

ÜBER DIE STRUKTUR VON 2-ARYLAMINO-2-THIAZOLINEN, ANALOGEN THIAZINEN UND IHREN AMIDEN—VII¹

MECHANISMUS DER MESYLWANDERUNG

G. TÓTH und L. TOLDY

Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn

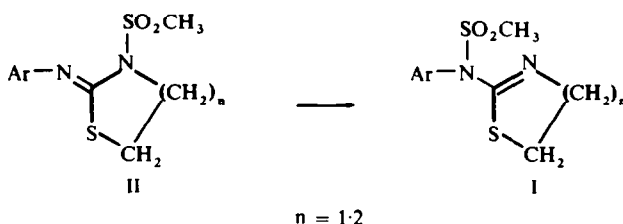
(Received in Germany 22 April 1971; Received in the UK for publication 13 May 1971)

Zusammenfassung—Die sich primär bildenden Mesylamide (II) der 2-Arylamino-1,3-thiazine und der analogen Thiazoline lagern sich thermisch zu den Isomeren der Struktur I um. Durch die Bestimmung der kinetischen Daten mittels der NMR-Technik wurde bewiesen, dass bei dieser Reaktion die Mesyl-Gruppe des Ring-Stickstoffatoms als Kation abgespalten wird und zum 2-Amino-Stickstoff wandert.

Abstract—The mesylamides (I) of 2-arylamino-1,3-thiazines and thiazolines undergo thermal rearrangement to the isomers of structure II. Kinetic data, obtained by NMR technique proved, that the mesyl group attached to the ring nitrogen is split off as a cation and migrates to the 2-amino nitrogen.

EINLEITUNG

BEI der Mesylierung der 2-Arylamino-1,3-thiazine und der analogen Thiazoline entstehen Isomere des Strukturtyps I und II, von denen sich II thermisch in I umlagert.²



In der Reihe der analogen heteroaromatischen Verbindungen wurde bei den Sulfonamiden der 2-Amino-thiazole und 2-Amino-pyridine eine ähnliche Umlagerung beobachtet,^{3,4} doch wurde der Reaktionsmechanismus nicht untersucht. Solange bei diesen Reaktionen die Wiederherstellung des aromatischen Systems als Triebkraft angenommen werden kann, kommt dies bei der von uns untersuchten Umlagerung nicht in Frage.

DISKUSSION

Mit der Strukturaufklärung der Mesylamide,^{1,2} wurde auch die Richtung der Umlagerung bekannt, d. h. dass die Mesyl-Gruppe des Ring-Stickstoffes in 3-Stellung thermisch abgespalten wird und zum Stickstoff der 2-Amino-Gruppe wandert.

Dementsprechend besitzt das Isomere der Struktur I eine grössere Thermostabilität, was auch durch HMO-Berechnungen unterstützt wurde.

Für die ausführlichen kinetischen Untersuchungen wurde das Mesylamid des 2-(2,6-Dimethyl)-phenylamino-1,3-thiazins der Struktur II herangezogen. Die Reaktion wurde an Hand der Änderung des NMR-Spektrums verfolgt. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann sowohl mittels der Intensitätsänderung der *o*-ArCH₃ wie auch der CH₃(SO₂)-Signale² bestimmt werden. Zur Messung wurden abgekühlte Proben der thermostierten Lösung benutzt, da gemäss unseren Messungen unter 90° praktisch keine Umlagerung mehr stattfindet.

Die Reaktion verläuft in Bromoform kinetisch erster Ordnung. Der ln(C₀/C)-Wert gibt in Funktion der Zeit eine Gerade (Abb 1.).

