

5-[(Halo)fluoralkyl]-5-hydroxyimidazolidin-2,4-dione aus 2,4,5-Imidazolidintrionen

Volker Broicher und Detlef Geffken^{*)}

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1, F.R.G. und

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13, F.R.G.

Eingegangen am 11. November 1989

Die (Halo)fluoralkyltrimethylsilane **2** reagieren leicht mit den Imidazolidintrionen **1** in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu den 5-[(Halo)fluoralkyl]-5-hydroxyimidazolidin-2,4-dionen **4**.

5-[(Halo)fluoroalkyl]-5-hydroxyimidazolidine-2,4-diones from 2,4,5-Imidazolidintriones

(Halo)fluoroalkyltrimethylsilanes **2** smoothly react with imidazolidintriones **1** in the presence of tetrabutylammonium fluoride (TBAF) to give 5-[(halo)fluoroalkyl]-5-hydroxyimidazolidine-2,4-diones **4**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen¹⁾ über Synthese und Reaktivität von [(Halo)fluoralkyl]-trimethylsilanen **2** fanden wir kürzlich in der Umsetzung von **2** mit Oxalsäure-(di-tert-butyl)ester einen bequemen Zugang zu fluorierten α -Oxocarbonsäuren.

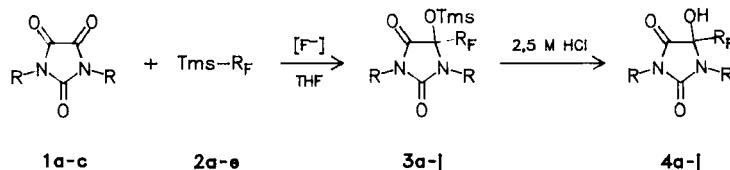
In Fortführung dieser Studien beschäftigte uns die Frage, inwieweit auf gleichem Wege eine selektive Übertragung der Silane **2** auf 1,3-disubstituierte Parabansäuren **1** unter Ausbildung der aus biologischer Sicht^{2,3)} interessanten 5-Hydroxyhydantoinabkömmlinge möglich sei.

Tatsächlich reagierten die Silane **2a-e** mit den Parabansäuren **1a-c** in Tetrahydrofuran in Gegenwart von

Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) bei Raumtemp. glatt zu den gewünschten Hydantoinen **4a-j**, die als kristalline, beständige Verbindungen anfielen.

Vorstufen von **4** sind die spektroskopisch nachweisbaren 5-Siloxyhydantoine **3**, welche bei der salzsauren Aufarbeitung leicht hydrolytisch zu **4** zerlegt werden.

Im Vergleich zu den Edukten **1** zeigen die Produkte **4** im IR-Spektrum eine ausgeprägte (CO)-Bande bei 1690-1720 cm⁻¹ (**1a-c** 1730-1740 cm⁻¹), hervorgerufen durch die amidische CO-Valenzschwingung. Begleitet wird diese starke Absorptionsbande in beiden Fällen von einer kleinen Schulter bei 1770-1800 cm⁻¹ [(C=O) in N-C(O)-N]. Weiterhin kennzeichnend für **4**



1	R	3,4	R _F	1	R	3,4	R _F
a	CH ₃	a	CF ₃	b	cyclo-C ₆ H ₁₁	f	CF ₃
		b	CF ₂ Cl			g	CF ₂ Cl
		c	CF ₂ Br			h	C ₂ F ₅
		d	CFCl ₂	c	C ₆ H ₅	i	CF ₃
		e	C ₂ F ₅			j	C ₂ F ₅

2	a	b	c	d	e
R _F	CF ₃	CF ₂ Cl	CF ₂ Br	CFCl ₂	C ₂ F ₅

^{*)} Sonderdruckanforderungen an:

Prof. Dr. D. Geffken, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13, F.R.G.

ist die breite (OH)-Absorption bei 3200-3400 cm^{-1} und eine intensive (C-F)-Absorption bei 1100-1350 cm^{-1} .

Die N-gebundenen Substituenten in **4** sind nach Einführung der Fluoralkylgruppen nicht mehr äquivalent, was in ihren unterschiedlichen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Verschiebungswerten zum Ausdruck kommt (s. Exp. Teil).

