro-5-3-(phenylsulfonyl)propoxy benzaldehyd (erhalten durch Alkylierung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd mit 3-Phenyl-sulfonylpropylbromid) mit Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat in analoger Weise, wie in den in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren erhalten und besass einen Schmelzpunkt von 125–157°C.

Anal. Ber. für $C_{19}H_{17}N_3O_7S$: C, 52,90; H, 3,97; N, 9,74. Gefunden: C, 52,81; H, 4,10; N, 9,71.

Beispiel 25

1-Methyl-5-[[2-nitro-5-[3-(phenylsulfonyl)-propoxy]-phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion

Die Verbindung wurde hergestellt durch Umsetzen von 2-Nitro-5-[3-(phenylsulfonyl)propoxy]benzaldehyd mit Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat in analoger Weise, wie in den in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren; F. 147–158°C.

Anal. Ber. für $C_{20}H_{19}N_3O_7S$: C, 53,93; H, 4,30; N 9,43. Gefunden: C, 54,07; H, 4,50; N, 9,21.

Beispiel 26

2-[3-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenoxy]ethyl-acetat

Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat wurde zu Triethylamin (äquimolar) in Acetonitril gegeben.

Nach 1 Std. wurde eine äquimolare Menge von 4-[3-Formyl-4-nitrophenoxy]ethyl-acetat (erhalten durch Alkylierung von 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd mit 2-Bromethylacetat) zugegeben und die Mischung wurde während 2 h gerührt. Die Isolierung des Produktes gemäss dem Verfahren nach Beispiel 10 ergab 2-[3-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenoxy]ethylacetat; F. unbestimmt.

Anal. Ber. für $C_{14}H_{13}N_3O_7$: C, 50,16; H, 3,91; N, 12,54. Gefunden: C, 49,90; H, 3,98; N, 12,68.

Beispiel 27

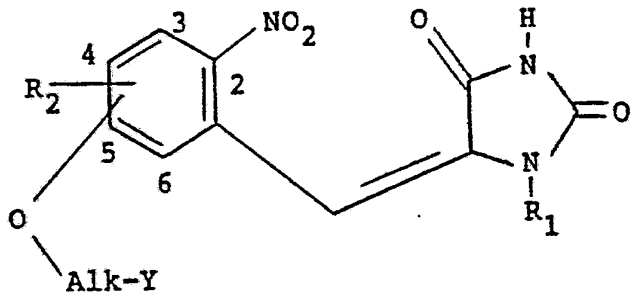
3-[3-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenoxy]propyl-acetat

Die Verbindung wurde erhalten durch Umsetzen von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat mit Ethyl-4-[3-formyl-4-nitrophenoxy]propyl-acetat (erhalten durch Alkylierung mit 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd mit 3-Brompropyl-acetat) in analoger Weise wie in den in Beispiel 26 beschriebenen Verfahren, F. 94–130°C.

Anal. Ber. für $C_{15}H_{15}N_3O_7$: C, 51,58; H, 4,33; N, 12.03. Gefunden: C, 51,56; H, 4,36; N, 12,27.

Beispiel 28

Zusätzliche substituierte Hydantoine der Formel III, wie sie nachstehend durch die Formel II erläutert sind, können durch die Verfahren gemäss den Beispielen 10–27 unter Verwendung von zweckmässigen 2-Nitrobenzaldehyden und Hydantoin-5-phosphonaten erhalten werden.



(III)

Bsp.	R_1	R_2 Position	R_2 Rest	O-Alk-Y Position	O-Alk-Y Rest
28-1	H	6	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
29-2	H	3	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-3	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-4	H	3	F	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-5	H	6	F	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-6	H	6	Me	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-7	H	5	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-8	H	3	Cl	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-9	H	4	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-10	H	–	H	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-11	H	4	Me	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-12	H	5	F	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-13	H	–	H	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-14	H	5	Me	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-15	H	5	F	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-16	H	5	Cl	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-17	H	–	H	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-18	H	6	Me	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-19	H	4	F	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-20	H	4	Cl	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-21	H	–	H	5	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-22	H	6	Cl	5	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-23	H	6	Me	5	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-24	H	3	Cl	5	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-25	H	–	H	6	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-26	H	3	F	6	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-27	H	4	Me	6	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-28	H	4	Cl	6	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-29	H	–	H	3	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-30	H	6	F	3	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-31	H	4	Cl	3	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-32	H	5	Me	3	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-33	H	–	H	4	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-34	H	6	Me	4	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-35	H	–	H	6	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-36	H	3	Cl	6	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-37	H	3	Me	6	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-38	H	5	Me	6	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-39	H	3	Cl	5	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-40	H	6	Cl	5	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-41	H	–	H	5	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-42	H	–	H	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-43	H	6	Me	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-44	H	5	Cl	4	$O(CH_2)_4CO_2Et$

