

232. Heinz Dannenberg und Aziz-ur Rahman: Die Umsetzung von Benzilsäure mit Thioharnstoff

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen]
(Eingegangen am 9. April 1956)

Beim Erhitzen eines äquimolaren Gemisches von Benzilsäure und Thioharnstoff auf Temperaturen von 185–220° entstehen folgende Verbindungen: Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV), Dibenzhydryl-sulfid (XIII), Dibenzhydryl-disulfid (XII) und N^2 -Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I), deren Mengenverhältnis zueinander von der Reaktionstemperatur abhängig ist.

Im Gegensatz zur analogen Reaktion mit Harnstoff, bei welcher sich (neben anderen Verbindungen) 5,5-Diphenyl-hydantoin bildet, konnte 5,5-Diphenyl-thiohydantoin nicht isoliert werden. Die Benzilsäure fungiert bei der Umsetzung mit Thioharnstoff hauptsächlich als Donator von Benzhydrylgruppen.

Wird Benzil in Gegenwart von alkoholischer Kalilauge mit Harnstoff umgesetzt, so entsteht 5,5-Diphenyl-hydantoin¹), mit Thioharnstoff entsteht entsprechend 5,5-Diphenyl-thiohydantoin²). Wenn Benzilsäure, das durch Alkali entstehende Umlagerungsprodukt des Benzils, mit Harnstoff trocken erhitzt wird, bildet sich auch 5,5-Diphenyl-hydantoin^{3, 4}) (neben N,N' -Dibenzhydryl-harnstoff, N -Benzhydryl-benzophenon-imin und *symm.*-Tetraphenyläthan⁵)), in der analogen Reaktion mit Thioharnstoff scheint dagegen das entsprechende Thiohydantoin nicht zu entstehen⁶). Es interessierte daher, die Produkte dieser Reaktion näher zu untersuchen.

Beim Erhitzen eines äquimolaren Gemisches von Benzilsäure (VII) und Thioharnstoff (VIII) auf Temperaturen von 185–220° entstehen folgende 4 Verbindungen: Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV, Schmp. 210 bis 211°), Dibenzhydryl-sulfid (XIII, Schmp. 66–67°), Dibenzhydryl-disulfid (XII, Schmp. 150–151°) und das bisher unbekannte N^2 -Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I, Schmp. 327–328°, Zers.); 5,5-Diphenyl-thiohydantoin oder das entsprechende Pseudothiohydantoin konnte dagegen aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert werden⁷). Das Mengenverhältnis der 4 isolierten Verbindungen zueinander ist abhängig von der Reaktionstemperatur (vergl. Versuchsteil Tafel 1 und 2); die Gesamtausbeute an reinen Verbindungen betrug nie mehr als 43–46 %, so daß das

¹) H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1379 [1908].

²) H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1792 [1909].

³) H. Biltz, Liebigs Ann. Chem. **368**, 225 [1909].

⁴) J. Sikdar u. T. N. Ghosh, J. Indian chem. Soc. **25**, 112 [1948].

⁵) A. Rahman u. M. O. Farooq, Liebigs Ann. Chem. **585**, 200 [1954].

⁶) A. Rahman u. M. O. Farooq, Current Sci. **22**, 80 [1953].

⁷) Rahman und Farooq (s. Fußnote ⁶)) beschrieben in einer vorläufigen Mitteilung die Bildung der Verbindungen von den Schmp. 210–211° und 327–328°, ohne aber die Konstitution dieser Stoffe anzugeben. Sie beschreiben als weiteres Reaktionsprodukt eine Verbindung mit dem Schmp. 197–199°, die bei der thermischen Zersetzung eine blaue Flüssigkeit lieferte. Letztere Verbindung erwies sich jetzt als ein Gemisch der Verbindungen von den Schmp. 210–211° und 150–151°.

Vorhandensein weiterer Verbindungen im Reaktionsgemisch nicht ausgeschlossen werden kann, doch hätte 5,5-Diphenyl-thiohydantoin infolge seiner Löslichkeit in Alkali und seiner guten Kristallisationseigenschaften bei der Aufarbeitung gefunden werden müssen. Die Trennung der 4 isolierten Verbindungen erfolgte auf Grund von Löslichkeitsunterschieden, durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und durch fraktionierte Kristallisation.

Identifizierung der Reaktionsprodukte

1. *N,N'*-Dibenzhydryl-thioharnstoff⁸⁾ (XIV) wurde mittels verd. Salpetersäure⁹⁾ in *N,N'*-Dibenzhydryl-harnstoff^{5,9)} übergeführt; ferner konnte nach dem Erhitzen mit Acetanhydrid *N*-Acetyl-benzhydrylamin als ein Spaltprodukt isoliert werden¹⁰⁾.

2. Dibenzhydryl-sulfid¹¹⁾ (XIII) wurde durch seine Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure (grüngelbe Farbe)¹¹⁾ und durch die Bildung des blauen Thiobenzophenons beim Erhitzen auf 270–280°¹²⁾ charakterisiert. Beim Erhitzen mit Wasserstoffperoxyd nach der Methode von A. Pomerantz und R. Connor¹³⁾ lässt es sich glatt in das bisher unbekannte Dibenzhydryl-sulfon überführen.

