

75. Pteridine

Teil LXXIX¹⁾

Synthese, Reaktionen und Photochemie heterocyclischer *N*-Alkylthioamide

von Armin Heckel und Wolfgang Pfeleiderer*

Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, Universitätsstrasse 10, D-7750 Konstanz

(4.11.86)

Synthesis, Reactions, and Photochemistry of Heterocyclic *N*-Alkylthioamides

Various heterocyclic *N*-alkylthioamides of the pteridine (**2**, **7**) and pyridine series (**13**) have been synthesized and investigated regarding their photooxidation. The compounds are very photolabile under aerobic conditions and are converted into the corresponding amides (**1**, **6** and **12**, resp.) on irradiation.

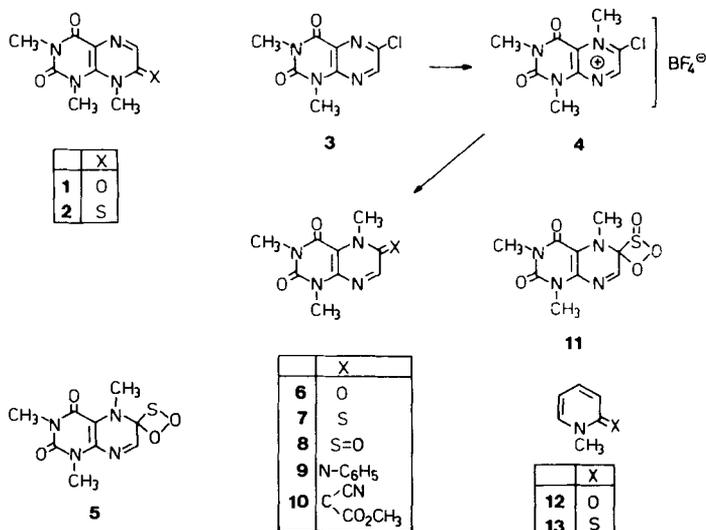
1. Einleitung. – Über die Photooxidation von Heterocyclen mit Thioamid-Struktur wurde bislang wenig berichtet. Deshalb haben wir in einer Reihe von Untersuchungen die Photochemie von *N*-Alkylthioamiden und von freien heterocyclischen Thioamiden sowie den Mechanismus dieser Reaktionen studiert. Die Beispiele entstammen der Pteridin- und Pyridin-Reihe.

N-Alkylierte Thioamide liegen im Grund- und im angeregten Zustand in allen Lösungsmitteln und unter den üblichen pH-Bedingungen als neutrale, nicht tautomerisierbare Substanzen vor, während Thioamide mit einer NH-Gruppe in mehreren tautomeren Formen und auch ionisiert existieren können und sich demzufolge komplexere Verhältnisse ergeben.

Modellcharakter für Photooxidationsreaktionen heterocyclischer Thiolactame sollten die Belichtungen von Thioketonen besitzen [2]. Die Photochemie und Photophysik dieses Verbindungstyps wurde sehr intensiv untersucht [3–5], und es konnte gezeigt werden, dass Thioketone bei Belichtung in Anwesenheit von O₂ in die entsprechenden Ketone und in Thioketon-oxide (Sulfine) umgewandelt werden. Erstere Umwandlung verläuft offensichtlich über die Addition von Singulett-O₂ an die (C=S)-Bindung zu den intermediären Dioxathietanen gefolgt von einer Cycloreversion. Dieser Befund konnte in jüngster Zeit auch durch Berechnungen bestätigt werden [6]. Analog führt die Belichtung von offenkettigen, vinylogenen Thioamiden zu den entsprechenden Amiden [7].

2. Synthesen. – Wir prüften nun, ob auch Heterocyclen mit Thioamid-Struktur in dieser Weise reagieren können und bemühten uns um die Synthese der erforderlichen Ausgangsverbindungen nach den üblichen Verfahren durch Schwefelung der entsprechenden Amide. Während sich das 1,3,8-Trimethyl-7-oxo-7,8-dihydro-lumazin (**1**) problemlos mit P₄S₁₀ in das 7-Thioxo-Derivat **2** überführen liess [8], war mit dem isomeren

¹⁾ Teil LXXVIII: [1].



