

HYDANTOINE, THIOHYDANTOINE, GLYKOCYAMIDINE, XV*

EIN BEITRAG ZUM VERLAUF DER HOEGBERG—ADAMSSCHEN
GLYKOCYAMIDINSYNTHESE

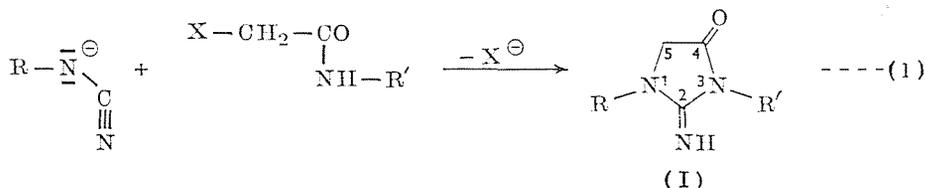
Von

K. LEMPERT und J. BREUER**

Lehrstuhl für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

(Eingegangen am 2. Februar, 1963)

Vor etwa einem Jahrzehnt haben amerikanische Forscher eine neue Glykocyamidinsynthese beschrieben [1], die auf der Kondensation von Alkalisalzen monosubstituierter Cyanamide mit Chloracetamiden beruht. Nach Ansicht dieser Autoren hat man sich für diese Reaktion folgenden Verlauf vorzustellen:



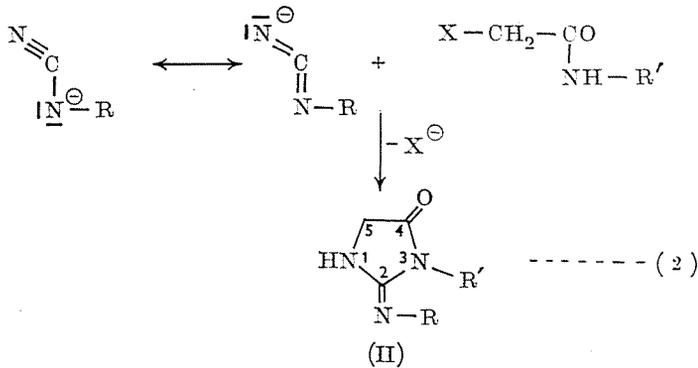
Der Substituent des Cyanamids muß demnach am N-1 des Glykocyamidinringes erscheinen. Im Einklang damit wurde bei Anwendung dieser Reaktion auf N-Phenyl-cyanamid ein Produkt gewonnen [1], dessen Zers.-P. sehr nahe bei dem in der Literatur [2] für das bereits bekannte 1-Phenyl-glykocyamidin angegebenen lag. Im übrigen haben die Entdecker der Synthese die Konstitution der Produkte nicht untersucht.

LEMPERT hat bereits früher darauf hingewiesen [3], daß die Konstitution der erhaltenen Glykocyamide nicht eindeutig aus der der Ausgangsstoffe folgt. Für die Reaktionsweise des Cyanamid-Anions muß nämlich auch die mesomere Formel des Carbodiimid-Anions berücksichtigt werden***, so daß auch die isomeren Glykocyamide II entstehen können:

* XIV. Mitteilung. K. Lempert und G. Doleschall, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 37, 457 (1963).

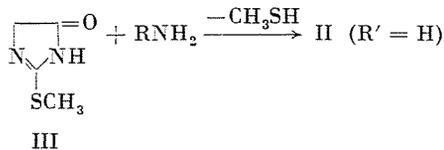
** Abteilung für Pathophysiologie des Instituts für Experimentelle Medizinische Forschung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest.

*** Vgl. die Tritylierung von N-Trityl-cyanamid zu N,N'-Ditrityl-carbodiimid⁴. Hier spielt offenbar der große Raumbedarf der Tritylgruppen eine wichtige Rolle.



Es schien uns deshalb nützlich, die Konstitution der Reaktionsprodukte der Hoegberg—Adamsschen (H.—S.) Synthese näher zu untersuchen, und dies besonders daraufhin, ob die Orientierung bei der Kondensation durch Variation des Substituenten der Cyanamidkomponente beeinflusst werden kann.