3. Dibenzhydryl-disulfid¹⁴⁾ (XII) wurde charakterisiert durch die Bildung des blauen Thiobenzophenons bei der thermischen Zersetzung (die Reaktion setzt bei tieferen Temperaturen ein als beim Dibenzhydryl-sulfid, vergl. 1. c.¹²⁾); zum Vergleich wurde ferner noch ein Präparat aus Benzophenonchlorid und Natriumhydrosulfid¹⁴⁾ hergestellt. Bei der Behandlung mit Raney-Nickel¹⁵⁾ entsteht aus Dibenzhydryl-disulfid *symm.*-Tetraphenyläthan.

4. *N*²-Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I): Die Struktur dieser Verbindung wurde durch Synthese und durch Abbau gesichert.

a) Sie entsteht, in allerdings nur schlechter Ausbeute, bei der Kondensation von *N*-Benzhydryl-thioharnstoff⁵⁾ mit Diphenyl-chloressigsäure in Analogie zur Bildung von *N*²-Phenyl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin aus *N*-Phenyl-thioharnstoff und Diphenyl-chloressigsäure¹⁶⁾.

⁸⁾ J. von Braun u. H. Deutsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2188 [1912].

⁹⁾ A. Rahman u. M. O. Farooq, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **73**, 423 [1954].

¹⁰⁾ J. H. LeConte u. L. H. Chance (J. Amer. chem. Soc. **71**, 2240 [1949]) haben beim Erhitzen verschiedener *N,N'*-disubstituierter Thioharnstoffe mit Acetanhydrid von den beiden Spaltprodukten, Senföl und Amin, das erstere durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und isoliert. In unserem Ansatz ließ sich die Senfölkomponente (Benzhydryl-senföl) aus dem Wasserdampfdestillat nicht isolieren.

¹¹⁾ A. Schönberg, O. Schütz u. S. Nickel, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2175 [1928].

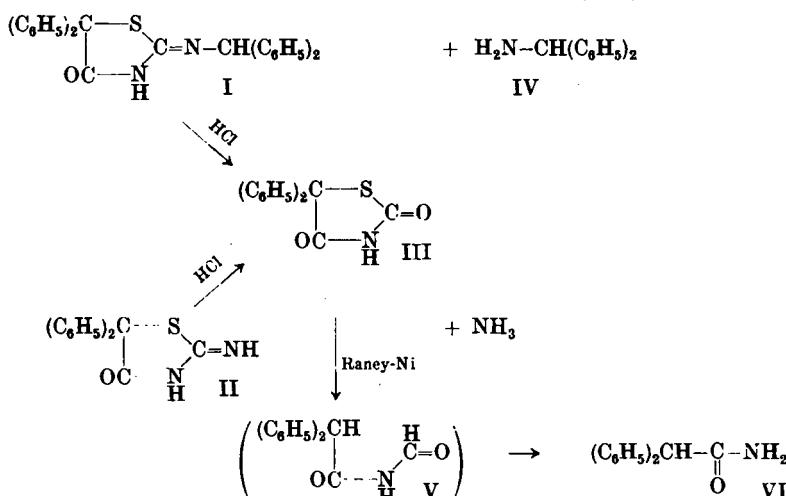
¹²⁾ A. Schönberg, O. Schütz, V. Bruckner u. J. Peter, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2550 [1929]. ¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **61**, 3386 [1939].

¹⁴⁾ H. Staudinger u. H. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1576 [1928].

¹⁵⁾ R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris u. K. Folkers (J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 [1943]) beschreiben die Hydrogenolyse des Di-*p*-tolyl-disulfids und des Dibenzylsulfids mittels Raney-Nickels. In beiden Fällen entstand Toluol in guten Ausbeuten (aber kein *p,p'*-Dimethyl-diphenyl bzw. Dibenzyl).

¹⁶⁾ P. J. Meyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1965 [1877].

b) Zur Sicherung der Pseudothiohydantoin-Struktur wurde 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin (II) aus Diphenyl-chloressigsäure und Thioharnstoff hergestellt (entsprechend der Bildung von Pseudothiohydantoin aus Chlor-essigsäure und Thioharnstoff¹⁷⁻²²). Bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure im Bombenrohr ergeben sowohl N^2 -Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudo-thiohydantoin als auch 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin²³) in ähnlicher Ausbeute ein identisches Spaltprodukt: 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin (III), im ersteren Falle entsteht ferner noch Benzhydrylamin (IV),



das als Acetat charakterisiert wurde, im zweiten Falle Ammoniak, das als Ammoniumchlorid gefaßt wurde. 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin, in dessen IR-Spektrum wie bei den Hydantoinen²⁴) im Bereich der CO-Valenzschwingungen 2 Banden um 5.7 und 5.9 μ auftreten, geht bei der Behandlung mit Raney-Nickel in Diphenyl-essigsäureamid (VI) über, wobei die *N*-Formyl-Verbindung (V) das Zwischenprodukt darstellen dürfte.

