

ÜBER DIE STRUKTUR VON 2-ARYLAMINO-2-THIAZOLINEN, ANALOGEN THIAZINEN UND IHREN AMIDEN—VIII* DER MECHANISMUS DER MESYLWANDERUNG

G. TÓTH, L. TOLDY, J. TAMÁS† und G. ZÓLYOMI

Institut für Arzneimittelforschung, Budapest und

† Chemisches Strukturforschungsinstitut der Ung. Akad. der Wissenschaften, Budapest

(Received in Germany 15 July 1971; Received in the UK for publication 31 August 1971)

Zusammenfassung—In unseren früheren Untersuchungen¹ wurde bewiesen, dass sich die primär bildenden Mesylamide der 2-Arylamino-1,3-thiazine und der analogen Thiazoline (II) in Lösung thermisch in die strukturisomeren Verbindungen (I) umlagern, wobei die Mesyl-Gruppe des Ring-Stickstoffes als Kation abgespalten wird und zum 2-Amino-Stickstoff wandert. Unsere mit stabilen Isotopen ausgeführten Untersuchungen lieferten einerseits weitere Beweise für den Ionenmechanismus und bewiesen andererseits, dass sich die Umlagerung auch in der Schmelze ähnlich abspielt.

Summary—In our previous investigations¹ it was shown, that the primarily formed mesylamides of the 2-aryl-amino-1,3-thiazines and thiazolines (II) suffer a thermal rearrangement in solution affording the structureisomers I by splitting off the mesyl-group of the ring-nitrogen as a cation, which migrates to the 2-amino-nitrogen. The present paper deals with the stable isotope results, which provided further evidence for the ionic-mechanism and showed the same mechanism to be valid in melts.

EINLEITUNG

IN UNSEREN früheren reaktionskinetischen Untersuchungen¹ wurde für den Reaktionsmechanismus der bei den 2-Arylamino-1,3-thiazinen und den analogen Thiazolinen auftretenden Mesylwanderung ein Mesylkation als Übergangsprodukt angenommen (Fig 1). In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse der Untersuchung des mit Deuterium partiell markierten 2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-imino-3-mesyl-perhydro-1,3-thiazins.

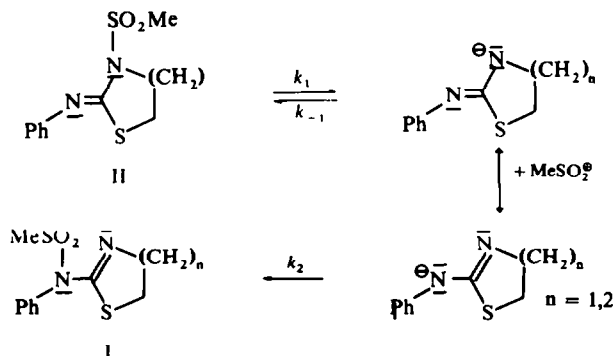


FIG 1.

* G. Tóth und L. Toldy: Tetrahedron, im Druck (VII).

DISKUSSION

Es wurde das mit SO_2CD_3 und am C-4 mit 2D markierte Mesylamid des 2-(2,6-Dimethyl-phenyl)-imino-perhydro-1,3-thiazins (VII) vom Typ II hergestellt. Die so markierte Verbindung wurde mit der unmarkierten im Molverhältnis 1:1 der Umlagerung unterworfen. Die Reaktion wurde sowohl in Lösung (Brombenzol, Pyridin) als auch in der Schmelze durchgeführt. Der Isotopengehalt der Endprodukte wurde massenspektrometrisch bestimmt. Wird eine 100-%-Deuteriertheit der Ausgangsverbindungen angenommen, so muss, falls die Mesylwanderung intramolekular verläuft, im Massenspektrum des isomerisierten Gemisches das Verhältnis des m/e 298 (unmarkierte Verbindung) und des m/e 302 Moleküliens 1:1 betragen. Verläuft der Prozess aber intermolekular, so müssen den Kreuzreaktionen gemäss zwei weitere Ionpeaks bei m/e 300 (im Heteroring deuteriert) und bei 301 (in der Mesyl-Gruppe deuteriert) auftreten, noch dazu mit den vorher erwähnten im Verhältniss 1:1.

