

## 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin

Von

Ludwig Call\*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 30. September 1969)

Für die Synthese von 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin wird  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-glycin mit  $\text{COCl}_2$  in das „Leuchs-Anhydrid“ übergeführt, welches mit O-Benzyl-hydroxylamin das  $\alpha,\alpha$ -Diphenylglycin-benzyloxyamid ergibt. Cyclisierung mit  $\text{COCl}_2$  führt zum Hydantoinring. Die O-Benzylgruppe wird mit HBr in Eisessig oder durch katalytische Hydrierung entfernt. Die IR- und UV-Spektren der Titelverbindung sowie ihr  $\text{p}K_A$ -Wert werden angegeben. Versuche, die Titelverbindung zu einem Nitroxid-Radikal zu oxidieren, schlugen fehl; sie zeigt keine antiepileptische oder antikonvulsive Wirksamkeit.

### 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin

The synthesis of 5,5-diphenyl-3-hydroxy-hydantoin is reported.  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-glycine is treated with phosgene to give a „Leuchs anhydride“, which in turn is reacted with O-benzyl-hydroxylamine to form the  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-glycine-benzyloxyamide. Cyclisation to the hydantoin is effected with  $\text{COCl}_2$ . Finally the O-protecting group is removed by either HBr in acetic acid or catalytic hydrogenation. The IR- and UV-spectra and the  $\text{p}K_A$ -value of the title compound are reported. Attempts to oxidize the title compound to a nitroxide-radical failed. The title compound shows no antiepileptic or anticonvulsive activity.

Seit 1938 Merritt und Putnam<sup>1</sup> die hervorragenden antiepileptischen Eigenschaften von 5,5-Diphenyl-hydantoin (1) erkannten, ist diese Verbindung ein wichtiger Bestandteil des Arzneischatzes. Zu den Nachteilen von 1 gehören seine geringe Löslichkeit und schwache Acidität. So ist eine klare Lösung des — in der Kälte zudem schwer wasserlös-

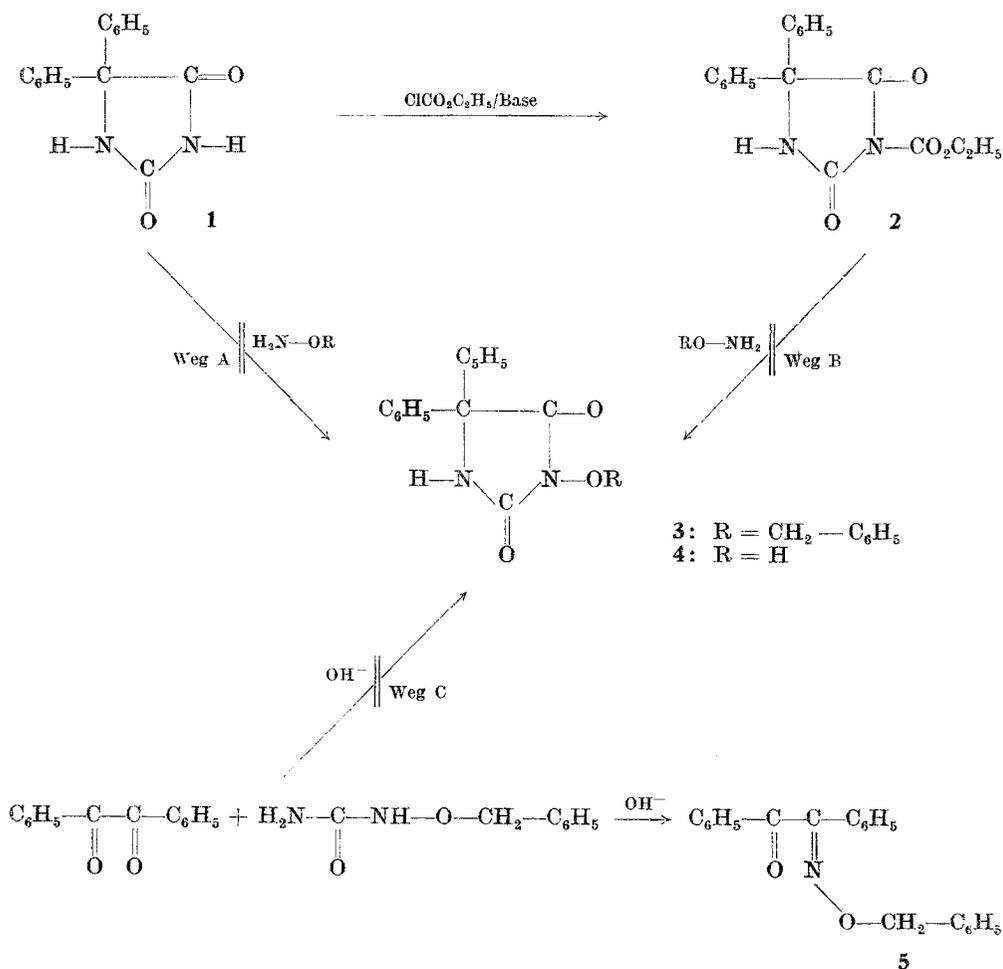
\* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider, zum 65. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> H. H. Merritt und T. J. Putnam, J. Amer. Med. Assoc. **111**, 1668 (1938).