Über den Reaktionsmechanismus

Die Kennzeichen der Reaktion von Benzilsäure mit Thioharnstoff sind im Vergleich zur entsprechenden Reaktion mit Harnstoff⁵):

¹⁷⁾ P. Claesson, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 1346 [1877].

¹⁸⁾ J. Volhard, J. prakt. Chem. **9**, 6 [1874].

¹⁹⁾ M. Nencki, Ber. dtsch. chem. Ges. **6**, 598 [1873].

²⁰⁾ E. Mulder, Ber. dtsch. chem. Ges. **8**, 1261 [1875].

²¹⁾ A. Lange, Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 595 [1879].

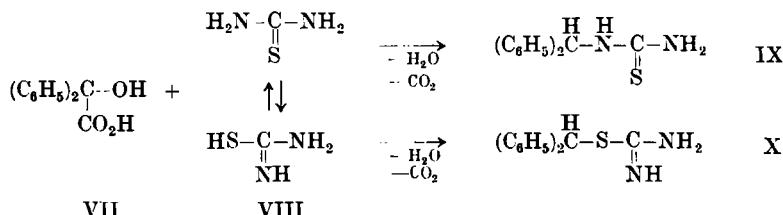
²²⁾ C. Liebermann u. A. Lange, Liebigs Ann. Chem. **207**, 121 [1881].

²³⁾ 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin und sein N^2 -Benzhydryl-Derivat sind bei mehrstündigem Kochen mit wäßriger Kalilauge oder Bariumhydroxyd-Lösung völlig beständig, während Pseudothiohydantoin selbst unter diesen Bedingungen hydrolysiert wird (vergl. R. Andreasch: Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 1385 [1879]).

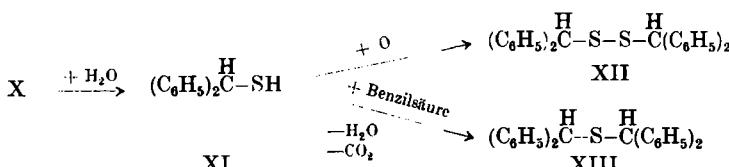
²⁴⁾ L. J. Bellamy, „Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution“, Übersetzung W. Brügel, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

- daß das dem 5,5-Diphenyl-hydantoin analoge Thiohydantoin, aber auch 5,5-Diphenyl-pseudothiohydantoin, nicht gebildet werden,
- daß die Benzilsäure hauptsächlich als Donator von Benzhydrylgruppen fungiert und ihre Carboxylgruppe nur in einer Verbindung (*N*²-Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I)) in Form einer Amidgruppe erhalten geblieben ist, während bei der Harnstoffreaktion²⁵⁾ Benzhydryl-Verbindungen nur als Nebenprodukte entstehen,
- daß die Benzhydrylgruppen in den Reaktionsprodukten an beiden Heteroatomen (sowohl am Stickstoff als auch am Schwefel) gebunden gefunden werden (bei der Reaktion mit Harnstoff erfolgt die Bindung nur an das Stickstoffatom).

Die Entstehung der 4 isolierten Verbindungen läßt sich erklären, wenn man als primäre Reaktionsprodukte, die als solche aber nicht gefaßt werden konnten, *N*-Benzhydryl-thioharnstoff (IX) und *S*-Benzhydryl-pseudothioharnstoff (X) annimmt²⁵⁾:



Aus Benzhydryl-pseudothioharnstoff kann sich durch Hydrolyse, in Analogie zur Spaltung von Pseudothiuroniumsalzen unter der Einwirkung von Alkali zu Mercaptanen²⁶⁾, Benzhydryl-mercaptop (XI) bilden, welches dann entweder durch Luftsauerstoff schnell zu Dibenzhydryl-disulfid (XII) oxydiert oder durch ein weiteres Molekül Benzilsäure, in Analogie zur Alkylierung mit Halogeniden, zum Dibenzhydryl-sulfid (XIII) alkyliert werden kann.



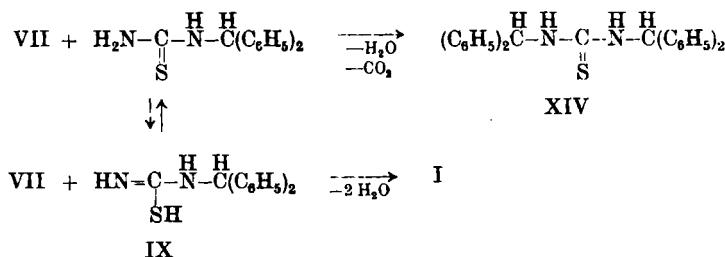
Als Beweis für diese Bildung von XII und XIII kann angesehen werden:

- daß Dibenzhydryl-disulfid (XII) beim Erhitzen von feuchtem Benzhydryl-pseudothioharnstoff (X) auf 180–190° in ca. 50-proz. Ausbeute entsteht, und

²⁵⁾ Diese Reaktion entspricht einer Alkylierung des Thioharnstoffs, unterscheidet sich aber von der Einwirkung von Alkyl- oder Aralkylhalogeniden auf Thioharnstoff dadurch, daß bei der letzteren Reaktion ausschließlich *S*-substituierte Pseudothioharnstoff-Derivate entstehen. Bei der Umsetzung mit Acylhalogeniden entstehen *S*-Derivate, die sich in *N*-Acyl-Derivate umlagern können. Zusammenfassung s. D. C. Schroeder, Chem. Reviews 55, 181 [1955]. ²⁶⁾ Vergl. R. Wizinger, J. prakt. Chem. [2] 154, I [1939].

