

ZUR 1,3-THIAZIN-RINGKONTRAKTION:
NEUE ASPEKTE DURCH 6-DONORSUBSTITUENTEN

Roland Spitzner und Werner Schroth*

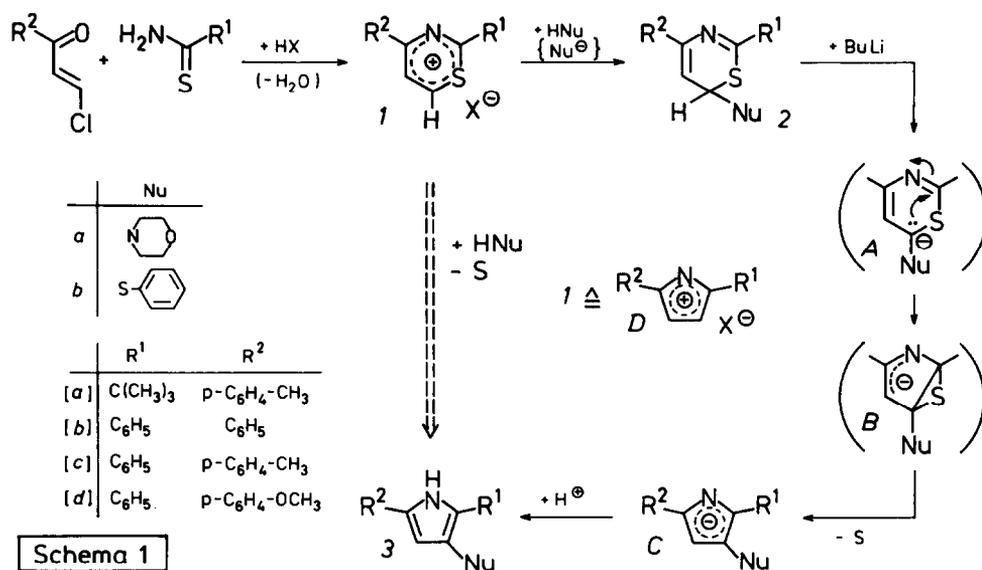
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Sektion Chemie,
DDR-4020 Halle, Weinbergweg 16

Abstract: The reaction of 6-morpholino- and 6-phenylthio-6H-1,3-thiazines with BuLi at low temperature manifests striking differences to the behaviour of 2,4,6-triaryl species: Ring contraction to the pyrrol ring system involves predominantly S-transfer into exocyclic position instead of immediate S-extrusion. The results are discussed in relation to π -donor effects by 6-heterosubstituents.

Nach grundlegenden Arbeiten von R.R. Schmidt ¹⁾ lassen sich 2,4,6-Triaryl-1,3-thiazine über Deprotonierung mit starken Basen leicht zu Pyrrolen entschweifeln. Tragendes Prinzip ist ein durch "antiaromatische" 8π -Delokalisation im heterocyclischen Anion bedingter Reaktionszwang. Im folgenden wird gezeigt, daß sich bei 6-heterosubstituierten 6H-1,3-Thiazinen wesentliche Besonderheiten ergeben, die auch die Aussagen zum Modus des Stabilisierungsprozesses erweitern bzw. relativieren.