Die Molekulargewichtsverteilung des isomerisierten Gemisches entsprach aber weder der intra- noch der intermolekularen Reaktion, da der Deuteriumgehalt der Mesyl-Gruppen eine statistische Verteilung zeigte. Dies beweist aber, dass mit der Isomerisierung gleichzeitig auch ein H-D-Austausch zwischen den markierten und unmarkierten Mesyl-Gruppen auftritt. Da solch ein Austausch bei der isomerisierten Verbindung sogar in der Schmelze kaum eintritt, muss sich derselbe während der Mesylwanderung in einem Übergangsprodukt abspielen. Wahrscheinlich ist für diesen Vorgang das im Übergangsprodukt auftretende Mesyl-Kation verantwortlich, da in demselben die C—H-Bindungen wegen der positiven Ladung stark polarisiert sind und demzufolge die Methyl-Protonen leicht ausgetauscht werden können.* Ein ähnlich schneller H—D-Austausch wurde auch bei dem Trimethyl-sulfoxonium-Kation beobachtet.²

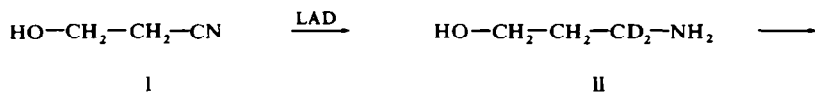
Aus dem Obigen ist es auch ersichtlich, dass die durchschnittliche Lebensdauer des Mesyl-Kations wesentlich grösser sein muss als die Reaktionsdauer des H—D-Austausches.

Die in Brombenzol, Pyridin und in der Schmelze durchgeführten Untersuchungen ergaben praktisch die gleichen Resultate.†

Um weitere Daten über den Reaktionsmechanismus der Mesylwanderung zu erhalten, wurden auch mit ^{13}C markierte Verbindungen untersucht. Über die Ergebnisse dieser Arbeit wird nächstens berichtet.

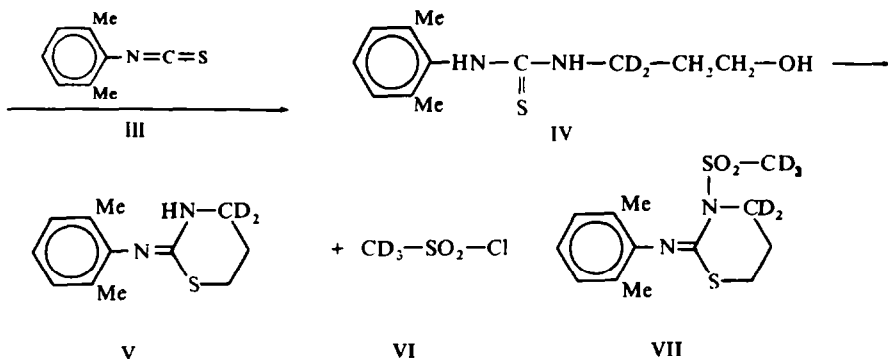
Herstellung der markierten Verbindungen: Isomerisierung in Lösung und in Schmelze

Die zweifache stabil-isotope Markierung der Mesyl-Verbindung VII mit Deuterium wurde nach folgendem Schema erzielt:

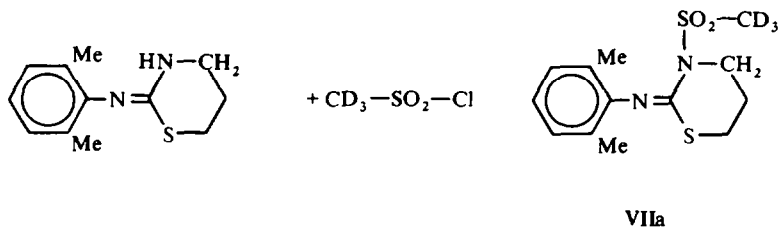


* Unserer Meinung nach läuft die Reaktion wahrscheinlich über einen Ylid-Mechanismus.

† In CHBr_3 wurden die Deuterium-Atome auch von der HBr -Verunreinigung des Lösungsmittels ausgetauscht, was zu einem niedrigeren Deuteriumgehalt im Endprodukte führte.



Mit dem markierten Mesylchlorid wurde auch die isotopfreie Base zu VIIa mesyliert, um den Deuteriumgehalt und die Reinheit prüfen zu können.



