

Carbazoylierungen und Thiocarbazoylierungen von 2-Thioxo-thiazolidinen¹⁾

Wolfgang Hanefeld* und Hans Joachim v. Gösseln²⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 25. Februar 1991

Umsetzungen von Thiazolidin-2-thion (1) mit Carbazoyl- und Thiocarbazoylchloriden 5 führen zu *S*-Substitutionsprodukten 6, von denen nur die *S*-Carbazoylderivate thermisch in die *N*-Carbazoylderivate 7 umgelagert werden können. Aus 5 und 5-Methylen-thiazolidin-2-thion (8) werden nicht umlagerungsfähige heteroaromatische Thiazolderivate 9 erhalten. Thiazolidin-2,4-dion (10) gibt nur *N*-Substitutionsprodukte 11.

Carbazoylations and Thiocarbazoylations of 2-Thioxo-thiazolidines¹⁾

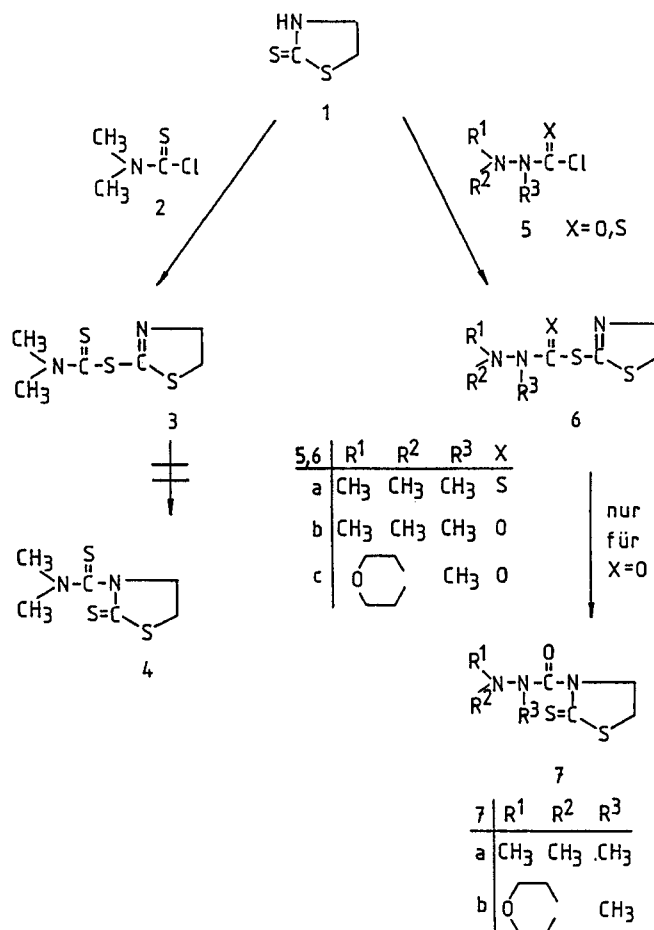
Reactions of thiazolidine-2-thione (1) with carbazic and thiocarbazic acid chlorides 5 lead to *S*-substitution products 6 which only in case of the carbazic derivatives can be thermally rearranged to *N*-carbazoyl derivatives 7. Not rearrangeable heteroaromatic thiazoles 9 are obtained from 5 and 5-methylen-thiazolidine-2-thione (8). Thiazolidine-2,4-dione (10) only yields *N*-substitution products 11.

Mit der Zielsetzung, biologisch aktive Verbindungen einer Leitstruktur zu erhalten, die am Ringstickstoffatom von *N*-Heterocyclen Carbamoyl- oder Carbazoylreste oder deren Thioanaloge aufweist, hatten wir u.a. Carbazoyl- und Thiocarbazoyl-Derivate von 1,3-Thiazin-Abkömmlingen dargestellt³⁾.