Die Fluoratome der am symmetrisch substituierten C-Atom CF_2 -Gruppe in **4b**, **c**, **e**, **h**, **j** sind diastereotop. Somit zeigen die ^{19}F -NMR-Spektren für die CF_2 -Gruppe ein AB-System (Ausnahme: **4b**). Aus dem gleichen Grund spaltet das CF_2 -Signal in den ^{13}C -NMR-Spektren von **4h**, **j** zu einem Doppeldublett von Quartetts und nicht zum Triplett von Quartetts auf.

Experimenteller Teil

Die Verbindungen **1** und **2** wurden nach Literaturvorschriften hergestellt: **1a**⁴⁾, **1b**⁵⁾, **1c**⁶⁾, **2a**⁸⁾, **2d**⁸⁾, **2e**⁹⁾. - ^1H -NMR (TMS ext.) und ^{19}F -NMR (CFCl_3 ext.): Varian EM 390; ^{13}C (^1H)-NMR (TMS ext.): Bruker WH 90 und A 200, Varian XL 300; Verschiebungswerte (δ) in ppm. - IR: Perkin-Elmer 1420. - Schmelzpunkte: Mettler FP 61.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem 50 ml Rundkolben mit Seithahn und Rückflußkühler löst man 10 mmol **1** in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) und versetzt mit 20 mmol **2**. Nach vorsichtiger Zugabe von etwa 10 Mol% TBAF (1M-Lösung in THF) zu der farblos klaren Mischung läßt man bei Raumtemp. rühren. Die Lösung färbt sich dabei rötlich braun. Nach vollständiger Umsetzung von **2** (^{19}F -NMR Kontrolle) wird nach Zusatz von 10 ml 2.5 M HCl abermals bei Raumtemp. gerührt, wobei Phasentrennung eintritt. Man versetzt mit Ether, trennt die org. Phase ab und extrahiert noch 2x mit Ether. Die vereinigten org. Auszüge werden nach Trocknen mit Magnesiumsulfat i. Vak. eingedampft.

a) 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4a**)

Ausb. 50%. - Schmp. 68°C (Hexan, Lit.¹⁰⁾: 70-71°C). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -80.0. - ^1H -NMR (CDCl_3): 2.6 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.8 (s, 1H). - IR (KBr): 3300 (OH), 1795 und 1710 cm^{-1} (C=O).

b) 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-5-(chlorodifluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4b**)

Ausb. 44%. - Schmp. 74°C (CHCl_3 /Pentan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -66.2. - ^1H -NMR (CDCl_3): 2.95 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 5.7 (s, 1H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 25.1, 25.6, 85.9 (t, 27.5 Hz), 125.2 (t, 304.0 Hz), 155.9, 167.8. - IR (KBr): 3200 (OH), 1775 und 1700 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (228.6) Ber. C 31.5 H 3.09 Gef. C 31.5 H 3.10.

c) 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-5-(bromodifluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4c**)

Ausb. 57%. - Schmp. 93°C (CH_2Cl_2 /Pentan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -61.0 (AB-System, 172 Hz). - ^1H -NMR (CDCl_3): 3.05 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 5.6 (s, 1H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 25.2, 25.7, 86.4 (t, 25.0 Hz), 119.0 (t, 317.8 Hz), 155.8, 168.0. - IR (KBr): 3180 (OH), 1770 und 1690 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (273.0) Ber. C 26.4 H 2.58 N 10.3 Gef. C 26.4 H 2.54 N 10.1.

d) 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-5-(dichlorfluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4d**)

Ausb. 57%. - Schmp. 93°C (CCl_4). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -67.0. - ^1H -NMR (CDCl_3): 3.1 (s, 6H), 5.4 (s, 1H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 25.2, 26.2, 87.9 (d, 23.6 Hz), 118.9 (d, 310.4 Hz), 155.9, 168.1. - IR (KBr): 3340 (OH), 1780 und 1700 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_6\text{H}_7\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ (245.0) Ber. C 29.4 H 2.88 Gef. C 29.5 H 2.94.

e) 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-5-(pentafluorethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4e**)

Ausb. 48%. - Schmp. 68°C (Hexan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -81.0 (CF_3), -123 (AB-System, 280 Hz, CF_2). - ^1H -NMR (CDCl_3): 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 5.8 (s, 1H). - IR (KBr): 3200 (OH), 1775 und 1695 (C=O).

f) 1,3-Dicyclohexyl-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4f**)

Ausb. 58%. - Schmp. 125°C (Hexan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -80.3. - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.0-2.1 (m, 20 H), 3.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.3 (s, 1H). - IR (KBr): 3350 (OH), 1770 und 1710 (C=O).