lichen — Natriumsalzes von **1** nur bei einem pH > 11,7 zu erhalten; bei der Lagerung zieht das Natriumsalz von **1** aus der Luft CO<sub>2</sub> an<sup>2</sup>.

Eine Besserung dieser Situation unter Erhaltung der pharmakologischen Wirksamkeit schien möglich durch den Ersatz der für die Acidität von **1** verantwortlichen 3-Imid-Funktion durch eine ähnliche, aber stärker saure Gruppierung. Als solche bot sich eine Hydroxyl-Gruppe am N-3 des Hydantoinringes an. Von 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin (**4**) konnte als diacyliertem Hydroxylamin-Derivat eine relativ hohe Acidität erwartet werden. **4** schien aber auch von einigem

## Formelübersicht 1



<sup>2</sup> The Merck Index, 8th ed., S. 388 (1968).

Interesse, da aus ihm durch Oxidation möglicherweise das Nitroxid-Radikal **11** (s. Formelschema 2) gewinnbar wäre, das seinerseits dem Porphyrexid und ähnlichen biologisch aktiven Verbindungen strukturell nahesteht.

Als der gewünschten Verbindung **4** oder deren Vorstufe **3** konstitutionell am nächsten stehendes Ausgangsmaterial kam 5,5-Diphenyl-hydantoin (**1**) selbst in Frage. *Davidson*<sup>3</sup> beschreibt die Umsetzung verschiedener 5,5-disubstituierter Hydantoiner mit Hydrazin, die zu 3-Amino-hydantoinen führt und im Falle von **1** das 3-Amino-5,5-diphenyl-hydantoin in 38% Ausbeute ergibt. Orientierende Vorversuche zeigten jedoch, daß **1** weder mit Hydroxylamin noch mit O-Benzyl-hydroxylamin zur Reaktion gebracht werden konnte (Formelübersicht 1, Route A). Stets wurde **1** in über 90% zurückerhalten.

Ein anderer Reaktionsweg für die Überführung von **1** in **3** oder **4** bestand in einer Übertragung der von *Nefkens* und *Tesser*<sup>5</sup> für N-Hydroxy-phthalimid<sup>6</sup> ausgearbeiteten Synthese, die von Phthalimid ausgehend die Stufe des N-Carbäthoxy-phthalimids durchläuft, das mit Hydroxylamin glatt zu N-Hydroxy-phthalimid reagiert. Das als Zwischenstufe notwendige 3-Carbäthoxy-5,5-diphenyl-hydantoin (**2**) konnte aus **1** und Chlorameisensäure-äthylester in Gegenwart einer Base in guter Ausbeute erhalten werden (Vers. 1), reagierte jedoch mit Basen sofort unter Rückbildung von **1** (Vers. 2). Entsprechende Versuche mit Hydroxylamin und O-Benzyl-hydroxylamin verliefen erfolglos (Formelübersicht 1, Weg B).