Zu diesem Zweck haben wir eine Reihe substituierter Cyanamide mit Chloracetamid ($\text{R}' = \text{H}$) kondensiert und die Kondensationsprodukte mit authentischen Verbindungen der Konstitution II ($\text{R}' = \text{H}$) verglichen. Die Vergleichssubstanzen waren durch Umsetzen von S-Methyl-2-thiohydantoin (III) mit Aminen einfach erhältlich:

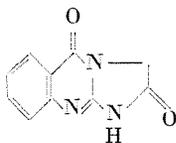


Bei der Auswahl der aromatischen Amin-Komponenten (Anilin, p-Phenetidin, 2,4-Dimethoxy-anilin, vic.-m-Xylidin, 3,5-Dichlor-anilin, Anthranilsäure, p-Amino-benzoesäure, p-Amino-benzoesäure-ester und Benzylamin) ließen wir uns von dem Gedanken leiten, daß der Benzolkern außer der Aminfunktion Gruppen tragen soll, deren Substituenteneffekte sich stark unterscheiden.

In den fünf Fällen der Tabelle I haben wir das betreffende Amin sowohl über das Cyanamid, als auch durch Umsetzung mit III in Glykocyamidinderivate übergeführt, die zwar jeweils isomer, nicht aber miteinander identisch waren. Hieraus folgt, daß in den von uns untersuchten Fällen die H.—A.-Glykocyamidin-Synthese tatsächlich nach dem von ihren Entdeckern vorgeschlagenen Schema (1) und nicht nach dem prinzipiell ebenfalls möglichen Schema (2) verläuft.

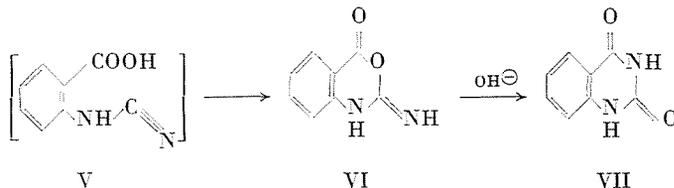
Die Kondensationsversuche mit Anthranilsäure erbrachten — für das vorliegende Problem — kein brauchbares Resultat. Die Kondensation mit

III führte zu einem Produkt, das gegenüber dem erwarteten Glykocyamidinderivat um 1 Mol Wasser ärmer war und dem wir die Konstitution (IV)



IV

zuordnen konnten [5]. Die Reaktion der Anthranilsäure mit Bromcyan und anschließend mit Chloracetamid führte ebenfalls zu keinem Glykocyamidinderivat, weil das *N*-Cyan-Derivat V der Anthranilsäure — wie später nachgewiesen werden konnte [6] —, wenigstens unter den angewandten Reaktionsbedingungen, den Ring sofort zu einem 3,1-Benzoxazin-Derivat (VI) schließt, das durch Alkalien zu VII umgelagert wird.



Auch die *p*-Amino-benzoesäure ließ sich nach der H.—A.-Synthese nicht in das erwartete Glykocyamidin überführen. Zwar entstand bei Einwirkung von Bromcyan auf ihr Natriumsalz das *p*-Carboxyphenyl-cyanamid (VIII), das mit Alkylierungsmitteln, wie Methyljodid und Diazomethan sowie mit Chloracetamid* in disubstituierte Derivate des Cyanamids übergeführt werden konnte; daß es sich hierbei nicht um die isomeren Carbodiimide handelte, geht aus den IR-Spektren hervor, in denen die $C\equiv N$ -Bande deutlich zu erkennen ist, wogegen die $N=C=N$ -Bande fehlt. Das mit Chloracetamid gewonnene Produkt (XI) ließ sich aber nicht zum gewünschten Glykocyamidin (XII) cyclisieren.

Das Mißlingen der Cyclisierungsversuche hängt wahrscheinlich mit der unerwarteten Instabilität von XI zusammen: bereits bei kurzer Einwirkung von 2 proz. Salzsäure bei Raumtemperatur wird die Acetamid-Seitenkette unter Rückbildung von VIII quantitativ wieder abgespalten**. Da jedoch die Konstitution von XI eindeutig festliegt, ist damit gleichzeitig bewiesen: wenn die Cyclisierung zu XII verwirklicht, also die H.—A.-Synthese auf die