Bsp.	R_1	R_2		O-Alk-Y	
		Position	Rest	Position	Rest
28-45	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-46	H	–	H	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-47	H	6	Me	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-48	H	4	Cl	3	$O(CH_2)_4CO_2Et$
28-49	H	–	H	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-50	H	3	Cl	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-51	H	5	Cl	6	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-52	H	–	H	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-53	H	4	Cl	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-54	H	3	Me	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-55	H	–	H	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-56	H	4	F	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-57	H	5	Me	3	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-58	H	–	H	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-59	H	5	Me	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-60	H	6	Cl	4	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-61	H	6	Cl	5	OCH_2CO_2Et
28-62	H	–	H	5	OCH_2CO_2Et
28-63	H	3	Cl	5	OCH_2CO_2Et
28-64	H	4	Cl	5	OCH_2CO_2Et
28-65	H	3	F	5	OCH_2CO_2Et
28-66	H	–	H	5	OCH_2CO_2Et
28-67	H	4	Cl	5	OCH_2CO_2Et
28-68	CH_3	–	H	5	OCH_2CO_2Et
28-69	CH_3	–	H	5	$O(CH_2)_2CO_2Et$
28-70	CH_3	–	H	5	$O(CH_2)_5CO_2Et$
28-71	CH_3	–	H	5	$O(CH_2)_6CO_2Et$
28-72	CH_3	–	H	6	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-73	CH_3	–	H	3	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-74	CH_3	–	H	4	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-75	$(CH_3)_2CH$	–	H	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-76	$C_6H_5CH_2$	–	H	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-77	H	6	OMe	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-78	H	3	OMe	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-79	H	4	OMe	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-80	H	4	$OCH(CH_3)_2$	5	$O(CH_2)_3CO_2Et$
28-81	H	-	H	5	$O(CH_2)_3SO_2Cl$

Beispiel 29

Die folgenden zusätzlichen substituierten Hydantoine können nach den Verfahren gemäss den Beispielen 10–27 hergestellt werden, indem zweckmässige 2-Nitrobenzaldehyde und Hydantoin-5-phosphonate verwendet werden:
5-[[5-[3-[[(Cyclohexyl)methylamino]-carbonyl]propoxy]-2-nitrophenyl]methylen]imidazolidin-2,4-dion; 4-[[4-Nitro-3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]phenyl]-oxy]butansäure; 5-[[4-Nitro-3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]phenyl]oxy]pentansäure; N-Cyclohexyl-N-methyl-5-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenoxy]pentanamid; und N-Cycloheptyl-N-methyl-5-[[4-nitro-3-(2,4-dioxoimidazolidin-5-yl)methylen]-phenoxy]pentanamid.

Die folgenden Beispiele 30–42 illustrieren die Herstellung von zusätzlichen Arylidenhydantoinen.

Beispiel 30

5-[[3-Nitro-5-[(1-piperidinyl)phenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Natrium (0,6 g, 0,026 Grammatom) wurde in absolutem Ethanol (200 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (6,0 g, 25 mmol) zugegeben. Nach 10 min wurde 2-Nitro-5-(1-piperidinyl)benzaldehyd (5,0 g, 21 mmol) in einem Teil zugegeben und die Mischung bei Zimmertemperatur während 5 h gerührt. Der gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei 5-[[2-Nitro-5-(1-piperidinyl)phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion (6,17 g, 92%) erhalten wurde; F. 273–276°C. Eine bei 110°C vakuumgetrocknete Probe hatte einen Schmelzpunkt von 280°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{16}N_4O_4$: C, 56,96; H, 5,10; N, 17,71. Gefunden: C, 56,64; H, 5,06; N, 17,51. NMR (DMSO-d_6): 1,62 (6H, bs, CH_2 des Piperidinrings), 3,49 (4H, bs, NCH_2), 6,67 und 6,78 (1H, 2 Singlett Verhältnis 3:1, olefinisches H), 6,80 bis 7,00 (2H, m, aromatisches H in ortho-Stellung zur Piperidino-Gruppe) und 7,90 bis 8,10 (1H, zwei Doublette, J = 9Hz, aromatisches H ortho zu NO_2).

Beispiel 31

5-[[2-Nitro-5-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Hergestellt aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-(1-pyrrolidinyl)benzaldehyd, analog zum Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 289°C (Zersetzung), kristallisiert aus DMF-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{14}H_{14}N_4O_4$: C, 55,63; H, 4,67; N 18,53. Gefunden: C, 55,73; H, 4,66; N, 18,51.