Ein dritter, sehr einfacher Zugangsweg zu **3** wäre die Anwendung der von *Biltz*<sup>7, 8</sup> entdeckten Hydantoin-Synthese<sup>9</sup> auf das System Benzil—Benzyloxy-harnstoff (Formelübersicht 1, Weg C). Hierbei wäre a priori allerdings auch die Bildung des zu **3** isomeren 1-Benzyloxy-5,5-diphenyl-hydantoin möglich gewesen. Es zeigte sich jedoch, daß unter den alkalischen Bedingungen der Kondensation die Spaltung des als Anion vorliegenden Benzyloxy-harnstoffes in Cyanat-ion und O-Benzyl-hydroxylamin (die die Umkehr einer möglichen Synthese<sup>10</sup> von Benzyloxy-harnstoff darstellt) schneller verläuft als die gewünschte Kondensation. In der Folge reagiert das gebildete O-Benzyl-hydroxylamin mit Benzil zum bekannten<sup>11, 12</sup> Benzyläther des Benzilmonoxims **5**, der als einziges Reaktionsprodukt isoliert werden konnte (Vers. 3). Eine solche Spaltung des Benzyloxy-harnstoffes unter alkalischen Bedingungen hat bereits *Klötzer*<sup>13</sup> beobachtet.

<sup>3</sup> *J. S. Davidson*, J. Chem. Soc. **1964**, 4646.

<sup>4</sup> *W. Taub*, U.S. Pat. 2 767 193 (Oct. 16, 1956); Chem. Abstr. **51**, 5842<sup>a</sup> (1957).

<sup>5</sup> *G. H. L. Nefkens* und *G. I. Tesser*, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1263 (1961).

<sup>6</sup> *L. Cohn*, Ann. Chem. **205**, 195 (1880).

<sup>7</sup> *H. Biltz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 167 (1908).

<sup>8</sup> *H. Biltz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1379 (1908).

<sup>9</sup> *E. Ware*, Chem. Rev. **50**, 403 (1950).

<sup>10</sup> *F. Nerdel* und *J. Hulschinsky*, Chem. Ber. **86**, 1005 (1953).

<sup>11</sup> *K. Auwers* und *M. Düttrich*, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 1996 (1889).

<sup>12</sup> *J. Meisenheimer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 3206 (1921).

<sup>13</sup> *W. Klötzer*, Mh. Chem. **95**, 265 (1964).

Das Startmaterial der schließlich zielführenden Synthese von **4** (Formelübersicht 2) war  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-glycin **6**, das aus Benzilsäure nach *Newman* und *Edwards*<sup>14</sup> in guter Ausbeute zugänglich ist (Vers. 4).

Orientierende Vorversuche ergaben, daß die sterisch stark gehinderte Aminosäure **6** sich, entgegen anderslautenden Literaturangaben<sup>15</sup>, am Stickstoff nur in sehr schlechter Ausbeute mit Chlorameisensäureestern acylieren ließ, so daß die in der Peptidchemie üblichen Methoden zur Knüpfung einer Amid-Bindung, die von N-geschützten Aminosäuren ausgehen, nicht anwendbar waren, um **6** in das Benzyloxyamid **8** überzuführen. Auch der aus **6** mit Diazomethan erhältliche Methylester von **6** ließ sich nur in schlechter Ausbeute am Stickstoff acylieren.

Es mußte daher ein carboxyl-aktiviertes Derivat von **6** eingesetzt werden, das ohne vorherigen Schutz der Aminogruppe zugänglich war. Als solches erwies sich das von *Duschinsky*<sup>16</sup> auf anderem Wege erstmals dargestellte „*Leuchs*-Anhydrid“<sup>16'</sup> **7**, das aus **6** durch Rückflußerhitzen mit Phosgen in Toluol nach *Levy*<sup>17</sup> in guter Ausbeute erhalten wurde (Vers. 5) und erwartungsgemäß<sup>15</sup> nicht feuchtigkeitsempfindlich ist.

Die Reaktion des *Leuchs*-Anhydrides **7** mit O-Benzyl-hydroxylamin, die unter Ringöffnung und CO<sub>2</sub>-Verlust zum Benzyloxyamid **8** führt, erfolgte am besten durch Stehenlassen einer Lösung der Komponenten bei Raumtemp. (Vers. 6). Der Fortgang der Reaktion läßt sich gut IR-spektroskopisch am Schwächerwerden der doppelten, kurzwelligen Carbonylbande von **7** und gleichzeitigen Stärkerwerden der längerwelligen Carbonylbande von **8** verfolgen. Versuche, die Reaktion durch Erhöhung der Reaktionstemperatur zu beschleunigen, führten zu Verminderung der Ausbeute. Wurden die beiden Komponenten in Toluol unter Rückfluß erhitzt, konnte überhaupt kein Benzyloxyamid (**8**) isoliert werden.

