

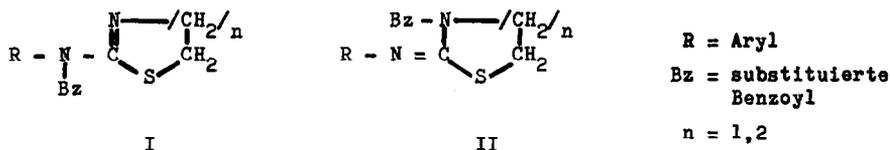
ÜBER DIE STRUKTUR VON 2-ARYLAMINO-2-THIAZOLINEN, ANALOGEN THIAZINEN
UND IHREN AMIDEN IV /1/
BENZAMIDE

L. Toldy, P. Sohár, K. Faragó

Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn

(Received in Germany 15 April 1970; received in UK for publication 27 April 1970)

Bei der Benzoylierung /2/ der in der ersten Mitteilung /3/ beschriebenen 2-Arylamino-2-thiazoline und analogen Thiazine bildet sich meistens ein Gemisch der Isomere I und II.



Enthält der Substituent R eine ortho-CH₃ Gruppe, so liegt ihr NMR-Signal bei den Strukturen I und II – ähnlich wie bei den Sulphonamiden /1/ – bei verschiedenen δ-Werten, und wird deswegen in den NMR-Spektren der Gemische aufgespalten. Die diamagnetische Verschiebung des o-ArCH₃ Signals der Isomere I wird in diesem Falle, anstatt der S=O Bindungen, von der Carbonylgruppe hervorgerufen /4/.

Wie es aus der Tabelle ersichtlich ist, erscheint das o-ArCH₃ Signal des Isomers I zwischen δ=2,00 und 1,50 ppm, und das des Isomers II zwischen 2,35 und 2,15 ppm. Die Strukturen konnten mittels dieser charakteristischen chemischen Verschiebungen auch in solchen Fällen aufgeklärt werden, wo sich nur einer der beiden Benzamid-Isomere bildete /No. 3-9., 16., 18-20./, während die Zusammensetzung der Gemische auf Grund der Intensitätsverhältnisse der o-ArCH₃ Signale festgestellt wurde. Der Unterschied der δNCH₂ Werte der Isomeren Paare I-II ist bei den Benzamiden im allgemeinen grösser, als bei den Sulphonamiden /1/. Obwohl gewisse Überlappungen in den betreffenden Bereichen /δNCH₂=3,95-4,45 ppm bei der Struktur I und δ=3,35-4,00 ppm bei II/ auftraten, konnte im Falle der Gemische aus den aufgespaltenen NCH₂ Triplett und deren Intensitätsverhältnis – auf Grund der Korrelation δNCH₂, I > δNCH₂, II – auf die Struktur der Benzamide geschlossen werden. Auf diese Weise konnte die Struktur, bzw. die Proportion der Komponenten der R=2,6-Dichlorphenyl-Derivate /No. 22-30./ festgelegt werden /5/.

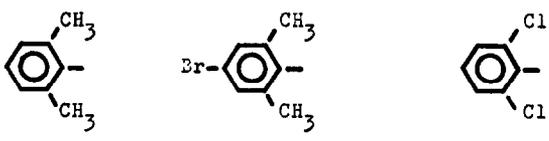
Tabelle 1.

R	Bz	n	No.	Struktur	Schmp.	δ_{ArCH_3} ppm	δ_{NCH_2} ppm
2,6-Dimethyl-phenyl-	p-Chlor- benzoyl	1	1	I	-	1,95	4,25
				II	-	2,20	3,95
		2	2	I	-	1,65	4,00
				II	-	2,25	3,45
	Benzoyl	1	3	I	145 - 9°	2,00	4,25
				II	-	-	-
		2	4	I	129 - 131°	1,65	4,00
				II	-	-	-
	p-Methoxy- benzoyl	1	5	I	165 - 170°	2,00	4,20
				II	-	-	-
		2	6	I	146 - 8°	1,80	4,05
				II	-	-	-
	o-Methyl- benzoyl	1	7	I	124 - 7°	1,85	4,30
				II	-	-	-
2		8	I	164 - 6°	1,55	4,05	
			II	-	-	-	
o-Chlor- benzoyl	1	9	I	100 - 3°	1,90	4,30	
			II	-	-	-	
	2	10	I	-	1,65	4,15	
			II	-	2,35	3,35	
2,6-Dimethyl-4-brom-phenyl	p-Chlor- benzoyl	1	11	I	175 - 7°	1,95	4,25
				II	-	2,15	3,65
		2	12	I	195 - 8°	1,65	3,95
				II	132°	2,25	3,40
	Benzoyl	1	14	I	-	1,90	4,10
				II	-	2,20	3,85
2	15	I	179 - 81°	1,65	4,05		
		II	-	2,30	3,45		

