

SYNTHESE VON ^{15}N -MARKIERTEN 2-SUBSTITUIERTEN 2-THIAZOLINEN UND ANALOGEN THIAZINEN

J. Volford und D. Bánfi
 Institut für Arzneimittelforschung, Budapest, Ungarn.
 Received on April 7, 1975.

SUMMARY

The synthesis of 2-phenylamino-2-thiazoline and the analogous 1,3-thiazine, containing *exo*-, and *endo*- ^{15}N labelled nitrogens, respectively, was accomplished. The isotope effect of the labelled compounds could be registered in the IR spectra.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung der Tautomerie des 2-Phenylamino-2-thiazolins und des analogen 1,3-Thiazins wurde die selektive ^{15}N -Markierung des *exo*- bzw. *endo*-Stickstoffatoms dieser Verbindungen durchgeführt. Der Isotopeneffekt der markierten Verbindungen konnte IR-spektroskopisch registriert werden.

In 2-Thiazolinen (Ia; $n=2$) bzw. Perhydro-1,3-thiazinen (Ib; $n=3$), welche an C-2 eine Phenylamino-, bzw. Phenylimino-Gruppe als Substituenten tragen, kann die C=N Doppelbindung eine *endo*-, oder *exocyclische* Stellung einnehmen.

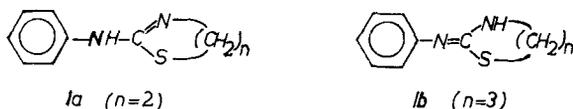


Figure 1.

Um die Abhängigkeit dieses Tautomeriegleichgewichtes von der Ringweite untersuchen zu können, wurden die in den einzelnen Positionen mit ^{15}N markierten Verbindungen hergestellt.¹

Die Markierung des exocyclischen Stickstoffatoms wurde auf zwei Wegen erzielt:

- ^{15}N -Anilin wurde mit 2-Methylthio-2-thiazolin kondensiert.
- Das aus markiertem Anilin hergestellte Phenylisothiocyanat wurde mit dem entsprechenden Aminoalkohol umgesetzt und der so erhaltene 1-Phenyl-2-oxyalkyl-thioharnstoff in saurem Medium cyclisiert.¹

Das markierte Anilin wurde aus ^{15}N -Benzamid mittels Hoffmannschen-Abbau hergestellt.² Wurde beim zweiten Syntheseweg ein ^{15}N -markierter Aminoalkohol eingesetzt, so wurden mit ^{15}N endocyclisch markierte Verbindungen als Endprodukte erhalten.

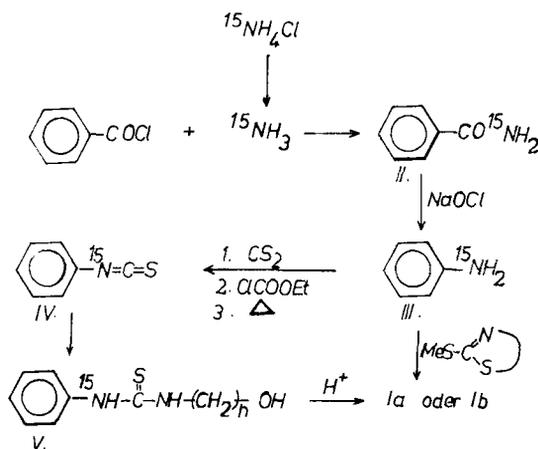


Figure 2.