Die Mesylwanderung wurde an einem Gemisch der zweifach markierten und unmarkierten Verbindung VII im Molverhältnis 1:1 bei Siedetemperatur der Lösungsmittel durchgeführt.

Probe A: Brombenzol; 20 Min.

Probe B: Pyridin; 60 Min.

In der Schmelze wurden folgende Proben untersucht:

Probe C: VII und unmarkiertes VII wurde im Molverhältnis 1:1 60 Min. bei 120° erhitzt.

Probe D: Wie Probe C, nur 20 Min. bei 160° in der Schmelze erhitzt.

Probe E: VII und unmarkiertes VII wurde separat bei 160° in der Schmelze umgelagert (20 Min.) und nachher im Molverhältnis 1:1 weitere 20 Min. bei 160° erhitzt.

Massenspektrometrische Untersuchungen

Einige Daten des 12-eV-Massenspektrums der markierten und unmarkierten Verbindung V sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

TABELLE 1. M⁺-IONEN IM 12-eV-MASSENSPEKTRUM DER MARKIERTEN UND UNMARKIERTEN VERBINDUNG V. (IN 1%)

m/e	unmarkiertes V	V
224		6
223	—	15
222	6	<u>100</u>
221	15	4
220	<u>100</u>	—
219	—	—

Aus den Intensitätsdaten ist es ersichtlich, dass die Massenzahl der Molekülonen der markierten Verbindung praktisch um zwei Masseneinheiten höher sind als dieselben der unmarkierten Verbindung V. Die aus der Molekülon-Intensitätsverteilung von V errechnete⁴ Markierung betrug 98%.

Die betreffenden Daten des 50-eV-Massenspektrums der markierten und unmarkierten Verbindung VII sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Im Spektrum von VII beweist die Intensitätsverteilung der $(M-SO_2CH_3)^+$ -Ionen, dass bei der Mesylierung der D-Gehalt des Heterorings unverändert blieb, gleichzeitig aber die D-Markierung der Mesyl-Gruppe an Hand der Intensitätsverteilung der M^+ -Ionen nicht als vollständig angesehen werden kann. Zu den statistischen Berechnungen der D-Markierung der Mesyl-Gruppe wurde in zwei Positionen 100% D-Gehalt und in drei weiteren Positionen ein statistischer D-Gehalt angenommen. Bei der Berechnung wurde auch der natürliche Isotopgehalt der übrigen Elemente berücksichtigt. Der errechnete D-Gehalt der Mesyl-Gruppe ergab 70%. Die mit diesem Wert berechnete statistische Molekülon-Intensitätsverteilung ist in der 4. Spalte der Tabelle 2 dargestellt.

TABELLE 2. PARTIELLES 50-eV-MASSENSPEKTRUM VON VII UND UNMARKIERTEM VII

<i>m/e</i>	VII		VII		Ionen
	unmark.	I % (gef.)	I % (ber)		
304	—	18	18		
303	—	62	61		
302	—	71	72	M ⁺	
301	2	31	31		
300	10	9	10		
299	16	—	—		
298	<u>100</u>	—	—		
289	—	17			
288	—	63			
287	—	72			
286	2	30		(M-Me) ⁺	
285	10	9			
284	15	—			
283	98	—			
222	—	22			
221	4	<u>100</u>		(M-SO ₂ Me) ⁺	
220	15	3			
219	70	4			

Ein Teil des 50-eV-Massenspektrums der in Lösung isomerisierten Proben A und B ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Das Fehlen der M-15-Ionen und die relative zunehmende Intensität der M⁺-Ionen im Vergleich zum Spektrum der Verbindung VII beweist die vollständige Isomerisierung.

Die Intensitätsverteilung der $(M-SO_2Me)^+$ -Ionen entspricht dem 1:1-Gemisch der im Heteroring 2 D enthaltenden und der im Heteroring unmarkierten Moleküle. Die Verteilung der Molekülionen kann nur dann gedeutet werden, wenn die D-

TABELLE 3. PARTIELLES 50-eV-MASSENSPEKTRUM DER IN LÖSUNG ISOMERISIERTEN PROBEN A UND B

m/e	Probe A		Probe B		Ionen
	I % (gef)	I % (ber) ^a	I % (gef)	I % (ber) ^b	
303	29	27	25	23	M ⁺
302	67	65	63	64	
301	<u>100</u>	<u>100</u>	96	96	
300	96	96	<u>100</u>	<u>100</u>	
299	74	75	77	80	
298	41	42	50	48	
222	11	—	10	—	(M-SO ₂ Me) ⁺
221	55	—	54	—	
220	14	—	14	—	
219	52	—	51	—	