Da wir bei Thiazolidinderivaten⁴⁻⁸⁾ biologische Wirksamkeit nachweisen konnten⁴⁾, sollten Carbazoylierungen und Thiocarbazoylierungen auch an *N*-unsubstituierten Thiazolidin-Derivaten wie 1, 8 und 10 zu potentiell biologisch aktiven Verbindungen führen. Da bei Umsetzungen von 2-Thioxo-tetrahydro-1,3-thiazinen mit Thiocarbazoylchloriden je nach Reaktionsbedingungen *N*- oder *S*-Substitutionsprodukte aufgetreten waren³⁾, war insbesondere zu prüfen, ob die 5-Ring-analogen Thiazolidin-2-thione entsprechendes Verhalten zeigen. Reaktionen von Thiazolidin-2-thion (1) mit Carbamoylchloriden hatten nur zu *N*-Substitutionsprodukten geführt⁹⁾. Die Umsetzung von 1 mit Dimethylthiocarbamoylchlorid (2) führt hingegen unabhängig von den Reaktionsbedingungen ausschließlich zum *S*-Substitutionsprodukt 3, eindeutig belegbar durch die ¹³C-NMR-Daten. Auch Carbazoylierungs- und Thiocarbazoylierungsversuche führen bevorzugt zu *S*-Substitutionsprodukten 6. Die bei Thiazin-Derivaten beobachtete Umlagerung der *S*-Substitutionsprodukte in *N*-Substitutionsprodukte findet bei den *S*-thiocarbazoylierten Thiazolidinen 6 auch bei langdauerndem Erhitzen in Toluol nicht statt. Ebenso wie das *S*-thiocarbamoylierte 3 erweist sich das *S*-thiocarbazoylierte 6a gegenüber Umlagerungsversuchen zum *N*-Substitutionsprodukt, z.B. 4, selbst bei längerem Erhitzen im Autoklaven als stabil. Die carbazoylierten Verbindungen 6b,c lassen sich hingegen, wenn auch im Vergleich zu entspr. Thiazin-Derivaten nur nach erheblich verlängerten Reaktionszeiten von 48-60 h, in die Semicarbazid-Strukturen 7 durch Erhitzen in Toluol umlagern.

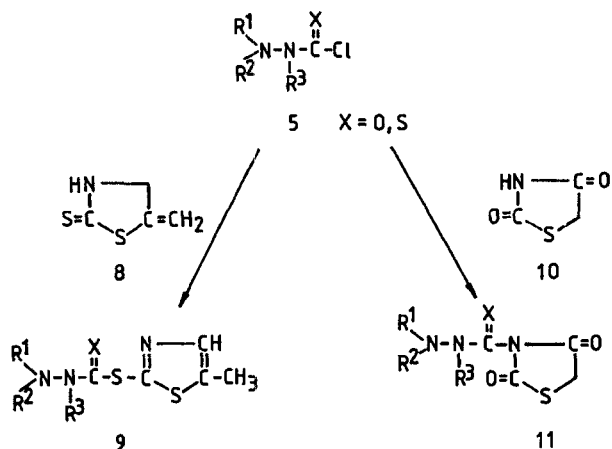
Bei der Reaktion von 2,3,3-Trimethylcarbazoylchlorid mit 1 wird neben 6b als Nebenprodukt 3-(2-Thiazolin-2-yl)thiazolidin-2-thion erhalten, dessen Bildung über einen nucleophilen Angriff von überschüssigem 1 am C-2 von 6b interpretiert werden kann.

Da Umsetzungen von Carbamoyl- und Thiocarbamoylchloriden mit 5-Methylen-thiazolidin-2-thion (8) stets zu *S*-Substitutionsprodukten mit heteroaromatischer Thiazolstruktur geführt hatten⁵⁾, war auch bei den Umsetzungen von 8 mit Carbazoyl- und Thiocarbazoylchloriden ein Angriff am S-Atom zu erwarten. Tatsächlich wurden aus-



schließlich *S*-Substitutionsprodukte erhalten, die infolge Dreikohlenstoff-Tautomerisierung nach den ^{13}C -NMR-Daten in der heteroaromatischen Thiazolform **9** vorliegen, die so stabil ist, daß sie allen weiteren Versuchen einer Umlagerung zu *N*-Substitutionsprodukten widersteht.

Umsetzungen mit Thiazolidin-2,4-dion (**10**) geben ausschließlich *N*-Substitutionsprodukte **11** mit Semicarbazid- bzw. Thiosemicarbazid-Partialstruktur (Schema 2).



