

Studien zum Reaktionsmechanismus der Hydantoin-Synthese nach Biltz, 1. Mitt.:

Nachweis der Zwischenstufen der Hydantoin-Synthese nach Biltz

Gerhard Schwenker*, Hong Guo¹⁾ und Sonja Bernhart²⁾

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, W-6900 Heidelberg

Eingegangen am 11. Dezember 1991

Der von Butler und Leitch⁴⁾ vorgeschlagene Reaktionsmechanismus für die bei der Hydantoin-Synthese von Biltz³⁾ ablaufende Skelett-Umlagerung konnte gesichert werden. Die bereits von Biltz postulierte Zwischenstufe 3a wurde aus dem Reaktionsansatz isoliert und die Zwischenstufen 3b-3g und 4b-4g auf unabhängigem Wege synthetisiert und in den Reaktionsansätzen der jeweiligen Benzile 1b-1d mit Phenylharnstoff (2b) mittels HPLC nachgewiesen. Hierbei ergab sich keine klare Bevorzugung in der Richtung des Ringschlusses.

Concerning the Reaction Mechanism of the Hydantoin Synthesis According to Biltz, I: Proof of the Intermediates

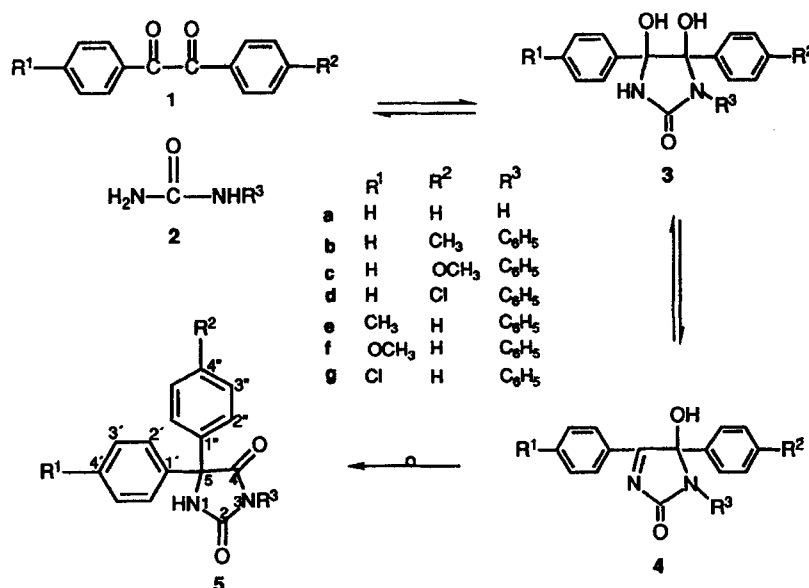
The reaction mechanism of the rearrangement occurring during the hydantoin synthesis according to Biltz³⁾, proposed by Butler and Leitch⁴⁾, has been ascertained. The intermediate 3a, already proposed by Biltz, could be isolated out of the reaction mixture. The intermediates 3b-3g and 4b-4g were synthesized independently and detected in the reaction mixtures of the respective benzils 1b-1d with phenylurea (2b) by HPLC. There was no clear preference of the direction of the ring closure.

Biltz³⁾ hatte 1908 eine neue Methode zur Darstellung von 5,5-Diarylhydantoinen durch Umsetzung von Benzilen 1 mit Harnstoffen 2 in alkalischer Lösung beschrieben, die eine interessante Skelett-Umlagerung beinhaltet. Erst Butler und Leitch konnten 1977 einen plausiblen Mechanismus für diese Umlagerung vorschlagen⁴⁾, ohne allerdings hierfür tatsächlich einen Beweis zu liefern⁵⁾ (Schema 1).