Beispiel 32

5-[[5-(Diethylamino)-2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Hergestellt als partielles Hydrat aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-diethylaminobenzaldehyd, analog zum Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 251–252° (Zersetzung), auskristallisiert aus EtOH-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{14}H_{16}N_4O_4.0.2H_2O$: C, 54,61; H, 5,37; N, 18.20; H_2O; H_2O, 1.17. Gefunden+ C, 54,62; H, 5,21; N, 17,92; H_2O, 3,72*. (* Karl-Fischer-Reagens reagierte mit der Verbindung und erzeugte fehlerhafte Resultate).

Beispiel 33

5-[[5-(4-Morpholinyl)-2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion

Hergestellt als partielles Solvat/Hydrat durch Umsetzung von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-(4-morpholinyl)benzaldehyd, in analoger Weise, wie im Verfahren, welches im Beispiel 30 beschrieben ist, F. 278–280°C, auskristallisiert aus EtOH-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{14}N_{14}N_4O_5$ $0.2C_2H_6O$ $0,15H_2O$: C, 52,10; H, 4,77; N, 16,88; H_2O, 1,36. Gefunden: C, 51,74; H, 4,67; N, 16,64; H_2O, 0,99.

Beispiel 34

Ethyl-1-[3-[(2-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenyl]-4-piperidincarboxylat

Hergestellt durch Umsetzung von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-(4-ethoxycarbonyl-1-piperidinyl)benzaldehyd, in analoger Weise wie im Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 221–223°C, umkristallisiert aus MeOH.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{20}N_4O_6$: C, 55,67; H, 5,19; N, 14,43. Gefunden: 55,62; H, 5,28; H, 14,40.

Beispiel 35

Ethyl-4-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenyl]-1-piperazincarboxylat

Hergestellt als partielles Hydrat durch Umsetzen von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-[4-(ethoxycarbonyl)-1-piperazinyl)]benzaldehyd, in analoger Weise wie im Verfahren, welches in Beispiel 30 definiert ist, F. 274–275°C, auskristallisiert aus EtOH-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{17}H_{19}N_5O_6$ $0.25H_2O$: C, 51,84; H, 4,99; N 17,78; H_2O, 1,14. Gefunden: C, 51,94; H, 5,04; N, 17,41; H_2O, 1,33.

Beispiel 36

1-Benzoyl-4-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenyl]piperazin

Hergestellt als partielles Hydrat durch Umsetzen von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-(4-benzoyl-1-piperazinyl)-benzaldehyd, in analoger Weise wie im Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 165–170°C, auskristallisiert aus DMF-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{21}H_{19}N_5O_5$ 0,5H_2O: C, 58,60; H, 4,68; N, 16,27; H_2O; 2,09. Gefunden: C, 58,86; H, 4,98; N, 16,32; H_2O, 2,35.

Beispiel 37

1-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-4-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-4-nitrophenyl]piperazin

Hergestellt als partielles Hydrat durch Umsetzen von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat mit 2-Nitro-5-[4-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-piperazinyl]benzaldehyd, in analoger Weise, wie im Verfahren, welches in Beispiel 30 beschrieben ist, F. 200–203°C, auskristallisiert aus CH_3CN;

Anal. Ber. für $C_{23}H_{23}N_5O_7$ 0.12H_2O: C, 57,38; H, 4,82; N 14,55; H_2O; 0,45. Gefunden: C, 57,03; H, 4,77; N, 14,49; H_2O, 0,44.

Beispiel 38

Ethyl-1-[2-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenyl]-3-piperidincarboxylat

Hergestellt aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat mit 2-Nitro-5-[3-(ethoxycarbonyl)-1-piperidinyl)]benzaldehyd, in analoger Weise, wie im Verfahren, welches im Beispiel 30 definiert ist, F. 223–225°C.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{20}N_4O_6$: C, 55,67; H, 5,19; N, 14,43. Gefunden: C, 55,50; H, 5,22; N, 14,26.

Beispiel 39

N-Cyclohexyl-1-[2-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenyl]-N-methyl-4-piperidincarboxamid

Hergestellt als partielles Hydrat durch Umsetzen von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat mit 2-Nitro-5-[4-(N-methyl-N-cyclohexylcarbamoyl)-1-piperidinyl]benzaldehyd, in analoger Weise wie im Verfahren gemäss Beispiel 30, unbestimmter Schmelzpunkt bei 162–170°C, auskristallisiert aus MeOH-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{23}H_{29}N_5O_5$ 0.25H_2O: C, 60,05; H, 6,46; N 15,22; H_2O, 0,98. Gefunden: C, 60,21; H, 6,41; N, 15,15. H_2O, 1,07.