^a Der berechnete Wert bezieht sich auf ein 1:1-Gemisch der in der 4-Methylen-Gruppe des Heteroringes zu 100% deuterierten und nicht deuterierten Moleküle und auf einen 36% statistischen D-Gehalt in der Mesyl-Gruppe

^b Wie ^a, doch wurde in der Mesyl-Gruppe ein 33% statistisch verteilter D-Gehalt angenommen

TABELLE 4. DAS PARTIELLE 50-eV-MASSENSPEKTRUM DER PROBEN C, D UND E

m/e	Probe C III (gef)	Probe D III (gef)	Probe E III (gef)	Ionen
303	40	28	39	M ⁺
302	46	65	47	
301	21	<u>100</u>	25	
300	16	98	20	
299	16	75	18	
298	<u>100</u>	43	<u>100</u>	
288	41	—	—	Me ⁺
287	47	—	—	
286	19	—	—	
285	16	—	—	
284	15	—	—	
283	99	—	—	
222	14	11	7	M-SO ₂ Me ⁺
221	70	56	34	
220	17	15	9	
219	73	53	32	

Probe C: Ein Gemisch, bestehend aus VII und unmarkiertem VII im Molverhältnis 1:1, wurde 1 h bei 120° erhitzt.

Probe D: Wie Probe C, doch 20 Min. bei 160° in der Schmelze erhitzt.

Probe E: Die bei 160° 20 Min. lange isomerisierte Verbindung VII bzw. unmarkierte VII wurde im Molverhältnis 1:1 nochmals 20 Min. bei 160° erhitzt.

Verteilung in der Mesyl-Gruppe ganz statistisch ist. Anhand dessen und der Annahme, dass die Probe aus einem 1:1-Gemisch der in der 4-Methylen-Gruppe des Heteroringes zu 100% deuterierten und undeuterierten Molekülen besteht und weiterhin dass die Mesyl-Gruppe in der Probe A einen 36% und in der Probe B einen 33% statistisch verteilten D-Gehalt enthält, wurde eine mit den gemessenen Werten gut übereinstimmende Intensitätsverteilung errechnet (siehe Tabelle 3).

Das partielle 50-eV-Massenspektrum der ohne Lösungsmittel durchgeführten Isomerisationen enthält Tabelle 4.

Aus dem Massenspektrum der Probe C ist es ersichtlich, dass hier weder die Isomerisierung [dies beweisen die mit dem M^+ -Peak gleich intensiven $(M-Me)^+$ -Ionenpeaks] noch der D-Austausch stattfand. (Die Intensitätsverteilung der Molekülionen kann aus den Massenspektren der markierten und unmarkierten Verbindungen additive erhalten werden.) Die Isomerisierung und der D-Austausch spielten sich demgemäss nur in der Schmelze ab.

Laut dem Massenspektrum der Probe D tritt in der Schmelze sowohl die Isomerisierung als auch das H—D-Gleichgewicht auf. (Das Spektrum stimmt praktisch mit dem der in Lösung isomerisierten Proben A und B überein).

Anhand des Massenspektrums der Probe E spielte sich hier der D-Austausch kaum ab (vergleiche das Spektrum mit der Molekülionenverteilung der Probe C, wo kein H—D-Austausch auftrat). Dieses Experiment beweist, dass der H—D-Austausch der Mesyl-Gruppen nach der Isomerisierung sehr gering ist.

EXPERIMENTELLES

Die Reinheit der Verbindungen und der quantitative Ablauf der Umlagerung wurde IR-spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch bestimmt. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G (25 μ m) mit C_6H_6 -MeOH 35:1 als Laufmittel und Chlor-Tolidin als Reagent benutzt; R_f 0.31 (VII) und 0.56 (isomerisiertes Produkt).

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät vom Typ MCh-303 aufgenommen. Die Proben wurden mit einem Direkt-Einlasssystem bei 70° eingeführt.