Das Amid **8** konnte aus **6** noch auf einem anderen Wege, allerdings in schlechterer Ausbeute, erhalten werden, nämlich über das Aminosäurechlorid-hydrochlorid **9**, das aus **6** mit PCl<sub>5</sub> in CCl<sub>4</sub> nach *Levine*<sup>18</sup> in guter Ausbeute zugänglich war (Vers. 7). **9** ist erwartungsgemäß wenig stabil und zersetzt sich bereits beim Versuch, es aus Aceton—Äther umzufällen, zu einer Verbindung ungeklärter Konstitution, die nicht mehr die in **9** beobachtete, für Säurechloride charakteristische kurzwellige Carbonylbande im IR-Spektrum zeigt. Wenn jedoch **9** sofort nach seiner Isolierung

<sup>14</sup> *M. S. Newman* und *W. M. Edwards*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1840 (1954).

<sup>15</sup> *R. Duschinsky*, U.S. Pat. 2 578 293 (Dec. 11, 1951); Chem. Abstr. **46**, 6158<sup>b</sup> (1952).

<sup>16</sup> *H. Leuchs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 857 (1906).

<sup>17</sup> *A. Levy*, Nature **165**, 152 (1950).

<sup>18</sup> *H. I. Weingarten*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 352 (1958).

<sup>19</sup> *S. Levine*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1382 (1954).





mit 3 Äquivalenten O-Benzyl-hydroxylamin (wovon 1 Äquivalent als Hydrochlorid wiedergewonnen wurde) bei Raumtemperatur umgesetzt wurde, konnte das Amid **8** in guter Ausbeute isoliert werden (Vers. 8).

Das Amid **8** ließ sich ohne weiteres mit Phosgen in Toluol zum Hydantoin **3** cyclisieren<sup>20</sup> (Vers. 9).

Die Abnahme der O-Benzyl-Schutzgruppe, die von **3** zum Endprodukt **4** führte, erfolgte sowohl durch HBr in Eisessig (Vers. 10) wie auch durch katalytische Hydrierung bei Raumtemp. unter Normaldruck (Vers. 11) in guter Ausbeute.

5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin (**4**) ist erwartungsgemäß wesentlich stärker sauer als 5,5-Diphenyl-hydantoin (**1**). **4** ist bereits in Bicarbonat-Lösung unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung löslich und mit Säuren wieder unverändert ausfällbar. Sein pK<sub>A</sub>-Wert wurde durch Messung des pH-Wertes einer 2 · 10<sup>-5</sup>m wäßr. Lösung von **4**, die mit 0,01*n*-NaOH halb neutralisiert worden war, zu 6,2 ± 0,1 bestimmt. Bemerkenswert ist die im Vergleich zu **1** außerordentlich gute Löslichkeit von **4** in organischen, auch apolaren Solventien, wie Äther, Benzol und sogar Petroläther. In methanolischer Lösung zeigt **4** eine rotbraune Fe<sup>3+</sup>-Reaktion, die für N,N-diacylierte Hydroxylamin-Derivate charakteristisch ist<sup>21</sup>.

Im IR-Spektrum unterscheidet sich **4** nicht sehr von **1**. Während der Übergang von Phthalimid zu N-Hydroxy-phthalimid durch eine hypsochrome Verschiebung der kürzerwelligen Carbonylbande von 1768 cm<sup>-1</sup> nach 1787 cm<sup>-1</sup> gekennzeichnet ist<sup>22</sup>, beobachtet man beim Übergang von **1** zu **4** eine schwache bathochrome Verschiebung der kürzerwelligen Carbonylbande des Hydantoinringes (von 1770 cm<sup>-1</sup> nach 1762 cm<sup>-1</sup>). Die Lage der zweiten, längerwelligen Carbonylbande bleibt, wie auch im Paar Phthalimid—N-Hydroxy-phthalimid<sup>22</sup>, unverändert, bei 1735 cm<sup>-1</sup>. In der 3-Benzoyloxy-Verbindung **3** hingegen ist die kürzerwellige Carbonylbande mit 1786 cm<sup>-1</sup> gegenüber **1** hypsochrom verschoben.

Im UV-Bereich zeigen weder **1**<sup>23</sup> noch **4** eine Absorption mit ε > 1000 oberhalb von 250 mμ. Während man aber beim Übergang von **1** in sein Anion nur eine schwache bathochrome Verschiebung von λ<sub>max</sub> feststellt<sup>24</sup>, tritt beim Anion von **4** (in Gegenwart überschüssiger NaOH) bei 265 mμ eine Absorption mit ε = 3000 auf.