Beispiel 40

N-Cyclohexyl-1-[3-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)-methyl]-4-nitrophenyl]-N-methyl-4-piperidincarboxamid

Hergestellt aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-[3-(N-methyl-N-cyclohexyl-carbamoyl)-piperidinyl]benzaldehyd, in analoger Weise, wie im Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 153–162°C, umkristallisiert aus MeOH-H_2O.

Anal. Ber. für $C_{23}H_{29}N_5O_5$: C, 60,65; H, 6,42; N, 15,37. Gefunden: C, 60,62; H, 6,55; N, 14,97.

Beispiel 41

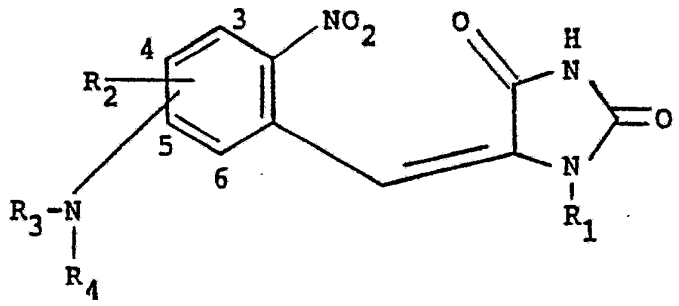
1-[3-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl-4-nitrophenyl]-4-phenylpiperazin

Hergestellt aus Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat und 2-Nitro-5-[4-[(phenyl)-1-piperazin]benzaldehyd, in analoger Weise, wie im Verfahren gemäss Beispiel 30, F. 230–236°C (Zersetzung), auskristallisiert aus EtOH.

Beispiel 42

Durch Verwendung der Benzaldehyde: 2-Nitro-5-dimethyl-amino-6-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-dimethylamino-5-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-(1-pyrrolidinyl)-5-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-(1-piperidinyl)-6-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-dimethylamino-4-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-(1-piperidinyl)-4-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-5-(1-piperidinyl)-4-methylbenzaldehyd; 2-Nitro-4-dimethylamino-6-chlor-

benzaldehyd; 2-Nitro-4-(1-piperidinyl)-6-chlorbenzaldehyd; 2-Nitro-4-(1-piperidinyl)-5-methylbenzaldehyd; 2-Nitro-4-(1-piperidinyl)-5-methoxybenzaldehyd; 2-Nitro-5-(4-phenyl-1-piperazinyl)-6-chlorbenzaldehyd; anstelle von 2-Nitro-5-(1-piperidinyl)-benzaldehyd im Verfahren gemäss Beispiel 30, wurden die folgenden Hydantoin-Zwischenprodukte der Formel IV, worin R_1 Wasserstoff ist, erhalten.



(IV)

	R_2	NR_3R_4
a)	6-Cl	5-Dimethylamino
b)	6-Cl	5-Dimethylamino
c)	6-Cl	5-(1-Pyrrolidinyl)
d)	4-Cl	5-(1-Piperidinyl)
e)	4-Cl	5-Dimethylamino
f)	4-Cl	5-(1-Piperidinyl)
g)	4-Cl	5-(1-Morpholinyl)
h)	4-Me	5-(1-Piperidinyl)
i)	6-Cl	4-Dimethylamino
j)	5-Me	4-(1-Piperidinyl)
k)	5-MeO	4-(1-Piperidinyl)
l)	6-Cl	5-(4-Phenyl-1-piperazinyl)

Die entsprechenden Hydantoine, worin R_1 Methyl ist, wurden durch Verwendung des zweckmässigen Benzaldehydes und Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele 43–45 erläutern die Kupplung eines aromatischen Aldehydes mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin.

Beispiel 43

5-[(2-Nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion

Lithiumhydroxid-monohydrat (0,334 g, 8 mmol) wurde in Wasser (10 ml) verdünnt und die Lösung wurde mit Ethanol (20 ml) verdünnt. Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (1,875 g, 8 mmol) wurde zugegeben und die Mischung wurde während 5 Min. gerührt, bevor festes 2-Nitrobenzaldehyd (1 g, 6,6 mmol) zugegeben wurde. Innerhalb von wenigen Minuten wurde ein schwerer gelber Niederschlag gebildet. Nach 15 min wurde die Mischung mit 1N-Salzsäurelösung verdünnt und der Feststoff mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei eine 2,5:1 Mischung von (Z)- und (E)-5-[(2-Nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion erhalten wurde; Ausbeute 1,48 g, 96%, F. 300–302°C (Zersetzung).

