

ÜBER DIE STRUKTUR VON 2-ARYLAMINO-2-THIAZOLINEN, ANALOGEN THIAZINEN UND IHREN AMIDEN—VI¹

STRUKTURBESTIMMUNG DER MESYLAMIDE MITTELS DER NMR-SPEKTROSKOPIE

G. TÓTH und L. TOLDY

Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn

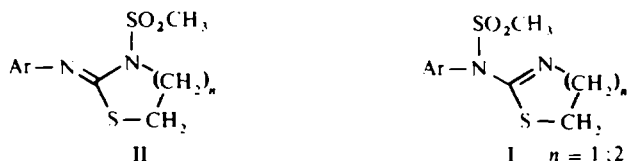
(Received in Germany 1 December 1970; Received in the UK for publication 7 December 1970)

Zusammenfassung—Die Mesylamide der 2-Arylamino-2-thiazoline und 2-Arylimino-thiazolidine können an Hand der NMR-Spektren der einzelnen Verbindungen und ihrer Salze gut unterschieden werden. Diese Methode kann auch bei den analogen Thiazin-Verbindungen angewendet werden und ermöglicht das Festlegen der Struktur auch bei Vorhandensein eines einzigen Isomers.

Abstract—2-Arylamino-2-thiazolidines can be distinguished from 2-arylamino-thiazolidines by comparing comparing the NMR spectra of these compounds with those of their salts. This method can be applied to the analogous thiazine derivatives and the structure of one single isomer can be determined.

EINLEITUNG

BEI der Mesylierung der 2-Arylamino-2-thiazoline und der analogen Thiazine entstehen die Isomere I und II, von welchen II in das thermodynamisch stabilere Isomer I umgelagert werden kann.*



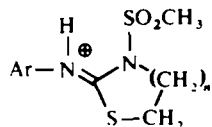
Auf die Struktur dieser Isomere wurde von uns früher an Hand deren NMR- und IR-Spektren bzw. der $I \delta \text{NCH}_2 > II \delta \text{NCH}_2$,² $II \delta \text{CH}_3 (\text{SO}_2) > I \delta \text{CH}_3 (\text{SO}_2)$ und $I \nu \text{C}=\text{N} > II \nu \text{C}=\text{N}$ Zusammenhänge gefolgert.³ Es gab aber einige Ausnahmen von der oben erwähnten Regel, und bei den Mesylamid Isomeren, die über eine *o*-ArCH₃ Gruppe verfügten, zeigte der durch die diamagnetische Anisotropie der S=O Bindung bedingte $II \delta \text{ArCH}_3 > I \delta \text{ArCH}_3$ Effekt einen zu kleinen Wert, um die Assiguation bei Vorhandensein eines einzigen Isomeren zu ermöglichen.³

DISKUSSION

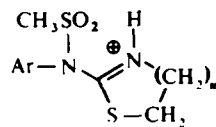
Das Wesentliche der vorgeschlagenen neuen Methode ist, dass wir die δNCH_2 und δSCH_2 Werte der Mesyl-Derivate mit den bezüglichen Werten ihrer Salze (III, IV) vergleichen. Der verschiedenen Stelle der Protonierung entsprechend ist

* Der Mechanismus der Umlagerung wird in einer anderen Mitteilung diskutiert.

III $\Delta \delta \text{NCH}_2 > \text{IV } \Delta \delta \text{NCH}_2$ und so kann die Struktur auch im Falle eines einzigen Isomers festgelegt werden.



IV

III $n = 1; 2$

Bei unseren Untersuchungen der S-Alkyl-isotioharnstoffe wurde gezeigt, dass sich die positive Ladung in deren Salzen mehr oder weniger über das ganze Isotioharnstoff-Skelett erstreckt.⁴ Da auch die untersuchten Mesylamide einen analogen Strukturteil enthalten, war es nicht überraschend auch hier dieselbe Erscheinung aufzufinden. Dementsprechend wird bei der Salzbildung nicht nur der δNCH_2 , sondern auch der δSCH_2 Wert erhöht. Die Symmetrie der Verteilung der positiven Ladung ist aber bei den Isomeren III und IV verschieden, was die Identifizierung der Strukturen ermöglicht. Auf Grund der Grösse der gemessenen Effekte ist es zweckmässig die Thiazolin und Thiazin-Derivate getrennt zu behandeln.