<sup>20</sup> Chem. Fabrik von Heyden, D.R.P. 310 427 (30. Jan. 1919); Chem. Zbl. **1919**, II, 424.

<sup>21</sup> W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 1729 (1964).

<sup>22</sup> L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 98 (1957).

<sup>23</sup> R. G. Neville, J. Org. Chem. **23**, 1588 (1958).

<sup>24</sup> R. F. Stuckey, J. Chem. Soc. **1947**, 331.

4 ließ sich als Triäthylammoniumsalz in *DMF* mit Acetylchlorid zum Acetyl-Derivat **10** umsetzen (Vers. 12), das im IR-Spektrum erwartungsgemäß drei Carbonylbanden zeigt und wie die Ester des N-Hydroxy-phthalimids<sup>5</sup> ein gutes Acylierungsmittel darstellt. Durch 0,5*n*-NaOH wird **10** schon in der Kälte augenblicklich verseift (Vers. 13).

Es war von Interesse, ob sich **4** einer Einelektronen-Oxidation unterwerfen ließ, wodurch man zum Nitroxid-Radikal **11** käme, das dem Porphorexid **12**<sup>25, 26</sup>, dem Porphyrindin **14**<sup>27, 28</sup> sowie deren Spirocyclohexan-Analogen **13** und **15**<sup>29</sup> strukturell verwandt wäre. Während sich diese freien Radikale aus ihren Vorstufen, 1-Hydroxy-hydantoin-2,4-diimid-Derivaten, schon durch relativ schwache Oxidationsmittel, vorzugsweise  $K_3[Fe(CN)_6]$  in alkalischer Lösung<sup>25, 27, 28</sup>, herstellen lassen, konnte **4** weder durch  $K_3[Fe(CN)_6]$  in alkalischer Lösung noch durch  $PbO_2$  in Benzol<sup>30, 31</sup>,  $NaJO_4$  in alkalischer Lösung<sup>31</sup> oder sogar Chlor in alkalischer Lösung oxidiert werden, sondern wurde zu 75—84% unverändert wiedergewonnen (Vers. 14). Lediglich mit alkalischem  $KMnO_4$  trat eine Reaktion ein (Farbwechsel), doch konnte kein definierendes, organisches Reaktionsprodukt isoliert werden. Offensichtlich ist das Oxidationspotential N,N-diacylierter Hydroxylamin-Derivate im Vergleich zu dem N,N-dialkylierter Hydroxylamin-Derivate<sup>30, 31</sup> sehr hoch. Tatsächlich sind in der Literatur (Übersicht in<sup>30</sup>) bisher keine N,N-diacylierten Nitroxid-Radikale bekannt geworden. Auch N-Hydroxy-phthalimid läßt sich nicht zu einem Nitroxid-Radikal oxidieren<sup>32</sup>.

Die pharmakologische Untersuchung von **4** ergab, daß **4** zwar etwas weniger toxisch als **1**<sup>2</sup> ist (*MLD* = 2500—5000 mg/kg für **4**), jedoch keine antiepileptische oder antikonvulsive Wirkung zeigt.

Herrn Univ.-Prof. Dr. *Hermann Bretschneider* danke ich für das große Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, für vielfältige materielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit dem Infracord 137, Perkin-Elmer, aufgenommen, die Banden werden in Wellenzahlen angeführt. Die Schmelz-

<sup>25</sup> O. Piloty und B. Graf Schwerin, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 1863 (1901).

<sup>26</sup> H. A. Lillevik, R. L. Hossfeld, H. V. Lindstrom, R. T. Arnold und R. A. Gortner, J. Org. Chem. **7**, 164 (1942).

<sup>27</sup> O. Piloty und W. Vogel, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 1283 (1903).

<sup>28</sup> S. Okano und Y. Fukagawa, J. Pharm. Soc. Jap. **74**, 1059 (1954).

<sup>29</sup> W. Schellenberg, J. Biol. Chem. **231**, 547 (1958).

<sup>30</sup> J. H. Osiecki und E. F. Ullman, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 1078 (1968).

<sup>31</sup> D. G. Boocock, R. Darcy und R. F. Ullman, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 5945 (1968).