1,3,5-Trimethyl-6-oxo-5,6-dihydrolumazin (**6**) als Ausgangsprodukt kein einheitlicher Reaktionsverlauf zu erzielen. Als alternative Synthese bot sich die Quartärisierung des 6-Chlor-1,3-dimethylumazins (**3**) [9] am N(5)Atom an, gefolgt vom nucleophilen Austausch des Cl-Atoms gegen ein S-Atom. Mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat reagierte **3** aus sterischen Gründen im gewünschten Sinne, wobei allerdings das entstandene Lumazinium-Salz **4** nicht isoliert sondern sofort weiter umgesetzt wurde. Um zu beweisen, dass die Alkylierung tatsächlich an N(5) stattgefunden hat, wurde mit H₂O hydrolysiert und das in guter Ausbeute isolierte 1,3,5-Trimethyl-6-oxo-5,6-dihydrolumazin (**6**) durch Vergleich mit authentischem Material [10] in seiner Struktur gesichert.

Die Herstellung des 1,3,5-Trimethyl-6-thioxo-5,6-dihydrolumazins (**7**) erfolgte durch Umsetzung einer Suspension von **4** mit NaHS in 78% Ausbeute (bzgl. **3**). Die grosse Reaktivität des Chloratoms macht **3** zu einem interessanten Substrat für nucleophile Austauschreaktionen wie anhand der wenigen bislang durchgeführten Umsetzungen seines Salzes **4** mit Anilin zu **9** bzw. mit dem Natriumsalz des Cyanessigsäure-methylesters zu **10** gezeigt werden konnte.

3. Photochemie. – Zur Untersuchung der photochemischen Reaktionen *N*-alkylierter Thiolactame wurde das Substrat in MeOH gelöst, mit den angegebenen Lösungsmitteln bis zu Konzentrationen von 5×10^{-5} mol/l verdünnt und anschliessend in einer Quarzküvette mit dem Licht einer Halogen-Wolfram-Lampe bestrahlt, wobei die Abnahme der Konzentration der Ausgangssubstanz UV-spektroskopisch verfolgt wurde.

Die aerobe Bestrahlung von Thiamid **7** in CH₂Cl₂ lieferte in einer langsamen Reaktion das Amid **6**, das sich UV-spektroskopisch und chromatographisch eindeutig nachweisen liess. Wir nehmen an, dass bei dieser Umwandlung **7** nach Anregung in den Triplett-Zustand gelangt und anschliessend unter Bildung von Singulett-O₂ desaktiviert wird. Dieser addiert sich dann an die (C=S)-Bindung von **7** zum Dioxathietan **5**, welches zum Amid **6** und Schwefeloxid zerfällt. Gestützt wird dieser Mechanismus durch den Befund, dass bei Zusatz von Methyleneblau als Singulett-O₂-Sensibilisator die Reaktion schneller wurde, während bei Ausschluss von O₂ keine Reaktion stattfand.

Da die Belichtung von Thioketonen nicht nur zu den entsprechenden Ketonen, sondern auch zu Thioketon-oxiden führt [3–5], haben wir zunächst durch Oxidation von **7** mit *m*-Chlorperbenzoesäure das Thioamid-oxid **8** hergestellt. Das chromatographisch reine 1,3,5-Trimethyl-6,6-sulfinyllumazin (**8**) zersetzte sich im Laufe einiger Tage im Dunkeln fast vollständig zum Ausgangsprodukt **7** und zum Amid **6**. Gab man zu einer Lösung von **8** einen Überschuss *m*-Chlorperbenzoesäure, so verschwand die charakteristische tiefblaue Farbe rasch und chromatographisch liess sich nach einigen Minuten nur noch **6** nachweisen. In gleicher Weise wandelte sich das Thioketon-oxid **8** bei Belichtung in Anwesenheit von O₂ in MeOH-Lösung in einer fast isobestischen Reaktion in **6** um.

Folgt man einem Vorschlag von *Zwanenburg* [11], so dürfte sich bei dieser Reaktion Singulett-O₂ an die (C=S)-Bindungen von **8** addieren, und das intermediäre Dioxathietan **11** zerfällt anschliessend unter Freisetzung von Schwefeldioxid zu **6**. Durch Photooxidation von **7** liess sich **8** allerdings UV-spektroskopisch nicht nachweisen, was jedoch nicht ausschliesst, dass es als kurzlebige Zwischenprodukt auftritt und dann rasch mit Singulett-O₂ zum Amid **6** reagiert.

Das isomere Thioamid **2** lieferte in CH₂Cl₂ bei Belichtung innerhalb von *ca.* 30 min 20% Amid **1**. Auch hier konnte ein möglicherweise intermediär auftretendes Dioxathietan nicht nachgewiesen werden.

