

Rüdiger Walentowski und Hans-Werner Wanzlick

Chemie nucleophiler Carbene, XVI<sup>1)</sup>

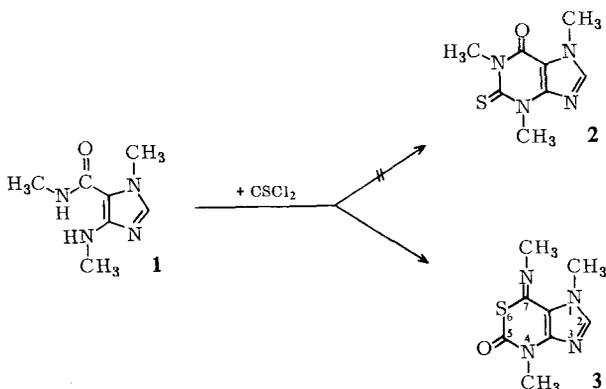
## 2-Thio-coffein und 5-Oxo-7-methylimino-1.4-dimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-d][1.3]thiazin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 31. März 1969)

Über 1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumsalze (**4**) wird 2-Thio-coffein (**2**) erstmalig erhalten. Die in der Literatur als 2-Thio-coffein angesprochene Verbindung ist 5-Oxo-7-methylimino-1.4-dimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-d][1.3]thiazin (**3**), also ein „1-Thia-coffein“-Derivat.

Dem von *Biltz* und *Rakett*<sup>2)</sup> erhaltenen Umsetzungsprodukt aus Kaffeidin (**1**) und Thiophosgen wurde aus naheliegenden Gründen die Struktur des 2-Thio-coffeins (**2**) zugesprochen. Da **1** mit Chlorameisensäureester (oder Cyanat) zum Coffein recycliert wird<sup>2)</sup>, kamen bisher keine Zweifel auf. Wir stellen jetzt fest, daß dem 1-CSCl<sub>2</sub>-Reaktionsprodukt die Formel **3** zukommt<sup>3)</sup>.



Im Rahmen unserer Untersuchungen über nucleophile Carbene interessierten wir uns für die in der Literatur noch nicht erwähnten 1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumsalze (**4**). Das Kation dieser Salze sollte ein „nichtklassisch“-acides C-2-Proton<sup>4)</sup> besitzen und entsprechende Umsetzungen erlauben.

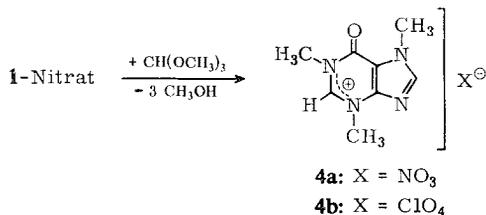
1) XV. Mittel.: *H.-W. Wanzlick* und *B. Lachmann*, *Z. Naturforsch.* **24b**, 574 (1969).

2) *H. Biltz* und *H. Rakett*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **61**, 1418 (1928).

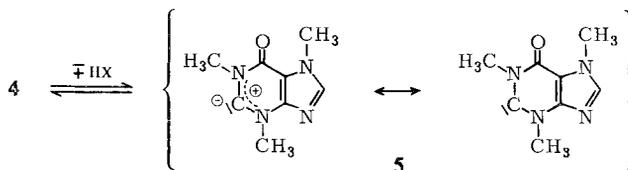
3) Die weiteren Umsetzungen mit **3** (l. c.<sup>2)</sup>) sind entsprechend neu zu formulieren.

4) Vgl. *H.-W. Wanzlick* und *H. Steinmaus*, *Chem. Ber.* **101**, 244 (1968); dort weitere Literatur.

Kaffeidinnitrat (1-Nitrat) wurde mit Orthoameisensäure-methylester umgesetzt (nach einer Methode von Eßer<sup>5)</sup>) und ergab in glatter Reaktion das gewünschte 1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumnitrat (**4a**), aus dem sich mit Perchlorsäure auch das Perchlorat (**4b**) darstellen ließ.



Das NMR-Spektrum dieser Salze ist aufschlußreich; der niedrige  $\tau$ -Wert des 2-ständigen Protons (ca. 0.2) spricht für große  $\text{H}^{\ominus}$ -Beweglichkeit<sup>6)</sup>; eine Chemie des potentiellen nucleophilen Carbens **5** schien damit gewährleistet.