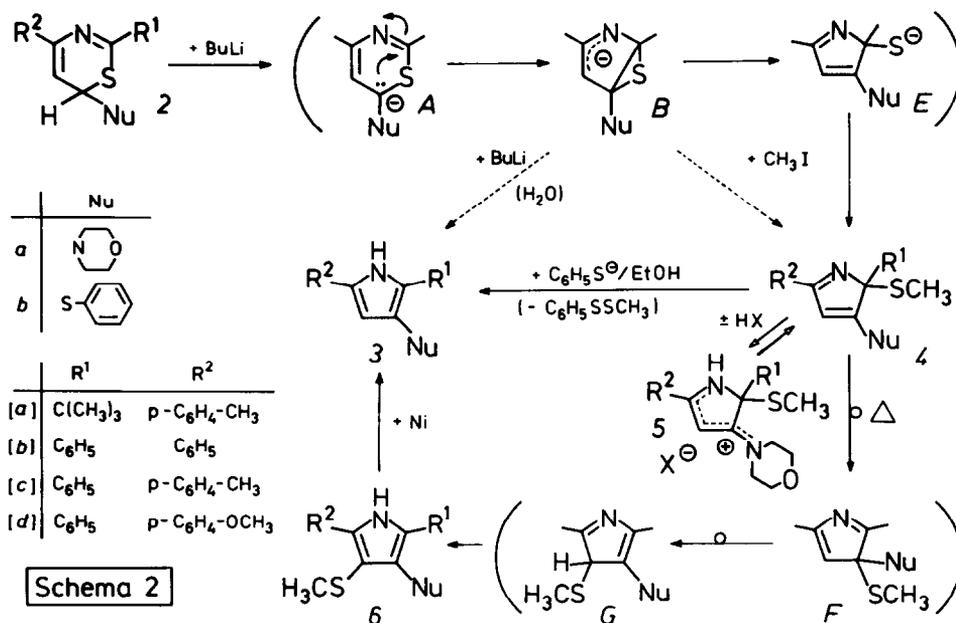
Schema 1 skizziert einige präparative Voraussetzungen: Die 6-heterosubstituierten 6H-1,3-Thiazine 2 können durch Addition nucleophiler Agentien an die aus 2-Chlorvinyl- bzw. Ethynylketonen und Thioamiden einfach zugänglichen 1,3-Thiaziniumsalze 1 mit freier 6-Position gewonnen werden ²⁾. Unter diesen dienen insbesondere die 6-Morpholino-Verbindungen 2a und wahlweise 6-Phenylthio-Vertreter 2b als Modellobjekte. Die Behandlung der 2a mit n-Butyllithium (BuLi) in THF bei -78°C lieferte zwar, wie schon prinzipiell von den 2,4,6-Triaryl-1,3-thiazinen bekannt, die entsprechend 3-heterosubstituierten Pyrrole 3 ³⁾. Ein neuer synthesechemischer Aspekt ist aber in der Kombination von nucleophiler Addition (an 1 zu 2) und S-Extrusion (zu 3) zu ersehen, sie ist gleichbedeutend mit einer nucleophilen Substituenteneinführung in einen "präfunktionellen" Pyrrolring, 1 wird als synthetisches Äquivalent des hypothetischen Pyrroliumkations D genutzt.

Danach sollte der in der 2,4,6-Triaryl-1,3-thiazin-Reihe postulierte Reaktionsverlauf ¹⁾ zunächst auch für die sec-Amino-Spezies 2a zutreffen, und zwar über 1,5-Elektrocyclisierung des Primäranions A zu Episulfid B und anschließende S-Entbindung im Verfolg einer 6π -Aromatisierung. Während jedoch die Ringkontraktion der 2,4,6-triarylierten 1,3-Thiazine zu Pyrrolen in der Regel



eines zusätzlichen Mols BuLi als Schwefelfänger bedarf ^{1b)} (im 1:1-Verhältnis wird teilweise unumgesetztes Edukt zurückgewonnen), ist sie in unserem Falle bereits bei einem äquimolaren Thiazin/BuLi-Verhältnis in guten Ausbeuten möglich (wäßrige Aufarbeitung). Allein schon dieser Umstand deutet auf unterschiedliche Stabilisierungstendenzen des intermediären Episulfids **B**. Sie offenbaren sich vollends in den Versuchen, potentielle Intermediate bei -78°C mit Methyljodid abzufangen.

