

as-Triazine und kondensierte Derivate, XVIII¹⁾

Zur Ring-Ketten-Tautomerie bei 3-Hydroxythiazolo[3,2-*b*]-*as*-triazin-7-onen

Gábor Tóth

NMR-Labor der Semmelweis Medizinischen Universität,
Högyes Endre u. 7, H-1092 Budapest,

Gyula Hornyák und Károly Lempert*

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
Gellért tér 4, H-1521 Budapest XI

Eingegangen am 19. Juli 1976

Das stabilste Konformere (*y*) des 3-Hydroxythiazolo[3,2-*b*]-*as*-triazin-7-ons (**2a**) enthält eine axiale OH-Gruppe, ebenso wie das der verwandten Verbindung **4**. – Bei Erhöhung der Temperatur fällt das AB-Signal der CH₂-Gruppe im ¹H-NMR-Spektrum von **2b** als Folge der Tautomerisierung zu **3b** in ein Singulett zusammen. Der ΔG^\ddagger -Wert bei der Koaleszenztemperatur (68°C) beträgt 17,0 kcal/mol. Im Einklang mit der Abnahme des +I-Effektes in der Reihenfolge CH₃ > CH₂Cl > H erfolgt bei den Verbindungen **2a** und **2c** bis 130°C keine ähnliche Tautomerisierung. Die Verbindung **4** liegt jedoch bei erhöhter Temperatur im Gleichgewicht mit der „offenkettigen“ Form **5** vor. – Bei steigender Temperatur wandelt sich das Singulett der CH₂Cl-Gruppe von **2c** in ein Quadruplett um. Eine Erklärung für diese scheinbare Anomalie wird gegeben.

as-Triazines and Condensed Derivatives, XVIII¹⁾

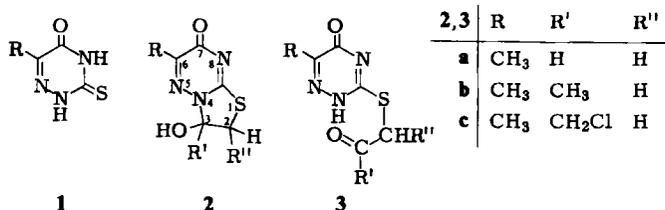
Ring-Chain Tautomerism in 3-Hydroxythiazolo[3,2-*b*]-*as*-triazin-7-ones

The hydroxyl groups of the most stable conformer (*y*) of 3-hydroxythiazolo[3,2-*b*]-*as*-triazin-7-one (**2a**) as well as of the related compound **4** are axial. – At elevated temperatures, the AB signal of the CH₂ group in the ¹H-NMR spectrum of compound **2b** collapses, as a result of tautomerization to **3b**, into a singlet. ΔG^\ddagger is 17,0 kcal/mole at the coalescence temperature (68°C). In agreement with the decreasing order of the +I effect in the series CH₃ > CH₂Cl > H, no similar tautomerizations take place up to 130°C in the case of compounds **2a** and **2c**. Compound **4**, however, exists at elevated temperatures as an equilibrium mixture with the corresponding “open-chain” form **5**. – The singlet of the CH₂Cl group of compound **2c** is transformed, at elevated temperatures, into an AB quadruplet. An explanation for this apparent anomaly is suggested.

5-Oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-*as*-triazine **1** und α -Halogen-oxo-Verbindungen kondensieren zu Produkten, die nach ihren IR-Spektren (KBr) und UV-Spektren (Ethanol) bei Raumtemperatur eindeutig als bicyclische 3-Hydroxythiazolo[3,2-*b*]-

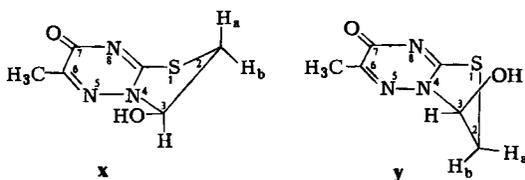
¹⁾ XVII. Mitteil.: G. Doleschall und G. Vánkai, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., im Druck.

as-triazin-7-one (2) vorliegen²⁾. Die Frage, ob sich das in Analogie zu anderen cyclischen Aminocarbinolen postulierte tautomere Gleichgewicht³⁾ zwischen der Ring-Form 2 und der „offenkettigen“ Form 3 unter anderen Bedingungen zugunsten der letzteren verschieben läßt, blieb noch offen. Wir haben daher die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen 2a–c²⁾ bei verschiedenen Temperaturen gemessen. Auf Grund der Messungen ließ sich nicht nur obige Frage beantworten, sondern auch die Stereochemie des überwiegenden Konformeren von 2a ableiten.