So ergab dann auch die Umsetzung der Salze **4** mit Schwefel (bereits mit Pyridin als Base<sup>7)</sup>) in glatter Reaktion das zu erwartende 2-Thio-coffein (**2**). Ob hierbei die Stufe **5** durchlaufen oder (wahrscheinlicher) das C-2-Proton direkt elektrophil substituiert wird<sup>7)</sup>, ist nicht entschieden. Vom präparativen Standpunkt wichtig ist, daß die Salze **4** gute Reaktionspartner für *elektrophile* Substitutionen in 2-Stellung darstellen<sup>8)</sup>.

Die spektralen Daten sichern die schon von der Synthese her eindeutige Struktur des 2-Thio-coffeins (**2**). Das UV-Spektrum fügt sich gut in folgende Reihe<sup>9)</sup> ein:

	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)			$\epsilon$		
6-Thio-theophyllin	276	341	350	15190	5200	4785
2-Thio-theophyllin		289		10900		
6-Thio-coffein	276	341	350	2220	8225	8015
2-Thio-coffein ( <b>2</b> )		289		14250		

<sup>5)</sup> F. Eßer, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1964.

<sup>6)</sup> Vgl. H. Steinmaus, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1968; dort weitere Literatur. Vgl. auch H. Prinzbach, H. Berger und A. Lüttringhaus, Angew. Chem. **77**, 453 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 435 (1965).

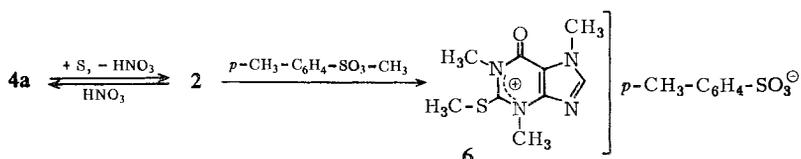
<sup>7)</sup> Vgl. H.-W. Wanzlick, H.-J. Kleiner, I. Lasch, H. U. Fuldner und H. Steinmaus, Liebigs Ann. Chem. **708**, 155 (1967).

<sup>8)</sup> Über weitere entsprechende Umsetzungen soll später an anderer Stelle berichtet werden.

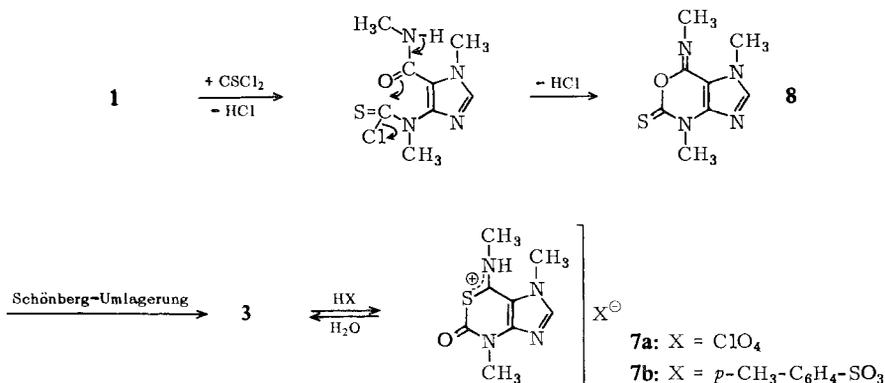
<sup>9)</sup> K. R. H. Wooldridge und R. Slack, J. chem. Soc. [London] **1962**, 1863.

Im IR-Spektrum erscheint naturgemäß nur die CO-Bande der 6-ständigen Carbonylgruppe (Coffein: 1650, 1690/cm; 2-Thio-coffein (**2**): 1682/cm). Die  $\tau$ -Werte der N-1- und N-3-Methylgruppen-Signale sind wie zu erwarten nach niedrigerem Feld verschoben (Coffein<sup>10</sup>): 6.59, 6.42; 2-Thio-coffein (**2**): 6.19, 6.02).

Beim Erhitzen des 2-Thio-coffeins (**2**) mit Salpetersäure wird **4a** zurückerhalten<sup>11</sup>). Die Methylierung mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester führt wie vorauszusehen zur Methylmercaptoverbindung **6**.



