

1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-one

1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-ones

Norbert Kuhn^a, Cäcilia Maichle-Mößmer^a,
Manfred Steimann^a, Isabel Walker^a und
Klaus-Peter Zeller^b

^a Institut für Anorganische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen, Germany

^b Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen, Germany

Reprint requests to Prof. Dr. N. Kuhn.
E-mail: norbert.kuhn@uni-tuebingen.de

Z. Naturforsch. **2010**, *65b*, 533–536;
received December 23, 2009

The 1,3-dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-ones **8** (R = Me, Et, ⁱPr) were obtained from the corresponding thiourea and glyoxylic acid monohydrate in very good yield. Their reactions with chlorotrimethylsilane in the presence of triethylamine gave the 1,3-dialkyl-5-trimethylsiloxy-2-thioxoimidazolidin-4-ones **9**. NMR and crystal structure data of 1,3-diisopropyl-5-hydroxy-4-thioxoimidazolidin-4-one (**8c**) have confirmed the acyloin-type structure of the above mentioned compounds.

Key words: Heterocycles, Imidazolidines, Silylation, Crystal Structure

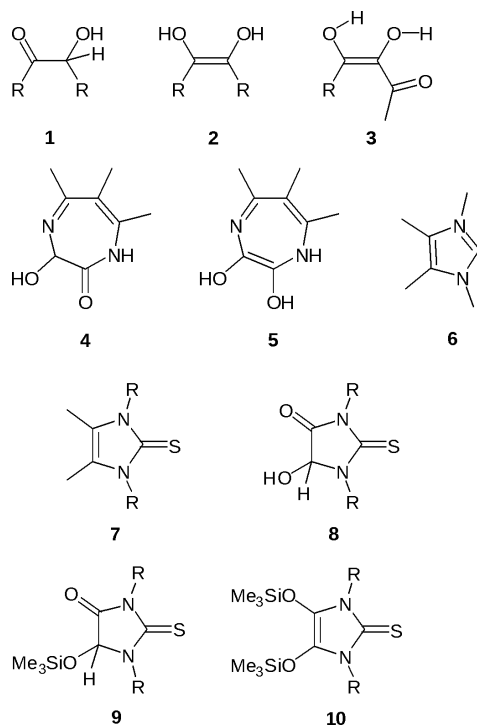
Einleitung

In Verbindungen der tautomeren Formen **1** und **2** dominiert die α -Hydroxyketon-Form **1**, deren Derivaten zum Aufbau carbozyklischer Ringsysteme im Rahmen der Acyloin-Kondensation in der organischen Synthesechemie beträchtliche Bedeutung zukommt [1]. Die Stabilisierung der En-1,2-diol-Form **2** erfordert den –M-Effekt einer zur olefinischen Doppelbindung in α -Stellung befindlichen Gruppe. Dieser liegt in den Reduktionen **3** [2], als deren prominentesten Vertreter wir die L-Ascorbinsäure (Vitamin C) [3] kennen, vor.

Der Einfluss des +M-Effekts benachbarter Gruppen, beispielsweise von Amino-Substituenten, auf die Lage des Tautomerengleichgewichts ist wenig untersucht. In den als Wirkstoffe bekannten Diazepinen liegt ausschließlich die α -Hydroxyketon-Form **4** vor [4]. Der

Tabelle 1. Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen **8** und **9**.

	Ausbeute [%]	Farbe	Schmp. [°C]	Elementaranalyse [%] gef. (ber.) C; H; N; S
8a	87	beige	105	37.17; 4.87; 16.48; 19.66 (37.49; 5.03; 17.49; 20.02)
8b	87	gelb	64	44.67; 6.44; 13.80; 16.98 (44.66; 6.43; 14.88; 17.03)
8c	68	beige	110	49.95; 7.41; 12.02; 14.51 (49.97; 7.46; 12.95; 14.79)
9a	91	orange-rot	77	40.31; 6.89; 11.90; 13.16 (41.35; 6.94; 12.06; 13.80)
9b	90	orange	50	45.69; 8.11; 11.28; 12.89 (46.12; 7.74; 10.76; 12.31)
9c	91	beige	45	49.33; 8.95; 10.24; 11.21 (49.96; 8.39; 9.71; 11.12)



R = Me (a), Et (b), ⁱPr (c)

antiaromatische Charakter der Endiol-Form **5** lässt die Existenz stabiler Verbindungen nicht erwarten.

Günstigere Bedingungen zur Stabilisierung der Endiol-Struktur hingegen sollten im Imidazol-Gerüst vorliegen. In Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Chemie stabiler heterozyklischer Carbene **6** [5] haben wir den Aufbau und die Eigenschaften von 1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-onen untersucht.