2. daß das Mengenverhältnis von XII zu XIII abhängig ist von der Reaktionstemperatur (vergl. Tafel 1, Reaktionstemp. bei 185° und bei 220°). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur, wodurch die Decarboxylierung der Benzilsäure und damit der alkylierende Effekt vergrößert wird, steigt die Ausbeute an Dibenzhydryl-sulfid (XIII), während gleichzeitig die Ausbeute an dem Disulfid XII abnimmt. Bei der Bildung von XII und XIII handelt es sich also um Konkurrenzreaktionen.

N-Benzhydryl-thioharnstoff (IX) kann entweder durch ein weiteres Molekül Benzilsäure (VII) alkyliert werden zum *N,N'*-Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV) (entsprechend der Bildung von *N,N'*-Dibenzhydryl-harnstoff bei der Umsetzung von Harnstoff mit Benzilsäure), oder es kann in seiner Pseudoform mit einem intakten Molekül Benzilsäure unter Bildung von *N²*-Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I) reagieren. Auch diese beiden Reaktionen sind Konkurrenzreaktionen (vergl. Tafel 1 und 2).



Steigerung der Reaktionstemperatur begünstigt den alkylierenden Effekt der Benzilsäure und damit eine vermehrte Bildung von XIV, während gleichzeitig die Menge an I abnimmt; daß die Gesamtausbeute an I und XIV bei der Temperaturänderung erhalten bleibt und sich nur das Mengenverhältnis der beiden Komponenten zueinander ändert, spricht für die Entstehung der beiden Verbindungen aus der gleichen Vorstufe.

Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ergibt sich, daß bei der Reaktion zwischen Benzilsäure und Thioharnstoff die Benzilsäure gegenüber Thioharnstoff selbst ausschließlich unter Decarboxylierung als Donator von Benzhydrylgruppen fungiert. Der alkylierende Effekt ist so dominant, daß die Reaktion der Carboxylgruppe der Benzilsäure mit dem Thioharnstoff oder seiner Pseudoform vollkommen unterdrückt wird und weder 5.5-Diphenylthiohydantoin noch 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin entstehen. Sobald der Thioharnstoff aber an einer NH₂-Gruppe alkyliert ist, können Alkylierung und Reaktion mit der Carboxylgruppe der Benzilsäure nebeneinander stattfinden, wie die Entstehung von *N,N'*-Dibenzhydryl-harnstoff und *N²*-Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin zeigt.

Hrn. Professor Dr. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit. Frl. G. Schild möchten wir für die Aufnahme der UV-Spektren, Frl. I. Köhler für die Aufnahme der IR-Spektren unseren Dank sagen.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden aufgenommen mit den Spektrophotometern Beckman Modell DU oder Zeiß Modell Q4. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem selbstregistrierenden IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 21. Die Mikroanalysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken), und von A. Bernhardt, Mülheim, ausgeführt. Sämtliche Schnielzpunkte unkorrigiert.

Umsetzung von Benzilsäure mit Thioharnstoff: Eine innige Mischung von 27.3 g Benzilsäure (VII) (0.12 Mol) und 9.1 g Thioharnstoff (VIII) (0.12 Mol) wurde in einem Rundkolben mit Steigrohr im Ölbad erhitzt. Bei einer Ölbadtemperatur von 130–140° wurde die Masse flüssig. Beim langsamen Weitererhitzen bildeten sich im Steigrohr Spuren von Wasserdampf, bei 175° ($\frac{1}{2}$ Stde. nach Versuchsbeginn) im oberen Teil des Steigrohrs ein weißer Beschlag, gleichzeitig erfolgte ein heftiges Aufschäumen der Reaktionsmasse. Zwischen 180 und 190° bildete sich im Steigrohr ein rot-gelber Beschlag. Nach langsamer Steigerung wurde die Temperatur $1\frac{1}{2}$ Stdn. zwischen 210 und 220° gehalten. Dabei wurde die flüssige Masse zäh, und es bildete sich ein kristallines Produkt.

Das erkaltete Reaktionsgemisch lieferte bei der Extraktion mit heißem Aceton (300 ccm) als Rückstand 1.5 g N^2 -Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I), weitere 0.1 g dieser Verbindung schieden sich aus der Aceton-Lösung beim Stehenlassen ab.

Der Rückstand des Aceton-Extraktes, ein zähes Öl, wurde 2 mal mit Petroläther (jeweils 125 ccm, Sdp. 40–60°) ausgekocht. Die in Petroläther löslichen (1) und unlöslichen (2) Anteile wurden getrennt weiterverarbeitet:

1. Aus der Petroläther-Lösung kristallisierten nach dem Einengen zuerst 0.1 g Dibenzhydryl-disulfid (XII), aus der Mutterlauge nach weiterer Konzentrierung 0.7 g Dibenzhydryl-sulfid (XIII). Der Rückstand dieser Mutterlauge (1.77 g) wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Benzin-Eluat lieferte (nach nochmaliger Chromatographie) weitere 0.97 g Dibenzhydryl-sulfid, die Benzin-Benzol-Eluate weitere 0.06 g Dibenzhydryl-disulfid.