(a) *Mesyl-Derivate der 2-Arylamino-2-thiazoline und 2-Arylimino-thiazolidine.* Beim Isomer IV erstreckt sich die positive Ladung infolge des -I Effektes der Mesyl-Gruppe hauptsächlich auf das Stickstoffatom der 2-Amino-Gruppe und auf das Schwefelatom in Stellung 1. Dementsprechend ist $\Delta \delta \text{NCH}_2 < \Delta \delta \text{SCH}_2$ und

$$\frac{\Delta \delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} < 0.5. \text{ Die Summe } \Delta \delta \text{NCH}_2 + \Delta \delta \text{SCH}_2 \text{ ist klein und beträgt } \sim 0.6$$

ppm. Mit Zunehmenden -I Wert der Phenyl-Gruppe (in der Tabelle von oben nach unten) wird die positive Ladung gradweise in Richtung des Thiazolidin-Ringes verschoben, und der wachsenden Polarisiertheit entsprechend nehmen die $\Sigma \Delta \delta$ und $\Delta \delta \text{NCH}_2$ Werte zu.

Beim Isomer III wird die positive Ladung infolge des -I Effektes der Mesyl-Gruppe in Richtung des Stickstoff- und Schwefelatomes verschoben. Die $\Delta \delta \text{NCH}_2 + \Delta \delta \text{SCH}_2$ Summe übersteigt den Wert von 1.0 ppm. Der $\Delta \delta \text{NCH}_2 > \Delta \delta \text{SCH}_2$ bzw.

$$\text{der } \frac{\delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} > 1.2 \text{ Zusammenhang deutet darauf hin, dass die positive Polari-}$$

siertheit des Stickstoffatoms etwas grösser ist, was mit der unterschiedlichen Elektronegativität der beiden Atome im Einklang steht.

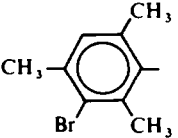
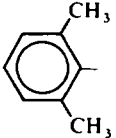
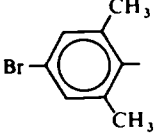
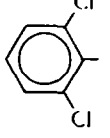
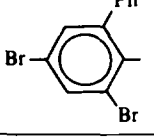
Vergleichen wir die beiden Isomer, so ist $\text{IV } \Delta \delta \text{NCH}_2 < \text{III } \Delta \delta \text{NCH}_2$, doch ist die Polarisiertheit der Schwefelatome in beiden Fällen annähernd gleich, was in den ähnlichen $\Delta \delta \text{SCH}_2$ Werten zum Ausdruck kommt. Der bei der $\text{CH}_3\text{-(SO}_2\text{)}$ Bande auftretende Effekt $\text{IV } \Delta \delta \text{CH}_3(\text{SO}_2) < \text{III } \Delta \delta \text{CH}_3(\text{SO}_2)$ ist sehr klein und beträgt ungefähr 0.1 ppm.

Auf Grund dessen sind für die Bestimmung der beiden Isomere (III und IV) am

$$\text{besten die IV } \frac{\delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} < 0.5 \text{ und III } \frac{\delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} > 1.2 \text{ Zusammenhänge geeignet.}$$

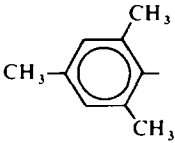
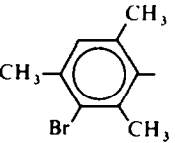
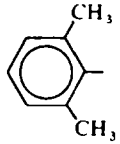
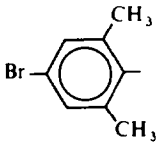
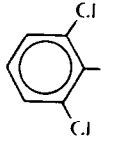
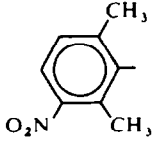
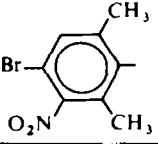
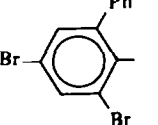
(b) *Mesyl-Derivate der 2-Arylamino-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine und 2-Arylimino-perhydro-1,3-thiazine*. Die vorhergehenden Feststellungen sind auch für die sechsgliedrigen Ringsysteme gültig, d.h. $IV \Delta\delta NCH_2 < III \Delta\delta NCH_2$ und $IV \Delta\delta CH_3 (SO_2) < III \Delta\delta CH_3 (SO_2)$. Diese, für die Identifizierung der Isomere verwendbaren Unterschiede sind aber in dieser Verbindungsklasse kleiner. Dies hängt wahrscheinlich mit der nicht planaren Konformation des sechsgliedrigen Ringes zusammen, und dass sich in den Salzen der Effekt der positiven Ladung nicht nur auf die mit dem Heteroatom benachbarte Methylen-Gruppe, sondern auch auf die CH_2 Gruppe in Stellung 5 erstreckt. Dementsprechend beträgt beim Isomer IV die Summe