9	R ¹	R ²	R ³	X
a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O
b			CH ₃	O
c	C ₆ H ₅ -CH=	C ₆ H ₅		O
d	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S
e			CH ₃	S
f			CH ₃	S

11	R ¹	R ²	R ³	X
a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S
b	C ₆ H ₅ -CH=	C ₆ H ₅		O

Tab. 1: -thio)-5-methyl-thiazol 9

9	Ausb. (% d. Th)	Schmp. °C aus	^{13}C -NMR (ppm)	Summenformel	Ber. C Gef.	H	N	S
a	26	91-93 SC:Kieselgel, CH ₂ Cl ₂	167.2 (C=O) 156.9 (S-C=N)	C ₈ H ₁₃ N ₃ OS ₂ (231.3)	41.5 41.6	5.66 5.45	18.2 18.1	27.7 27.5
b	63	84 EtOH	167.6 (C=O) 157.8 (S-C=N)	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ OS ₂ (271.4)	48.7 48.9	6.31 6.38	15.5 15.6	23.6 23.4
c	41	124 CHCl ₃	167.8 (C=O) 156.0 (S-C=N)	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₂ (353.4)	61.2 61.0	4.27 4.26	11.9 12.0	18.1 18.2
d	68	133 SC:Kieselgel, CH ₂ Cl ₂	197.4 (C=S) 156.9 (S-C=N)	C ₈ H ₁₃ N ₃ S ₃ (247.4)	38.8 38.6	5.30 5.11	17.0 16.8	38.8 38.4
e	48	175 EtOH	197.7 (C=S) 156.5 (S-C=N)	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ OS ₃ (289.4)	41.5 41.6	5.22 5.21	14.5 14.6	33.2 33.2
f	42	147 EtOH	197.5 (C=S) 157.4 (S-C=N)	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ S ₃ (287.5)	46.0 46.0	5.96 5.88	14.6 14.6	33.5 33.5

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte:³⁾ Allgemeine Vorschrift für Carbazoylierungs- und Thiocarbazoylierungsreaktionen: 0.01-0.02 mol des jeweiligen Carbazoyl- oder Thiocarbazoylchlorids **5**³⁾ bzw. Dimethylcarbamoylchlorid (**2**) werden mit äquimolaren Mengen an Triethylamin und Thiazolidin-Derivat in 50 ml Toluol unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in CH₂Cl₂/H₂O (50/50 ml) aufgenommen und der aus der CH₂Cl₂-Phase erhaltene Anteil durch Umkristallisation oder Chromatographie gereinigt.

2-(*N,N*-Dimethylthiocarbamoylthio)-2-thiazolin (**3**)

Aus Dimethylthiocarbamoylchlorid und Thiazolidin-2-thion (**1**)¹⁰⁾ 5 h bei 80°C. Gelblich-weißes Pulver (Ethanol/Ether), Schmp. 83°C, Ausb. 64%.- C₆H₁₀N₂S₃ (206.4) Ber. C 34.9 H 4.88 N 13.6 S 46.6 Gef. C 34.8 H 4.76 N 13.6 S 46.3.- IR: 1545 cm⁻¹ (C=N).- ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.4 (t; NCH₂), 3.5 (t; SCH₂), 3.5 (s, N(CH₃)₂)- ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 187.8 (s, C=S), 161.8 (s, S-C=N), 64.1 (t, NCH₂), 44.5, 43.2 (2q, N(CH₃)₂), 35.4 (t, SCH₂)- MS (70 eV): m/z = 206 (35%, M⁺), 88 (100).

2-(2,3,3-Trimethylthiocarbazoylthio)-2-thiazolin (**6a**)

Aus 2,3,3-Trimethylthiocarbazoylchlorid und **1**, 5 h bei 111°C. Gelblich-weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 111°C, Ausb. 57%.- C₇H₁₃N₃S₃ (235.4) Ber. C 35.7 H 5.57 N 17.9 S 40.9 Gef. C 35.7 H 5.27 N 17.9 S 40.9.- IR: 1565 cm⁻¹ (C=N).- ^1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.2 (t, NCH₂), 3.4 (t, SCH₂), 3.3 (s, NCH₃), 2.6 (s, N(CH₃)₂)- ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 193.7 (s, C=S), 164.1 (s, S-C=N), 64.2 (t, NCH₂), 41.6 (q, N(CH₃)₂), 35.5 (t, SCH₂), 29.6 (q, NCH₃)- MS (70 eV): m/z = 235 (3%, M⁺), 119 (100).