2. Die in Petroläther unlöslichen Anteile ergaben nach Behandeln mit Äther (300 ccm) und 3 mal mit Äthanol (je 100 ccm) als Rückstand 3.2 g fast reinen N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV).

Die Rückstände der ätherischen und der vereinigten äthanolischen Lösungen waren Öle (8.3 g bzw. 8.5 g), die in 2-g-Portionen in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurden, wobei anschließend mit Benzin, Benzin-Benzol-Gemischen, Benzol und Benzol-Essigester-Gemischen eluiert wurde. Dabei wurde erhalten: aus den Benzin-Fraktionen 2.54 g Dibenzhydryl-sulfid aus dem Rückstand der ätherischen Lösung, aus verschiedenen Benzin-Benzol-Fraktionen Dibenzhydryl-disulfid (0.7 g aus Rückstand der ätherischen und 0.36 g aus Rückstand der äthanolischen Lösung) und aus den Benzol-Essigester-Fraktionen N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff (0.3 g aus Rückstand der ätherischen und 0.2 g aus Rückstand der äthanolischen Lösung). Andere Fraktionen der Chromatographie ergaben nur Öle, die nicht kristallisierten.

Die an den einzelnen Reaktionsprodukten erzielten Ausbeuten dieses Ansatzes sind in Tafel 1 mit denjenigen verglichen, die bei einem Ansatz mit einer Reaktionstemperatur von 185° erreicht wurden.

Tafel 1. Ausbeuten (% d. Th.) aller Reaktionsprodukte bei verschiedenen Reaktionstemperaturen

Reaktionsbedingungen Temperatur	Zeit (Stdn.)	% A	% B	% C	% D	% Gesamt- ausbeute
185°	2	10.8	12.1	8.8	11.7	43.4
220°	$2\frac{1}{4}$	15.4	19.5	4.8	6.2	45.9

A: N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV)

B: Dibenzhydryl-sulfid (XIII)

C: Dibenzhydryl-disulfid (XII) D: N^2 -Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I)

Weitere Ansätze wurden vor allem bei verschiedenen Reaktionstemperaturen durchgeführt, um die optimalen Bedingungen für die Bildung des N^2 -Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantins festzulegen: s. Tafel 2. Mit steigender Temperatur nimmt die Ausbeute an dieser Verbindung ab. Unterhalb von 175° findet keine Reaktion statt.

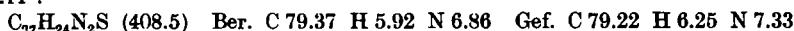
Tafel 2. Ausbeuten an N^2 -Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I) bei verschiedenen Reaktionstemperaturen

Eingesetzte Benzilsäure ^{a)}	Reaktionsbedingungen		Gebildetes N^2 -Benzhydryl-5,5-diphenyl-pseudothiohydantoin	
	Temperatur	Zeit (Stdn.)		
22.8 g (0.1 Mole)	185°	2	2.55 g	(11.7%)
19.1 g (0.04 Mole)	190°	2	0.9 g	(9.3%)
13.6 g (0.06 Mole)	190–200°	2	1.0 g	(8.3%)
27.3 g (0.12 Mole)	200–220°	2 $\frac{1}{4}$	1.8 g	(6.2%)

^{a)} Die Umsetzung erfolgte stets mit der äquimolaren Menge Thioharnstoff.

Charakterisierung der einzelnen Stoffe

A. N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff (XIV): Sehr schwer löslich in Äther, schwer löslich in Äthanol und Methanol, lange prismatische Nadeln (aus Methanol), Schmp. 210 bis 211°.



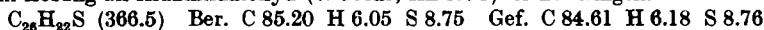
IR-Spektrum: (fest in KBr) $\nu_{\text{NH}} 3.12 \mu$, $\nu_{\text{N-C-S}} 6.57 \mu^{27}$; (in Chloroform) $\nu_{\text{NH}} 2.97 \mu$, $\nu_{\text{N-C-S}} 6.57 \mu^{27}$.

Entschwefelung²⁾: 0.4 g fein gepulverter N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff wurde mit 20 ccm 5-proz. Salpetersäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet (0.27 g = 70% d. Th.) und aus Methanol umkristallisiert: N,N' -Dibenzhydryl-harnstoff^{5,9}, farblose Nadeln vom Schmp. 271–273° (Misch-Schmp. und IR-Spektrum⁵).

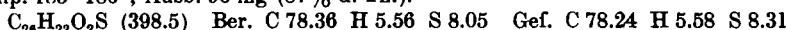
Spaltung mittels Acetanhydrids: Ein Gemisch von 0.4 g N,N' -Dibenzhydryl-thioharnstoff und 2 ccm Acetanhydrid wurde 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Rückstand kristallisierten beim Erkalten 0.1 g N -Acetyl-benzhydrylamin in Nadeln vom Schmp. 146–147° (nach Umlösen aus Äthanol); (Mischprobe und IR-Spektrum⁹).