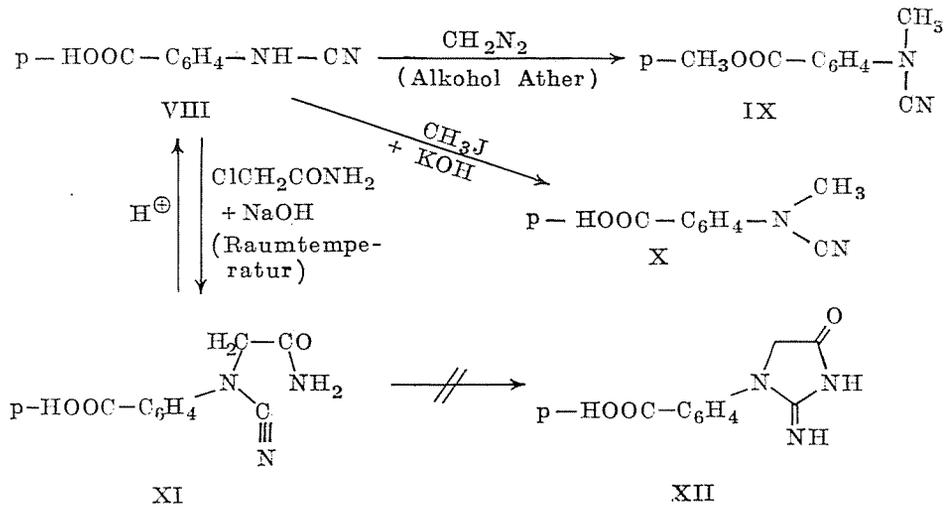
* Versuche mit É. TÖKE-PAÁL.

** Versuche mit É. TÖKE-PAÁL und K. ZAUER.

Tabelle I

Ausgangsamini	Formel	Glykocy				
		Ber.			a) nach der	
		C	H	N	Ausbeute %	Schmelzpt. ¹ °C
Anilin	C ₉ H ₉ N ₃ O	61.70	5.15	24.00	27.5	240— 5 ²
p-Phenetidin	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	60.28	5.94	19.20	51.6	247— 50
2.4-Dimethoxyanilin ⁴	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃	56.05	5.52	17.90	30.0	275— 6
vic.-m-Xylidin	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	65.00	6.40	20.70	21.8	304— 8
3,5-Dichloranilin	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₃ O	44.30	2.87	17.20	28.3	258— 60
p-Aminobenzoessäureester	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	58.38	5.26	17.00	—	—
Benzylamin	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	63.50	5.82	22.20	50.9	253— 6

p-Aminobenzoessäure mit Erfolg angewendet werden könnte, würde sie ebenfalls nach dem Schema (1) verlaufen.



amidin									
H.—A. Synthese				b) durch Umsetzung mit III.					
Umkryst. aus	Gef.			Ausbeute %	Schmelzp. ¹ °C	Umkryst. aus	Gef.		
	C	H	N				C	H	N
Alkohol	61.69	5.28	23.85	27.4	268—70	Dimethylformamid	61.30	5.08	24.30
..	59.98	5.79	18.82	87.1	270 (zers.)	..	60.19	5.89	18.90
wässr. Dimethylformamid	56.10	5.22	17.83	71.3	230—1	..	56.33	5.57	17.73
Dimethylformamid	64.77	6.16	20.77	—	—	—	—	—	—
Alkohol + Dimethylformamid	44.46	3.05	16.84	< 10	274—5	Alkohol + Dimethylformamid	44.63	3.10	17.00 ⁵
—	—	—	—	24.5	³	Dimethylformamid	58.46	5.48	17.30
Alkohol	63.29	5.64	22.27	49.8	244—6	Amylalkohol + Dimethylformamid	63.67	5.64	22.15

¹ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

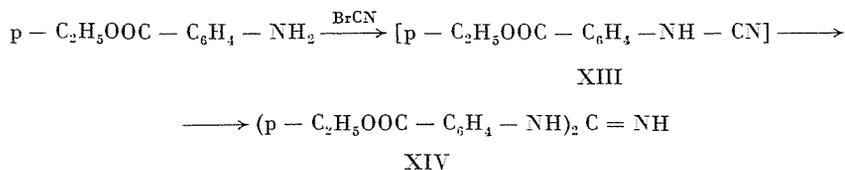
² Lit: 239—240 (zers.) [1] 235—236 (zers.) [2].

³ Die Zersetzung beginnt bei 270°, ohne daß die Substanz bis 360° schmelzen würde.

⁴ Versuch mit K. Zauer.