Die von *Biltz* und *Rakett*<sup>2)</sup> erhaltene Verbindung zeigt völlig andere Eigenschaften als das 2-Thio-coffein. Mit Salpetersäure kann kein Salz entsprechend **4a** erhalten werden; es bildet sich ein Salz, das noch den Schwefel enthält und das mit Perchlorsäure in ein Perchlorat (das auch *Biltz* und *Rakett* schon in Händen hatten) übergeführt wird. In siedendem Wasser gibt dieses Salz die Ausgangsverbindung unverändert zurück. Diese ist also kein Thion, sondern (wie anschließend weiter belegt) das „6-Methylimino-1-thia-coffein“-Derivat **3**. **3** bildet sich (aus Kaffeidin (**1**) und Thiophosgen) offenbar auf folgendem Wege:

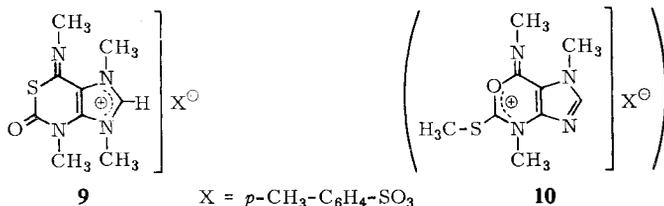


Bei der o. a. (reversiblen) Salzbildung wird, wie die IR-Spektren und die Reaktionen des Perchlorates (s. u.) zeigen, am Iminostickstoff zu **7** protoniert. Das UV-Spektrum von **3** zeigt zwei Maxima bei 267 und 297 nm, läßt sich also nicht in die o. a. Theophyllin-Coffein-Reihe einfügen. Im Massenspektrum erscheint ein starker  $M - 60$ -Peak, der bei  $-\text{C}(=\text{S})-\text{O}-$  und  $-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$ Verbindungen auftritt und eine  $\text{COS}-$

<sup>10)</sup> Vgl. *R. Ottinger, G. Boulvin, J. Reisse* und *G. Chiurdoglu*, *Tetrahedron* [London] **21**, 3435 (1965).

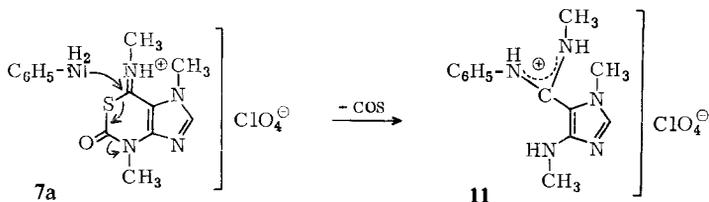
<sup>11)</sup> Vgl. *B. Rassow, W. Döhle* und *E. Reim*, *J. prakt. Chem.* **93**, 183 (1916); *H.-W. Wanzlick* und *H.-J. Schönherr*, *Angew. Chem.* **80**, 154 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 141 (1968).

Abspaltung<sup>12)</sup> anzeigt. Käme danach für das *Biltz-Rakett*-Produkt noch die Formel **8** in Frage, so zeigt die thermische und *Säure*-Stabilität ( $3 \rightleftharpoons 7!$ ), daß die *Schönberg*-Umlagerung<sup>13,14)</sup>  $8 \rightarrow 3$  bereits vorher, im Zuge der 1-C $\text{SCl}_2$ -Umsetzung<sup>15)</sup>, eingetreten sein muß, also bereits **3** vorliegt. Endgültige Klärung brachten Methylierungsversuche: Mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester entstand (neben wenig **7b**) das Methylierungsprodukt **9** (das C-2-Proton zeigt den zu erwartenden niedrigen  $\tau$ -Wert (0.3)<sup>6)</sup>). Ein bei Vorliegen von **8** zu erwartendes *S*-Methylierungsprodukt **10** wird *nicht* erhalten.



Ein weiterer Hinweis auf die bereits vorher eingetretene *Schönberg*-Umlagerung darf in der Tatsache gesehen werden, daß bei der zu **9** führenden Methylierung (Reaktionstemperatur 180°) ein Anteil unverändertes **3** zurückerhalten wird.

Gegen Säuren und schwache Basen ist **3** bemerkenswert stabil. Selbst längeres Kochen mit Salpetersäure, Pyridin und auch mit Anilin ruft keine Veränderungen hervor. Dagegen reagiert das Perchlorat **7a** bei kurzem Erhitzen mit Anilin in interessanter Weise: Unter COS-Eliminierung entsteht das Amidiniumperchlorat **11**.