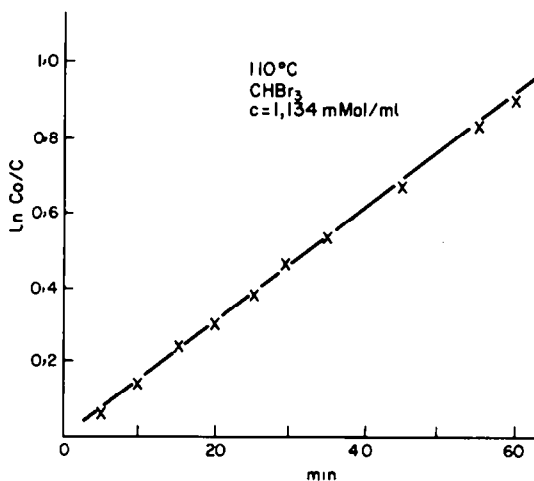


ABB 1. ln (C₀/C)-Werte in Funktion der Zeit.

Die Werte der in Bromoform-Lösung bestimmten Reaktionsgeschwindigkeitskonstante *k* sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

TABELLE 1

Temperatur (C°)	90	100	110	118	130
<i>k</i> · 10 ⁻⁴ (sec ⁻¹)	0.423	1.45	2.48	7.67	13.11

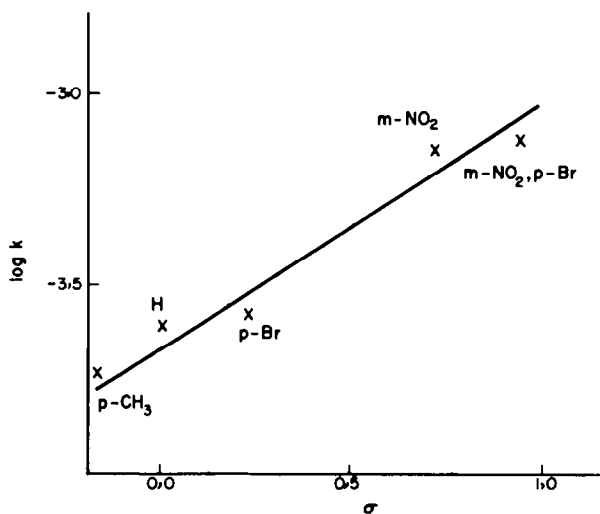
Die log-*k*-Werte ergaben in Funktion der Temperatur in guter Näherung eine Gerade. Aus diesen Werten bestimmten wir an Hand der Arrhenius-Gleichung die freie Aktivierungs-Enthalpie und Entropie als Δ*H** 22.87 kcal/Mol und Δ*S** 4.03 cal/Mol. Grad. Die ziemlich hohe Aktivierungs-Enthalpie und niedrige Aktivierungs-Entropie entspricht der kinetischen ersten Ordnung.

Um den Reaktionsmechanismus näher zu untersuchen, wurden die Substituenten des aromatischen Ringes variiert. Wir fanden, dass mit der Einführung elektronenanziehender Substituenten die Reaktionsgeschwindigkeit etwas zunimmt (in Tabelle 2 von rechts nach links).

TABELLE 2. $k \cdot 10^{-4}$ (sec^{-1}) Werte

Ar						
Lösungsmittel, 110 C°						
CHBr ₃	1.85	2.48	2.63	7.53	7.62	10.90
		2.50				
		2.77				
		2.88				
		7.00				

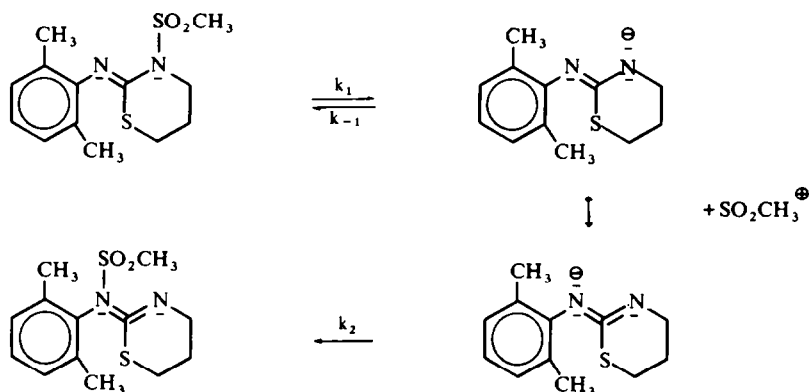
Wurden die $\log k$ -Werte in Funktion des Hammett σ dargestellt, so erhielten wir eine Gerade. Da alle Verbindungen bis auf eine 2,6-Dimethyl-Substituenten enthalten, wurde σ bei dieser Verbindung als Null gewählt und die übrigen Werte darauf bezogen (Abb 2.).