Konformationsanalyse

Sowohl die Isothioharnstoff-Gruppierung von 2-Iminothiazolidin-Derivaten⁴⁾ als auch der gekreuzt konjugierte as-Triazinon-Ring⁵⁾ sind, wenigstens in erster Näherung, planar. Molekülmodelle lehren, daß der Thiazolidin-Ring der Verbindungen 2a–c in einer Briefumschlag-Form vorliegt, in der das dem S-Atom benachbarte vierbindige C-Atom aus der Ebene der übrigen Atome herausragt. Von den resultierenden beiden Konformationen x und y von 2a scheinen sterische Faktoren letztere zu begünstigen, da die in der x-Konformation äquatoriale OH-Gruppe und die N(4)–N(5)-Bindung zueinander ekliptisch sind, während in der y-Konformation die axiale OH-Gruppe keiner solchen ungünstigen Wechselwirkung unterliegt. Auch zeigte das IR-Spektrum (KBr) von 2a das Vorliegen von starken intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den C=O- und OH-Gruppen²⁾, deren Ausbildung ebenfalls durch die axiale Stellung der OH-Gruppe begünstigt wird.



Das in [D₆]DMSO gemessene ¹H-NMR-Spektrum von 2a zeigt eindeutig, daß auch in Lösung das y-Konformere überwiegt. Die Kopplungskonstanten ($J_{2,3; cis} = 1,6$,

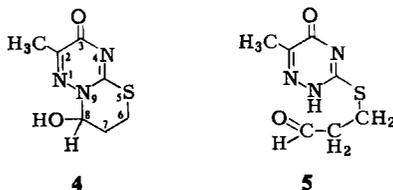
²⁾ G. Doleschall, Gy. Hornyák, M. Hornyák-Hámori, K. Lempert und A. Wolfner, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **53**, 385 (1967) [C. A. **68**, 29682p (1968)].

³⁾ S. z. B. ^{3a)} D. Beke in Advances in Heterocyclic Chem. (Herausgeber: A. R. Katritzky), Bd. 1., S. 167 u. ff., Academic Press, New York und London 1963. – ^{3b)} H. Alper, E. C. Keung und R. A. Partis, J. Org. Chem. **36**, 1352 (1971). – ^{3c)} H. Singh, S. Singh und K. B. Lal, Chem. Ind. (London) **1972**, 255; und dort zitierte frühere Literatur.

⁴⁾ Gy. Argay, A. Kálmán, D. Lázár, B. Ribár und G. Tóth, Acta Crystallogr., Sect. B (1976), im Druck.

⁵⁾ Gy. Menczel, J. Kiss, K. Simon, Gy. Hornyák und K. Lempert, Acta Crystallogr., Sect. B **30**, 1613 (1974).

$J_{2,3;trans} = 5.8$ Hz) zeigen nämlich, daß 3-H zu *beiden* an C-2 gebundenen Protonen in *gauche*-Stellung steht. Der niedrige Wert von J_{cis} hängt mit der Größe des Torsionswinkels (etwa 80°), aber auch mit der Anwesenheit der *trans*-ständigen elektronegativen OH-Gruppe (vgl. Lit.⁶⁾) zusammen.



Für **2b** und **c** kann das Überwiegen des γ -Konformeren nicht mehr postuliert werden, da die Raumerfüllung der Methyl-, bzw. Chlormethyl-Gruppe mit der der OH-Gruppe vergleichbar ist. Wegen der Substitution an C-3 kann die Konformation dieser Verbindungen auch aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nicht abgeleitet werden.

Der *m*-Thiazin-Ring der in der Reaktion von **1** ($R = \text{CH}_3$) und Acrolein als Hauptprodukt anfallenden verwandten Verbindung **4**⁷⁾ liegt in einer verzerrten Halbsessel-Konformation vor, wobei dasjenige Konformere überwiegt, in dem die OH-Gruppe axial ist, da 8-H, wie aus den niedrigen Werten (2.0 bzw. 3.0 Hz) der vicinalen Kopplungskonstanten ersichtlich, zu *beiden* Protonen an C-7 *gauche*-ständig ist.

Untersuchung der Ring-Ketten-Tautomerie

Die Methylen-Protonen der Verbindungen **2a–c** sind magnetisch nicht äquivalent und geben im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwartungsgemäß AB-Signale; sie werden jedoch als Folge der Öffnung des Thiazolin-Ringes äquivalent.

Die in $[\text{D}_6]$ DMSO gemessenen Spektren von **2b** zeigen, daß bei Erhöhung der Temperatur das Tautomerie-Gleichgewicht zugunsten der „offenkettigen“ Form **3b** verschoben wird, und daß, im Einklang hiermit, bei einer Temperatur von $T_c = 68^\circ\text{C}$ das AB-Spektrum der geminalen Protonen an C-2 in ein Singulett zusammenfällt. Der Prozeß ist reversibel, denn beim Abkühlen der Probe erhält man das ursprüngliche Spektrum wieder. Die freie Aktivierungsenthalpie bei der Koaleszenztemperatur⁸⁾ beträgt $\Delta G^\ddagger = 17.0$ kcal/mol. Die beträchtliche Verbreiterung des OH-Signals und seine Verschiebung nach höherem Feld sowie das Auftreten eines NH-Signals bei Erhöhung der Temperatur lassen sich wegen der Anwesenheit von Spuren von Wasser im Lösungsmittel für die quantitative Auswertung der Ringspaltung nicht verwerten.