⁵ Ber. Cl = 29,00, Gef. Cl = 29,10.

Auch auf p-Amino-benzoesäureester ließ sich die H.—A.-Glykocyamidin-Synthese nicht übertragen. Hier vermindert die p-ständige Carbäthoxygruppe die Nucleophilie der Aminogruppe so sehr, daß die Reaktion mit Bromcyan nur unter energischen Bedingungen erfolgt, unter welchen aber das wohl intermediär gebildete N-Cyanderivat XIII sogleich mit einem zweiten p-Amino-benzoesäureester-Molekül unter Bildung des Guanidinderivates XIV weiter reagiert.



Hingegen ließ sich der p-Aminobenzoesäureester mit III glatt zu dem gewünschten Glykocyamidinderivat des Typs II ($R'=H$) umsetzen.

Ausgehend vom vic.-m-Xylidin konnte ein Glykocyamidinderivat nur nach der H.—A.-Synthese gewonnen werden, da die Umsetzung mit III — wohl wegen sterischer Hinderung — nicht gelang. Die Konstitution des erhaltenen Glykocyamidins ließ sich jedoch an Hand des IR-Spektrums auch ohne Vergleich mit dem entsprechenden authentischen Produkt der Struktur II als dem Typ I zugehörig festlegen.

Für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren sind wir den Herrn Prof. Dr. G. Varsányi, S. Holly und Dr. P. Sohár, für die Ausführung der Mikroanalysen Dipl.-Chem. Fr. I. Batta, für die Molekulargewichtsbestimmungen Frau H. Medzihradsky und Herrn J. Rohály zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche*

N-1-Substituierte Glykocyamide (I, $R'=H$) (H.—A. Synthese; allgemeine Vorschrift):

1,8 ccm (35 mMol) Brom wurden mit 10 ccm Wasser überschichtet und unter fortwährendem Rühren und Kühlen mit Eiswasser tropfenweise mit einer Lösung von 2 g (40 mMol) NaCN in 15 ccm Wasser so lange versetzt, bis das gesamte Brom umgesetzt war. Hierbei wurde ein Teil des gebildeten Bromcyans in nadelförmigen Kristallen abgeschieden. Hierauf wurden auch weiterhin unter Kühlen und Rühren 68,5 mMol des betreffendenamins (Anilin, p-Phenetidin, vic.-m-Xylidin, Benzylamin) zugetropft; beim 3,5-Dichloranilin wurde die Lösung der entsprechenden Menge in Äther verwendet und im Falle des (als Base ziemlich oxydablen) 2,4-Dimethoxyanilins das Hydrochlorid in kristalliner Form in die Bromcyan-Suspension gebracht, sodann die äquivalente Menge wäbr. K_2CO_3 -Lösung hinzugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Äther extrahiert. Wenn das entsprechende Cyanamid entweder spontan (wie im Falle des p-Phenetidins, 2,4-Dimethoxyanilins und des vic.-m-Xylidins) oder beim Schütteln mit Äther (wie im Falle des 3,5-Dichloranilins) kristallin abgeschieden wurde, wurde es zuerst durch Absaugen abgetrennt. Die ätherische Lösung und das eventuell isolierte kristalline Cyanamid wurden sodann getrocknet, worauf die ätherische Lösung i. Vak. zur Trockene eingedampft wurde.

Die vereinigten Cyanamid-Fractionen wurden zusammen mit 35 mMol Chloracetamid in 30—60 ccm Äthanol gelöst, welches zuvor mit 35 mg-Atom Natrium oder 35 mMol KOH versetzt wurde. Die Lösung wurde 1—2 Tage stehengelassen (im Falle des 2,4-Dimethoxyanilins und 3,5-Dichloranilins 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht), wobei sich das Produkt kristallin abschied.

* Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die so gewonnenen *N*-1-substituierten Glykocamide sind hochschmelzende, farblose kristalline Verbindungen, die in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln und meist auch in der Hitze schwer löslich sind. Über Ausbeuten, Schmp. und Analysendaten s. Tab. I.