Scheme 2 demonstriert die Ergebnisse. Während aus 2,4,6-Triphenyl-6H-1,3-thiazin, BuLi und MeI im 1:1:1-Molverhältnis ebenfalls 2,3,5-Triphenylpyrrol neben unumgesetztem Edukt resultiert, dominiert bei Verwendung der 6-heterosubstituierten 6H-1,3-Thiazine **2** im gleichen Molverhältnis vielmehr Episulfid-Ringöffnung unter S-Erhaltung: Wir fanden, daß die Umsetzung der 6-Morpholino-6H-1,3-thiazine **2a** mit einem Moläquivalent BuLi in THF bei -78°C und darauf mit MeI die 2-Methylthio-3-morpholino-2H-pyrrole **4a** liefert ⁴⁾. Diese gelben Feststoffe bilden mit Säuren gut kristallisierende Salze **5a** ⁵⁾, die mit Basen wieder leicht zerlegt und deshalb auch zur Reinigung der **4a** verwendet werden können. Die Neigung der **4a** zur 6π -Aromatisierung äußert sich in verschiedenen Folgereaktionen: Bei Umsetzung der **2a** mit BuLi und MeI im Molverhältnis 1:2:1 kommt es zur vorherrschenden **3**-Bildung, möglicherweise durch thiophilen BuLi-Angriff an **4a** (es ist überhaupt anzunehmen, daß sich die [oben angegebene] glatte Desulfurierung mit einem Moläquivalent BuLi zu **3** über die Protonierung von Zwischenstufe **E** [wäßrige Aufarbeitung] vollzieht). Desgleichen führt die Einwirkung von Thiophenolat unter Entfernung der Methylthiogruppe in Form von Methyl-phenyl-disulfid zu den auch unmittelbar aus **2a** und BuLi erhaltenen 3-Morpholino-pyrrolen **3a** (Beispiel: **4a**[b] \rightarrow **3a**[b], 94%). Bei Erhitzen der **4a**



auf Schmelztemperatur (130–160°C) tritt komplette Umlagerung zu den 4-Methylthio-3-morpholino-pyrrolen 6a ein⁶⁾. Die Reaktion entspricht einer van-Alphen-Hüttel-Umlagerung⁷⁾, sie läßt sich über zweimalige [1,5]-sigmatrope Verschiebung, entsprechend via Zwischenstufen F und G, und nachfolgende 1,3-Prototropie erklären. In Intermediat F sollte prinzipiell sowohl Alkylthio- als auch Amino-gruppenwanderung möglich sein, je nachdem unter Bildung von 6a oder den 3,4-positionisomeren Verbindungen (R¹ ≠ R²); die Frage wurde eindeutig zugunsten der S-Verschiebung entschieden: Durch Desulfurierung des aus 4a[d] erhaltenen Umlagerungsproduktes mit Raney-Nickel in Ethanol entsteht 5-(p-Methoxyphenyl)-3-morpholino-2-phenyl-pyrrol (3a[d]), dessen Konstitution auf Grund unabhängiger Synthese aus 2a[d] (s. oben) außer Zweifel steht.

Die 6-Phenylthio-6H-1,3-thiazine 2b tendieren stärker zu Nebenreaktionen⁸⁾, grundsätzlich reagieren sie aber unter den gleichen Bedingungen wie die 2a mit BuLi und MeI; die sigmatrope Umlagerung der Primärprodukte erfolgt wesentlich leichter. So war aus 2b[b] lediglich 3-Methylthio-2,5-diphenyl-4-phenylthio-pyrrol (6b[b]) zu fassen⁹⁾.

Insgesamt kann ausgesagt werden, daß die Ringkontraktion der 6-heterosubstituierten 1,3-Thiazinylanionen offenbar durch Konjugationsbegünstigung eines push-pull- π -Bindungssystems kanalisiert wird, repräsentiert in den Intermediaten E und 4 mit Vinamidin- bzw. vinyloger Thioimidoester-Struktur. Zwischenstufe E erklärt außerdem die gegenüber den 2,4,6-triarylierten Spezies favorisierte S-Eliminierung bei äquimolarem Thiazin/BuLi-Verhältnis. Der Donoreffekt der sec-Aminogruppe zeigt sich weiterhin in einer erhöhten Reaktivität¹⁰⁾: Bleiben 2,4,6-Triaryl-1,3-thiazinide bei -110°C noch hinreichend stabil, um sich

am Cyclyus deuterieren und alkylieren zu lassen ¹⁾, geht im Falle von 2a[b] bei gleicher Temperatur die das 1,3-Thiazinylium ionisierende tiefe Farbigkeit alsbald verloren; in Gegenwart von MeI erhält man das ringkontrahierte 4a[b] (neben relativ wenig 3a[b] nach wässriger Aufarbeitung).