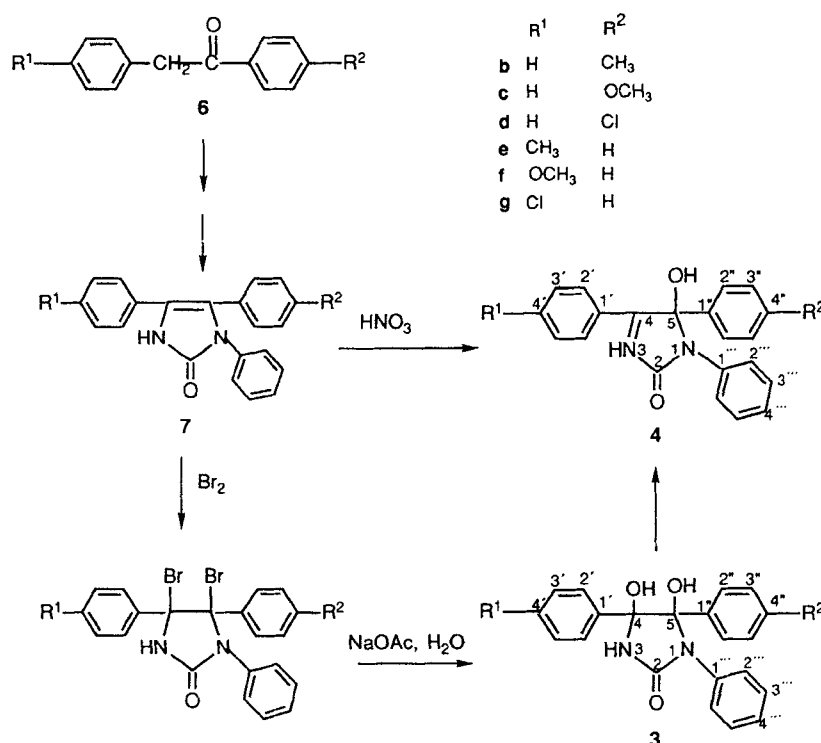
Die in Schema 1 aufgeführte Zwischenstufe 3a konnte erstmals von Dajoh⁶⁾ in unserem Arbeitskreis aus dem Reaktionsansatz von Benzil (1a) mit Harnstoff (2a) isoliert

und charakterisiert werden. Dieses Dihydroxyimidazolidinon 3a hatte bereits Biltz auf unabhängigem Wege dargestellt und unter den Bedingungen der Hydantoin-Synthese in 5,5-Diphenylhydantoin (5a) überführt. Das eigentlich umlagerungsfähige Dehydratisierungsprodukt 4 ist dagegen bisher in keinem Falle nachgewiesen worden.

Aus später zu erörternden Gründen haben wir versucht, die unterschiedlich substituierten Verb. 3b-3g nach bekannten Methoden^{7,8)} darzustellen (Schema 2). Dabei sollten jeweils vorwiegend die *threo*-Formen entstehen.



Schema 1



Schema 2

Es zeigte sich aber, daß die gewünschten Verbindungen sehr empfindlich sind und bei Reinigungsversuchen durch Kristallisation oder SC zum großen Teil durch Dehydratisierung in die Imidazolinone **4b-4g** übergingen. Eine stereochemische Zuordnung unterblieb daher. Durch die Modifikation einer Synthesestufe (Anwendung von HNO₃ anstatt Br₂) konnten direkt die stabileren Imidazolinone analysenrein erhalten werden. Auch die Verbindungen **4b-4g** ließen sich in alkalischer Lösung glatt in die entsprechenden Hydantoine **5b-5g** überführen. Damit erscheint der von Butler und Leitch⁴⁾ vorgeschlagene Mechanismus gesichert.

Dennoch versuchten wir, die zu erwartenden Zwischenstufen **3b-3g** und **4b-4g** mittels HPLC direkt in den Reaktionsgemischen der Benzile **1b-1d** mit Phenylharnstoff **2b** nachzuweisen. In einer Versuchsreihe wurden die Reaktionen bei Raumtemp., in einer zweiten bei Siedetemp. durchgeführt. Bei Raumtemp. liefen die Umsetzungen sehr langsam, auch nach 10 h war ein großer Teil der Edukte vorhanden, bei Siedetemp. waren die Umsetzungen dagegen nach 1 h praktisch beendet. In allen Fällen traten sowohl die Dihydroxyimidazolidinone **3** als auch deren Dehydratisierungsprodukte **4** in während der ganzen Reaktionszeit etwa konstant bleibenden Konzentrationen auf. Interessant war, daß bei der Umsetzung des Benzils **1b** sowohl **3b** und **4b** als auch **3e** und **4e** entstanden, entsprechend aus **1c** sowohl **3c/4c** als auch **3f/4f** und aus **1d** sowohl **3d/4d** als auch **3g/4g**. Die Isomeren entstanden jeweils in vergleichbaren Konzentrationen, das bedeutet, daß sich aus den unsymmetrisch substituierten Benzilen und Phenylharnstoff die beiden jeweils denkbaren Addukte

ohne ausgeprägte Vorzugsrichtung des Ringschlusses bilden. In Abb. 1a und 1b sind die Chromatogramme für die Umsetzung von 4-Methoxybenzil (**1c**) mit Phenylharnstoff bei Raumtemp. bzw. Siedetemp. dargestellt.