<sup>32</sup> E. F. Ullman, persönliche Mitteilung.

punkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

Versuch 1: *3-Carbäthoxy-5,5-diphenyl-hydantoin* (**2**)

a) Aus einer filtrierten Lösung von 2,52 g 5,5-Diphenylhydantoin (**1**) (Schmp. 290—295°, Subl.) in 10 ml 2*n*-NaOH wurden durch Kühlen im Eisbad 2,60 g des Natriumsalzes von **1** erhalten, die in 20 ml trockenem DMF suspendiert wurden. Unter Außen-eiskühlung und Rühren wurden 1,03 ml (1,0 mMol) Chlorameisensäure-äthylester zugetropft, anschließend noch zwei Stdn. bei Raumtemp. gerührt, auf Eis gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es wurden 2,42 g **2** (75% d. Th.) erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol—Wasser umkristallisiert, Schmp. 137—139°.

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ . Ber. N 8,64. Gef. N 8,45.

IR (KBr): 3270, 1810, 1775, 1720, 1260.

b) 2,52 g **1** wurden mit 1,54 ml (1,1 mMol) trockenem Triäthylamin in 30 ml trockenem DMF gelöst. Unter Außen-eiskühlung und Rühren wurden 1,03 ml (1,0 mMol) Chlorameisensäure-äthylester zugetropft und wie in Variante a) aufgearbeitet: 2,80 g **2** (86,5% d. Th.), Schmp. 134—138°.

Versuch 2: *Reaktion von 2 mit Basen*

a) 100 mg **2** gingen in 5 ml eiskalter 2*n*-NaOH fast augenblicklich in Lösung. Nach Ansäuern mit 2*n*-HCl wurden 75 mg **1** (96% d. Th.) erhalten, die mit authent. **1** (Schmp. und IR-Spektrum) ident waren.

b) In gleicher Weise reagiert **2** mit verd., wäbr. NH<sub>3</sub> oder Hydroxylamin oder O-Benzyl-hydroxylamin unter Bildung von **1** in 90—95% Ausbeute.

Versuch 3: *Reaktion von Benzil mit Benzyloxy-harnstoff zu 5*

5,25 g Benzil und 4,15 g Benzyloxy-harnstoff<sup>10</sup> wurden in 100 ml Äthanol suspendiert und nach Zugabe einer Lösung von 700 mg KOH in 15 ml Wasser 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Vak. auf das halbe Volumen eingengt und nach Kühlen im Eisbad filtriert. Es wurden 5,7 g **5** (72% d. Th.) erhalten. Zur Analyse wurde zweimal aus Äthanol—Wasser umkristallisiert, Schmp. 96—97° (Lit. 94—95°).

$C_{21}H_{17}NO_2$ . Ber. C 79,98, H 5,43, N 4,44.  
Gef. C 79,94, H 5,15, N 4,67.

IR (KBr): 1673, 1600, 1494, 1450, 1085.

Versuch 4: *α,α-Diphenyl-glycin*<sup>14</sup> (**6**)

34,0 g rein weiße, staubtrockene Benzilsäure wurden mit 17,0 ml SOCl<sub>2</sub> gut gemengt. Unter gelegentlichem Umschwenken wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, wobei sich der anfangs zähe Brei zunächst verflüssigte und später zu groben, glänzenden Kristallen erstarrte. Anschließend wurde mehrere Stdn. am Rotavapor im Vak. abgesaugt, bis kein Geruch nach SOCl<sub>2</sub> mehr festzustellen war. Der Rückstand wurde in ca. 150 ml mit Trockeneis—Aceton gekühlten flüss. NH<sub>3</sub> portionsweise eingetragen. Nach Abdampfen des überschüss. NH<sub>3</sub> bei Raumtemp. wurde der Rückstand mit 100 ml Wasser digeriert, zerkleinert und anschließend mit 100 ml konz. HCl übergossen. Es wurde vom Unlöslichen filtriert,

wodurch durchschnittlich 15 g Benzilsäure zurückgewonnen wurden. Der Rückstand wurde mehrmals mit 6*n*-HCl ausgewaschen, das Filtrat, wenn nötig, nochmals filtriert und im Vak. bei 60° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser suspendiert und bis zum Aufhören der CO<sub>2</sub>-Entwicklung mit festem NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Nach mehrstdg. Stehen im Eisbad wurde filtriert. Es wurden durchschnittlich 14,0 g **6** (74% d. Th., bez. auf umgesetzte Benzilsäure), Schmp. 253—256° (Subl.), gewonnen.