B. Dibenzhydryl-sulfid (XIII): Das reine Produkt kristallisiert aus Benzin (Sdp. 60–80°) in farblosen Prismen vom Schmp. 66–67°. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, in konz. Schwefelsäure löst sie sich mit gelber etwas grünstichiger Farbe. Beim Erhitzen über 270° zersetzt sie sich zu einer blauen Flüssigkeit (Bildung von Thiobenzophenon¹²). Unreine Produkte lassen sich durch Chromatographie ihrer Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd (Woelm, Aktiv. 1) leicht reinigen.



Oxydation von Dibenzhydryl-sulfid zu Dibenzhydryl-sulfon: Nach der Methode von Pomerantz und Connor¹³) wurden 0.1 g reines Dibenzhydryl-sulfid in 1 ccm eines Gemisches gleicher Teile Essigsäure und Acetanhydrid gelöst. Zur in Eis gekühlten Lösung wurden 0.2 ccm Wasserstoffperoxyd (30-proz.) tropfenweise hinzugefügt. Nach etwa 1 Stde. setzte sich ein farbloses Öl ab, welches nach einigen Stdn. kristallisierte. Das bereits verhältnismäßig reine Rohprodukt (Schmp. 184–186°) lieferte nach Umlösen aus Äthanol Dibenzhydryl-sulfon in farblosen Nadeln vom Schmp. 185–186°; Ausb. 96 mg (87% d. Th.).



²⁷⁾ Zur Absorption der N=C=S-Gruppe s. Fußnote²⁴.

IR-Spektrum: (fest in KBr) ν_{SO_2} asymm. $7.62\ \mu$, ν_{SO_2} symm. $8.55\ \mu^{28})$.

Die Oxydation des Dibenzhydryl-sulfids mit Kaliumpermanganat oder mit Chromsäure ergab weniger reine Produkte in schlechter Ausbeute.

C. Dibenzhydryl-disulfid (XII): Es kristallisiert aus Alkohol in glänzenden farblosen Nadeln vom Schmp. $150-151^\circ$; seine Identität wurde durch Vergleich mit einem Präparat, das aus Benzophenonchlorid und Natriumhydrosulfid dargestellt worden war¹⁴⁾, gesichert (Misch-Schmp. und IR-Spektrum).

$C_{26}H_{22}S_2$ (398.6) Ber. C 78.35 H 5.56 S 16.09 Gef. C 78.36 H 5.84 S 15.32

Beim Erhitzen auf 185° wurde die Schmelze schwach blau, bei 200° entstand eine blaue Flüssigkeit, welche sich bei $220-225^\circ$ dunkelblau färbte.

Hydrogenolyse des Dibenzhydryl-disulfids (XII): Eine Lösung von 400 mg Dibenzhydryl-disulfid in 60 ccm 70-proz. Äthanol wurde mit ca. 6 g Raney-Nickel 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der filtrierten Reaktionslösung kristallisierten nach dem Einengen 190 mg *symm.*-Tetraphenyläthan vom Schmp. 210 bis 211° (nach Umlösen aus Äthanol). Das IR-Spektrum erwies sich als identisch mit dem eines früher auf anderem Wege erhaltenen Präparates⁵).

$C_{26}H_{22}$ (334.4) Ber. C 93.37 H 6.63 Gef. C 93.61 H 6.28

D. *N*².Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I): Die Verbindung ist in allen üblichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Nitrobenzol, aus welchem sie in farblosen glänzenden Nadeln vom Schmp. $327-328^\circ$ (Zers.) kristallisiert, unlöslich. Sie ist auch unlöslich in Alkali und konz. Salzsäure, löst sich aber in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe.

$C_{28}H_{22}ON_2S$ (434.5) Ber. C 77.39 H 5.10 N 6.45 S 7.38 O 3.68

Gef. C 77.51 H 5.43 N 6.29 S 7.25 O 4.06

UV-Spektrum: λ_{max} (ϵ) in Äthanol $241\ \mu\mu$ (30200); in $n/10$ NaOH $250\ \mu\mu$ (22000).

IR-Spektrum: (fest in KBr) ν_{NH} $3.20\ \mu$ (ν_{NH} assoziiert und ν_{CH} aromat. $3.37\ \mu$), ν_{CO} $5.97\ \mu$.

Hydrolyse: 700 mg I wurden mit einer Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Äthanol im Bombenrohr 15 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach der Reaktion hatte sich ein tiefrotes Öl in der farblosen wäßrigen Lösung abgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther ausgeschüttelt. Wäßrige Phase und ätherische Lösung wurden gesondert aufgearbeitet.

Der Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung (300 mg) wurde in verd. Natronlauge gelöst (nur schwer löslich in Natriumcarbonat-Lösung). Der aus dieser Lösung durch Ansäuern erhaltene Niederschlag ergab nach Umlösen aus verd. Methanol 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin (III) in prismatischen Nadeln vom Schmp. 149 bis 150° (s. u.).