	¹ H-NMR ^a	¹³ C-NMR ^a	IR, ν_{CO} [cm ⁻¹] ATR/CCl ₄	Tabelle 2. Spektroskopische Daten der Verbindungen 8 und 9 .
8a	3.24, 3.31 (2 s, 6 H, CH ₃); 5.04 (br, 1 H, OH); 5.22 (s, 1 H, 5-H)	28.22, 31.21 (2 s, CH ₃); 80.53 (C ⁵); 172.49 (C=O); 182.81 (C=S)	1728/1735	
8b	1.24 ^b , 1.31 ^b (2 t, 6 H, CH ₃); 3.67–4.07 (m, 4 H, CH ₂); 5.26 (s, 1 H, 5-H); OH nicht beobachtet	12.46, 13.15 (2 s, CH ₃); 36.88, 39.36 (2 s, CH ₂); 78.73 (C ⁵); 171.94 (C=O); 181.69 (C=S)	1720/1730	
8c	1.24–1.43 (m, 12 H, CH ₃); 4.90 ^b , 4.99 ^b (2 sept, 2 H, C _{ipr} H); 5.28 (s, 1 H, 5-H); OH nicht beobachtet	18.81, 18.98, 19.26, 21.72 (4 s, CH ₃); 47.79, 49.17 (2 s, C _{ipr} H); 77.53 (C ⁵); 173.04 (C=O); 182.04 (C=S)	1717/1723	
9a	0.26 (s, 9 H, Si-CH ₃); 3.23 (2 s, 6 H, CH ₃); 5.09 (s, 1 H, 5-H)	0.31 (Si-CH ₃); 28.07; 30.97 (2 s, CH ₃); 80.73 (C ⁵); 170.73 (C=O); 183.25 (C=S)	1730/–	
9b	0.26 (s, 9 H, Si-CH ₃); 1.22 ^c , 1.24 ^c (2 t, 6 H, CH ₃); 3.52–4.03 (m, 4 H, CH ₂); 5.14 (s, 1 H, 5-H)	0.31 (Si-CH ₃); 12.34, 13.10 (2 s, CH ₃); 36.65; 38.85 (2 s, CH ₂); 78.89 (C ⁵); 170.65 (C=O); 181.76 (C=S)	1721/–	
9c	0.27 (s, 9 H, Si-CH ₃); 1.32 ^b , 1.33 ^b , 1.39 ^b , 1.41 ^b (4 d, 12 H, CH ₃); 4.89 ^b , 4.95 ^b (2 sept, 2 H, C _{ipr} H); 5.14 (s, 1 H, 5-H)	0.64 (Si-CH ₃); 18.94, 18.98, 19.29, 21.53 (4s, CH ₃); 47.56, 48.79 (2 s, C _{ipr} H); 77.95 (C ⁵); 171.00 (C=O); 182.44 (C=S)	1729/–	

^a δ , CDCl₃; ^b $^3J = 7$ Hz;
^c $^3J = 8$ Hz.

Ergebnisse und Diskussion

Synthese der 1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-one **8**

Der Ringschluss zu 1,3-Dialkyl-4,5-dimethyl-2-thioxoimidazolidinen **7** gelingt durch Kondensation der entsprechenden *N,N'*-Dialkylthioharnstoffe mit 3-Hydroxy-2-butanon [6]. Hierzu analog haben wir durch Umsetzung der Thioharnstoffe mit Glyoxal-säure-Monohydrat die 1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-one **8** problemlos in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 1).

Die Keto-Struktur von **8** in Lösung ergibt sich aus den Daten der zugehörigen ¹³C-NMR-Spektren, in denen die Lage des Carbonyl-Kohlenstoffatoms bei δ ca. 170 gefunden wird. Die IR-Spektren zeigen ν_{CO} entsprechend bei ca. 1725 cm⁻¹, wobei die Signallagen beim Wechsel des Mediums (CCl₄-Lösung und ATR)

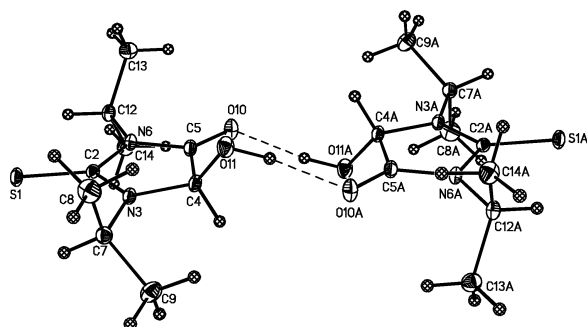
in **8** nahezu unverändert bleiben (vgl. Tabelle 2). In den Massenspektren (EI) finden wir die zugehörigen Molekülionen als Basispeak.