Literatur und Anmerkungen

- 1) a) R.R. Schmidt, Angew. Chem. **87**, 603 (1975). - b) Vgl. auch R.R. Schmidt u. M. Dimmler, Chem. Ber. **108**, 6 (1975).
- 2) W. Schroth, R. Spitzner, B. Koch, S. Freitag u. D. Mielke, Tetrahedron **38**, 937 (1982).
- 3) 3a[a]: F. 231,5°C; 73% (aus 2a[a]/BuLi 1:2). MS: m/e = 298 (M⁺). - 3a[b]: F. 211-212°C; 66% (aus 2a[b]/BuLi 1:1). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,02 (m), 3,93 (m) [Morphol.]; 6,73 (d) [H⁴], J = 2,8 Hz; 7,45 (m), 7,95 (m), 8,18 (m) [aromat. H]; 11,04 [ps, N-H]. MS: m/e = 304 (M⁺). - 3a[c]: F. 204-206°C; 64%. MS: m/e = 318 (M⁺). - 3a[d]: F. 200-202°C (Z.); 78%.
- 4) 4a[a]: F. 140,5-141,5°C; 54%. MS: m/e = 344 (M⁺). ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1,08 (s) [C(CH₃)₃]; 1,60 (s) [SCH₃]; 2,34 (s) [CH₃]; 2,97 (m), 3,76 (m) [Morpholin]; 5,70 (s) [H⁴]; 7,08 (m), 7,72 (m) [aromat. H]. - 4a[b]: 160-163°C (dabei Umwandlung in 6a[b]); 57%. MS: m/e = 350 (M⁺). - 4a[c]: F. 172-173°C (dabei Umwandlung in 6a[c]); 50%. MS: m/e = 364 (M⁺). - 4a[d]: F. 123°C (dabei Umwandlung in 6a[d]); 63%. MS: m/e = 380 (M⁺).
- 5) 5a[a], X = ClO₄: F. 184-186°C (Z.). - 5a[b], X = ClO₄: F. 204-206°C (Z.).
- 6) 6a[b]: F. 225°C (erneut: F. 232-233°C); 80%. MS: m/e = 350 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2,36 (s) [SCH₃]; 3,40 (m), 3,87 (m) [Morpholin]; 7,56 (m), 8,05 (m) [aromat. H]; 11,34 (s) [N-H]. - 6a[d]: F. 250-252°C (Z.); 91%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2,39 (s) [SCH₃]; 3,44 (m), 3,92 (m) [Morpholin]; 4,06 (s) [OCH₃]; 7,25 (m), 7,58 (m), 8,05 (m) [aromat. H].
- 7) Vgl. J. van Alphen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **62**, 485, 491 (1943); R. Hüttel, J. Riedl, H. Martin u. K. Franke, Chem. Ber. **93**, 1425, 1433 (1960).
- 8) Als illustratives Beispiel sei hier auf die intermolekulare Selbstreaktion von 2b[b] bei Einwirkung von Triethylamin in siedendem Acetonitril, formal unter α-Eliminierung, zu 2,2';4,4'-Tetraphenyl-6,6'-bi-1,3-thiazinylium (45%) hingewiesen: Publikation in anderem Zusammenhang; vgl. auch H.H. Rüttinger, R. Spitzner, W. Schroth, H. Matschiner u. R. Ziebig, J. prakt. Chem. **323**, 33 (1981); zur Instabilität vgl. auch Hinweis in l.c.2).
- 9) 6b[b]: F. 155-157°C; 30%. MS: m/e = 373 (M⁺). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,05 (s) [SCH₃]; 7,31 (m) [aromat. H]; 8,59 (s) [N-H].
- 10) Auch qualitativ gemäß "adjacent charge rule" verständlich, im Einklang stehen ferner quantenchemische Berechnungen (vgl. M. Dimmler, Dissertation Univ. Stuttgart, 1974).

(Received in Germany 28 May 1985)