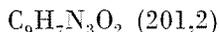
N-2-Substituierte Glykocamide (II, R'=H) (allgemeine Vorschrift):

3,48 g (30 mMol) 2-Thiohydantoin wurden in einer Lösung von 1,2 g (30 mMol) NaOH in einem Gemisch von 52 ccm Methanol und 16 ccm Wasser aufgelöst, die Lösung mit 2,05 g (33 mMol) Methyljodid versetzt, über Nacht stehengelassen, sodann — zur Entfernung des überschüss. Methyljodids — bis auf etwa das halbe Vol. eigendampft und mit 16 ccm Äthanol versetzt. Die so erhaltene tiefviolette wäbr.-äthanol. Lösung des *S*-Methyl-2-thiohydantoin (III) wurde mit 30 mMol des Amins (im Falle des 2,4-Dimethoxy-anilins mit dem Hydrochlorid und der äquiv. Menge NaOH) versetzt und 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das Reaktionsprodukt (II, R'=H) kristallin abschied (im Falle des 3,5-Dichlor-anilins erst nach zweiwöchigem Stehenlassen).

Die so gewonnenen *N*-2-substituierten Glykocamide sind ebenfalls hochschmelzende, farblose kristalline Substanzen, die in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln und meist auch in der Hitze schwer löslich sind. Sie lassen sich am besten aus Dimethylformamid oder seinen Gemischen mit Alkoholen umkristallisieren.

2,5(1*H*, 3*H*)-Imidazochinazolindion (IV):

Eine aus 8,7 mMol 2-Thiohydantoin wie oben frisch bereitete wäbr.-äthanol. Lösung von III wurde mit 1,17 g (8 mMol) Anthranilsäure in 15 ccm Äthanol versetzt und 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein intensiver Mercaptangeruch bemerkbar machte. Am andern Morgen hatten sich 0,94 g (58,5%) IV abgeschieden, das nach Kristallisation aus Dimethylformamid um 350° unter bereits bei niedrigerer Temperatur beginnender Zersetzung schmilzt.



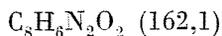
Ber. C 59,70 H 3,51 N 20,89

Gef. C 59,54 H 3,66 N 21,14

N-(*p*-Carboxy-phenyl)-cyanamid (VIII):

Einer wie oben gewonnenen wäbr. Suspension von 70 mMol Bromcyan ließen wir unter fortwährendem Rühren und Kühlen die Lösung von 4,8 g (35 mMol) *p*-Amino-benzoesäure und 1,5 g (37 mMol) NaOH in 50 ccm Wasser zutropfen. Anschließend wurde weiter gerührt, wobei nach etwa einer halben Stde. eine plötzliche Kristallabscheidung einsetzte und das Reaktionsgemisch

zu einem dicken Brei erstarrte. Nach 2 Tagen wurde abgesaugt (das Filtrat enthält das überschüssige Bromcyan!) und mit Wasser gewaschen. Ausb.: 5 g (88,3%) eines grauen Pulvers, welches sich aus der 40fachen Menge Wasser unter Verwendung von Tierkohle kristallisieren ließ. Die farblosen Kristalle schmelzen bis 450° nicht, werden dabei aber teilweise zersetzt.



Ber. C 59,26 H 3,73 N 17,28

Gef. C 59,05 H 3,82 N 17,21

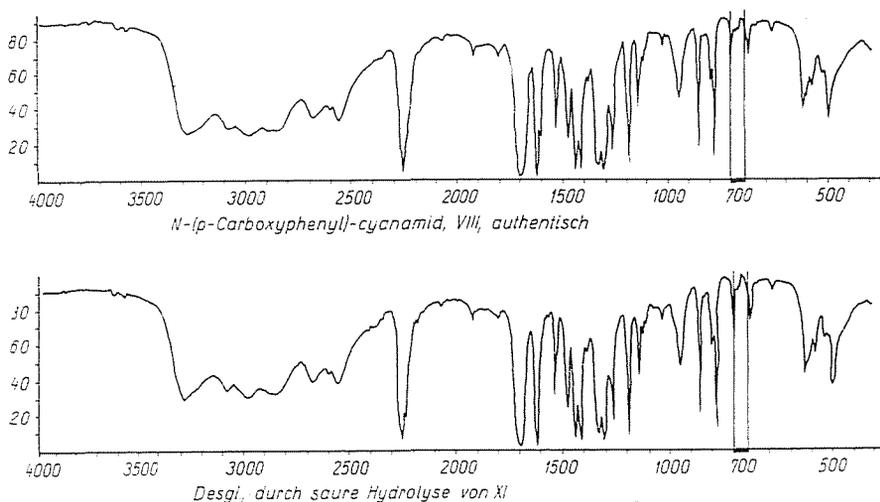


Abb. 1

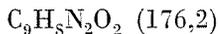
Mol.-Gew.: 148 (Sucharda-Bobranskysche Methode). Das gefundene Mol.-Gew. beweist, daß unser Produkt, trotz des hohen Schmelzpunktes, kein Trimeres von VIII ist.