IR (KBr): 3400—3000, 1640, 1495, 1450.

Versuch 5: 4,4-Diphenyl-oxazolidin-2,5-dion (**7**)

10,0 g feingepulvertes, staubtrockenes **6** wurden mit 75 ml einer ca. 20proz. Lösung von COCl<sub>2</sub> in Toluol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurden weitere 75 ml der COCl<sub>2</sub>-Lösung zugegeben und abermals 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem dieser Vorgang ein drittes Mal durchgeführt worden war, war alles in Lösung. Nach dem Erkalten wurde von geringen Mengen Ungelöstem filtriert und das Filtrat im Vak. bei 40° zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit Äther—Petroläther (*PÄ*, 40—60°), 1:1, aufgenommen, filtriert und mit *PÄ* nachgewaschen; so wurden 9,60 g **7**, Schmp. 157—163° (Zers.), erhalten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,40 g **7** (insgesamt 90% d. Th.) erhalten werden. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter eingesetzt, zur Analyse wurde aus Äther—*PÄ* umgefällt, Schmp. 160—164° (Zers.) (Lit. 165—167°).

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 71,14, H 4,38, N 5,53.  
Gef. C 71,29, H 4,44, N 5,54.

IR (KBr): 3225 (sh), 3170, 1850, 1778, 1495, 1450.

Versuch 6:  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-glycin-benzylloxamid (**8**)

9,45 g **7** wurden in 100 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst und nach Zugabe von 8,5 g O-Benzyl-hydroxamin eine Woche bei Raumtemp. stehengelassen. Nach 5 Tagen begann **8** auszukristallisieren. Nach beendeter Reaktion (festgestellt durch IR) wurde das Lösungsmittel im Vak. bei 20° abgezogen und der kristalline Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Kühlen im Eisbad wurde filtriert. Es wurden 12,4 g **8** (98% d. Th.) erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 128—130°.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 75,88, H 6,06, N 8,43.  
Gef. C 75,27, H 6,11, N 8,30.

IR (KBr): 3365, 2940, 1675, 1495, 1450.

**8** bildet ein in CHCl<sub>3</sub> und Benzol gut lösliches *Hydrochlorid*.

Versuch 7:  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-glycinchlorid-hydrochlorid (**9**)

13,70 g staubfein gepulv. **6** wurden in 150 ml über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> frisch destill. CCl<sub>4</sub> suspendiert. Unter kräftigem Rühren und Außen-eiskühlung wurden portionsweise 12,5 g PCl<sub>5</sub> eingetragen. Nach sechsstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde filtriert und mit absol. Äther gewaschen. Es wurden 15,55 g **9** (94,5% d. Th.) erhalten. Da sich **9** nicht reinigen ließ, wurde für die Analyse ein speziell gereinigtes **6** eingesetzt.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>NO. Ber. Cl 25,14. Gef. Cl 24,48.

IR (KBr): 3400, 3100—2450, 1788, 1515, 1495, 1450.

**9** ist sehr instabil und muß sofort weiterverarbeitet werden. Beim Versuch, es aus Aceton—Äther umzufällen, wurde eine nach Umkristallisieren aus Äthanol—Äther bei 265—270° (Zers., Subl. ab 180°) schmelzende Verbindung unbekannter Konstitution erhalten.

IR (KBr): 3300—2250, 1655, 1594, 1450, 1373.

#### Versuch 8: **8** aus **9**

Zu einer Lösung von 9,0 g O-Benzyl-hydroxylamin in CHCl<sub>3</sub> wurden 6,9 g frisch hergestelltes **9** portionsweise unter Rühren eingetragen. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde der dicke Brei filtriert und der Rückstand, 5,3 g O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid, mehrmals gut mit CHCl<sub>3</sub> ausgewaschen; Schmp. 210—225°. Das Filtrat wurde mehrmals mit eiskalter 2*n*-NaOH geschüttelt, neutral-gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vak. bei 20° eingedampft. Der halbkristalline Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgenommen und nach Köhlen im Eisbad filtriert. So wurden 4,50 g **8** (55% d. Th.), Schmp. 125—129°, erhalten, die nach Umkristallisieren mit dem aus Vers. 6 erhaltenen Produkt (Schmp. und IR-Spektrum) ident waren.