TABELLE 1. DIE DIFFERENZ DER CHEMISCHEN VERSCHIEBUNG DER MESYL-DERIVATE DER 2-ARYLAMINO-2-THIAZOLINE UND 2-ARYLIMINOTHIAZOLIDINE IN CF_3COOH UND $CDCl_3$ LÖSUNG

Ar-Gruppe	IV δ -III δ				III δ -I δ			
	$\Delta\delta NCH_2$	$\Delta\delta SCH_2$	$\Sigma\Delta\delta$	$\frac{\Delta\delta NCH_2}{\Delta\delta SCH_2}$	$\Delta\delta NCH_2$	$\Delta\delta SCH_2$	$\Sigma\Delta\delta$	$\frac{\Delta\delta NCH_2}{\Delta\delta SCH_2}$
	0.12	0.45	0.57	0.27	0.60	0.48	1.08	1.25
	0.13	0.47	0.60	0.28	0.63	0.51	1.14	1.24
	0.14	0.46	0.60	0.30	0.67	0.42	1.09	1.60
	0.20	0.45	0.65	0.44	0.56	0.45	1.01	1.24
	0.22	0.46	0.68	0.48	0.60	0.45	1.05	1.33

*Bei diesen Verbindungen standen uns die Mischung der II und I Isomeren in Verhältnis 3:1 bzw. 4:1 zur Verfügung.

TABELLE 2. DIE DIFFERENZ DER CHEMISCHEN VERSCHIEBUNG DER MESYL-DERIVATE DER 2-ARYLAMINO-4H-5,6-DIHYDRO-1,3-THIAZINE UND 2-ARYLIMINO-PERHYDRO-1,3-THIAZINE IN CF_3COOH UND $CDCl_3$ LÖSUNG

Ar-Gruppe	IV δ —II δ				III δ —I δ			
	$\Delta\delta$ NCH ₂	$\Delta\delta$ SCH ₂	$\Sigma\Delta\delta$	$\frac{\Delta\delta NCH_2}{\Delta\delta SCH_2}$	$\Delta\delta$ NCH ₂	$\Delta\delta$ SCH ₂	$\Sigma\Delta\delta$	$\frac{\Delta\delta NCH_2}{\Delta\delta SCH_2}$
	0.09	0.37	0.46	0.24	0.30	0.32	0.67	0.81
	0.12	0.40	0.52	0.30	0.27	0.32	0.59	0.84
	0.07	0.40	0.47	0.18	0.36	0.45	0.81	0.80
	0.10	0.39	0.49	0.26	0.31	0.36	0.67	0.86
	0.12	0.37	0.49	0.32	0.29	0.37	0.66	0.78
	0.17	0.42	0.59	0.40	0.30	0.37	0.67	0.81
	0.18	0.43	0.61	0.42	0.32	0.41	0.73	0.78
	0.15	0.38	0.53	0.39	0.27	0.40	0.67	0.68

$\Delta \delta \text{NCH}_2 + \Delta \delta \text{SCH}_2$ 0.4–0.6 ppm, bzw. $\frac{\delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} < 0.45$, und beim Isomer III

$\Delta \delta \text{NCH}_2 + \Delta \delta \text{SCH}_2$ 0.6–0.8 ppm, bzw. $\frac{\delta \text{NCH}_2}{\Delta \delta \text{SCH}_2} > 0.65$.

Diese—gegenüber den bei den Thiazolinen auftretenden—kleineren Werte scheinen charakteristisch genug zu sein, um mit deren Hilfe die Struktur der Mesylthiazine bestimmen zu können.

EXPERIMENTELLES

Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60D Spektrometer in CDCl_3 bzw. CF_3COOH , mit TMS als Referant aufgenommen. Die Isolierung der Salze war überflüssig, da die schemischen Verschiebungen derselben in CF_3COOH -Lösung bestimmt wurden.

LITERATUR

- ¹ V. Mitteilung: L. Toldy, J. Lipták. *Tetrahedron Letters* **49**, 4319 (1970)
- ² E. Cherbuliez *et al.* *Helv. Chem. Acta*, **49**, 807 (1966)
- ³ L. Toldy, P. Sohár, K. Faragò, I. Toth, L. Bartalits. *Tetrahedron Letters* No. 25, 2177 (1970)
- ⁴ G. Tóth, I. Tóth, L. Toldy. *Ibid.* No. 60, 5299 (1969)