Experimenteller Teil

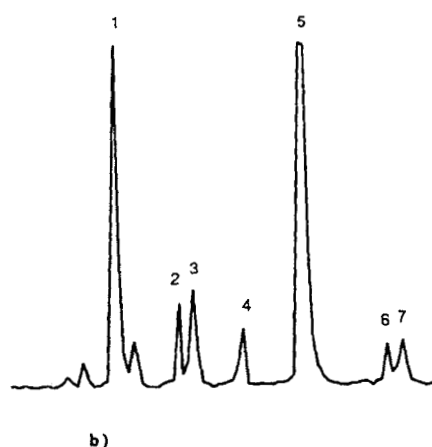
Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop, unkorrigiert.- IR: Perkin-Elmer Modell 325.- ¹H-NMR: 250.13 MHz Bruker WH-250; ¹³C-NMR: 62.89 MHz Bruker WH-250.- Massenspektren: Varian MAT 311A. (EI, 80 eV).- Elementaranalysen: Heraeus, automatischer CHN-Analysator.- HPLC: Liquid Chromatograph 1080 Hewlett-Packard; Säule: Latek, Spherisorb C 18-2, 5 µm, 4 x 250 mm, Eppelheim.

4,5-Dihydroxy-imidazolidinone **3b-3g** und 5-Hydroxy-imidazolinone **4b-4g**

1. 4,5-Diaryl-1-phenylimidazolin-2-one **7b-7g**

Zu 0.25 mol der jeweiligen Desoxybenzoine **6b-6g** in Chloroform werden 40 g Brom in 70 ml Chloroform so zugetropft, daß keine Bromfärbung bestehen bleibt. Das Ende der Bromierung wird verfolgt. Wenn kein Edukt mehr zu erkennen ist, wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und die Chloroformphase nach Abtrennen mit Wasser säurefrei gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird aus Ethanol umkristallisiert.

Durch Versetzen von 0.1 mol der Halogenverbindungen mit 0.1 mol Hexamethylentetramin in Chloroform erhält man nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. ein kristallines Additionsprodukt, das zur Gewinnung des Ammoniumsalzes mit einer kalten Mischung aus konz. HCl und Ethanol 1:8 übergossen wird. Man läßt einen Tag bei Raumtemp. stehen, trennt die Lösung vom ausgefallenen NH₄Cl ab und engt i.Vak. bis zur



Peak	Verb.	R _t (min)	
		Abb. 1a	Abb. 1b
1	2b	2.57	2.56
2	3c	4.06	4.05
3	3f	4.47	4.45
4	5c	5.77	5.75
5	1c	7.30	7.29
6	4c	9.19	9.17
7	4f	9.35	9.34

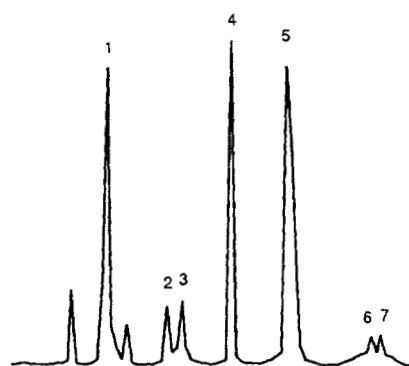


Abb. 1: Chromatogramme der Proben aus der Umsetzung von 4-Methoxybenzil (1c) mit Phenylharnstoff (2b). a) nach 10 h bei Raumtemp. b) nach 30 min bei Siedetemp. Fließmittel: Methanol/Wasser (7/3). Flow: 1.0 ml/min.

Trockne ein. Es wird aus wenig H₂O umkristallisiert. Zur Gewinnung der freien Amine werden 0.05 mol der Hydrochloride mit N NaOH versetzt und sofort mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und anschließend bei Raumtemp. mit 0.15 mol Phenylisocyanat versetzt. Nach ca. 30 min bildet sich ein feiner, weißer Niederschlag. Es wird noch etwa 2 h unter Rückfluß gerührt. Dann wird bis zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Eisessig versetzt. Nach 2 h Kochen unter Rückfluß wird die Lösung bis zur Trockne eingengt und der kristalline Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

2. 4,5-Diaryl-4,5-dihydroxy-1-phenylimidazolidin-2-one 3b-3g

Jeweils 0.01 mol der Imidazolinone 7b-7g, 25 ml Eisessig und 3 g wasserfreies Natriumacetat werden unter Rückfluß tropfenweise mit einer Lösung von 1.6 g Brom in 10 ml Eisessig versetzt und dann noch etwa 10 min stehen gelassen. Dann wird Eiswasser zugegeben, der ausfallende Niederschlag abgesaugt und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und Ethanol/Ether 1:1 gewaschen. Nach Trocknen i.Vak. wird durch Kristallisation und SC gereinigt.