Im IR-Spektrum (s. Abb. 1) ist die $\text{C}\equiv\text{N}$ Bande bei 2250/cm deutlich zu erkennen, so daß in dem Präparat tatsächlich VIII und nicht etwa das tautomere Carbodiimid vorliegt.

N-Methyl-N-(p-carboxy-phenyl)-cyanamid (X) :

Eine Lösung von 1,62 g (10 mMol) VIII und 1 g (25 mMol) NaOH in einem Gemisch von 3 ccm Wasser und 20 ccm Methanol wurde mit 1,44 ccm (23 mMol) Methyljodid versetzt und über Nacht stehengelassen. Der hierbei entstandene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure versetzt, wobei sich erneut ein kristalliner

Niederschlag abschied. Ausb.: 0,85 g (48,2%),* cremefarbenes Pulver, aus Butanol farblose Nadelchen, Schmp. 236—238°. (Der Schmp. hängt sehr stark von der Temperatur ab, bei welcher die Kapillare in den Schmp.-Block eingetragen wird.)



Ber. C 61,36 H 4,58 N 15,90

Gef. C 61,69 H 4,57 N 15,85

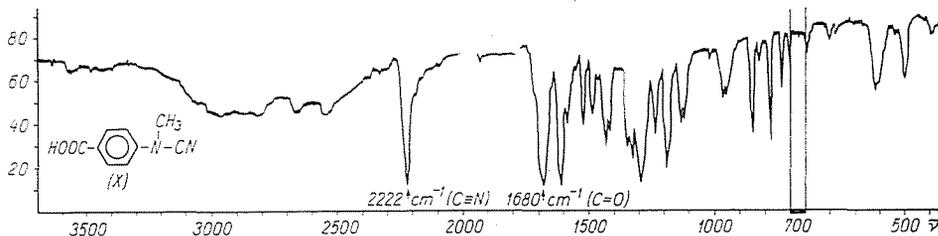
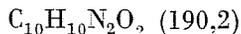


Abb. 2

Im IR-Spektrum (s. Abb. 2) ist einerseits die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bande bei $2222/\text{cm}$ deutlich zu erkennen, andererseits liegt die $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei $1680/\text{cm}$, was einer aromatischen Carbonsäure und nicht ihrem Ester entspricht, so daß an Hand des IR-Spektrums der Strukturtyp eines N,N -disubstituierten Cyanamids vorliegt.

N-Methyl-*N*-(*p*-carbomethoxy-phenyl)-cyanamid (IX) :

Eine aus 30 mMol Nitrosomethylharnstoff gewonnene Diazomethanlösung in 70 ccm Äther wurde mit der Suspension von 1,62 g (10 mMol) VIII in 60 ccm Äthanol versetzt, wobei die Stickstoffentwicklung sofort einsetzte. Während wir das Gemisch unter häufigem Umschütteln 2 Tage bei Raumtemperatur hielten, ging fast das gesamte VIII in Lösung. Das überschüssige Diazomethan wurde nun durch Zugabe von Eisessig zerstört und die filtrierte Lösung i. Vak. zur Trockene eingedampft. Das so gewonnene viskose Öl erstarrte beim Anreiben mit Äther und wurde aus Benzol-Benzin (2 : 1) kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 137—139°.



Ber. C 63,14 H 5,30 N 14,73

Gef. C 63,32 H 5,12 N 14,79

* Die Ausbeute läßt sich beträchtlich (bis auf 62,5%, bezogen auf die *Anthranilsäure*) steigern, wenn man VIII nicht trocknet, sondern nur scharf absaugt und dann unmittelbar methyliert.

Mol.-Gew. 222—235 (nach Rast).

Das gefundene Mol.-Gew. zeigt, daß es sich auch hier um ein monomeres Produkt handelt.