R	Bz	n	No.	Struktur	Schmp.	δ_{ArCH_3} ppm	δ_{NCH_2} ppm
2,6-Dimethyl-4-brom-phenyl	p-Methoxy- benzoyl	1	16	I	190 - 3°	1,95	4,20
			-	II	-	-	-
		2	17	I	-	1,70	4,0
			-	II	-	2,25	3,50
	o-Methyl- benzoyl	1	18	I	218°	1,80	4,35
			-	II	-	-	-
		2	19	I	185 - 90°	1,50	4,10
			-	II	-	-	-
	o-Chlor- benzoyl	1	20	I	199 - 201	1,85	4,45
			-	II	-	-	-
		2	21	I	-	1,60	4,15
			-	II	-	2,35	?
2,6-Dichlor-phenyl	p-Chlor- benzoyl	1	22	I	-	-	4,35
			-	II	-	-	3,95
		2	23	I	-	-	4,05
			-	II	-	-	3,50
	Benzoyl	1	24	I	-	-	4,35
			-	II	-	-	4,00
		2	25	I	-	-	4,10
			-	II	-	-	3,55
	p-Methoxy- benzoyl	1	26	I	-	-	4,25
			-	II	-	-	3,95
		2	27	I	-	-	4,05
			-	II	-	-	3,55
	o-Methyl- benzoyl	1	28	I	-	-	4,40
			-	II	-	-	3,95
		2	29	I	-	-	4,10
			-	II	-	-	3,40
o-Chlor- benzoyl	1	-	-	-	-	-	
	2	30	I	-	-	4,15	
			II			3,35	

Tabelle 2.

Das Isomerenverhältnis I:II in Benzamiden

Arylgruppe						
	Ringgrösse					
Benzoylgruppe	5	6	5	6	5	6
p-Chlorbenzoyl	6:1	3:2	2:1	1:6	1:1	1:9
Benzoyl	1:0	1:0	8:1	3:2	1:1	1:4
p-Methoxybenzoyl	1:0	1:0	1:0	5:4	3:2	1:8
o-Methylbenzoyl	1:0	1:0	1:0	1:0	2:1	5:3
o-Chlorbenzoyl	1:0	7:1	1:0	7:1	-	5:3

Die Isomerenverhältnisse der Benzamide sind in der Tabelle 2. vorgeführt, woraus — analoge Serien in Betracht genommen — auch auf die Faktoren geschlossen werden konnte, welche die Richtung der Acylierung beeinflussen. So z.B. verschiebt sich bei den Benzamiden, deren Acyl-Gruppe einen elektronegativeren /z.B. p-Chlor/ Substituenten tragen, das Verhältnis zugunsten der Struktur II. Eine ähnliche Wirkung übt auch der zunehmende -I Effekt der Gruppe R /z. B. bei den 2,6-Dichlorphenyl-Derivaten/ aus. Diese Erscheinungen sind mit dem Basizitätsunterschied der endo- und exozyklischen N-Atome, bzw. mit dessen Veränderung verbunden. Bei den o-substituierten Benzamiden /selbst bei den o-Chlor-Derivaten/ überwiegt der Typ I, da die Struktur II aus sterischen Gründen weniger günstig ist.

Bei den Thiazinen dagegen ist die Quantität des Isomers II, im Vergleich zu den Thiazolinen, grösser. Die sterische Hinderung, welche für die weniger günstige Konformation bei der Struktur II verantwortlich ist, wird offenbar wegen der grösseren Konformations-Flexibilität des Sechsrings geringer, deswegen verliert die Raumfüllung der Benzoyl-Gruppe an Bedeutung.

Bei der Acetylierung /bzw. Chlor- und Dichloracetylierung/ dieser Heterozyklen konnte das Entstehen von einem einzigen Acylisomer beobachtet werden. Nach den bisherigen Erfahrungen besitzen diese vermutlich die Struktur I. Bei der Karbäthoxylierung sind die Verhältnisse ähnlich, wo sich aber im Falle des 2-/2,6-Dichlor/-phenyl-amino-1,3-thiazins, beide Isomere /I und II/ - und dadurch gleichzeitig Modellsubstanzen - bildeten, welche durch fraktionierte Kristallisation getrennt wurden.

Strukturtyp I : Schmp. 98-99 C°; $\delta\text{NCH}_2 = 3,90$ ppm; $\nu\text{C=O} : 1745$ cm⁻¹

Strukturtyp II : Schmp. 127-129 C°; $\delta\text{NCH}_2 = 3,60$ ppm; $\nu\text{C=O} : 1730$ cm⁻¹.

Literatur und Bemerkungen

- 1/ III. Mitteilung : L. Toldy, P. Sohár et al., Tetrahedron Letters, s. vorherstehende Mitteilung.
- 2/ Die Benzamide wurden in Pyridin, bei 0 - +5 C°, mit dem entsprechenden Säurechlorid hergestellt.
- 3/ I. Mitteilung : L. Toldy, P. Sohár et al., Tetrahedron Letters, s. in derselben Nummer.
- 4/ H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S. 32, 36 /Springer Verlag, Berlin, 1965/.
- 5/ In der Tab. 1. sind die Schmelzpunkte der reinen Isomere angegeben. Das Gemisch der Verbindungen No. 12. und 13. wurde durch fraktionierte Kristallisierung getrennt. In diesem Falle verwandelt sich das Isomer II beim Erwärmen in die Struktur I /No. 13. - 12./ No. 11. wurde aus dem Gemisch durch Säulenchromatographie, No. 15. durch fraktionierte Kristallisierung isoliert. Die Zusammensetzung der weiteren Gemische wurde mit dem NMR-Spektrum, bzw. mittels Dünnschicht-Chromatographie ermittelt.