4,5-Dihydroxy-1,4-diphenyl-5-(p-tolyl)-imidazolidin-2-on (3b)

Ausb. 0.3 g (8%), Schmp. 181 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3410; 3180; 1715 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.35 (s, 1H, OH), 6.64 (s, 1H, OH), 6.88-7.09 (m, 14 H arom.), 7.71 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 21.2 (q, CH₃), 90.2 (s, C-4), 91.5 (s, C-5), 124.3 (d, C-4'''), 125.2 (d, C-2'''), 125.3 (s, C-1'''), 125.4 (s, C-1'), 125.6 (d, C-2''), 128.4 (d, C-4'),

128.6 (d, C-2'), 128.7 (d, C-3'), 129.4 (d, C-3'''), 129.9 (d, C-3'''), 136.9 (s, C-1'''), 144.3 (s, C-4''), 160.1 (s, C-2).- MS (115 °C): m/z (%) = 360 (0.1), 359 (4), 342 (24), 326 (1), 314 (2), 223 (7), 211 (9), 194 (24), 180 (35), 136 (9), 119 (100), 104 (48), 91 (31), 77 (25), 65 (10).- C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. C 73.3 H 5.59 N 7.8 Gef. C 73.1 H 5.36 N 7.6.

4,5-Dihydroxy-5-(p-methoxyphenyl)-1,4-diphenylimidazolidin-2-on (3c)

Ausb. 0.18 g (5%), Schmp. 214 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3410; 3150; 1725 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.30 (s, 1H, OH), 6.55 (s, 1H, OH), 6.75-7.05 (m, 14 H arom.), 7.72 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 55.5 (q, OCH₃), 90.1 (s, C-4), 92.3 (s, C-5), 114.3 (d, C-3'''), 120.7 (s, C-1'), 124.1 (d, C-4'''), 125.3 (d, C-2''), 125.5 (d, C-2'''), 128.3 (d, C-4'), 128.6 (d, C-3'''), 128.7 (d, C-2'), 132.2 (d, C-3'''), 135.5 (s, C-1'''), 137.2 (s, C-1'''), 161.5 (s, C-2), 162.9 (s, C-4'').- MS (145 °C): m/z (%) = 376 (0.1), 375 (12), 358 (20), 239 (8), 210 (63), 180 (42), 152 (8), 135 (100), 104 (39), 91 (26), 77 (15), 51 (12).- C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.4) Ber. C 70.2 H 5.36 N 7.4 Gef. C 70.0 H 5.27 N 7.7.

5-(p-Chlorphenyl)-4,5-dihydroxy-1,4-diphenylimidazolidin-2-on (3d)

Ausb. 0.15 g (4%), Schmp. 225 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3425; 3165; 1725 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.30 (s, 1H, OH), 6.42 (s, 1H, OH), 6.90-7.15 (m, 14 H arom.), 7.80 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 90.7 (s, C-4), 91.9 (s, C-5), 124.4 (d, C-4'''), 126.0 (d, C-2'''), 127.5 (d, C-2''), 128.2 (s, C-1'), 128.6 (d, C-4'), 128.8 (d, C-3'), 128.9 (d, C-3''), 129.8 (d, C-2'), 133.4 (s, C-1'''), 133.8 (d, C-3'''), 135.0 (s, C-4''), 135.8

(s, C-1''), 161.4 (s, C-2).- MS (136 °C): m/z (%) = (³⁵Cl) 308 (4), 379 (18), 362 (12), 334 (1), 232 (11), 214 (22), 180 (23), 162 (6), 139 (100), 104 (56), 77 (45), 51 (15).- C₂₁H₁₇ClN₂O₃ (380.8) Ber. C 66.2 H 4.50 N 7.4 Gef. C 66.0 H 4.62 N 7.3.

4,5-Dihydroxy-1,5-diphenyl-4-(p-tolyl)-imidazolidin-2-on (3e)

Ausb. 0.22 g (6%), Schmp. 204 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3415; 3200; 1720 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.33 (s, 1H, OH), 6.58 (s, 1H, OH), 6.90-7.10 (m, 14 H arom.), 7.70 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 20.5 (q, CH₃), 90.5 (s, C-5), 91.2 (s, C-4), 124.2 (d, C-4''), 125.3 (d, C-2''), 125.5 (s, C-1''), 126.6 (d, C-2'), 128.3 (d, C-4'), 128.7 (d, C-2'), 128.9 (d, C-3'), 129.3 (d, C-3'), 129.8 (s, C-1'''), 135.8 (d, C-3'''), 136.7 (s, C-1'), 139.5 (s, C-4'), 160.5 (s, C-2).- MS (170 °C): m/z (%) = 360 (0.1), 359 (5), 358 (23), 266 (9), 253 (4), 211 (21), 197 (45), 180 (37), 162 (8), 134 (64), 119 (16), 105 (100), 91 (9), 77 (53), 64 (5), 51 (11).- C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. C 73.3 H 5.59 N 7.8 Gef. C 73.2 H 5.30 N 7.6.