Die ^{15}N -markierten Aminoalkohole wurden mittels alkalischer "Hydrolyse" der aus Phthalimid-Kalium und α, ω -Dibromalkan nach der Gabriel-Synthese hergestellten ω -Bromalkylphthalimide erhalten.³ In alkalischem Medium wird zuerst eine 2-Phenyl-2-oxazolin-orthocarbonsäure gebildet,⁴ welche bei der weiteren Hydrolyse unter Spaltung des Oxazolin-Ringes den Aminoalkohol liefert:

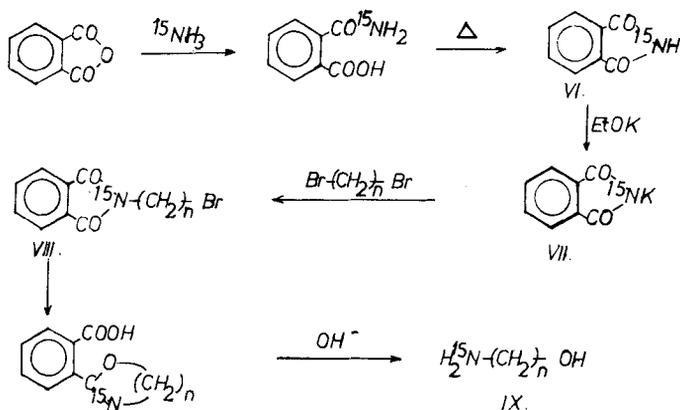


Figure 3.

Die Reinheit der Produkte wurde mittels Dünnschichtchromatographie auf silicagel G Platten untersucht.

	R _F	
	EtOAc:EtOH:AcOH 50:40:10	Benzol:MeOH:Cyclohexan 30:30:30
Va-Vb	0.8	0.9
Ia	0.3-0.4	0.8
Ib	0.2-0.3	0.6-0.7

Die charakteristischen IR-Daten der exo-,endo- und unmarkierten Verbindungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

	exo N	endo N	cm ⁻¹		
			νNH/Lösung/	νC=N/Lösung/	νC=N /KBr/
Ia	¹⁴ N	¹⁴ N	3425	1630	1619
	¹⁵ N	¹⁴ N	3425	1620	1616
	¹⁴ N	¹⁵ N	3419	1628	1623
Ib	¹⁴ N	¹⁴ N	3415	1611	1611
	¹⁵ N	¹⁴ N	3410	1578	1606
	¹⁴ N	¹⁵ N	3405	1582	1606

Aus dem Vergleich der in den IR-Spektren der markierten Verbindungen auftretenden Verschiebungen der Bande mit denen der mittels dem Hooke-Gesetz geschätzten Werten folgt beim 2-Phenylimino-perhydro-1,3-thiazin (Ib) die exocyclische Lage der C=N Bindung:¹

$$\nu^{14}\text{NH} - \nu^{15}\text{NH} = 3415 - 3405 = 10 \text{ cm}^{-1} \text{ (geschätzt: } 8 \text{ cm}^{-1}\text{)}$$

$$\nu_{\text{C}=\text{N}}^{14} - \nu_{\text{C}=\text{N}}^{15} = 1611 - 1578 = 33 \text{ cm}^{-1} \text{ (geschätzt: } 25\text{--}36 \text{ cm}^{-1}\text{)}$$

Beim 2-Phenylamino-2-thiazolin (Ia) kann keine signifikante Verschiebung der IR-Bande beobachtet werden, was aber nicht im Gegensatz steht mit der früher, anhand massenspektroskopischer Untersuchungen^{1,5} angenommenen endocyclischen Lage der C=N Bindung.

Herrn Dr Pál Sohár sind wir für die Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren zu Dank verpflichtet.

EXPERIMENTELLES

Benzamid-¹⁵N (II)

Aus einer Lösung von 2.73 g ¹⁵NH₄Cl⁺ (50 mM) in Wasser (3 ml) wurde mittels einer 60 %-igen KOH Lösung (12 ml) ¹⁵NH₃ freigesetzt und mit Argon bei -20 C° unter Rühren in eine Lösung von Benzoylchlorid (3.7 g; 26 mM) in Aether (180 ml) gespült. Nach 2 h wurde der amorphe Niederschlag abgesaugt und mit Aether gewaschen (4.42 g). Das Ammoniumchlorid wurde mit 3x5 ml Wasser ausgezogen und das zurückbleibende Benzamid getrocknet.

