

Oxidationen an Thiourethanen, 12. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Oxidative Desulfurierung von Cyclischen Dithiocarbamaten und -carbazaten mittels Wasserstoffperoxid oder Wasserstoffperoxid/Natriumwolframat im Zweiphasen-System

Wolfgang Hanefeld\* und Martin Schlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 35037 Marburg

Eingegangen am 23. September 1993

### Oxidation of Thiourethanes, XII: Oxidative Desulfuration of Cyclic Dithiocarbamates and -carbazates Using Hydrogenperoxide or Hydrogenperoxide/Sodium Tungstate in a Two-Phase-System

Cyclische Dithiocarbamate und -carbazate wurden im Zweiphasensystem mittels  $H_2O_2$  mit und ohne Zusatz von  $Na_2WO_4$  zu den entsprechenden 2-Oxo-Analogen desulfuriert.

Cyclic Dithiocarbamates and Dithiocarbazates were desulfurized to the corresponding 2-oxo-analogues using  $H_2O_2$  with or without addition of  $Na_2WO_4$  in a two-phase-system.

Im Rahmen unserer Versuche zur Darstellung von Rhodaninderivaten als potentielle Hemmstoffe der Aldose-Reductase<sup>2)</sup> beabsichtigten wir, für vergleichende Struktur-Wirkungs-Untersuchungen auch einzelne 2-Oxo-Analoga dieser Verbindungen herzustellen.

Die Darstellung von cyclischen Thiocarbamaten und -carbazaten **2** stellt ein generelles synthetisches Problem dar, für das zwei prinzipielle Lösungsansätze existieren: Eine Strategie ist die *de novo* Synthese unter Verwendung von Carbonylsulfid ( $COS$ )<sup>3-7)</sup> oder die Hydrolyse entspr. 2-Iminothiazolidine<sup>8,9)</sup>. Letztere führt jedoch häufig zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials, während die erste Möglichkeit nicht mehr durchführbar ist, da  $COS$  aufgrund seiner Toxizität nicht mehr transportiert werden darf. Der zweite Lösungsansatz ist die Desulfurierung der entspr. 2-Thioxoheterocyclen **1**. Dazu ist eine Reihe von Verfahren beschrieben: Methylierung der Thiocarbonylfunktion mittels Methylsulfat und anschließende Hydrolyse<sup>10)</sup>; Desulfurierung mit Thionylchlorid<sup>11,12)</sup>; Oxidation mit Dichromat oder  $CrO_3$  in saurer Lösung<sup>13,14)</sup>; Oxidation mit  $KMnO_4$  in neutraler Lösung<sup>15)</sup>; Umsetzung mit  $NaNO_2/HCl$  oder  $HNO_3$ <sup>1,16-18)</sup>; Oxidation mit  $H_2O_2$  in Essigsäure<sup>19,20)</sup>. Der Wert dieser Methoden wird dadurch eingeschränkt, daß erstens keine dieser Methoden generell verwendbar ist, und zweitens bei fast allen der Umgang mit cancerogenen und/oder gefährlichen Stoffen erforderlich ist.

Wegen der geringen Toxizität und der einfachen Aufarbeitung haben wir die oxidative Desulfurierung von Dithiocarbamaten und -carbazaten **1** mittels  $H_2O_2$  im Zweiphasensystem  $H_2O$ /Ethylacetat durchgeführt. Da in verschiedenen Veröffentlichungen<sup>21-25)</sup> eine Zunahme der Oxidationskraft dieses Systems durch den Zusatz katalytischer Mengen von Übergangsmetallsalzen beschrieben worden ist, führten wir einige der Oxidationsversuche mit und ohne  $Na_2WO_4$  durch, um auch dessen Wert beurteilen zu können.

Wie die Tab. zeigt, sind die Ergebnisse der Desulfurierung mit  $Na_2WO_4/H_2O_2$  uneinheitlich. Oft sind die Ausb.

schlechter als bei den zuvor beschriebenen Verfahren. Besonders enttäuschend ist es, daß die 5-unsubstituierten 3-Aminothiazolidindione so nicht darstellbar sind, da für diese Verbindungsklasse seit dem Transportverbot für  $COS$  eine geeignete Synthese fehlt. Auch die Bedeutung des Wolframatzusatzes kann nicht exakt beurteilt werden. Die hier beschriebene Methode stellt also nur eines unter den möglichen Verfahren dar, das allerdings in seiner Durchführung sehr einfach ist und die Verwendung oder Entstehung gefährlicher Stoffe (Thionylchlorid,  $COS$ , nitrose Gase, Chrom-VI-Verbindungen, chlorierte Lösungsmittel) vermeidet.