Die wäßrige Phase wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die getrocknete ätherische Lösung wurden als Niederschlag 150 mg Benzhydrylamin-hydrochlorid (vergl. IV) erhalten, das durch Ausfällen mit Äther aus der Lösung in absol. Äthanol gereinigt wurde, Schmp. $293-294^\circ$ (Zers.).

Acetat: Eine Lösung von 85 mg des Hydrochlorids in 10 ccm Pyridin wurde mit 5 ccm Acetanhydrid 54 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Eingießen der Reaktionslösung in Wasser wurden 70 mg (86% d. Th.) *N*-Acetyl-benzhydrylamin vom Schmp. $146-147^\circ$ (nach Umlösen aus Äthanol) erhalten (Misch-Schmp. und IR-Spektrum⁹).

Darstellung von 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin (III)

a) 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin (II): Eine Lösung von 4.92 g (0.02 Mol) Diphenyl-chloressigsäure und 1.52 g (0.02 Mol) Thioharnstoff in 40-50 ccm Äthanol wurde 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann wurde der Alkohol abdestilliert. Beim Verseifen des zähflüssigen Rückstandes mit verd. Ammoniak fiel eine

²⁸⁾ Zur Absorption der SO_2 -Gruppe in Sulfonen s. K. C. Schreiber, Analytic. Chem. **21**, 1168 [1949].

farblose Substanz aus. Nach Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks wurde das Produkt abfiltriert und mit Äther gewaschen (1.8 g = 33% d. Th.); es ergab nach Umlösen aus Äthanol 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoin (II) in prismatischen Nadeln vom Schmp. 274–276° (Zers. und Braunfärbung ab 270°).

$C_{15}H_{12}ON_2S$ (268.3) Ber. C 67.14 H 4.51 N 10.44 Gef. C 66.72 H 4.78 N 10.25

UV-Spektrum: λ_{max} (ϵ) in Äthanol 225 und 255 m μ (25000 bzw. 8700), in n_{10} NaOH 238 m μ (12900).

IR-Spektrum: (fest in KBr) ν_{NH} 3.13 μ , $\nu_{C=O}$ 5.98 μ , ν_{C-N} 6.17 μ .

Aus dem Filtrat konnten 1.7 g Benzilsäure (VII) isoliert werden.

b) Hydrolyse zum 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin (III): 500 mg II wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Äthanol im Bombenrohr 15 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Hydrolyse des N^2 -Benzhydryl-Derivates beschrieben. Die wäßrige Phase ergab, nachdem sie zur Trockene gebracht worden war, 70 mg Ammoniumchlorid, die ätherische Lösung nach der weiteren Behandlung 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidin (III) vom Schmp. 149–150° (Misch-Schmp. und IR-Spektrum).

$C_{15}H_{11}O_2NS$ (269.3) Ber. C 66.89 H 4.12 N 5.20 Gef. C 67.37 H 3.80 N 5.15

UV-Spektrum: in Äthanol ansteigende Absorption bis 215 m μ (ϵ = 14800) ohne deutliches Maximum, in n_{10} NaOH tritt eine deutliche Inflexion um 245 m μ (ϵ = 5100) auf.

IR-Spektrum: (gepreßt in KBr) ν_{NH} breite Bande bei 3.35 μ mit Schultern im kürzer- und längerwelligen Bereich (ν_{CH} aromat.), $\nu_{C=O}$ 5.72 und 5.93 μ ; (in Chloroform) ν_{NH} 2.99 μ , zusätzlich tritt in konzentrierter Lösung eine intensive Bande bei 3.15 μ auf, die beim Verdünnen der Lösung absinkt und in sehr verdünnter Lösung ganz verschwindet (wir möchten diese Bande daher auf intermolekulare N—H···O-Assoziation zurückführen), $\nu_{C=O}$ 5.68 und 5.85 μ .

Hydrogenolyse des 2.4-Dioxo-5.5-diphenyl-thiazolidins (III): Eine Lösung von 1.7 g III in 200 ccm 70-proz. Äthanol wurde mit ca. 20 g Raney-Nickel 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das aus der filtrierten und eingegangten Reaktionslösung erhaltene Kristallisat lieferte nach Umlösen aus Äthanol 900 mg Diphenyl-acetamid (VI) vom Schmp. 169–170° (keine Depression im Misch-Schmp. mit einem authentischen Präparat).

Darstellung des N^2 -Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoins (I)

a) Benzhydryl-senföl²⁰): Dieses wurde aus Diphenyl-brommethan und Kaliumrhodanid in Alkohol als Lösungsmittel dargestellt. Das reine Produkt destillierte bei 170–174°/5 Torr als ein dickes Öl, das teilweise leicht bläulich gefärbt war. Es kristallisierte beim Abkühlen und ergab, nach Umlösen aus Alkohol, farblose Nadeln vom Schmp. 59–60° (von Braun und Deutsches⁸): Schmp. 58°; H. L. Wheeler²⁰): Schmp. 61°, Sdp._{37–38} 222–225°).