Anal. Ber. für $C_{10}H_7N_3O_4$: C, 51,51; H, 3,03; N, 18,02; N, 18,02. Gefunden: C, 51,36; H, 3,06; N, 18,29.

Beispiel 44

5-(Phenylmethylen)-2,4-imidazolidindion

Benzaldehyd (0,5 g, 5 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde zu einer Lösung von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (1,45 g, 6 mmol) und 4N-Natriumhydroxidlösung (0,15 ml) in Wasser (10 ml) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht heftig gerührt, der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewa-

schen und luftgetrocknet, wobei 5-(Phenylmethylen)-2,4-imidazolidindion (0,73 g, 82%) erhalten wurde.

Die Wiederholung der obigen Reaktion in Gegenwart von Tetrabutylammonium-hydrogensulfat (Spatelspitze) resultierte die Isolierung von 5-(Phenylmethylen)-2,4-imidazolidindion (0,75 g, 84% Ausbeute).

Beispiel 45

Die Reaktion des zweckmässigen aromatischen Aldehyds mit einem Dialkyl-5-phosphonat-hydantoin ergab die folgenden Verbindungen:

a) (Z)-1-Methyl-5-[(2-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 273–275°C.
Anal. Ber. für $C_{11}H_9N_3O_4$: C, 53,45; H, 3,67; N, 17,00. Gefunden: C, 53,68; H, 3,75; N, 16,94.

b) (E)-1-Methyl-5-[(2-nitrophenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 210–213°C.
Anal. Ber. für $C_{11}H_9N_3O_4$: C, 53,45; H, 3,67; N, 17,00. Gefunden: C, 53,61; H, 3,80; N, 16,80.

c) 5-[(2-Nitro-5-hydroxyphenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 285–286°C.
Anal. Ber. für $C_{10}H_7N_3O_5.0.2H_2O$: C, 47,52; H, 2,95; N 16,62; Gefunden: C, 47,33; H, 2,93; N, 16,75.

d) 5-[[4-(Dimethylamino)phenyl]methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 272–277°C.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{13}N_3O_2$: C, 62,33; H, 5,67; N, 18,81. Gefunden: C, 62,30; H, 5,71; N, 18,33.

e) N-[2-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl]acetamid, F. 295–298°C.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{11}N_3O_3$: C, 58,77; H, 4,52; N, 17,13. Gefunden: C, 58,58; H, 4,51; N, 17,07.

f) 5-[(2,6-Dichlorphenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 257–259°C.
Anal. Ber. für $C_{10}H_6Cl_2N_2O_2$: C, 46,73; H, 2,36; N 10,90. Gefunden: C, 46,80; H, 2,35; N, 10,87.

g) 5-[2,4,6-Trimethoxyphenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 258–260°C.
Anal. Ber. für $C_{13}H_{14}N_2O_5$ $0.15H_2O$: C, 55,58; H, 5,14; N 9,90. Gefunden: C, 55,19; H, 5,10; N, 9,69.

h) 5-[(2-Hydroxyphenyl)methylen]-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 280–282°C.
Anal. Ber. für $C_{10}H_8N_2O_3$ $0.05H_2O$: C, 58,57; H, 3,99; N, 13,66. Gefunden: C, 58,38; H, 4,04; N, 13,51.

i) N-[3,4-Dimethoxy-2-[2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl]-2,2-dimethylpropanamid, F. 227–229°C.
Anal. Ber. für $C_{17}H_{21}N_3O_5$: C, 58,78; H, 6,09; N 12,10. Gefunden: C, 58,53; H, 6,17; N, 11,91.

j) 5-[[5-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitrophenyl]-methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 202–203°C.
Anal. Ber. für $C_{14}H_{13}N_3O_6$: C, 52,67; H, 4,11; N, 13,17. Gefunden: C, 52,37; H, 4,12; N, 12,95.

k) Z-1,1-dimethylethyl-[4-brom-2-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]phenyl]carbamat, F. 315°C.
Anal. Ber. für $C_{15}H_{16}BrN_3O_4$: C, 47,14; H, 4,22; N 11,00. Gefunden: C, 47,25; H, 4,19; N, 10,78.

l) E-1,1-Dimethylethyl-[4-brom-2-[(2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]phenyl]carbamat, F. 235–236°C (Zersetzung).
Anal. Ber. für $C_{15}H_{16}BrN_3O_4$: C, 47,14; H, 4,22; N 11,00. Gefunden: C, 47,18; H, 4,19; N, 10,84.

