

pyrrol-Radikalkations zu, das dann auch die weiteren Bruchstücke Diphenyl- bzw. Monophenyl-cyclopropenylum-Kation (191 bzw. 115) und 1-Methyl-2-phenylazirin-Radikalkation (131) zu liefern vermag. Das aus dem Molekölion (oder schon vor der Ionisierung thermisch) zunächst entstehende Umlagerungsprodukt mit 2-Benzoylaziridin-Struktur kann leicht Benzoyl-Kation (105) bilden.

Diese Umlagerungsprozesse mit den entsprechenden Spaltstücken und ganz besonders die Dehydratisierung ($M - H_2O$) schließen die isomere Struktur **5** aus.

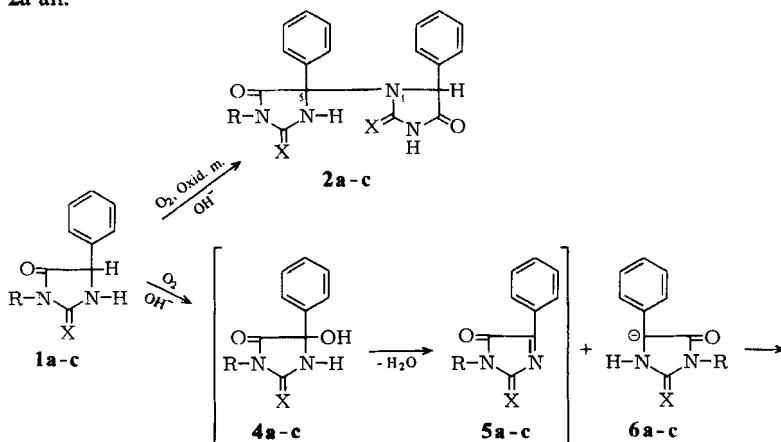
(Eingegangen am 25. August 1976)

Anschrift: Prof. Dr. H. Stamm, Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität, Postfach 105 760, 69 Heidelberg. [K-Ph 87]

Karl E. Schulte, Volker von Weissenborn und Soon K. Kwon^{†)}

Notiz über die Struktur des „Diphenylhydantils“⁴

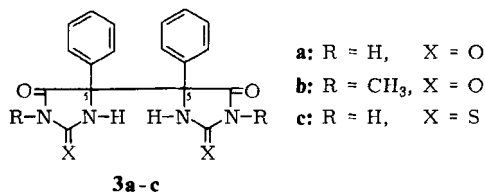
Seit 1888 ist bekannt¹⁾, daß 5-Phenylhydantoin (**1a**) in Gegenwart von Alkali dime-
risiert. *Gabriel*²⁾ konnte dann später zeigen, daß diese Dimerisierung auch unter der
Einwirkung von Oxidationsmitteln bzw. Verbrauch von molekularem Sauerstoff ab-
läuft. Für das Dimer, das er als Diphenylhydantil bezeichnete, nahm er die Struktur
2a an.



[†] Teil der Dissertation, S. K. Kwon, Münster 1975.

1 A. Pinner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2324 (1888).

2 S. Gabriel, Justus Liebigs Ann. Chem. 350, 125 (1906).



Die Bildung von **2a** aus **1a** ist seither mehrfach untersucht und die Struktur des Reaktionsproduktes nicht in Frage gestellt worden^{3,4)}.

Bei der Synthese von Derivaten von **1a** beobachteten auch wir, daß aus **1a** in Gegenwart von Alkali und Wasser, Aceton, Alkohol und Dioxan als Lösungsmittel schon bei Raumtemp. eine schwerlösliche Substanz entsteht, die den gleichen Schmp. und die gleiche Zusammensetzung wie das *Gabriel*'sche Diphenylhydantil aufweist und eine Mol.-Masse von 350 (osm.) besitzt. Diese Verbindung **3a** kann aber nicht die von *Gabriel* vorgeschlagene Struktur **2a** besitzen, da die letztere nicht mit dem NMR-Spektrum von **3a** im Einklang steht. Im letzteren fehlt das Signal für das Proton am C-5, das bei ca. 5–6 ppm (für **1a** bei $\delta = 5.4$ ppm) auftritt. Das Spektrum zeigt zwei Singulets bei 9.1 und 10.9 ppm, die den Protonen von N-H-Gruppen zuzuordnen sind, sowie ein Multipllett bei 7.1–7.8 ppm, das durch die aromatischen Protonen verursacht ist. Aus der Integration ergibt sich ein Protonenverhältnis von 2 : 2 : 10; für die *Gabriel*'sche Struktur wäre ein solches von 1 : 1 : 2 : 10 zu erwarten.