Aus dem IR-Spektrum (s. Abb. 3) (Nitril-Bande bei 2227/cm) geht die Konstitution X der Substanz eindeutig hervor, da die zweite, neu eingeführte Methylgruppe notwendig an die Carboxylgruppe getreten sein muß, was mit dem IR-Spektrum ebenfalls im Einklang steht.

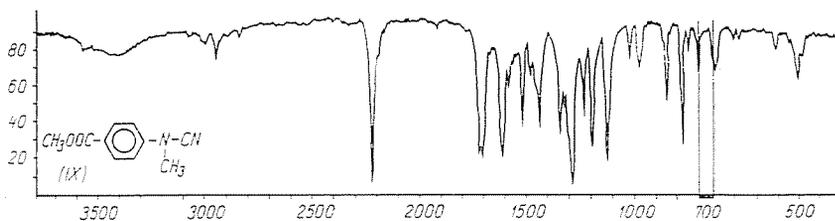
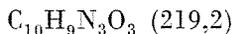


Abb. 3

N-(Carbomylmethyl)-*N*-(*p*-carboxyphenyl)-cyanamid (XI) :

Das aus 13,7 g (0,1 Mol) *p*-Amino-benzoesäure wie oben gewonnene, mit Wasser gründlich gewaschene und scharf abgesaugte *rohe* VIII wurde in einem Gemisch von 200 ccm Methanol, 34 ccm Wasser und 14,0 g (0,35 Mol) Natriumhydroxid gelöst, die Lösung vom wenigen Ungelösten abfiltriert, mit 21,5 g (0,23 Mol) Chloracetamid versetzt, dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und schließlich mit 20 proz. Salzsäure bis $p_H = 5-6$ angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert, mit wäßr. Methanol gewaschen (Ausb. 19,9 g) und zweimal aus wäßr. Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, die bei 178—180° unter Aufschäumen und Gelbfärbung schmelzen, aber sogleich wieder erstarren und dann bis 400° nicht wieder schmelzen. Aschengehalt 0,8%, auch durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser nicht zu beseitigen.



Ber. C 54,79 H 4,14 N 19,17

Gef. C 54,14 H 4,41 N 18,60

54,61 4,61 19,02

Der Konstitutionsbeweis für XI gründet sich wiederum auf das IR-Spektrum (s. Abb. 4), das eine deutliche Nitril-Bande (bei 2230/cm) aufweist.

Eine Kristallisation aus verd. Salzsäure beseitigte zwar den Aschengehalt, gleichzeitig aber wurde unter Rückbildung von VIII die Carbamoylmethylgruppe abgespalten. Identifiziert haben wir das zurückgewonnene VIII

wegen des unbestimmten Schmp. durch das IR-Spektrum sowie durch Elementaranalyse.

$C_8H_6N_2O_2$ (162,1)

Ber. C 59,26 H 3,37 N 17,28

Gef. C 59,45 H 3,73 N 17,36

Ebenso wurde die Carbamoylmethyl-gruppe abgespalten, wenn man XI mit $n/2$ HCl bei Raumtemperatur 15 Min. verrieb, das Ungelöste filtrierte, mit Wasser gründlich auswusch, bei Raumtemperatur trocknete und dann aus wäbr. Methanol kristallisierte.

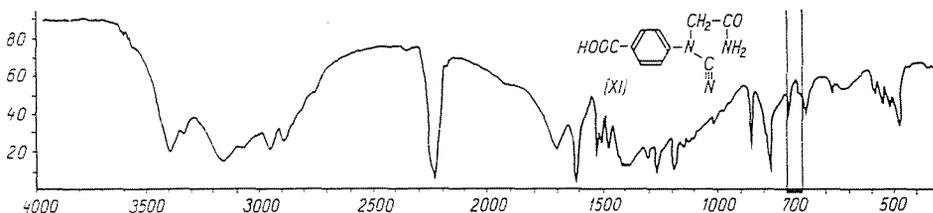


Abb. 4

Eine Kristallisation aus wäbr. Methanol, dem man unmittelbar vor dem Filtrieren pro g XI 0,1 ccm 85-proz. Ameisensäure oder 0,1 g Chloressigsäure zufügte, konnte den Aschengehalt ebenfalls nicht beseitigen, während 0,3 g Chloressigsäure wieder die Carbamoylmethyl-gruppe abspalteten.