4,5-Dihydroxy-4-(p-methoxyphenyl)-1,5-diphenylimidazolidin-2-on (3f)

Ausb. 0.21 g (5%), Schmp. 214 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3420; 3160; 1715 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.42 (s, 1H, OH), 6.58 (s, 1H, OH), 6.72-7.05 (m, 14 H arom.), 7.75 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 54.9 (q, OCH₃), 90.4 (s, C-5), 92.1 (s, C-4), 114.1 (d, C-3'), 124.0 (d, C-4''), 125.6 (d, C-2''), 126.8 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3'), 128.4 (s, C-1''), 128.5 (s, C-1'''), 128.7 (d, C-2'), 129.8 (d, C-4'), 133.5 (d, C-3'''), 135.4 (s, C-1'), 159.2 (s, C-4'), 161.5 (s, C-2).- MS (156 °C): m/z (%) = 376 (0.1), 375 (12), 272 (10), 269 (10), 180 (47), 162 (10), 135 (64), 105 (100), 91 (9), 77 (29), 51 (15).- C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.4) Ber. C 70.2 H 5.36 N 7.4 Gef. C 70.4 H 5.52 N 7.3.

4-(p-Chlorphenyl)-4,5-dihydroxy-1,5-diphenylimidazolidin-2-on (3g)

Ausb. 0.18 g (6%), Schmp. 214 °C.- IR (KBr): 3500-3000; 3400; 3150; 1720 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.32 (s, 1H, OH), 6.47 (s, 1H, OH), 6.95-7.12 (m, 14 H arom.), 7.73 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 90.5 (s, C-5), 92.1 (s, C-4), 124.3 (d, C-4''), 125.9 (d, C-2''), 127.4 (d, C-2'), 128.2 (s, C-1''), 128.5 (d, C-4'), 128.8 (d, C-3'), 128.9 (d, C-3'), 129.8 (s, C-1'''), 133.3 (d, C-2''), 135.0 (s, C-4'), 135.8 (s, C-1'), 161.2 (s, C-2).- MS (130 °C): m/z (%) (³⁵Cl) = 380 (0.1), 362 (23), 334 (2), 259 (1.4), 214 (9), 197 (39), 180 (42), 165 (6), 139 (64), 105 (100), 77 (62), 51 (16).- C₂₁H₁₇ClN₂O₃ (380.8) Ber. C 66.2 H 4.50 N 7.4 Gef. C 66.0 H 4.69 N 7.1.

3. 4,5-Diaryl-5-hydroxy-1-phenylimidazolin-2-one 4b-4g

Bei Zugabe von 1.7 ml konz. HNO₃ zu einer Suspension aus 0.01 mol der jeweiligen Imidazolinone 7b-7g in 32 ml Eisessig entsteht eine klare, gelb-grün gefärbte Lösung, aus der nach Verdünnen mit Wasser ein weißer Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung säurefrei gewaschen und in 32 ml einer Mischung aus Ether/Ethanol 5:1 1 h stehen gelassen. Danach wird erneut abgesaugt und aus wenig Aceton umkristallisiert.

5-Hydroxy-1,4-diphenyl-5-(p-tolyl)-imidazolin-2-on (4b)

Ausb. 2.4 g (70%), Schmp. 212 °C.- IR (KBr): 3150; 1715; 1590; 1155 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.23 (s, 3H, CH₃), 7.10-7.95 (m, 14 H arom.), 8.43 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 20.5 (q, CH₃), 94.3 (s, C-5), 124.2 (d, C-4''), 125.3 (d, C-2''), 125.5 (s, C-1'), 126.6 (d, C-2'), 128.3 (d, C-4'), 128.7 (d, C-2'), 128.9 (d, C-3'), 129.3 (d, C-3'), 129.8 (s, C-1'''), 135.8 (d, C-3'''), 136.7 (s, C-1'), 139.5 (s, C-4'), 157.9 (s, C-4), 185.9 (s, C-2).- MS (153 °C): m/z (%) = 342 (14), 223 (7), 211

(27), 194 (7), 119 (100), 104 (52), 91 (32), 77 (20), 65 (8), 51 (4).- C₂₂H₁₈N₂O₂ (342.4) Ber. C 77.2 H 5.30 N 8.2 Gef. C 77.5 H 5.63 N 7.9.