Daher verwendeten wir  $Na_2WO_4/H_2O_2$  auch zur Darstellung der beiden Thiazolidin-2,4-dione **3a** und **b** aus den entspr. Rhodaninderivaten<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil

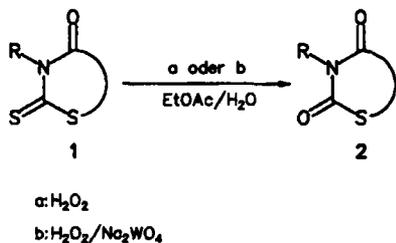
Geräte: Lit.<sup>29)</sup>.

Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Desulfurierung von cyclischen Dithiocarbamaten und -carbazaten **1** mittels  $Na_2WO_4/H_2O_2$  (Vorschrift I)

**1** wird in einer ausreichenden Menge Ethylacetat gelöst und mit 10 ml einer 30proz.  $H_2O_2$ -Lösung sowie 10 mol%  $Na_2WO_4$  versetzt. Bei der Desulfurierung von 5-unsubstituierten Rhodaninderivaten wird anschließend bei Raumtemp. gerührt, in allen anderen Fällen wird die Mischung zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit ges.  $NaCl$ -Lösung verdünnt, die wäßrige Phase abgetrennt und die org. Phase je zweimal mit verd. Natriumsulfid- und ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene Rückstand wird durch Verreiben mit wenig Ethanol zur Kristallisation gebracht.

Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Desulfurierung von cyclischen Dithiocarbamaten und -carbazaten **1** mittels  $H_2O_2$  (Vorschrift II)

Wie oben, jedoch ohne  $Na_2WO_4$ -Zusatz.



Schema 1

Tab. 1:

Ausbeute  
mit  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  ohne  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  Lit. Methode

	28%	n. d.	n. d.
	40%	n. d.	94% <sup>a</sup>
	-	-	57% <sup>b</sup>
	8%	n. d.	33% <sup>b</sup>
	85%	11%	92% <sup>c</sup>
	29%	n. d.	k. A. <sup>d</sup>

Tab. 1: Fortsetzung

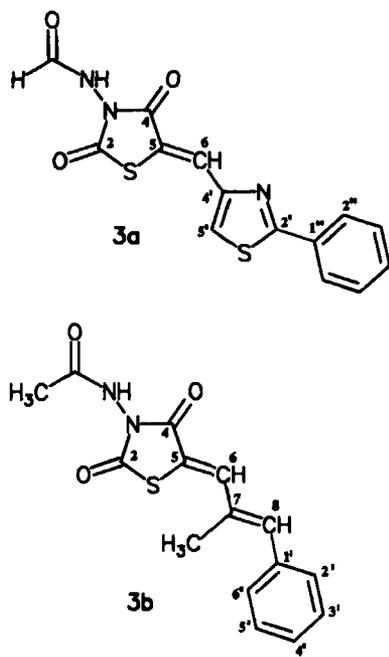
	4%	14%	k. A. <sup>d</sup>
	37%	16%	72% <sup>d</sup>
	44%	n. d.	20% <sup>e</sup>
	-	-	50% <sup>f</sup>
	24%	n. d.	48% <sup>d</sup> 61% <sup>g</sup>
	67%	n. d.	32% <sup>h</sup>

— keine Ausbeute

n. d. nicht durchgeführt

k. A. keine Angabe

a Hydrolyse der entspr. Iminverbindung<sup>26-28)</sup>b de-novo Synthese via COS<sup>3)</sup>c Umsetzung des Thions mit: 1.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  2.  $\text{H}_2\text{O}^{10)}$ d Desulfurierung des Thions mit  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}^{1,17)}$ e Oxidation des Thion-S-oxids mit  $\text{KHSO}_5^{29)}$ f Oxidation des Thions mit  $\text{KMnO}_4^{15)}$ g Desulfurierung des Thions mit Thionylchlorid<sup>11)</sup>h Oxidation des Thions mit  $\text{CrO}_3^{13)}$



Schema 2

**3-Formylamino-5-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-methylene]-thiazolidin-2,4-dion (3a)**

Nach Vorschrift I aus 200 mg (0.58 mmol) 3-Formylamino-5-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-methylene]-2-thioxo-thiazolidin-4-on<sup>2)</sup>. Ausb. 0.105 g (55%), Schmp. 236°C (Dioxan), graubraune Kristalle.- C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (331.4) Ber. C 50.8 H 2.74 N 12.7 S 19.4 Gef. C 50.9 H 3.11 N 12.7 S 19.5.- IR (KBr):  $\bar{\nu}$  = 1750; 1685; 1610 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.36 (s, 1H, 5'-H), 8.05-8.01 (m, 2H, 2''-,6''-H), 7.94 (s, 1H, 6-H), 7.60-7.55 (m, 3H, 3''-,4''-,5''-H).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 168.1 (C-2'), 168.0 (C-2), 164.1 (C-4), 159.8 (HCONH), 150.2 (C-4'), 132.0 (C-6), 130.0 (C-1''), 129.4 (C-2'',-6''), 126.8 (C-4''), 126.3 (C-3'',-5''), 124.0 (C-5'), 121.2 (C-5).- MS (70 eV): m/z (%) = 331 (77, M<sup>+</sup>).