Ein entsprechendes Verhalten zeigte schliesslich auch der einfachste Vertreter dieser N-heterocyclischen Reihe, das 1-Methyl-1,2-dihydropyridin-2-thion (**13**), das bei aerober Bestrahlung in CH₂Cl₂ ebenfalls eine oxidative Entschwefelung zum Pyridinon **12** zeigte. Die photochemische Umwandlung verlief allerdings nicht sehr einheitlich: neben nur 10% **12** wurden chromatographisch weitere Umwandlungs- und Zersetzungsprodukte nachgewiesen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Doktorandenstipendium sowie für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Photochemische Experimente: Alle Bestrahlungen wurden in 1-cm-Quarzküvetten in der Weise durchgeführt, dass jeweils eine Stammlsg. von 10 mg der zu untersuchenden Substanz in 100 ml MeOH (*Uvasol*) gelöst und dann mit 9 Teilen des entsprechenden Lsgm. bzw. Puffers verdünnt wurde. Zur Belichtung diente ein umgebauter Diaprojektor ausgestattet mit einer 250-Watt-Halogenlampe (*Perkeo Automat 250*, Fa. *Zeiss*). Das Glaskondensor-System wurde vermessen und zeigt folgendes Absorptionsverhalten (Wellenlänge in nm und Transmission (%)): 500 (100); 400 (90); 350 (66); 340 (50); 330 (27); 320 (5); 310 (0). Die Bestrahlungen wurden immer im UV verfolgt, am Ende die belichteten Proben i. V. vom Lsgm. befreit und der Rückstand chromatographiert. DC: Fertigfolien Kieselgel *F-1500 LS254* und Cellulose *F1440* der Fa. *Schleicher & Schüll*; Auswertung im UV (254 und 366 nm). Schmp: nicht korrigiert; Apparat nach Dr. *Tottoli* der Fa. *Büchi*. UV/VIS: *Cary-Recording-Spectrometer Modell 118*, der Fa. *Applied Phys. Corp.* und *Uvikon 820* der Fa. *Kontron*. Angaben von λ_{\max} (log ϵ) in nm. ¹H-NMR: *Jeol JNM-100* und *Bruker WP-90* in δ (ppm) gegen TMS.

1,3,5-Trimethylpteridin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (6) [10]. Ein Gemisch von 0,12 g (0,53 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethylpteridin-2,4(1H,3H)-dion (**3**) [9] und 0,14 g Me₃OBF₄ wird in 30 ml abs. CH₂Cl₂ unter Feuchtigkeitsausschluss *ca.* 12 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wäscht man das unlösliche Salz **4** mit 30 ml abs. CH₂Cl₂ und dekantiert die org. Phase ab. Der Rückstand wird in 20 ml CH₂Cl₂ suspendiert und mit 20 ml H₂O 10 min bei RT. gerührt. Nun wird die org. Phase abgetrennt und die H₂O-Phase mit 5mal 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte org. Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: 0,08 g (73%) chromatographisch reines **6**, das mit einer authentischen Probe [10] identisch ist.

1,3,5-Trimethyl-6-thioxo-5,6-dihydropteridin-2,4(1H,3H)dion (7). Ein Gemisch von 0,3 g (1,3 mmol) **3** und 1,2 g Me₃OBF₄ wird in 80 ml abs. CH₂Cl₂ unter Feuchtigkeitsausschluss 72 h unter Rückfluss erhitzt. Dann

dekantiert man das CH_2Cl_2 ab, wäscht das Salz **4** unter Feuchtigkeitsausschluss und suspendiert es in 40 ml CH_2Cl_2 . Nun gibt man 0,3 g NaHS in 30 ml H_2O zu und rührt 10 min bei RT. Die org. Phase wird abgetrennt, die H_2O -Phase 3mal mit 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert und dann das vereinigte Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 0,245 g (78%) chromatographisch reines **7**. Umkristallisieren aus 20 ml $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 1:1 ergibt lange rote Nadeln vom Schmp. 189–190°. UV (MeOH): [240 (3,80)], 306 (4,26), 455 (3,78). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,78 (s, 1 H); 4,38 (s, 3 H); 3,68 (s, 3 H); 3,44 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (238,3): C 45,37, H 4,23, N 23,51; gef.: C 45,37, H 4,14, N 23,49.