3a läßt sich sowohl mit Methyljodid als auch Diazomethan methylieren; es entsteht das gleiche Reaktionsprodukt **3b**, das auch aus 3-Methyl-5-phenylhydantoin (**1b**) durch Einwirkung von Oxidationsmitteln entsteht.

Im NMR-Spektrum von **3b** fehlt wieder ein Signal für ein C-5-ständiges Proton; es enthält ein Singulett bei 2.7 ppm ($-\text{CH}_3$) und bei 9.3 ppm (= N-H) sowie ein Multipllett bei 7.1–7.8 ppm. Das Protonenverhältnis beträgt 2 : 6 : 10.

Diese spektralen Daten sprechen dafür, daß die Dimerisierung von **1a** bzw. **1b** durch C₅-C₅-Verknüpfung eingetreten ist. Das Diphenylhydantil ist demnach ein 5,5'-Diphenyl-5,5'-bihydantoin.

Die Dimerisierung von **1a** in Gegenwart von Alkali tritt dann nicht ein, wenn Sauerstoff ausgeschlossen wird. Deshalb dürfte der erste Schritt der Reaktion eine Umsetzung von **1a** mit O₂ sein, die wahrscheinlich zum 5-Hydroxy-5-phenylhydantoin **4a** führt. Dieses Zwischenprodukt hat schon *Holmberg*³⁾ für die Bildung von **2a** angenommen. Aus **4a** könnte durch Wasseraustritt intermediär das 5-Phenyl-imidazolindion-2,4 (**5a**) entstehen – eine Zwischenstufe, die *Edward* und *Nielsen*⁵⁾ für die

3 G. A. Holmberg, Acta Chem. Scand. 4, 821 (1950).

4 J. Klosa, Arch. Pharm. (Weinheim), 285, 274, 449 (1952).

5 J. T. Edward und S. Nielsen, J. Chem. Soc. 1959, 2327.

Bildung von **2a** angenommen haben —, das nach *Yung* und Mitarb.⁶⁾ mit dem Carbanion **6a** unter C-C-Verknüpfung reagiert.

Nach *Edward* und *Nielsen* soll auch aus dem 5-Phenyl-2-thiohydantion (**1c**) in alkalischer Lösung mit molekularem Sauerstoff das Dimer **2c** entstehen. Die Struktur von **2c** steht auch nicht im Einklang mit dem NMR-Spektrum; es fehlt nämlich das Signal für das C-5-ständige Proton; im übrigen gleicht es weitgehend dem von **3a**.

Die Umsetzung dieses Dimers mit Monochloressigsäure nach *Edward* und *Nielsen* führt zu **3a**. Danach ist auch das Dimer von **1c** durch C-C-Verknüpfung entstanden; **3c** ist 5,5'-Diphenyl-5,5'-bi(2-thiohydantoin).

Experimenteller Teil

1) 5,5'-Diphenyl-5,5'-bihydantoin (**3a**)

a) 1,8 g (0,01 mol) 5-Phenylhydantoin⁷⁾ werden in Gegenwart von 2 g (0,05 mol) Natriumhydroxid in 50 ml Was: r (bzw. Aceton, Äthanol, Dioxan) gelöst und der Ansatz bei Raumtemp. intensiv gerührt. Es tritt ein Niederschlag auf, der nach 24 h abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp.: 343–345° (subl.). Ausb.: 0,4 g (23 % d. Th.) **3a** C₁₈H₁₄N₄O₄ (350,3) Ber.: C 61,71 H 4,27 N 16,00; Gef.: C 61,62 H 4,15 N 15,80.

¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 7.1–7.8 (m, 10H, arom.), 9.1 (s, 2H, = N-H), 10.9 (s, 2H, = N-H).

1,8 g 5-Phenylhydantoin, 2 g Natriumhydroxid und eine Spur Natriumbisulfit werden in 50 ml Wasser gelöst und der Ansatz unter Stickstoff bei Raumtemp. intensiv gerührt. Nach 24 h tritt kein Niederschlag auf.