g) 1,3-Dicyclohexyl-5-hydroxy-5-(dichlorfluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4g**)

Ausb. 37.5%. - Schmp. 174°C (Hexan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -68.3. - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.0-2.5 (m, 20 H), 3.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.0 (s, 1H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 24.8-30.2 (10 C), 52.2, 54.4, 87.4 (d, 22.4 Hz), 120.0 (d, 312.0 Hz), 154.2, 168.1. - IR (KBr): 3320 (OH), 1770 und 1700 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ (381.3) Ber. C 50.4 H 6.08 N 7.4 Gef. C 50.0 H 6.06 N 7.1.

h) 1,3-Dicyclohexyl-5-hydroxy-5-(pentafluorethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4h**)

Ausb. 31%. - Schmp. 128°C (Hexan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -79.0 (CF_3), -124.9 (AB-System, 280 Hz, CF_2). - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.0-2.1 (m, 20 H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 5.5 (s, 1H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 24.9-30.7 (10 C), 52.4, 54.7, 82.2 (t, 24.0 Hz), 111.8 (ddq, 270.0 Hz, 267.5 Hz, 37.0 Hz, CF_2), 118.3 (qt, 289.0 Hz, 35.0 Hz, CF_3), 154.0, 167.8. - IR (KBr): 3300 (OH), 1770 und 1710 cm^{-1} (C=O).

i) 1,3-Diphenyl-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4i**)

Ausb. 35%. - Schmp. 89°C (CCl_4). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -79.5. - ^1H -NMR (CDCl_3): 2.3 (s, 1H) 7.5 (m, 10 H). - IR (KBr): 3460 (OH), 1780 und 1710 cm^{-1} (C=O).

j) 1,3-Diphenyl-5-hydroxy-5-(pentafluorethyl)-imidazolidin-2,4-dion (**4j**)

Ausb. 25%. - Schmp. 128°C (Benzol/Pentan). - ^{19}F -NMR (CDCl_3): -79.3 (CF_3), -121.7 (AB-System, 280 Hz, CF_2). - ^1H -NMR (CDCl_3): 4.9 (s, 1H), 7.45 (m, 10 H). - ^{13}C (^1H)-NMR (CDCl_3): 84.7 (t, 24.2 Hz), 111.4 (ddq, 270.0 Hz, 268.0 Hz, 38.0 Hz, CF_2), 118.2 (qt, 287.5 Hz, 34.0 Hz, CF_3), 126.1, 128.0, 128.8, 129.1, 129.2, 129.4, 130.0, 132.7, 153.7, 165.9. - IR (KBr): 3370 (OH), 1790 und 1710 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ (386.3) Ber. C 52.9 H 2.87 N 7.33 Gef. C 52.9 H 2.71 N 6.9.

Literatur

- 1 a) V. Broicher und D. Geffken, *Tetrahedron Lett.* 1989, 5243
b) V. Broicher und D. Geffken, *Z. Naturforsch.* 45b, 401 (1990).
c) V. Broicher und D. Geffken, *Z. Organomet. Chem.* 381, 315 (1990).
- 2 Ienaga, Kazuharu und Nakamura, Ko (Nippon Zoli Pharmaceutical Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60,188,373 [85,188,373] (Cl. C07d233/72), 25. Sept. 1985, Appl. 84/85, 278, 08. Mar 1984; C.A. 104, 129905 (1986).

- 3 Yu.A. Baskakov, M.I. Faddeeva, L.A. Bakumenko, V.G. Kazakova und S.S. Baranova, *Fiziol. Akt. Veshchestva* 7, 90, (1975); *C.A.* 83, 127347n (1975).
- 4 H. Biltz und E. Tropp; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 46, 1387, (1913).
- 5 H. Ulrich und A.A.R. Sayigh, *J. Org. Chem.* 30, 2781, (1965).
- 6 S. Inaba und I. Ojima, *J. Organomet. Chem.* 169, 171 (1979).
- 7 I. Ruppert, K. Schlich und W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* 1984, 2195.
- 8 R. Josten und I. Ruppert, *J. Organomet. Chem* 329, 313, (1987).
- 9 K. Schlich, Dissertation Universität Bonn 1989.
- 10 M. Mustafa, A. Takoaka und N. Ishikawa, *J. Fluorine Chem.* 30, 463, (1985).

[Ph755]