5,6-Dihydro-1,3,5-trimethyl-6-sulfinylpteridin-2,4(1H,3H)-dion (**8**). Eine Lsg. von 0,05 g (0,21 mmol) **7** in 100 ml Et_2O wird mit 100 ml H_2O unterschichtet. Nun gibt man 45 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Et_2O zu und rührt 5 min sehr kräftig. Dann wird die tiefblaue H_2O -Phase abgetrennt und die Et_2O -Phase noch lmal mit H_2O geschüttelt. Die vereinigte H_2O -Phase wird mit 5mal 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase getrocknet und vorsichtig i.V. eingengt. Der Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an einer Kieselgelsäule (2×8 cm) mit CH_2Cl_2 (\rightarrow **7**), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 98:2 (\rightarrow **6**) und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 96:4 (\rightarrow **8**) chromatographiert. Nach Eindampfen liegt **8** (30 mg, 57%) als blaues Pulver vom Schmp. 148–149° vor. UV (MeOH): 235 (3,96), 346 (4,09), 575 (3,57). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,66 (s, 6 H); 3,40 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (254,3): C 42,51, H 3,96, N 22,03; gef.: C 42,84, H 4,17, N 22,14.

5,6-Dihydro-1,3,5-trimethyl-6-(phenylimino)pteridin-2,4(1H,3H)-dion (**9**). Ein Gemisch von 0,2 g (0,9 mmol) **3** [9] und 1,3 g Me_3OBF_4 in 30 ml abs. CH_2Cl_2 wird 40 h unter Rückfluss erhitzt. Dann dekantiert man ab und wäscht den Niederschlag von **2** mit 30 ml abs. CH_2Cl_2 . Nun wird der Rückstand mit 1 ml Anilin 1 h in 30 ml CH_2Cl_2 unter Rückfluss erhitzt. Darauf wird mit 20 ml H_2O versetzt, die org. Phase abgetrennt, die wässr. Phase mit 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigte CH_2Cl_2 -Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus 20 ml EtOH umkristallisiert: 0,1 g (38%) **9** als tiefrote Kristalle vom Schmp. 176–177°. pK_a -Wert: 5,36. UV (pH 8): [260 (4,19)], 282 (4,23), 455 (3,72). UV (pH 3): 278 (4,29), 415 (3,82). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,20 (s, 1 H); 7,4–6,7 (*m*, 5 H); 3,96 (s, 3 H); 3,56 (s, 3 H); 3,44 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (297,3): C 60,59, H 5,08, N 23,55; gef.: C 60,48, H 5,17, N 23,63.

2-Cyan-2-[1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,3,5-trimethyl-2,4-dioxopterin-6-yliden]essigsäure-methylester (**10**). Ein Gemisch von 0,3 g (1,3 mmol) **3** und 0,95 g Me_3OBF_4 in 50 ml CH_2Cl_2 wird 50 h unter Feuchtigkeitsausschluss zur Bildung von **4** erhitzt. Separat wird eine Lsg. von NaOMe aus 1,2 g Na und 50 ml abs. MeOH mit 6 ml Cyanessigsäure-methylester kurz gerührt. Nach Entfernung des MeOH i.V. wäscht man den Rückstand mit Et_2O und trocknet über P_2O_{10} . Von diesem Salz werden 1,5 g zur Suspension von **4** gegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die nun tiefrote Lsg. wird mit 30 ml H_2O versetzt und kurz gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die H_2O -Phase nochmals mit 3mal 30 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die Phase eingedampft, der Rückstand in 15 ml Toluol aufgenommen und über eine Kieselgelsäule ($1,5 \times 15$ cm) mit Toluol/Aceton 98:2 chromatographiert. Die Hauptfraktion wird eingengt und der Rückstand aus 40 ml H_2O umkristallisiert: 0,12 g (30%) rotes **10**, Zersetzung ab 210°. UV (MeOH): 217 (4,18), 328 (4,24), 487 (3,97). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,64 (s, 1 H); 4,00 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,68 (s, 3 H); 3,44 (s, 3 H). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ (303,3): C 51,48, H 4,32, N 23,09; gef.: C 51,44, H 4,28, N 23,07.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Teil LXXVIII: H. Lutz, W. Pfeleiderer, *Croat. Chem. Acta* **1986**, im Druck.
- [2] A. Schönberg, A. Mustafa, *J. Chem. Soc.* **1943**, 275.
- [3] V. J. Rao, V. Ramamurthy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 638.
- [4] N. Ramnath, V. Ramesh, V. Ramamurthy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 112.
- [5] V. J. Rao, K. Methuramu, V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 127.
- [6] L. Carlsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 188.
- [7] T. Nishio, N. Nakajima, Y. Omote, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 405.
- [8] Z. Kazimierzczuk, W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1499.
- [9] H. Steppan, J. Hammer, R. Baur, R. Gottlieb, W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2135.
- [10] W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2604.
- [11] B. Zwangenburg, A. Wagenaar, J. Strating, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4683.
- [12] A. Michaelis, A. Hölken, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 331, 245.