2-(2,3,3-Trimethylcarbazoylthio)-2-thiazolin (**6b**)

Aus 2,3,3-Trimethylcarbazoylchlorid und **1**, 1 h bei 111°C. Trennung am Chromatotron (erst CH₂Cl₂, dann Ethylacetat) liefert zwei kristalline Produkte:

6b: gelblich-weiße Plättchen, Schmp. 122-124°C, Ausb. 45%.- $C_7H_{13}N_3OS_2$ (219.3) Ber. C 38.3 H 5.97 N 19.2 S 29.2 Gef. C 38.5 H 5.75 N 19.2 S 29.1.- IR: 1680 (C=O), 1570 cm^{-1} (C=N).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.2 (t, NCH_2), 3.3 (t, SCH_2), 3.0 (s, NCH_3), 2.5 (s, $N(CH_3)_2$).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.3 (s, C=O), 165.1 (s, S-C=N), 63.1 (t, NCH_2), 42.0 (q, $N(CH_3)_2$), 33.3 (t, SCH_2), 23.7 (q, NCH_3).- MS (70 eV): m/z = 219 (6%, M^+), 73 (93).

Als zweite Fraktion: 3-(2-Thiazolin-2-yl)-thiazolidin-2-thion, gelbe Kristalle, Schmp. 80°C, Ausb. 6%. Identisch in Schmp. und allen spektroskopischen Daten mit authentischem Produkt¹¹⁾.

2-(N-Methyl-N-morpholino-carbamoylthio)-2-thiazolin(6c)

Aus N-Methyl-N-morpholino-carbamoylchlorid und **1**, 4 h bei 111°C, farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 114°C, Ausb. 33%.- $C_9H_{15}N_3O_2S_2$ (261.4) Ber. C 41.4 H 5.78 N 16.1 S 24.5 Gef. C 41.6 H 5.73 N 16.1 S 24.5.- IR: 1670 (C=O), 1550 cm^{-1} (C=N).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.2 (t, NCH_2), 3.9 (m, $O(CH_2)_2$), 3.3 (t, SCH_2), 3.0 (s, NCH_3), 2.8 (m, $N(CH_2)_2$).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.4 (s, C=O), 164.9 (s, S-C=N), 66.1 (t, $O(CH_2)_2$), 63.0 (t, NCH_2), 50.5 (t, $N(CH_2)_2$), 33.3 (t, SCH_2), 25.0 (q, NCH_3).- MS (70 eV): m/z = 261 (39%, M^+), 115 (100).

3-(2,3,3-Trimethylcarbazoyl)-thiazolidin-2-thion(7a)

Methode A: Aus 2,3,3-Trimethylcarbazoylchlorid und **1**, 48 h bei 111°C, farblose Nadelchen (Ethanol), Schmp. 130°C, Ausb. 55%.- $C_7H_{13}N_3OS_2$ (219.3) Ber. C 38.3 H 5.97 N 19.2 S 29.2 Gef. C 38.4 H 5.80 N 19.1 S 28.8.- IR: 1680 cm^{-1} (C=O).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.2 (t, NCH_2), 3.5 (t, SCH_2), 3.1 (s, NCH_3), 2.6 (s, $N(CH_3)_2$).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 198.0 (s, C=S), 153.9 (s, C=O), 55.7 (t, NCH_2), 42.9 (q, $N(CH_3)_2$), 30.5 (t, SCH_2), 24.4 (q, NCH_3).- MS (70 eV): m/z = 219 (84%, M^+), 176 (100).

Methode B: Aus **6b** durch 30 h Erhitzen zum Rückfluß in Toluol, Ausb. 90%.