IR-Spektrum: (fest in KBr) Senfölbande bei 4.80 μ .

b) N -Benzhydryl-thioharnstoff (IX)²⁰): Dieser wurde durch Einwirkung von Ammoniak auf Benzhydryl-senföl in Alkohol als Lösungsmittel dargestellt. Beim Umlösen aus verd. Alkohol wurde er in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 183–184° (Wheeler²⁰): 189°) erhalten.

IR-Spektrum: (fest in KBr) ν_{NH} und ν_{NH_2} 2.99 μ und Doppelbande 3.11 und 3.16 μ , $\nu_{N-C=S}$ (?) 6.45 μ ²⁷; (in Chloroform) ν_{NH} und ν_{NH_2} 2.88 und 2.98 μ , $\nu_{N-C=S}$ (?) 6.72 μ ²⁷).

c) N^2 -Benzhydryl-5.5-diphenyl-pseudothiohydantoin (I): 246 mg Diphenyl-chloressigsäure und 242 mg N -Benzhydryl-thioharnstoff wurden ebenso, wie oben bei der Darstellung des 5.5-Diphenyl-pseudothiohydantoins beschrieben, behandelt, wobei 70 mg I vom Schmp. 327–328° (nach Umlösen aus Nitrobenzol)

²⁰) H. L. Wheeler, Amer. chem. J. 26, 345 [1901].

erhalten wurden. Dieses Produkt erwies sich als identisch mit demjenigen, das bei der Umsetzung von Benzilsäure und Thioharnstoff entstanden war (Misch-Schmp., IR- und UV-Spektrum).

Darstellung des *S*-Benzhydryl-pseudothioharnstoffs (X): Benzhydryl-pseudothiuroniumbromid³⁰⁾ wurde aus Diphenyl-brommethan und Thioharnstoff in Alkohol als Lösungsmittel dargestellt. Das Rohprodukt schmolz bei 180–182°; nach Umlösen aus verd. Alkohol hexagonale Prismen vom Schmp. 185–186° (Lit.³⁰⁾: 180 bis 182°.

1.0 g *S*-Benzhydryl-thiuroniumbromid (Rohprodukt) wurde mit wäßriger Natriumacetat-Lösung und verd. Ammoniak gut gewaschen, bis das Filtrat keinen Nachweis mehr auf Bromid ergab. Die zurückbleibende Substanz schmolz bei 107–109° (Ausb. 0.7 g). Nach Umlösen aus Cyclohexan wurde X in farblosen Nadeln vom Schmp. 112 bis 113° erhalten.

$C_{14}H_{14}N_2S$ (242.3) Ber. C 69.39 H 5.82 Gef. C 69.28 H 5.76

Umwandlung des Benzhydryl-pseudothioharnstoffs in Dibenzhydryl-disulfid: 0.5 g Benzhydryl-pseudothioharnstoff (X) (Rohprodukt) wurde im noch feuchten Zustand bei 170–180° $\frac{1}{2}$ Stde. erhitzt, bis die Schmelze sich blau färbte; dabei entwickelte sich Ammoniak. Das Reaktionsprodukt lieferte nach Umlösen aus Äthanol 0.2 g Dibenzhydryl-disulfid (XII) in farblosen Nadeln vom Schmp. 149–150° (49% d. Th.) (Misch-Schmp., IR-Spektrum).

233. Harry Venner: Molekülverbindungen einiger Sterine und Sterinester mit Nitroaromaten

[Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena]

(Eingegangen am 10. April 1956)

Auf Grund von Absorptionsmessungen sowie der Bisergostadienolbildung wird gezeigt, daß die 3.5-Dinitro-benzoësäureester des Ergosterins, Lumisterins und Vitamins D₂ intramolekulare Molekülverbindungen darstellen, bei denen die Verknüpfung zwischen C⁷ des Sterins und einer der beiden Nitrogruppen der Säure erfolgt. Lumisterin kann dabei noch eine extramolekulare Molekülverbindung bilden, die außerdem Pyridin enthält.

Die bereits seit langem bekannten Ester der 3.5-Dinitro-benzoësäure des Ergosterins, Lumisterins und Vitamins D₂¹⁾ zeichnen sich durch leuchtend gelb bis orange Farbe aus, während dagegen deren Acetate und Benzoate farblos sind, was auch für die meisten übrigen Sterinester der 3.5-Dinitrobenzoësäure zutrifft.

Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den zuerst erwähnten Sterinestern um Molekülverbindungen handelt, bei denen eine der Nitrogruppen der 3.5-Dinitro-benzoësäure mit einer Doppelbindung des jeweiligen Sterins in Wechselwirkung steht^{2,3,4)}. In diesem Fall müßten Lösungen des Ergo-

³⁰⁾ M. Borovicka u. M. Vondracek, Chem. Listy 43, 261 [1949], nach C. A. 45, 577 [1951].

¹⁾ A. Windaus u. Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 492, 234 [1932]; F. A. Askew u. Mitarbb., Nature [London] 128, 758 [1931].

²⁾ P. Pfeiffer, Organische Molekülverbindungen, Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart 1922; F. Hein, Chemische Koordinationslehre, Verlag Hirzel, Leipzig 1950.

³⁾ H. Venner, J. prakt. Chem. [3] 275, 13 [1956].

⁴⁾ L. J. Andrews, Chem. Reviews 54, 716 [1954].