#### Versuch 9: 3-Benzyl-oxy-5,5-diphenyl-hydantoin (**3**)

10,0 g **8** wurden mit 150 ml einer ca. 20proz. Lösung von COCl<sub>2</sub> in Toluol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Vak. bei 50° eingengt, der kristalline Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen und nach Köhlen im Eisbad filtriert. So wurden 9,0 g **3** (83,5% d. Th.) erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 160—162°.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 73,73, H 5,06, N 7,82.  
Gef. C 73,56, H 5,14, N 7,70.

IR (KBr): 3230, 1785, 1730, 1495, 1450.

#### Versuch 10: 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin (**4**) aus **3** mit HBr in Eisessig

3,50 g **3** wurden in 30 ml ca. 30proz. HBr in Eisessig gelöst und 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und im Vak. bei 60° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit Wasser digeriert und im Vak. bei 60° zur Trockene eingedampft, bis kein Geruch nach Benzylbromid mehr festzustellen war. Nach Aufnahme mit 50 ml Wasser und Filtrieren wurden 2,20 g **4** (84,5% d. Th.), Schmp. 260—265°, erhalten. Zur Analyse wurde aus wenig Eisessig umkristallisiert; Schmp. 264—267°.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67,15, H 4,51, N 10,44.  
Gef. C 67,46, H 4,56, N 10,39.

IR (KBr): 3225, 1762, 1735, 1495, 1450, 1170.

#### Versuch 11: **4** aus **3** durch katalytische Hydrierung

9,90 g **3** wurden in 300 ml reinem Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 1,0 g 5proz. Pd-Kohle bei Raumtemp. und Atmosphärendruck unter H<sub>2</sub> bis zur Beendigung der Aufnahme gerührt. Die vom Katalysator filtrierte Lösung wurde im Vak. bei 50° zur Trockene eingedampft und

der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Es wurden 7,0 g (94,5% d. Th.) erhalten, die mit dem aus Vers. 10 erhaltenen **4** in Schmp. und IR-Spektrum ident waren.

Versuch 12: *3-Acetoxy-5,5-diphenyl-hydantoin (10)*

536 mg **4** wurden in 5 ml trockenem *DMF* gelöst, 0,31 ml trockenes Triäthylamin und anschließend unter Rühren und Außen-eiskühlung 170 mg Acetylchlorid zugetropft. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis gegossen und filtriert. Es wurden 600 mg **10** (96,5% d. Th.), Schmp. 173—176° (Tröpfchen ab 160°), erhalten. Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 174—175°, Umwandlung bei 157—158°.

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ . Ber. N 9,03. Gef. N 9,20.

IR (KBr): 3225, 1812, 1780, 1732, 1495, 1450.

Versuch 13: *Verseifung von 10*

100 mg **10** wurden mit 1 ml 0,5*n*-NaOH in 3 ml Methanol 5 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Ansäuern und Verdünnen mit Wasser wurden 85 mg **4** (98% d. Th.) erhalten, die mit authent. **4** (Schmp. und IR-Spektrum) übereinstimmten.

Versuch 14: *Versuchte Oxidation von 4*

a) 536 mg **4** wurden in einer Lösung von 112 mg KOH in 5 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 660 mg  $K_3[Fe(CN)_6]$  in 10 ml Wasser zugegeben. Nach 1stdg. Kochen gab die Lösung mit  $Fe^{2+}$ -Salzen eine tiefblaue, mit  $Fe^{3+}$ -Salzen eine rotbraune Färbung. Durch Ansäuern wurden 400 mg unverändertes **4** wiedergewonnen.

b) Eine kleine Probe **4** wurde in Benzol gelöst und mit der 10fachen Menge  $PbO_2$  5 Min. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Zentrifugieren zeigte die überstehende Lösung kein ESR-Signal. Eindampfen gab **4** zurück.

c) Eine kleine Probe **4** wurde in  $NaHCO_3$ -Lösung gelöst und mit etwas  $NaJO_4$ -Lösung versetzt. Die Lösung zeigte kein ESR-Signal.

d) In eine eisgekühlte Lösung von 536 mg **4** in 20 ml KOH wurde bis zur fast sauren Reaktion Chlor eingeleitet und mehrere Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach dem Ansäuern wurden 470 mg unverändertes **4** wiedergewonnen.