3-(N-Methyl-N-morpholino-carbamoyl)-thiazolidin-2-thion(7b)

Aus N-Methyl-N-morpholino-carbamoylchlorid und **1**, 60 h bei 111°C, farblose Nadeln (Ethanol), Schmp. 181°C, Ausb. 30%.- $C_9H_{15}N_3O_2S_2$ (261.4) Ber. C 41.4 H 5.78 N 16.1 S 24.5 Gef. C 41.4 H 5.77 N 16.0 S 24.5.- IR: 1700 cm^{-1} (C=O).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.3 (t, NCH_2), 3.8 (m, $O(CH_2)_2$), 3.5 (t, SCH_2), 3.2 (s, NCH_3), 3.0 (m, $N(CH_2)_2$).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 197.9 (s, C=S), 153.7 (s, C=O), 66.5 (t, $O(CH_2)_2$), 55.7 (t, NCH_2), 52.0 (t, $N(CH_2)_2$), 30.9 (t, SCH_2), 26.0 (q, NCH_3).- MS (70 eV): m/z = 261 (27%, M^+), 119 (83), 115 (100).

2-Carbazoyl- und 2-Thiocarbazoylthio-5-methyl-thiazole 9

(Tab. 1): Aus Carbazoylchloriden bzw. Thiocarbazoylchloriden und 5-Methylen-thiazolidin-2-thion (**5**)⁵⁾, 4 bis 6 h bei 111°C in Toluol.

3-(2,3,3-Trimethylthiocarbazoyl)-thiazolidin-2,4-dion(11a)

Aus 2,3,3-Trimethylthiocarbazoylchlorid und Thiazolidin-2,4-dion (**10**)¹²⁾, 5 h bei 40°C in CH_2Cl_2 , Reinigung am Chromatotron, CH_2Cl_2 , farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 139°C, Ausb. 6%.- $C_7H_{11}N_3O_2S_2$ (233.3) Ber. C 36.0 H 4.74 N 18.0 S 27.5 Gef. C 36.2 H 4.76 N 18.0 S 27.4.- IR: 1670; 1660 cm^{-1} (2 C=O).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.1 (s, CH_2), 3.4 (s, NCH_3), 2.5 (s, $N(CH_3)_2$).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 175.0 (s, C=S), 167.9, 167.7 (2s, 2 C=O), 43.6 (q, $N(CH_3)_2$), 34.1 (t, CH_2), 30.4 (q, NCH_3).- MS (70 eV): m/z = 333 (2%, M^+), 73 (100).

3-(3-Benzyliden-2-phenyl-carbazoyl)-thiazolidin-2,4-dion(11b)

Aus 3-Benzyliden-2-phenyl-carbazoylchlorid¹³⁾ und **10**, 4 h bei 111°C, gelblich-weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 208°C, Ausb. 56%.- $C_{17}H_{13}N_3O_2S_2$ (339.4) Ber. C 60.2 H 3.86 N 12.4 S 9.5 Gef. C 60.7 H 3.85 N 12.6 S 9.5.- IR: 1760; 1720; 1680 cm^{-1} (3 C=O).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (m, 2 C_6H_5 , CH), 4.1 (s, CH_2).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 168.3 (s, S(C=O)N), 168.1 (s, N(C=O)C), 148.1 (s, N(C=O)N), 145.7 (d, CH=N), 134.0, 132.9, 130.8, 130.5, 130.4, 128.9, 128.7, 128.2, 127.5 (2 C_6H_5), 34.6 (t, CH_2).- MS (70 eV): m/z = 339 (27%, M^+), 195 (65), 119 (100).

Literatur

- 1 Auszugsweise vorgetragen bei der Jahrestagung der Dtsch. Pharm. Ges., Berlin 1990; Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 636 (1990).
- 2 Bestandteil der Dissertation H.J. v. Gösseln, Marburg 1990.
- 3 W. Hanefeld und H.J. v. Gösseln, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 917 (1991).
- 4 W. Hanefeld und W. Hinz, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 20 (1980).
- 5 W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. 1985, 58.
- 6 W. Hanefeld, M. Schlitzer und H.J. v. Gösseln, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 185 (1985).
- 7 W. Hanefeld und M.A. Jalili, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1787.
- 8 W. Hanefeld und M.A. Jalili, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 367 (1987).
- 9 M.A. Jalili, Dissertation Marburg 1987.
- 10 L. Knorr und P. Rössler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 1281 (1903).
- 11 W. Hanefeld und Z.E. Günes, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 521 (1986).
- 12 C.M. Hendry, J. Am. Chem. Soc. 80, 973 (1958).
- 13 M. Busch und A. Walter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 1358 (1903).

[Ph904]