5-Hydroxy-5-(p-methoxyphenyl)-1,4-diphenylimidazolin-2-on (4c)

Ausb. 1.3 g (36%), Schmp. 180 °C.- IR (KBr): 3150; 1715; 1590; 1555 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.65 (s, 3H, OCH₃), 6.79-8.15 (m, 14 H arom.), 8.37 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 54.9 (q, OCH₃), 94.4 (s, C-5), 114.1 (d, C-3''), 124.0 (d, C-4''), 125.6 (d, C-2''), 126.8 (d, C-2'), 128.3 (d, C-3'), 128.4 (s, C-1'), 128.5 (s, C-1'''), 128.7 (d, C-2'), 129.8 (d, C-4'), 133.5 (d, C-3'''), 135.4 (s, C-1'), 159.2 (s, C-4'), 162.5 (s, C-4), 186.0 (s, C-2).- MS (153 °C): m/z (%) = 358 (10), 266 (1), 227 (9), 223 (14), 210 (22), 180 (2), 167 (1), 135 (100), 104 (52), 92 (10), 77 (34).- C₂₂H₁₈N₂O₃ (358.4) Ber. C 73.7 H 5.06 N 7.8 Gef. C 73.4 H 5.09 N 7.8.

5-(p-Chlorphenyl)-5-hydroxy-1,4-diphenylimidazolin-2-on (4d)

Ausb. 1.4 g (38%), Schmp. 214 °C.- IR (KBr): 3150; 1710; 1585; 1550; 1495 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.11-8.08 (m, 14 H arom.), 8.58 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 93.9 (s, C-5), 124.3 (d, C-4''), 125.9 (d, C-2''), 127.4 (d, C-2'), 128.2 (s, C-1'), 128.5 (d, C-4'), 128.8 (d, C-3'), 128.9 (d, C-3'), 129.8 (d, C-3''), 133.3 (s, C-1'''), 133.7 (d, C-2'), 135.0 (s, C-4'), 135.8 (s, C-1'), 162.4 (s, C-4), 185.5 (s, C-2).- MS (143 °C): m/z (%) (³⁵Cl) = 362 (16), 231 (33), 223 (6), 214 (18), 180 (13), 139 (75), 119 (12), 111 (18), 104 (100), 77 (50), 51 (15).- C₂₁H₁₅ClN₂O₂ (362.8) Ber. C 69.5 H 4.17 N 7.7 Cl 9.8 Gef. C 69.3 H 4.27 N 7.8 Cl 9.4.

5-Hydroxy-1,5-diphenyl-4-(p-tolyl)-imidazolin-2-on (4e)

Ausb. 1.6 g (48%), Schmp. 220 °C.- IR (KBr): 3150; 1720; 1580; 1150 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 7.07-7.99 (m, 14 H arom.), 8.41 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 21.2 (q, CH₃), 94.3 (s, C-5), 124.1 (d, C-4''), 125.3 (d, C-2''), 125.4 (s, C-1''), 125.5 (s, C-1'), 125.6 (d, C-2'), 128.4 (d, C-4'), 128.6 (d, C-2'), 128.7 (d, C-3'), 129.4 (d, C-3'), 129.9 (d, C-3''), 136.9 (s, C-1'), 144.3 (s, C-4'), 162.7 (s, C-4), 185.8 (s, C-2).- MS (150 °C): m/z (%) = 342 (17), 250 (2), 237 (4), 197 (49), 180 (9), 118 (56), 105 (100), 77 (5), 51 (7).- C₂₂H₁₈N₂O₂ (342.4) Ber. C 77.2 H 5.30 N 8.2 Gef. C 77.1 H 5.60 N 8.0.

5-Hydroxy-4-(p-methoxyphenyl)-1,5-diphenylimidazolin-2-on (4f)

Ausb. 2.8 g (79%), Schmp. 225 °C.- IR (KBr): 3250; 1730; 1570; 1150 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.95-8.10 (m, 14 H arom.), 8.37 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 55.5 (q, OCH₃), 94.1 (s, C-5), 114.3 (d, C-3''), 120.7 (s, C-1''), 124.1 (d, C-4''), 125.3 (d, C-2''), 125.5 (d, C-2'), 128.3 (d, C-4'), 128.6 (d, C-3''), 128.7 (d, C-2'), 132.2 (d, C-3''), 135.5 (s, C-1''), 137.2 (s, C-1'), 162.9 (s, C-4'), 163.5 (s, C-4), 185.2 (s, C-2).- MS (151 °C): m/z (%) = 358 (16), 266 (5), 253 (2), 211 (9), 197 (44), 180 (31), 162 (6), 134 (70), 119 (21), 105 (100), 91 (10), 77 (51), 51 (10).- C₂₂H₁₈N₂O₃ (358.4) Ber. C 73.7 H 5.06 N 7.8 Gef. C 73.4 H 5.13 N 7.8.