DC-Analyse: Adsorbens: Kieselgel GF₂₅₄; Fließmittel: Chloroform-Aceton 9 : 1; Detektion: UV-Licht und H₂Cl₂-Diphenylcarbazon-Lösung⁸⁾; Rf: 0,2 : 5-Phenylhydantoin.

b) In 40 ml einer wäßrigen 20 proz. Monochloressigsäure-Lösung wird 1 g (2,5 mmol) 5,5'-Diphenyl-5,5'-bi(2-thiohydantoin) (**3c**) suspendiert und der Ansatz 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung versetzt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 343–345° (subl.). Ausbeute: 0,2 g (22 % d. Th.) **3a**

2) 3,3-Dimethyl-5,5'-diphenyl-5,5'-bihydantoin (**3b**)

a) 0,45 g (1,3 mmol) **3a** werden in einer Lösung von 0,07 g (3 mg At) Na in 4 ml Methanol gelöst und der Ansatz mit 4 ml Wasser versetzt. Zu dieser Lösung werden 0,5 ml (3,3 mmol) Methyljodid gegeben und 40 min unter Rückfluß erhitzt. Das sich abscheidende Kristallinat wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 310–312° (subl.). Ausb.: 0,4 g (83 % d. Th.) **3b**. C₂₀H₁₈N₄O₄ (378,4) Ber.: C 63,48 H 4,79 N 14,80; Gef.: C 63,14 H 4,82 N 14,69.

¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 2.7 (s, 6H, -CH₃), 7.2–7.6 (m, 10H, arom.), 9.3 (s, 2H, = N-H).

6 D. K. Yung, T. P. Forrest, M. L. Gilroy und M. M. Vohra, J. Pharm. Sci. 62, 1764 (1973).

7 H. T. Bucherer und W. Steiner, J. Prakt. Chem. 140, 291 (1934).

8 E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., Sprühreagenzien 208 auf Seite 847, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

b) 0,5 g (1,4 mmol) 3a werden in 100 ml Äther suspendiert und mit 30 ml ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 310–312° (subl.). Ausb.: 0,4 g (74 % d. Th.) 3b.

c) 1,9 g (0,01 mol) 1b¹⁾ werden in 30 ml Eisessig gelöst und zu dieser Lösung 0,8 g (5 mmol) Brom zugegeben und der Ansatz unter Rückfluß 20 min erhitzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 310–312° (subl.). Ausb.: 1,3 g (70 % d. Th.) 3b.

3) 5,5-Diphenyl-5,5'-bi(2-thiohydantoin) (3c)

1,9 g (0,01 mol) 5-Phenyl-2-thiohydantoin⁹⁾ werden in 50 ml N NaOH gelöst und dieser Ansatz bei Raumtemp. unter Einleitung von gereinigtem Sauerstoff mehrere Std. gerührt. Der auftretende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 257–260° (Zers.). Ausb.: 0,5 g (27 % d. Th.) 3c. C₁₈H₁₄N₄O₂S₂ (382,5) Ber.: C 56,52 H 3,69 N 14,65; Gef.: C 56,15 H 3,68 N 14,73. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 7.2–7.8 (m, 10H, arom.), 11,3 (s, 2H, = N-H), 12.3 (s, 2H, = N-H).

(Eingegangen am 16. September 1976)

9 W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. DuGan, J. W. Wilson und G. E. Ulyot, J. Am Chem. Soc. 77, 745 (1955).

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, Hittorfstr. 58–62, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, 44 Münster/W. [KPh 88]

Kang-Chien Liu und Liang-Chu Lee

Zur stereo-kontrollierten Darstellung von 4-Thia-geraniumsäure-äthylester

Zur Darstellung der Thia-analogen der Retinylverbindungen und Prüfung ihrer Wundheilwirkung nach Lee^{1,2)} benötigen wir die Titelverbindung (trans-4-Thia-3,7-dimethyl-2,6-octadiensäure-äthylester) (7). Nach einer bekannten Methode³⁾ entsteht diese Verbindung als Mischung von cis- und trans-Isomeren in 76proz. Ausbeute aus 1-Brom-3-methyl-2-buten (2) und Thioacetessigsäure-äthylester unter Einwirkung von Natri-

1 K. H. Lee und T. G. Tong, J. Pharm. Sci. 59, 851, 1159 (1970).

2 K. H. Lee, C. C. Fu, M. R. Spencer, T. G. Tong und R. Poon, J. Pharm. Sci. 62, 895 (1973).

3 J. L. Baas, A. Davies-Fidder und H. O. Huisman, Tetrahedron 22, 259 (1966).