Ausbeute: 2.998 g (24.7 mM) Schmp.: 128-129 C°

Nach dem Eindampfen der wässrigen Lösung wurden 1.389 g (25 mM) ¹⁵NH₄Cl zurückerhalten.

Anilin-¹⁵N (III)

Eine Lösung von 7.5 g NaOH in 20 ml Wasser wurde nach Zugabe von 25 g Eis bei 0 C° mit Cl₂ gesättigt. Danach wurde unter Rühren

⁺ ISOCOMMERZ GmbH Berlin; ¹⁵N: 98,6%.

¹⁵N-Benzamid (2.99 g; 24.7 mM) hinzugefügt und 1 h bei 100 C° gerührt. Das gebildete Anilin wurde nach Abkühlen bei Zimmertemperatur mit 3x50 ml Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand (1.62 g) in einem Späth-Apparat i.vak. destilliert.
Ausbeute: 1.288 g (13.6 mM)

Phenylisothiocyanat-¹⁵N (IV)

a) Einer Lösung von 1.28 g (13.6 mM) ¹⁵N-Anilin in 5 ml Benzol wurden 1.1 ml CS₂ und 2.3 ml Et₃N hinzugefügt. Das ausgeschiedene Triäthylammonium-Salz der N-Phenyl-dithiocarbaminsäure wurde am nächsten Tage abgesaugt und mit Benzol gewaschen.

Ausbeute: 3.53 g (13.4 mM)

b) Das Salz wurde in 15 ml CHCl₃ gelöst und bei 0 C° mit 2 ml Et₃N und 1.5 ml Cl-COOEt versetzt. Nach 1 h wurde der Überschuss der Base mit 2x10 ml 3 M HCl extrahiert. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften CHCl₃ Lösung wurde in einer Späth Apparatur bei 130-140 C° zersetzt und nachher fraktioniert.
Ausbeute: 1.8 g farbloses Öl - enthält Spuren von Alkohol.

Phthalimid-¹⁵N (VI)

In eine Lösung von 7.4 g (50 mM) Phthalsäureanhydrid in 120 ml Methanol wurde bei -10 C° das aus 2.73 g (50 mM) ¹⁵NH₄Cl freigesetzte Ammoniak eingeleitet. Nach 1 h wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bis 300 C° erwärmt. Die hellbraune Schmelze erstarrt beim Abkühlen.

Ausbeute: 7.4 g (50 mM)

Schmp.: 235-238 C°

Phthalimid-Kalium-¹⁵N (VII)

Rohes Phthalimid (7.4 g; VI) wurde in 300 ml warmen Alkohol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 50 mM KOEt in

100 ml Alkohol versetzt. Es scheiden sich Blättchen ab. Der nach dem Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand wurde in abs. Aceton suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9.3 g

β -Bromäthyl-phthalimid- ^{15}N (VIIIa)

Eine Suspension von 4.65 g (25 mM) markiertem Phthalimid-Kalium in 100 ml abs. Aceton wurde mit 9.3 g (50 mM) 1,2-Dibromäthan versetzt und 40 h bei 60 C° gerührt. Der Rückstand des eingedampften Reaktionsgemisches wurde mit 3x20 ml warmen Aethanol ausgezogen. Die Extrakte wurden i.vak. eingedampft und der Rückstand (4.2 g) aus 10 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.09 g (12 mM) Schmp.: 80-82 C°

γ -Brompropyl-phthalimid- ^{15}N (VIIIb)

Die Verbindung wurde analog der vorstehenden hergestellt.

Ausbeute: 2.53 g (9.5 mM) Schmp.: 70 C°

Aethanolamin- ^{15}N (IXa)

2.3 g (9 mM) β -Bromäthyl-phthalimid (VIIIa) wurde in 30 ml 30% NaOH gelöst und 2 h gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Salzsäure auf pH 1 gebracht und das ausgeschiedene Phthalimid wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i.vak. eingedampft und der Rückstand mit Aether ausgezogen. Das zurückbleibende salzsaure Salz des Aethanolamins wurde mit 3x15 ml abs. Alkohol extrahiert. Die Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand i.vak. getrocknet.