Wegen der schlechten Löslichkeit von **2b** konnte die Koaleszenz des AB-Signals in anderen Lösungsmitteln nicht beobachtet werden. In $[\text{D}_5]$ Nitrobenzol z. B. erscheint bei 100°C nur das der Form **3b** entsprechende Methylen-Singulett, während bei niedrigeren Temperaturen die Konzentration der Lösung für die Messung nicht mehr ausreicht.

Im Falle der Verbindungen **2a** und **c** konnte bis 130°C keine als Zeichen einer Ringöffnung deutbare Koaleszenz beobachtet werden. (Bei noch höheren Temperaturen

⁶⁾ H. Günther in NMR-Spektroskopie, S. 117, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

⁷⁾ Gy. Hornyák, L. Láng, K. Lempert und Gy. Menczel, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 61, 93 (1969) [C. A. 71, 91438d (1969)].

⁸⁾ H. S. Gutowsky und C. H. Holm, J. Chem. Phys. 25, 1229 (1956).

zerfallen die Verbindungen rasch.) Demnach ist, im Einklang mit der Abnahme des +I-Effektes in der Reihe $\text{CH}_3 > \text{CH}_2\text{Cl} > \text{H}$, der Aktivierungsenergie-Bedarf der Ringöffnung in diesen Fällen höher.

Auch für das Ringhomologe **4** von **2b** erfordert die Ringöffnung eine höhere Aktivierungsenergie, doch läßt sich bei 100°C das dem Ringöffnungsprodukt **5** entsprechende Formyl-Signal bei δ 9.69 ppm eindeutig identifizieren. Bei weiterer Temperaturerhöhung zerfällt **5** rasch, und es erscheinen im Spektrum auch die Signale von **1** und Acrolein (δ 9.55 ppm).

Das Verhalten von **2c** bei Erhöhung der Temperatur ist bemerkenswert: das CH_2Cl -Signal erscheint bei Raumtemperatur als Singulett, oberhalb von 50°C jedoch als Quadruplett. D. h. das Bild ist gerade umgekehrt, als man es für durch Temperaturerhöhung ausgelöste Austauschprozesse gewohnt ist. Da bei der Temperaturerhöhung keine Signalverbreiterung auftritt, handelt es sich hier nicht um ein Koaleszenz-Phänomen, sondern vielmehr darum, daß die chemische Verschiebung der beiden Protonen der CH_2Cl -Gruppe bei der Änderung der Temperatur eine voneinander verschiedene Änderung erfährt. Die zufällige Isochronie der beiden diastereotopen Protonen glauben wir auf die anisotrope Abschirmung durch die in der Solvathülle gebundenen $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ -Moleküle zurückführen zu dürfen. Bei Erhöhung der Temperatur zerfällt die Solvathülle allmählich, der anisotrope Abschirmungseffekt fällt weg, und die chemische Verschiebung der beiden CH_2Cl -Protonen wird, wie erwartet, verschieden. Der verhältnismäßig große Unterschied (0.15 ppm) der chemischen Verschiebungen läßt sich wahrscheinlich darauf

Tab.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **2a** – **c** und **4**^{a)}

Verb.	2-H	OH	6-CH ₃	R'
2a	3.39 dd + 4.00 dd $J_{2,3, \text{cis}} = 1.6$ $J_{2,3, \text{trans}} = 5.8$ $J_{\text{gem}} = 11.4$	7.76 d $J_{\text{OH,CH}} = 5.9$	2.28 s	6.00 td ^{b)}
2b	3.52 d + 3.78 d $J_{\text{gem}} = 11.2$	7.44 s	2.23 s	1.80 s
2c	3.59 d + 4.03 d $J_{\text{gem}} = 12.0$	8.10 s	2.31 s	4.22 s ^{c)} 4.11 d + 4.26 d ^{d)} $J_{\text{gem}} = 11.7$ ^{d)}
4	3.12 dt ^{e,f)} + 3.52 td ^{b,f)} $J_{6c,7c} \approx J_{6e,7a} = 3.7$ $J_{6a,7a} = 12.2$ $J_{\text{gem}} = 12.0$	7.67 d $J_{\text{OH,CH}} = 5.0$	2.21 s ^{g)}	5.77 m ^{h)} $J_{8e,7a} = 2.0$ $J_{8c,7c} = 3.0$

a) δ -Werte in ppm, J -Werte in Hz.

b) Triplett mit schwacher Dublett-Aufspaltung.

c) Bei Raumtemperatur.

d) Bei 100°C.

e) Dublett mit schwacher Triplett-Aufspaltung.

f) 7-H.

g) 2-CH₃.

h) 8-H.

zurückführen, daß infolge der repulsiven Wechselwirkung der Chlor- und Sauerstoff-Orbitale bevorzugt ein Konformeres auftritt, in dem sich die chemischen Umgebungen der beiden Methylen-Protonen beträchtlich unterscheiden.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Jeol Typ PS-100. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben; innerer Standard TMS. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte aufgrund von Doppelresonanz-Messungen. Die Temperatur-Kalibrierung erfolgte mit Hilfe einer 1,3-Propandiol-Probe auf $\pm 0.5^\circ\text{C}$ genau.

[329/76]