Es sei noch erwähnt, daß bei sorgfältiger Aufarbeitung von *Biltz-Rakett*-Ansätzen eine kleine Menge (ca. 1%) 2-Thio-coffein (**2**) isoliert werden kann.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG* für ihre Hilfe.

<sup>12)</sup> Siehe H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day Inc., San Francisco, Cambridge, London, Amsterdam 1967.

<sup>13)</sup> A. Schönberg und L. Vargha, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **63**, 178 (1930); vgl. H. R. Al-Kazimi, D. S. Tarbell und D. Plant, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2479 (1955).

<sup>14)</sup> Vgl. G. Wagner und L. Rothe, *Z. Chem.* **8**, 377 (1968).

<sup>15)</sup> Die Reaktionsführung bedingt ein vorübergehend saures Medium.

## Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung unseres Instituts unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass ausgeführt. Die UV-Spektren wurden in Chloroform mit dem Beckman DK-1A gemessen, die IR-Spektren (in KBr) mit dem Beckman IR 8. Die Massenspektren wurden mit dem AEI MS 9 aufgenommen, die NMR-Spektren (mit TMS als Standard) mit den Geräten Varian HA 100 bzw. A 60; hinter den  $\tau$ -Werten steht in Klammern die Zahl der entsprechenden Protonen.

*1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumnitrat (4a)*: 17.3 g *Kaffeidinnitrat*<sup>2)</sup> (1-Nitrat), Schmp. 238° (Lit.: 215°), wurden mit 80 ccm *Orthoameisensäure-methylester* 75 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von Aceton wurde der Niederschlag abfiltriert und mit viel Aceton gewaschen. Ausb. 16.9 g (94%) **4a**, Schmp. 235° (Zers.).

NMR (in DMSO- $d_6$ ):  $\tau$  0.18 (1),  $\tau$  1.43 (1),  $\tau$  5.94 (3),  $\tau$  6.01 (3),  $\tau$  6.35 (3).

$C_8H_{11}N_4O]NO_3$  (241.2) Ber. C 39.85 H 4.60 N 29.04 Gef. C 39.81 H 4.51 N 29.28

*1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumperchlorat (4b)*: Versetzte man 12.9 g **4a** in 0.5 l Methanol unter Umschütteln und etwas Kühlen mit 4 ccm *Perchlorsäure* ( $d$  1.48), so fiel das *Perchlorat* aus. Ausb. 14.0 g (94%). Schmp. aus 90proz. Methanol 291°.

NMR (in DMSO- $d_6$ ):  $\tau$  0.25 (1),  $\tau$  1.47 (1),  $\tau$  5.96 (3),  $\tau$  6.04 (3),  $\tau$  6.37 (3).

$C_8H_{11}N_4O]ClO_4$  (278.7) Ber. C 34.50 H 3.98 N 20.12 Gef. C 34.46 H 3.96 N 20.19

### 2-Thio-coffein (2)

a) Aus **4a**: 6.6 g **4a** und 1.8 g *Schwefel* wurden in 180 ccm Pyridin 70 Min. unter Rückfluß gekocht. Dabei fiel etwas 4-Hydrogensulfat aus. Das Pyridin wurde abgezogen und der Rückstand mit Benzol ausgekocht. Es wurde heiß vom Ungelösten abfiltriert. Aus dem Filtrat fiel beim Erkalten **2** aus. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man weiteres Produkt. Ausb. 3.5 g (60%), Schmp. 233°.

b) Aus **4b**: 2.7 g **4b** und 0.6 g *Schwefel* wurden in 100 ccm Pyridin 70 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wie oben erhielt man 1.4 g (69%) **2** vom Schmp. 233°.

IR: C=O 1682, C=S 1351, 1103 und 1058/cm.<sup>8)</sup>

UV: 289 nm ( $\epsilon = 14250$ ).

NMR (in  $CDCl_3$ ):  $\tau$  2.40 (1),  $\tau$  5.98 (3),  $\tau$  6.02 (3),  $\tau$  6.19 (3).

Massenspektrum ( $m/e$ )<sup>16)</sup>:  $M^{\oplus} = 210; 127, 109$ .