4-(p-Chlorphenyl)-5-hydroxy-1,5-diphenylimidazolin-2-on (4g)

Ausb. 1.4 g (38%), Schmp. 200 °C.- IR (KBr): 3150; 1715; 1555 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.17-8.13 (m, 14 H arom.), 8.57 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 93.9 (s, C-5), 124.4 (d, C-4''), 126.0 (d, C-2''), 127.5 (d, C-2'), 128.2 (s, C-1''), 128.6 (d, C-4'), 128.8 (d, C-3'), 128.9 (d, C-3'), 129.8 (d, C-2''), 133.4 (s, C-1'''), 133.8 (d, C-3''), 135.0 (s, C-4'), 135.8 (s, C-1'), 162.4 (s, C-4), 185.6 (s, C-2).- MS (150 °C): m/z (%) (³⁵Cl) = 362 (13), 257 (3), 197 (40), 180 (32), 138 (40), 119 (9), 105 (100), 77 (56).- C₂₁H₁₅ClN₂O₂ (362.8) Ber. C 69.5 H 4.17 N 7.7 Cl 9.8 Gef. C 69.3 H 3.98 N 7.4 Cl 9.43.

Darstellung der Hydantoine 5

Je 0.005 mol der 4,5-Diaryl-5-hydroxyimidazolinone werden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 0.01 mol KOH 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit 2 N HCl angesäuert. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

3,5-Diphenyl-5-(p-tolyl)-hydantoin (5b)

Ausb. aus **4b**: 0.5 g (30%), aus **4e**: 0.6 g (36%), Schmp. 158 °C.- IR (KBr): 3250; 3110; 1780; 1730; 1600; 1500; 1450; 1400; 1300; 1280; 1180; 840 und 820 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 7.23-7.50 (m, 14 H arom.,), 9.90 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 20.6 (q, CH₃), 69.0 (s, C-5), 126.7 (d, C-2'''), 126.8 (d, C-4'''), 126.9 (d, C-3'''), 128.2 (d, C-4'), 128.3 (d, C-2'), 128.7 (d, C-2''), 129.0 (d, C-3'''), 129.3 (d, C-3'), 131.7 (s, C-1'''), 136.7 (s, C-1'), 137.8 (s, C-4''), 139.7 (s, C-1'), 154.2 (s, C-2), 172.5 (s, C-4).- MS (160 °C): m/z (%) = 343 (12), 342 (42), 314 (6), 299 (2), 265 (2), 222 (9), 208 (17), 195 (44), 194 (44), 180 (100), 165 (15), 118 (32), 104 (21), 91 (24), 77 (20), 65 (10), 51 (8).- C₂₂H₁₈N₂O₂ (342.4) Ber. C 77.2 H 5.30 N 8.2 Gef. C 77.1 H 5.22 N 8.1.

5-(p-Methoxyphenyl)-3,5-diphenylhydantoin (5c)

Ausb. aus **4c**: 0.8 g (44%), aus **4f**: 0.7 g (40%), Schmp. 148 °C.- IR (KBr): 3250; 1780; 1725; 1620; 1520; 1420; 1260; 1180; 1040 und 830 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.99-7.49 (m, 14 H arom.,), 9.89 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 55.1 (q, OCH₃), 68.7 (s, C-5), 113.9 (d, C-3'''), 126.6 (d, C-4'''), 126.7 (d, C-2'''), 126.8 (d, C-3'), 128.0 (d, C-2'), 128.1 (d, C-4'), 128.6 (d, C-2''), 128.9 (d, C-3'''), 131.4 (s, C-1'''), 131.7 (s, C-1'''), 139.8 (s, C-1'), 154.1 (s, C-2), 159.0 (s, C-4''), 172.5 (s, C-4).- MS (142 °C): m/z (%) = 359 (17), 358 (67), 330 (4), 281 (8), 238 (9), 211 (100), 210 (67), 180 (57), 167 (6), 152 (9), 134 (32), 119 (8), 104 (12), 91 (6), 77 (19), 65 (2), 51 (3).- C₂₂H₁₈N₂O₃ (358.4) Ber. C 73.7 H 5.06 N 7.8 Gef. C 73.7 H 5.12 N 7.9.