Kristallstrukturanalyse von 5-Hydroxy-1,3-diisopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (**8c**)

Zur Bestätigung der Strukturen der Verbindungen **8** auch im festen Zustand haben wir von Hydroxy-1,3-diisopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (**8c**) eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt (Tabelle 3). Die Verbindung kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe *P2₁/c* in Form von über unsymmetrische, nahezu lineare O–H···O-Brücken verbundenen Enantiomerenpaaren, deren Zentrum ein kristallographisches Inversionszentrum bildet (Abb. 1). Die Qualität der Strukturverfeinerung wird durch eine kristallographische Fehlordnung, wonach zu ca. 10 Prozent paarweise die jeweils anderen

Tabelle 3. Kristalldaten und Angaben zur Kristallstrukturbestimmung von $C_9H_{16}N_2O_2S$ (**8c**).

Summenformel	$C_9H_{16}N_2O_2S$
Formelgewicht [$g\ mol^{-1}$]	216.30
Kristallgröße	$0.15 \times 0.25 \times 0.35$
Messtemperatur [K]	173
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a [Å]	8.253(1)
b [Å]	13.675(1)
c [Å]	9.979(1)
β [°]	93.57(1)
Z	4
V [Å ³]	1124.0(2)
μ ($MoK\alpha$), [mm^{-1}]	0.3
D_x [$g\ cm^{-3}$]	1.28
Θ -Bereich [°]	3.45–26.37
Strukturlösung und Verfeinerung	Direkte Methoden SHELXTL NT (v5.1)
Gesamtzahl der Reflexe	15707
Symmetrieunabhängige Reflexe	2294
Zahl der Variablen	189
$R1/wR2$ [$I \geq 2\ \sigma(I)$]	0.0416/0.1006
$R1/wR2$ [alle Daten]	0.0473/0.1037
Restelektronendichte min/max [$e\ \text{\AA}^{-3}$]	0.607/–0.213

Abb. 1. Ansicht des Molekülpaars von **8c** im Kristall.

Enantiomeren auf Gitterplätzen liegen, beeinträchtigt.

Die Geometrie im Bereich der Wasserstoffbrücken $[C(5)–O(10)$ 1.224(2), $C(4)–O(11)$ 1.392(2), $O(11)–H(11)$ 0.95(9), $O(10A) \cdots H(11)$ 1.80(1) Å; $C(5A)–O(10A) \cdots H(11)$ 122(1), $O(10A) \cdots H(11)–O(11)$ 174(1)°] folgt der durch die Strukturen analog gebauter Carbonsäuren bestimmten Erwartung [7]. Bindungslängen und -winkel in der Umgebung des Thiocarbonyl-Kohlenstoffatoms $[C(2)–S(1)$ 1.651(2), $C(2)–N(3)$ 1.346(2), $C(2)–N(6)$ 1.408(2) Å; $S(1)–C(2)–N(3)$ 127.10(14), $S(1)–C(2)–N(6)$ 124.75(13), $N(3)–C(2)–N(6)$ 108.14(14)°] sind gegenüber der Struktur von **7** ($R = Me$) [8] durch die erniedrigte Symmetrie verändert. Wir beobachten in **8c** gegenüber **7** eine geringfügige Verkürzung der C–S-Bindung

Tabelle 4. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von $C_9H_{16}N_2O_2S$ (**8c**).

$S(1)–C(2)$	1.651(2)	$N(3)–C(2)–N(6)$	108.14(14)
$C(2)–N(3)$	1.346(2)	$N(3)–C(2)–S(1)$	127.10(14)
$C(2)–N(6)$	1.408(2)	$N(6)–C(2)–S(1)$	124.75(13)
$N(3)–C(4)$	1.445(2)	$C(2)–N(3)–C(4)$	112.27(15)
$N(3)–C(7)$	1.478(2)	$C(2)–N(3)–C(7)$	123.53(15)
$C(4)–O(11)$	1.392(2)	$C(4)–N(3)–C(7)$	124.19(15)
$C(4)–C(5)$	1.525(3)	$O(11)–C(4)–N(3)$	112.51(15)
$C(5)–O(10)$	1.224(2)	$O(11)–C(4)–C(5)$	110.88(15)
$C(5)–N(6)$	1.368(2)	$N(3)–C(4)–C(5)$	101.82(14)
$N(6)–C(12)$	1.480(2)	$O(10)–C(5)–N(6)$	126.25(18)
		$O(10)–C(5)–C(4)$	126.47(17)
		$N(6)–C(5)–C(4)$	107.28(15)
		$C(5)–N(6)–C(2)$	110.47(15)
		$C(5)–N(6)–C(12)$	125.40(15)
		$C(2)–N(6)–C(12)$	124.11(14)