m) 5-[(3-Thienyl)methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 264–266°C (Zersetzung).
Anal. Ber. für $C_8H_6N_2O_2S$: C, 49,48; H, 3,12; N, 14,43. Gefunden: C, 49,28; H, 3,16; N, 14,20.

n) 5-[(2-Pyridinyl)methylen]-2,4-imidazolidindion, F. 220–223°C.
Anal. Ber. für $C_9H_7N_3O_2$: C, 57,15; H, 3,74; N, 22,22. Gefunden: C, 57,43; H, 3,76; N, 22,11.

o) N-[3,4-Dimethoxy-2-[(1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]phenyl-2,2-dimethylpropanamid, F. 206–216°C.
Anal. Ber. für $C_{18}H_{23}N_3O_5$: C, 59,82; H, 6,42; N, 11,63. Gefunden: C, 60,07; H, 6,49; N, 11,47.

p) 5-(1-Phenyl-2,2,2-trifluorethyliden)-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 170–180°C.
Anal. Ber. für $C_{11}H_7F_3N_2O_2$ $0.05H_2O$: C, 51,40; H, 2,79; N, 10,90. Gefunden: C, 51,14; H, 2,87; N, 11,21.

Die Beispiele 46 und 47 erläutern die Kupplung eines aliphatischen Aldehydes mit Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin.

Beispiel 46

5-(2-Phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion

Natrium (0,460 g, 0,02 Grammatom) wurde in Ethanol (30 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (4,72 g, 20 mmol) wurde zugegeben. Nach 5 min wurde frisch destilliertes Phenylacetaldehyd (2,0 g, 16 mmol) zugegeben, wobei eine schwach exotherme Reaktion erhalten wurde. Nach 15 min wurde die Reaktionsmischung in 1N-Salzsäurelösung (ca. 180 ml) gegossen, der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, wobei 5-(2-Phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion (2,74 g, 81%) erhalten wurde, F. 180–186°C, 2:1-Mischung der (Z):(E)-Isomere.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 3.54 (d, J = 8Hz $PhCH_2$ des (Z)-Isomers), 3,98 (d, J = 8Hz, $PhCH_2$ des (E)-Isomers), 5,57 (t, J = 8Hz, Vinylproton des (E)-Isomers), 5,67 (t, J = 8Hz, Vinylproton des (Z)-Isomers), 7,10 bis 7,40 (m, aromatisches H) 10,35 (bs, NH) und 10,97 (bs, NH). IR (KBr) 1675 (C=C), 1725 und 1780 (C=O) cm^{-1} . m/e 203 (MH^+);

Anal. Ber. für $C_{11}H_{10}N_2O_2$: C, 65,34; H, 4,99; N, 13,86. Gefunden: C, 65,32; H, 4,99; N, 13,75.

Beispiel 47

Die Umsetzung des zweckmässigen aliphatischen Aldehydes mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin ergab folgende Verbindungen:

a) 5-Butyliden-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 125–130°C.
Anal. Ber. für $C_7H_{10}N_2O_2$ 0.1H_2O: C, 53,91; H, 6,60; N, 17,97. Gefunden: C, 54,09; H, 6,55; N, 17,65.
b) 5-(3-Phenyl-2-propenyliden)-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 256–274°C.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{10}N_2O_2$ 0.05H_2O: C,67,01; H, 4,74; N, 13,03. Gefunden: C, 66,86; H, 4,69; N, 13,07.
c) 1-Methyl-5-(2-phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion, F. unbestimmt.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{12}N_2O_2$: C, 66,66; H, 5,60; N, 12,96. Gefunden: C, 66,75; H, 5,58; N, 12,92.
d) 5-Ethyliden-2,4-imidazolidindion, F. 274–276°C.
Anal. Ber. für $C_5H_6N_2O_2$. C, 47,63; H, 4,80; N, 22,22. Gefunden: C, 47,34; H, 4,73; N, 22,16.

Die Beispiele 48 und 49 illustrieren die Kupplung eines Ketons mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin.