5-(p-Chlorphenyl)-3,5-diphenylhydantoin (5d)

Ausb. aus **4d**: 0.3 g (21%), aus **4g**: 0.8 g (48%), Schmp. 178 °C.- IR (KBr): 3250; 3100; 1780; 1725; 1600; 1500; 1460; 1420; 1190; 1100; 1020; 850 und 820 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.38-7.55 (m, 14 H arom.,), 9.99 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 68.7 (s, C-5), 126.7 (d, C-2'''), 126.9 (d, C-3'/C-4'''), 128.3 (d, C-4'), 128.5 (d, C-3'''), 128.7 (d, C-2'), 128.9 (d, C-3'''), 129.0 (d, C-2''), 131.6 (s, C-1'''), 133.2 (s, C-4''), 138.4 (s, C-1'), 139.3 (s, C-1'), 154.1 (s, C-2), 172.1 (s, C-4).- MS (131 °C): m/z (%) (³⁵Cl) = 364 (14), 363 (9), 362 (42), 334 (9), 243 (10), 215 (29), 214 (28), 208 (22), 180 (100), 165 (17), 138 (16), 119 (18),

104 (21), 77 (23), 64 (2), 51 (5).- C₂₁H₁₅ClN₂O₂ (362.8) Ber. C 69.5 H 4.17 N 7.7 Gef. C 69.3 H 4.39 N 7.7.

Isolierung von 4,5-Dihydroxy-4,5-diphenylimidazolidin-2-on (3a) aus der Hydantoin-synthese

Aus der Lösung von 0.01 mol Benzil, 0.016 mol Harnstoff und 0.018 mol KOH in 50 ml Ethanol scheidet sich nach kurzer Zeit ein Niederschlag ab. Dieser wird abgesaugt, mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und in Ethanol/Ether 1:1 2 Tage stehen gelassen. Nach erneutem Absaugen und Trocknen erhält man ein weißes, kristallines Produkt, das nicht weiter umkristallisiert werden muß. Ausb. 0.75 g (33%), Schmp. 156 °C.- IR (KBr): 3500; 3410; 3180; 3000; 1715 cm⁻¹.- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 6.41 (s, 2H, OH), 7.01 (m, 10 H arom.,), 7.52 (s, 2H, NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 90.5 (s, C-4, C-5), 126.4, 126.6 und 126.8 (d, Aromaten-C), 140.8 (s, C-1' und C-1''), 160.0 (s, C-2).- C₁₅H₁₄N₂O₃ (270.3) Ber. C 66.7 H 5.22 N 10.4 Gef. C 66.8 H 5.02 N 10.1.

HPLC-Untersuchung

Zur Untersuchung wurden Gemische von 0.001 mol 4-substituierter Benzile **1b-1d**, 0.0015 mol *N*-Phenylharnstoff **2b** und 0.002 mol KOH in 10 ml Methanol jeweils bei Raum- und bei Siedetemp. eingesetzt. Zur Beobachtung des Reaktionsablaufes wurden alle 30 min Proben (50 µl) genommen und mit Laufmittel zu 10 ml verdünnt. Davon wurde jeweils 20 µl injiziert. Als Vergleich dienten Lösungen von **2b**, der betreffenden Benzile **1b-1d**, der Hydantoine **5b-5d**, sowie der jeweiligen isomeren Dihydroxyimidazolidinone **3b-3g** und Hydroxyimidazolinone **4b-4g**. Als stationäre Phase wurde RP-18-Material verwendet. Als Laufmittel wurden Methanol/Wasser-Gemische mit unterschiedlichem Mischungsverhältnis von 3:1 bis 3:2 (v/v) benutzt. Flußraten 1.0 bis 1.2 ml/min, Detektion bei 210 nm.

Literatur

- 1 H. Guo, Dissertation, Universität Heidelberg 1991.
- 2 S. Bernhart, Dissertation, Universität Heidelberg 1987.
- 3 H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1397 (1908).
- 4 A.R. Butler und E. Leitch, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **2** 1977, 1972.
- 5 G. Schwenker, A.S. Dajoh und S. Bernhart, Pharm. unserer Zeit **15**, 167 (1986).
- 6 A.S. Dajoh, Dissertation, Universität Heidelberg 1983.
- 7 H. Biltz, Liebigs Ann. Chem. **368**, 173 (1909).
- 8 H. Greenberg und T. van Es, J. Org. Chem. **30**, 3937 (1956).

[Ph 5]