sowie eine Aufweitung der in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion stehenden C–N-Bindung als Folge der im Carbonsäureamid $N(6)–C(5)–O(10)$ vorliegenden Delokalisierung der π -Elektronen.

Silylierung der 1,3-Dialkyl-5-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-one (**8**)

Die Verbindungen **8** lassen mit Chlortrimethylsilan in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur problemlos silylieren. Hierbei werden die Silylether **9** als luftstabile Feststoffe in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 1). Spektroskopische Daten belegen auch hier das Vorliegen der Keto-Struktur (Tabelle 2).

Die Einführung einer zweiten Silylgruppe durch Umsetzung von **8** mit zwei Äquivalenten Chlortrimethylsilan gelang weder bei erhöhter Temperatur noch in Gegenwart der starken, nicht-nukleophilen Base Di-azabicycloundecen (DBU). Versuche zur Deprotonierung der Titelverbindungen mit *n*-Butyllithium führten selbst bei –78 °C zur Ringöffnung.

Schlussbemerkung

Die Struktur der Verbindungen **8** zeigt, dass der Beitrag der Aromatisierungsenergie hier die Endiolform **2** gegenüber der Acyloinform **1** nicht zu präferieren vermag. Offenkundig kann der Einfluss der dem zentralen C_2 -Fragment benachbarten Aminosubstituenten hierdurch nicht überkompensiert werden. Dies sollte in den zweifach silylierten Imidazolinthionen **10** wegen der hohen Si–O-Bindungsenergie eher möglich sein. Diese Verbindungen sind jedoch durch zweifache Silylierung von **8** bislang nicht zugänglich; ihr Aufbau erfordert das Beschreiten alternativer Synthesewege.

Experimenteller Teil

Sämtliche Umsetzungen wurden in gereinigten Lösungsmitteln unter Schutzgas durchgeführt. Die zur Synthese der Verbindungen **8** und **9** benötigten Chemikalien wurden im Handel erworben. Die detaillierten Angaben zu Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen **8** und **9** sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Darstellung der Acyloine **8**

Eine Lösung von 4.5 mmol des *N,N'*-Dialkylthioharnstoffs in 30 mL Toluol wird mit 4.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat versetzt und 4 h auf 80 °C erwärmt. Der nach

Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum verbliebene Feststoff wird zur Reinigung aus Toluol umkristallisiert.

Darstellung der Silylether **9**

Eine Lösung von 4.5 mmol **8** in 30 mL Diethylether wird mit jeweils 9 mmol Chlortrimethylsilan und Triethylamin versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbliebene Rückstand wird zur Reinigung aus Diethylether umkristallisiert.

CCDC 756221 (**8c**) enthält die beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegten Kristallstrukturdaten. Anforderung: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

-
- [1] S. M. McElvain, *Org. React.* **1948**, 4, 256; J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, J. M. Nelke, *Org. React.* **1976**, 23, 259; H. Waldmann, in *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**.
 - [2] K. Schank, *Synthesis* **1972**, 176.
 - [3] J. Hvoslef, *Acta Crystallogr.*, **1968**, B24, 1431; M. Milanesio, R. Bianchi, P. Ugliengo, C. Roetti, D. Viterbo, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1997**, 419, 139; B. Ditrach, M. Strumpel, M. Schafer, M. A. Spackman, *Acta Crystallogr.* **2006**, A62, 217.
 - [4] Vgl. z. B.: G. Bandoli, D. A. Clemente, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 413; G. Gilli, V. Bertolasi, M. Saccerdoti, P. A. Borea, *Acta Crystallogr.* **1978**, B34, 2826; J. Lipowski, K. S. Andronati, Yu. A. Simonov, V. Ch. Kravtsov, *Zh. Strukt. Khim.* **2005**, 46, S115.
 - [5] N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 829.
 - [6] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561.
 - [7] Vgl. hierzu: Z. Berkovich-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4052; T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48.
 - [8] N. Kuhn, J. Fahl, R. Fawzi, M. Steimann, *Z. Kristallogr., New Crystal Structures* **1997**, 212, 437.
-