**3-Acetylamino-5-[(2E)-2-methyl-3-phenylpropenyliden]-thiazolidin-2,4-dion (3b)**

Nach Vorschrift I aus 0.38 g (1.19 mmol) 3-Acetylamino-[(2E)-2-methyl-3-phenylpropenyliden]-2-thioxo-thiazolidin-4-on<sup>2)</sup>. Ausb. 0.080 g (22%), Schmp. 182°C (Ethanol), hellgelbe Kristalle.- C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (302.3) Ber. C 59.6 H 4.67 N 9.3 S 10.6 Gef. C 59.4 H 4.56 N 9.1 S 10.3.- IR (KBr):  $\bar{\nu}$  = 1750; 1700; 1680 cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.86 (NH), 7.73 (s, 1H, 6-H), 7.46-7.42 und 7.38 (m und mc, 4H und 1H, 2'- bis 6'-H), 7.30 (s, 1H, 8-H), 2.21 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-C-7), 2.05 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-

CO).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 168.1 (CONH), 164.6 (C-4), 162.4 (C-2), 143.1 (C-8), 140.4 (C-6), 135.7 (C-7), 132.4 (C-1'), 129.4 (C-2',-6'), 128.7 (C-4'), 128.5 (C-3',-5'), 116.0 (C-5), 20.1 (H<sub>3</sub>C-CO-), 15.7 (H<sub>3</sub>C-C-7).- MS (70 eV): m/z (%) = 302 (1, M<sup>+</sup>).

## Literatur

- 1 W. Hanefeld, V. Helfrich, I. Hunz, M.A. Jalili, M. Schlitzer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, 871-874.
- 2 Manuskript in Vorbereitung.
- 3 W. Hanefeld, M.A. Jalili, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 367-373.
- 4 W. Hanefeld, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 2015-2018.
- 5 W. Hanefeld, Z.E. Günes, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 385-393.
- 6 W. Hanefeld, Z.E. Günes, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 481-487.
- 7 T. Suzuki, S. Takeuchi, S. Matsui, (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.) Japan. Kokai 78 40,770 1978; *Chem. Abstr.* **1978**, *89*, 197.526t.
- 8 F.C. Brown, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463-521 und dort zitierte Lit.
- 9 G.R. Newkome, A. Nayak in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Eds.), Vol. 25, 4-Thiazolidinones, Academic Press, London, S. 83-112.
- 10 E.V. Vladzimirskaya, *Zhur. Obshchei. Khim.* **1959**, *29*, 2795-2798; *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 10997c.
- 11 W. Hanefeld, *Pharm. Ztg.* **1985**, *130*, 148-150.
- 12 W. Hanefeld, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, *318*, 60-69.
- 13 W. Hanefeld, *Pharm. Ztg.* **1983**, *128*, 1242-1245.
- 14 W. Hanefeld, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1789-1792.
- 15 H. Schütz, Dissertation, Universität Marburg, **1991**.
- 16 W. Hanefeld, M.A. Jalili, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 329-337.
- 17 W. Hanefeld, Z.E. Günes, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 521-527.
- 18 W. Hanefeld, Z.E. Günes, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 1064-1072.
- 19 H. Taniyama, K. Hagiwara, H. Okada, H. Uchida, *Yakugaku Zasshi* **1957**, *77*, 1236-1239; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 6322d.
- 20 R.J. Gaul, W.J. Fremuth (American Cyanamid Corp.), U.S. 3,006,916 1959; *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 2454d.
- 21 O. Bortolini, F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2688-2690.
- 22 F.P. Ballistreri, S. Failla, G.A. Tomaselli, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 830-831.
- 23 T.J. Blacklock, J.W. Butcher, P. Sohar, T. Rothauser Lamanec, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3907-3913.
- 24 Sh.-I. Mirahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, Sh. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
- 25 Y. Ishii, Y. Sakata, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545-5547.
- 26 K.S. Markley, E.E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2137-2141.
- 27 J.A. Davis, F.B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2627-2630.
- 28 F.A. Eberly, F.B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2544-2547.
- 29 W. Hanefeld, M. Schlitzer, H. Schütz, S. Wocadlo, W. Massa, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 337-344.

[Ph188]