3-Amino-propanol-3d₂-HCl (II). In eine Suspension von LAD (1.5180 g; 36.3 mM) in abs. Äther (30 ml) wird unter Rührung eine Lösung von Äthylencyanhydrin (1.4216 g; 20 mM) in abs. Äther (5 ml) zuge tropft. Die Suspension wird 2 h rückfließend gekocht, danach mit Eis gekühlt und mit EtOH (5 ml) und dann mit Wasser (4.6 ml) versetzt. Der Niederschlag wird filtriert und mit MeOH (2 \times 10 ml) gewaschen. Das Filtrat wird mit H₂O (20 ml) verdünnt, mit Salzsäure auf pH 2 gestellt und mit Äther (20 ml) ausgezogen. Die wässrige Lösung wird i.Vak. eingengt und der Rückstand mit EtOH (20 ml) erneut eingedampft. Es wurden 2.1 g (18.1 mM; 90.5%) der Verbindung II als gelblicher Syrup erhalten.

2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-perhydro-1,3-thiazin-4d₂ (V). 2-Amino-(3D₂)-propanol-hydrochlorid (2.1 g; 18.1 mM) wurden in abs. EtOH (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von NaOH (0.724 g; 18.1 mM) in EtOH (20 ml) versetzt. Das ausgefallene Salz wird abgetrennt, das Filtrat wird eingengt, in Dichloräthan (5 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von Dimethylphenylisothiocyanat (2.5 g; 15.38 mM) in Dichloräthan (7.5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird einen Tag bei Raumtemperatur aufbewahrt, gefiltert und eingedampft. Das Additionsprodukt bleibt als gelber Syrup (3.54 g) zurück.

Derselbe wird in cc. Salzsäure (7.1 ml) 1 h lang rückfließend gekocht, abgekühlt, mit cc. NH₄OH alkalisch gemacht und mit C_6H_6 ausgezogen. Die Benzol-Lösung wird getrocknet auf 5 ml eingengt und mit Petroläther (20 ml) versetzt. Bei 0° scheiden gelbe Kristalle aus, welche aus C_6H_6 -Petroläther umkristallisiert reines V (1.0086; 5.55 mM; 31.2%) geben, Schmp.: 131–133°.

Methansulfonsäurechlorid-d₃ (VI). Auf 30 ml Jodwasserstoffsäure (d: 1.71) wird 1.08 g (30 mM) Methanol-D₃ destilliert und das Methyljodid bei 116–120° im Stickstoffstrom überdestilliert. Das Destillat wird in Aceton (16 ml) gelöst und mit der Lösung von Na₂S₂O₃ · 5 H₂O (7.93 g, 32 mM) in H₂O (40 ml) versetzt. Die nach 10 Min. langem Schütteln erhaltene homogene Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der Aceton wird abdestilliert, und in die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung 2 h lang

Cl₂-Gas eingeleitet. Die Lösung wird mit Äther ausgezogen (3 × 20 ml), der Extrakt wird mit einer NaHSO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und eingedampft. Die Substanz bleibt als gelbe Flüssigkeit (1.43 g: 12.5 mM: 41.7%) zurück.

2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-3-(methyl-d₃)-perhydro-1,3-thiazin-4d₂ (VII). Eine Lösung von V (0.67 g: 3.2 mM) in Pyridin (3 ml) wird unter Eiskühlung mit markiertem Methansulfonsäurechlorid (0.67 ml) versetzt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird Wasser (30 ml) zugegeben, wobei ein Öl abscheidet, das bald erstarrt. Die gelben Kristalle (0.6477 g, 65.1%) werden aus MeOH (2.5 ml) umkristallisiert (0.5579 g: 53.7%), Schmp.: 137–138°.

Herstellung von 2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-3-(methyl-d₃)-perhydro-1,3-thiazin (VIIa). 2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-perhydro-1,3-thiazin (0.22 g: 1 mM) gibt mit markiertem Methansulfonsäurechlorid (0.22 ml) in einer analogen Reaktion 0.2014 g: 67% Endprodukt.

LITERATUR

- ¹ Tóth und L. Toldy, Mitt. VII. *Tetrahedron* **27**, 1967 (1971)
- ² S. G. Smith, S. Winstein, *Tetrahedron* **3**, 317 (1958)
- ³ I. Douglas und T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1486 (1938)
- ⁴ J. Beynon, *Mass Spectrometry and its Applications to Organic Chemistry* p. 295–302. Elsevier, London (1960)
- ⁵ H. Zahn und E. Rexroth, *Z. Anal. Chem.* **148**, 181 (1955)