Beispiel 48

5-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyliden]-2,4-imidazolidindion

Lithiumhydroxid-monohydrat (0,288 g, 7 mmol) wurde in Wasser verdünnt (10 ml). Die Lösung wurde mit Ethanol (20 ml) verdünnt und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (1,62 g, 7 mmol) wurde zugegeben. Nach 5 min wurde 1-Phenylmethyl-4-piperidon (1,00 g, 5 mmol) zugegeben und die Mischung bei Zimmertemperatur während 21 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (etwa 30 ml) und Essigsäure (etwa 10 ml) verdünnt, im Vakuum konzentriert und die Mischung wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung verdünnt, wobei ein weisser Feststoff ausgefällt wurde, welcher abfiltriert, luftgetrocknet und auf wässrigem Methanol umkristallisiert wurde, wobei 5-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyliden]-2,4-imidazolidindion (1,20 g, 83%) erhalten wurde, F. 243–245°C (Zersetzung).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 2,30–2,45 (6H, m), 2,90–2,98 (2H, m), 3,48 (2H, s, N-CH_2), 7,30 (5H, bs, aromatisches H), 9,82 (1H, bs, NH) und 10,90 (^{1}H, bs, NH). IR (KBr) 1660 (C=C), 1700 und 1725 (C=O) cm^{-1}. m/e 171 (MH^+).
Anal. Ber. für $C_{15}H_{17}N_3O_2$: C, 66,41; H, 6,32; N, 15,49. Gefunden: C, 66,48; H, 6,35; N, 15,51.

Beispiel 49

Die Umsetzung des zweckmässigen zyklischen Ketons mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin ergab folgende Verbindungen:

a) 5-(Cyclohexyliden)-2,4-imidazolidindion, F. 253–255°C
Anal. Ber. für $C_9H_{12}N_2O_2$: C, 59,99; H, 6,71; N, 15,55. Gefunden: C, 59,59; H, 6,73; N, 15,41.
b) 5-(Cyclopentyliden)-2,4-imidazolidindion-hydrat, F. 279–282°C.
Anal. Ber. für $C_8H_{10}N_2O_2$ 0.05H_2O: C, 57,52; H, 6,10; N, 16,77; Gefunden: C, 57,26; H, 6,07; N, 16,75.

Die Beispiele 50 und 51 illustrieren die Kupplung einer alpha-Dicarbonylverbindung mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin.

Beispiel 50

5-(2-Oxo-2-phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion-hydrat (BMY K-21588-3)

Natrium (0,393 g, 0,017 Grammatom) wurde in Ethanol (0,25 ml) aufgelöst und Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat (4,04 g, 17 mmol) zugegeben. Nach 5 min wurde Phenylglyoxal-monohydrat (2 g, 13 mmol) als Feststoff in einer Portion zugegeben. Nahezu unmittelbar wurde ein gelber Niederschlag ausgeschieden. Die Mischung wurde während 30 min verrührt, mit Wasser verdünnt, filtriert und der Feststoff mit Wasser gewaschen. Die Ansäuerung der Mutterlauge ergab eine zweite Ausbeute, welche mit der ersten Ausbeute kombiniert und luftgetrocknet wurde, wobei 5-(2-Oxo-2-phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion-hydrat (2,85 g, 100%) erhalten wurde; F. 264–266°C (Zersetzung). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 6,85 (1H, s, Vinyl H), 7,50 bis 7,80 (4H, m, aromatisches H) und 8,08 (1H, d, J=6,5Hz aromatisches H). IR (KBr) 1675, 1740 und 1785 (C=O) cm^{-1}. m/e 217 (MH^+).
Anal. Ber.für $C_{11}H_8N_2O_3$ 0.05H_2O: C, 60,83; H, 3,77; N, 12,91; H2O, 0,42; Gefunden: C, 60,65; H, 3,65; N, 12,78; H_2O, 0,11.

Beispiel 51

Die Umsetzung der zweckmässigen alpha-Dicarbonylverbindung mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin ergab folgende Verbindungen:

a) Ethyl-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidin-5-yliden)propionat, F. 143–150°C.
Anal. Ber. für $C_8H_{10}N_2O_4$: C, 48,49; H, 5,09; N, 14,14; Gefunden: C, 48,09; H, 5,04; N, 13,90.
b) 5-(2-Oxocyclohexyliden)-2,4-imidazolidindion, F. 223–226°C.
Anal. Ber. für $C_9H_{10}N_2O_3$: C, 55,67; H, 5,20; N, 14,43; Gefunden: C, 55,54; H, 5,14; N, 14,25.
c) 1-Methyl-5-(2-oxo-2-phenylethyliden)-2,4-imidazolidindion, F. 164–169°C.
Anal. Ber. für $C_{12}H_{10}N_2O_3$: C, 62,61; H, 4,38; N, 12,17. Gefunden: C, 62,66; H, 4,36; N, 12,12.
d) Ethyl-α-(2,4-dioxo-5-imidazolidinyliden)benzolacetat, F. 140–150°C.
Anal. Ber. für $C_{13}H_{12}N_2O_4$: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,77; Gefunden: C, 59,75; H, 4,67; N, 10,74.
e) 5-(2,3-Dihydro-1-methyl-2-oxo-1H-indol-3-yliden)-2,4-imidazolidindion, F. 308–310°C.
Anal. Ber. für $C_{12}H_9N_3O_3$: C, 59,27; H, 3,74; N, 17,28; Gefunden: C, 59,23; H, 3,78; N, 17,19.
f) 5-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-3-yliden)-2,4-imidazolidindion F. 360°C.
Anal. Ber. für $C_{11}H_7N_3O_3$: C, 57,65; H, 3,08; N, 18,34; Gefunden: C, 57,61; H, 3,07; N, 18,35.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von C-5-ethylenisch ungesättigten Hydantoinderivaten, dadurch gekennzeichnet, dass ein aliphatisches, C_4–C_6-cycloaliphatisches, aromatisches oder heteroaromatisches, Aldehyd oder ein aliphatisches, C_4–C_8-cycloaliphatisches oder aromatisches Keton oder 3-Oxoindol, N–C_1–C_4-Alkyl-3-Oxoindol oder 1-Phenylmethyl-4-piperidon oder eine alpha-Dicarbonylverbindung mit einem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt wird.

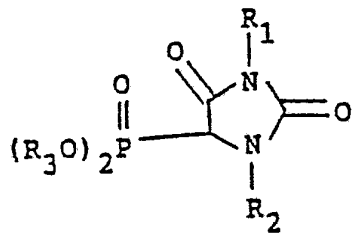
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein aliphatisches Aldehyd mit dem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein aromatisches Aldehyd mit dem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt wird.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein C_4–C_8-cycloaliphatisches Keton mit dem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt wird.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine alpha-Dicarbonylverbindung mit dem Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin umgesetzt wird.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass das Dialkyl-5-phosphonat-Hydantoin die Formel



(I)

aufweist, worin R_1 und R_2 Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl mit bis zu 10 C-Atomen sowie R_3 Niederalkyl bedeuten.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je Wasserstoff und R_3 Ethyl sind.

8. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Wasserstoff, R_2 Methyl und R_3 Ethyl bedeuten.

9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass 0,5 bis 1,5 Mol eines aliphatischen oder aromatischen Aldehydes oder -Ketons oder einer alpha-Dicarbonylverbindung pro Mol Phosphonat bei einer Temperatur von 0 bis 50°C unter basischen Bedingungen während 15 min bis 24 h umgesetzt werden.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Aldehyd die Formel RCHO aufweist, worin R die folgende Bedeutung besitzt:
a) substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl mit 2–6 C-Atomen,
b) substituiertes oder unsubstituiertes Alkenyl mit 3–5 C-Atomen,
c) substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, wobei einer oder mehrere Substituenten, ausgewählt

aus Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, substituiertes Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, Nitro, Alkyl mit 1–6 C-Atomen und substituiertem oder unsubstituiertem Amino, 2-(2-Methyldioxalano), 1-Piperidino, 1-Morpholino, 1-Pyrrolidino oder 1-Piperazino, vorhanden sind,

d) Thienyl,

e) Pyridinyl und

f) PhC(O)–.

11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Keton ausgewählt ist aus der folgenden Gruppe von Verbindungen:

C_{1-3}-Alkyl-2-ketophenylacetat, C_{1-3}-Alkyl-2-keto-C_{1-5}-Alkyl-acetat, substituiertes oder unsubstituiertes C_{4-8}-Cycloalkyl-keton, worin einer oder mehrere Substituenten am substituierten Cycloalkyl ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

Halogen, Hydroxy, Alkoxy und substituiertes Alkoxy, wobei die Alkoxygruppe 1–6 C-Atome besitzt und Alkyl mit 1–6 C-Atomen und 1,2-Dioxocyclohexan, substituierte oder unsubstituierte C_{8-10}-Alkylphenone, worin das substituierte Phenyl einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, C_{1-6}-Alkoxy oder C_{1-6}-Alkyl, 3-Oxoindol und N–C_{1-4}-Alkyl-3-oxoindol.

12. Diethyl-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonat als Ausgangsstoff zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 1.

13. Verfahren zur Herstellung von Diethyl-2,4-dioxoimidazolidin-5-phosphonaten als Ausgangsstoffe für das Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Hydantoin, ausgewählt aus der Gruppe Hydantoin und 1-Methyl-Hydantoin mit Brom in Essigsäure umgesetzt wird, wobei das entsprechende 5-Bromhydantoin erhalten wird und das erhaltene 5-Bromhydantoin mit Triethylphosphit umgesetzt wird.