ABB 2. $\log k$ -Werte in Funktion des Hammett σ

Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels wurde auch die Reaktionsgeschwindigkeit etwas erhöht, in Pyridin wurde dagegen eine starke Zunahme der Geschwindigkeit beobachtet (Tabelle 2). Von den protischen Lösungsmitteln wurde Benzylalkohol und *n*-Butanol zu unseren Messungen benützt, doch wird in denselben die Umlagerung zurückgedrängt, und die Abspaltung der Mesyl-Gruppe wird zur Hauptreaktion. Das umgelagerte Mesylamid der Struktur I ist jedoch in Alkohol beständig.*

Ein Radikal-Mechanismus konnte an Hand der ESR-Untersuchungen und der in der Gegenwart eines Radikalabfängers verlaufenden Reaktion ausgeschlossen werden.

Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse kam für die Mesylwanderung folgender Mechanismus in Frage:



Bei der k_1 -Reaktion bildet sich unter Abspaltung eines Mesylkations ein stabiles Mesomer-Anion, welchen in zwei Grenzformeln reagieren kann. k_{-1} führt zum Ausgangsprodukt zurück, k_2 ergibt dagegen in einer wahrscheinlich schnellen Ionreaktion das Endprodukt von Typ I. Von diesen zwei Reaktionsschritten ist die Abspaltung des Mesylkations die langsamere Reaktion und bestimmt daher die Reaktionsgeschwindigkeit.

Um zu beweisen, dass die Mesyl-Gruppe als Ion abgespalten wird, wurden auch mit der Brozyl-Verbindung Versuche durchgeführt. Es wurde erwartet, dass solange die Methyl-Gruppe durch ihren elektronenspendenden +I-Effekt die Abspaltung der Mesyl-Gruppe als Kation fördert, der -I-Effekt der *p*-Brom-phenyl-Gruppe in entgegengesetzter Richtung wirkt. Die gemessenen Werte bestätigten diese Voraussetzung, da die Brozyl-Verbindung bei 110° keine Umlagerung zeigte. Dieselbe trat nur bei höherer Temperatur und unter gleichzeitiger Zersetzung ein.

Der Ion-Mechanismus wird auch dadurch unterstützt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in Pyridin—d. h. in einem Lösungsmittel, welches die Heterolyse durch Solvation des Mesyl-Kations fördert—stark zunimmt.

Über die Ergebnisse der weiteren Untersuchung der Umlagerung (inter- oder intramolekular) mittels der Isotop-Technik wird später berichtet.

* Eine ähnliche Erscheinung wurde von Dorn und Mitarbeitern bei der Untersuchung der bis-Benzosulfonamide des 2-Amino-pyridins und 5-Imino-1-methyl- Δ^3 -pyrazolins beschrieben.*

Danksagung—Herrn. Z. Dinya möchten wir für die HMO-Berechnungen Dank sagen.

LITERATUR

- ¹ VI. Mitteilung: G. Tóth und L. Toldy, *Tetrahedron* No. 27, 1967 (1971)
- ² L. Toldy, P. Sohár und K. Faragó, *Tetrahedron Letters* No. 25, 2177 (1970)
- ³ R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds* Vol. 5, p. 600. Wiley, New York (1957)
- ⁴ H. Dorn, *Chem. Ber.* **101**, 3278 (1968); **97** 695 (1964)