N,N'-Bis(*p*-carbäthoxy-phenyl)-guanidin (XIV):

2,8 g (18 mMol) *p*-Aminobenzoesäure-äthylester, 1 g (9 mMol) Bromcyan und 80 ccm Tetrachlormethan wurden im Bombenrohr zuerst 6 Stdn. auf 85° , dann noch 2 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen trennte sich das Reaktionsgemisch in zwei Phasen. Aus der unteren Phase konnten nach Abdestillieren des Lösungsmittels 0,4 g (14,3%) des *p*-Aminobenzoesäureesters zurückgewonnen werden. Die obere Phase, ein viskoses Öl, wurde in 15 ccm Äthanol gelöst, die Lösung mit 2–3 ccm konz. wäbr. Ammoniak versetzt, worauf nach einigen Minuten eine Kristallabscheidung einsetzte. Ausb.: 2,0 g (36,5%*) XIV, Schmp. nach mehrfacher Kristallisation aus Äthanol $203\text{--}206^\circ$.

$C_{19}H_{21}N_3O_4$ (355,4)

Ber. C 64,21 H 5,96 N 11,83

Gef. C 64,33 H 5,81 N 11,91

* Bezogen auf den tatsächlich umgesetzten Ester.

Dasselbe Produkt wurde gewonnen, wenn das Molverhältnis der Reaktionspartner umgekehrt wurde; bei 132° bildeten sich jedoch nur teerartige Produkte. Bei Ausführung der Reaktion in Wasser + Äther (heterogenes Reaktionsgemisch) bei Raumtemperatur, ferner in Methanol in Gegenwart von Triäthylamin oder in Äthylenglykol mit oder ohne Natriumacetat bei 110–120° konnte nur der p-Aminobenzoesäureester fast quantitativ zurückgewonnen werden.

*N*²-(*p*-Carbäthoxy-phenyl)-glykocyamidin (II, R=p-C₂H₅OOC-C₆H₄-, R'=H):

Eine Lösung von 1,3 g (11,6 mMol) 2-Thio-hydantoin und 0,9 ccm (14,3 mMol) Methyljodid in 25 ccm Dimethylformamid wurde 24 Std. bei Raumtemperatur belassen, dann durch Zugabe von 3 ccm Pyridin auf p_H = 7 gebracht, mit 1,92 g (12 mMol) p-Amino-benzoesäure-äthylester versetzt und 1 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht (Methylmerkaptan-Bildung). Aus der braunen Lösung schieden sich beim Abkühlen schwarze Kristalle ab, die abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Dimethylformamid kristallisiert wurden (vgl. Tab. I).

Zusammenfassung

Bei der Einwirkung von S-Methyl-2-thio-hydantoin (III) auf aromatische Amine entstehen die entsprechenden N-2-substituierten Glykocyamidine (II, R'=H). Aus denselben Aminen lassen sich durch Einwirkung von Bromcyan, sodann Chloracetamid in Gegenwart von Alkali die N-1-substituierten isomeren Glykocyamidine (I, R'=H) darstellen. — p-Amino-benzoesäure liefert mit Bromcyan das N-Cyanderivat VIII, welches zu N,N-disubstituierten Cyanamiden (IX, X, XI) alkyliert werden kann. p-Amino-benzoesäureester reagiert mit Bromcyan zu N,N'-Bis-(p-carbäthoxy-phenyl)-guanidin (XIV).

Literatur

1. HOEGBERG, E. J.—ADAMS, P.: J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2942 (1951).
2. ELLINGER, A.—MATSUOKA, Z.: Hoppe-Seilers Z. physiol. Chem. **89**, 441 (1914).
3. LEMPert, K.: Chem. Reviews **59**, 684 (1959); M. Tud. Akad., Kém. Tud. Osztály Közl. [Ber. Ung. Akad. Wiss., Abt. Chem. Wiss.], **12**, 77 (1959).
4. BREDERECK, H.—REIF, E.: Chem. Ber. **81**, 426 (1948).
5. LEMPert, K.—DOLESCHALL, G.: Experientia (Basel) **18**, 401 (1962).
6. LEMPert, K.—DOLESCHALL, G.: Tetrahedron Letters 781 (1963).

K. LEMPert, Budapest XI. Gellért tér 4, Ungarn

J. BREUER, Budapest VIII. Korányi Sándor u. 2/a, Ungarn