Ausbeute: 0.9 g Schmp.: 68-70 C°

Propanolamin- ^{15}N (IXb)

Analog zur vorherstehenden Reaktion wurde aus VIIIb

1 g IXb.HCl gewonnen.

1-Phenyl-2- β -hydroxyäthyl-thioharnstoff-¹⁵N (Va)

Eine Lösung von 0.68 g (5 mM) markiertem Phenylisothiocyanat in 5 ml Aether wurde mit 0.305 g (5 mM) Aethanolamin versetzt. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle wurden am nächsten Tag abgesaugt und mit Aether gewaschen.

Ausbeute: 0.98 g (5 mM) Schmp.: 137-138 C°

1-Phenyl-2- β -hydroxyäthyl-thioharnstoff-2-¹⁵N (Va)

Bei der Addition von 0.5 g (5 mM) markiertem Aethanolamin.HCl in KOH haltigem Methanol:

Ausbeute: 0.8 g (4 mM) Schmp.: 136-137 C°

1-Phenyl-2- γ -hydroxypropyl-thioharnstoff-1-¹⁵N (Vb)

Die Reaktion wurde im 5 mM Masstab aus markiertem Phenylisothiocyanat in ätherischer Lösung ausgeführt.

Ausbeute: 0.9 g

1-Phenyl-2- γ -oxypropyl-thioharnstoff-2-¹⁵N (Vb)

Aus 7 mM IXb in Methanol wurde die Verbindung analog der vorstehenden hergestellt.

Ausbeute: 1 g

2-Phenylamino-2-thiazolin-exo-¹⁵N (Ia)

a) Eine Lösung von 0.98 g (5 mM) 1-¹⁵N Va in 3 ml cc HCl wurde 1 h bei 100 C° erhitzt. Die zu 0 C° gekühlte Lösung wurde mit wässrigem Ammoniak auf pH 9 gebracht. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen (0.797 g) und aus 8 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.577 g (3.2 mM) Schmp.: 159-160 C°

b) Eine Lösung von 1.1 g 2-S-Methyl-2-thiazolin.HI in 3 ml Wasser wurde mit 0.282 g (3 mM) Anilin versetzt und 3 h bei 100 C° erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und alkalisch

gemacht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.48 g (2.7 mM) Schmp.: 160 C°

2-Phenylamino-2-thiazolin-endo-¹⁵N (Ia)

Mittels Cyclisierung von 2-¹⁵N Va.

Ausbeute: 0.613 g (3.4 mM) Schmp.: 158-159 C°

2-Phenylimino-perhydro-1,3-thiazin-exo-¹⁵N (Ib)

Aus 0.9 g 1-¹⁵N Vb.

Ausbeute: 0.536 g (2.75 mM) Schmp.: 122-124 C°

2-Phenylimino-perhydro-1,3-thiazin-endo-¹⁵N (Ib)

Mittels Ringschluss aus 1 g 2-¹⁵N Vb.

Ausbeute: 0.524 g (2.7 mM) Schmp.: 123-124 C°

Die IR-Spektren wurden mit einem Zeiss UR-10 Gerät registriert.

LITERATUR

1. Toldy L.: Über stickstoff- und schwefelhaltige Heterocyclen. Dokt. Thesis; Budapest 1971.
2. Fouls W.S., White J.: Arch. Biochem., 20: 118 (1949).
3. Bloch K., Schoenheimer R.: J. Biol. Chem., 138: 186 (1941).
4. Kőrmendy K., Volford J.: Acta Chim. Hung., 32: 115 (1962).
5. Tamás J., Toldy L.: Tetrahedron Letters, 1970: 2173.