$C_8H_{10}N_4OS$  (210.3) Ber. C 45.73 H 4.80 N 26.68 S 15.25

Gef. C 45.69 H 5.04 N 26.52 S 15.44

*Methotosylat 6 von 2*: Schmp. 236°. IR: keine C=S-Banden.

$C_9H_{13}N_4OS]C_7H_7O_3S$  (396.5) Ber. C 48.48 H 5.08 N 14.13 S 16.17

Gef. C 48.59 H 5.12 N 14.37 S 13.83

*5-Oxo-7-methylimino-1.4-dimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-d][1.3]thiazin (3)*: Die Darstellung erfolgte wie von *Biltz* und *Rakett*<sup>2)</sup> beschrieben. Schmp. aus Benzol 205°.

IR: 1643, 1610; C—S—C 1200 (Doppelbande), 1000/cm<sup>17)</sup>.

UV: 267 ( $\epsilon = 7330$ ), 297 (8540), Schulter bei 289 nm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\tau$  2.55 (1),  $\tau$  6.08 (3),  $\tau$  6.43 (3),  $\tau$  6.75 (3).

Massenspektrum ( $m/e$ )<sup>16)</sup>:  $M^{\oplus} = 210, M - COS = 150$ .

$C_8H_{10}N_4OS$  (210.3) Ber. C 45.73 H 4.80 N 26.68 S 15.25

Gef. C 45.77 H 4.77 N 26.79 S 15.31

<sup>16)</sup> Wir danken Herrn D. Schumann für die Messungen.

<sup>17)</sup> Vgl. J. Goerdeler und H. Horstmann, Chem. Ber. 93, 673 (1960).

*Methylierung von 3*: 2.0 g **3** wurden mit 13 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester bis zur Lösung erhitzt und anschließend noch 7 Min. auf etwa 180° gehalten. Zur noch warmen Lösung wurde Aceton hinzugegeben und der ausgefallene Niederschlag nach dem Erkalten abfiltriert. Fraktionierte Kristallisation aus Aceton/Methanol (95:5) ergab 1.7 g (46%) **9** und 0.3 g (8%) **7b**. Aus dem Filtrat wurden durch Einengen 0.2 g (10%) **3** gewonnen.

*5-Oxo-7-methylimino-1.3.4-trimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-d][1.3]thiazinium-p-toluolsulfonat (9)*: Schmp. 194°.

NMR (in CDCl<sub>3</sub>): s τ 0.33 (1), d 2.35 (2), d 2.85 (2), s 5.70 (3), s 5.98 (3), s 6.32 (3), s 6.69 (3), s 7.68 (3).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS]C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (396.5) Ber. C 48.48 H 5.08 N 14.13 S 16.17

Gef. C 48.23 H 5.29 N 13.80 S 16.01

*5-Oxo-7-methylimino-1.4-dimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-d][1.3]thiazin-p-toluolsulfonat (7b)*: Schmp. 196°.

NMR (in CDCl<sub>3</sub>): s τ 2.09 (1), d 2.30 (2), d 2.86 (2), s 5.73 (3), s 6.36 (3), s 6.67 (3), s 7.66 (3).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>OS]C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (382.5) Ber. C 47.10 H 4.75 N 14.65 S 16.76

Gef. C 47.06 H 4.65 N 14.28 S 16.12

*Perchlorat 7a*: Die Darstellung erfolgte, wie von *Biltz* und *Rakett*<sup>2)</sup> angegeben. Schmp. 243° (Lit.: 240°).

IR: NH 3263; 1680, 1593/cm.

*Reaktion von 7a mit Wasser*: 0.2 g **7a** wurden in etwa 2 ccm *Wasser* 3 Min. gekocht. Beim Abkühlen fiel **3** aus (identisches IR-Spektrum), Ausb. 1.1 g (82%). Aus dem Filtrat wurde durch Zugabe von Aceton noch etwas **7a** erhalten.

*Phenylimino-kaffeidin-perchlorat (11)*: 0.4 g **7a** und etwa 1 ccm *Anilin* wurden kurz bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verrieben und der erhaltene Niederschlag aus Aceton/Chloroform umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (68%) vom Schmp. 198°.

IR: NH 3396; 1603, 1578, 1550/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>]ClO<sub>4</sub> (343.8) Ber. C 45.50 H 5.28 N 20.38 Gef. C 45.65 H 5.47 N 20.61

[129/69]