Chem. Ber. **102**, 3000–3005 (1969)

Rüdiger Walentowski und *Hans-Werner Wanzlick*

Chemie nucleophiler Carbene, XVI[1]

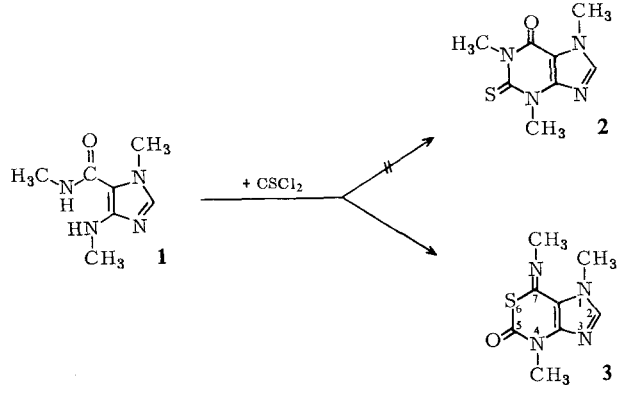
2-Thio-coffein und 5-Oxo-7-methylimino-1.4-dimethyl-1.4.5.7-tetrahydro-imidazo[4.5-*d*][1.3]thiazin

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*[2] 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 recyclisiert wird[2], kamen bisher keine Zweifel auf. Wir stellten jetzt fest, daß dem **1**-$CSCl_2$-Reaktionsprodukt die Formel **3** zukommt[3].



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[4] besitzen und entsprechende Umsetzungen erlauben.

---

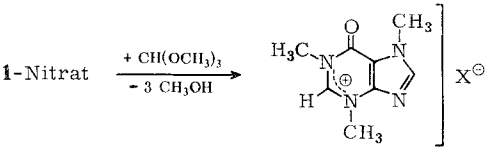
1) XV. Mitteil.: *H.-W. Wanzlick* und *B. Lachmann*, Z. Naturforsch. **24b**, 574 (1969).

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

3) Die weiteren Umsetzungen mit **3** (l. c.[2]) sind entsprechend neu zu formulieren.

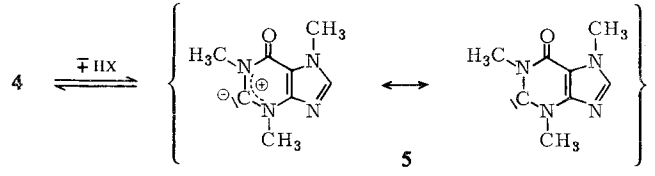
4) Vgl. *H.-W. Wanzlick* und *H. Steinmaus*, Chem. Ber. **101**, 244 (1968); dort weitere Literatur.

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



4a: X = NO_3
4b: X = ClO_4

Das NMR-Spektrum dieser Salze ist aufschlußreich; der niedrige τ-Wert des 2-ständigen Protons (ca. 0.2) spricht für große $H^{\oplus}$-Beweglichkeit[6]; 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[7]) 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[7], ist nicht entschieden. Vom präparativen Standpunkt wichtig ist, daß die Salze **4** gute Reaktionspartner für *elektrophile* Substitutionen in 2-Stellung darstellen[8].

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[9] ein:

	λ_{max} (nm)			ε		
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 (**2**)	289			14250		

[5] *F. Eßer*, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1964.

[6] 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).

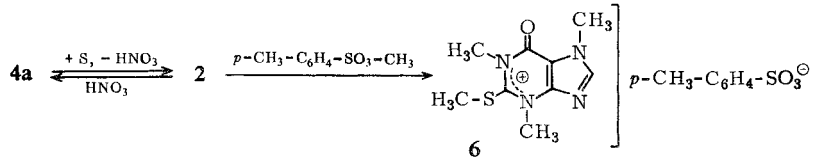
[7] Vgl. *H.-W. Wanzlick*, *H.-J. Kleiner*, *I. Lasch*, *H. U. Füldner* und *H. Steinmaus*, Liebigs Ann. Chem. **708**, 155 (1967).

[8] Über weitere entsprechende Umsetzungen soll später an anderer Stelle berichtet werden.

[9] *K. R. H. Wooldridge* und *R. Slack*, J. chem. Soc. [London] **1962**, 1863.

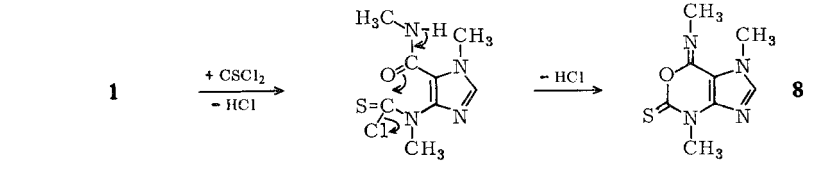
Im IR-Spektrum erscheint naturgemäß nur die CO-Bande der 6-ständigen Carbonylgruppe (Coffein: 1650, 1690/cm; 2-Thio-coffein (**2**): 1682/cm). Die τ-Werte der N-1- und N-3-Methylgruppen-Signale sind wie zu erwarten nach niedrigerem Feld verschoben (Coffein[10]: 6.59, 6.42; 2-Thio-coffein (**2**): 6.19,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

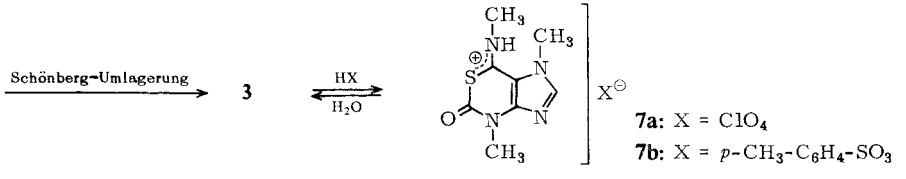
Beim Erhitzen des 2-Thio-coffeins (**2**) mit Salpetersäure wird **4a** zurückerhalten[11]. Die Methylierung mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester führt wie vorauszusehen zur Methylmercaptoverbindung **6**.



6

Die von *Biltz* und *Rakett*[2] 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:



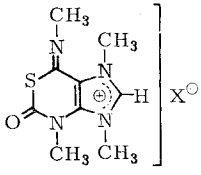


Bei der o.a. (reversiblen) Salzbildung wird, wie die IR-Spektren und die Reaktionen des Perchlorates (s.u.) zeigen, am Iminostickstoff zu **7** protoniert. Das UV-Spektrum von **3** zeigt zwei Maxima bei 267 und 297 nm, läßt sich also nicht in die o.a. Theophyllin-Coffein-Reihe einfügen. Im Massenspektrum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

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

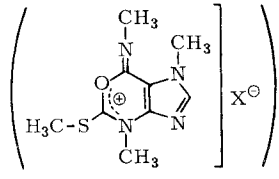
[11] Vgl. *B. Rassow, W. Döhle* und *E. Reim*, J. prakt. Chem. **93**, 183 (1916); *H.-W. Wanzlick* und *H.-J. Schönherr*, Angew. Chem. **80**, 154 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 141 (1968).

Abspaltung[12] anzeigt. Käme danach für das *Biltz-Rakett*-Produkt noch die Formel **8** in Frage, so zeigt die thermische und *Säure*-Stabilität (**3** ⇌ **7**!), daß die *Schönberg*-Umlagerung[13,14] **8** → **3** bereits vorher, im Zuge der **1**-$CSCl_2$-Umsetzung[15], 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 τ-Wert (0.3)[6]). Ein bei Vorliegen von **8** zu erwartendes *S*-Methylierungsprodukt **10** wird *nicht* erhalten.



9

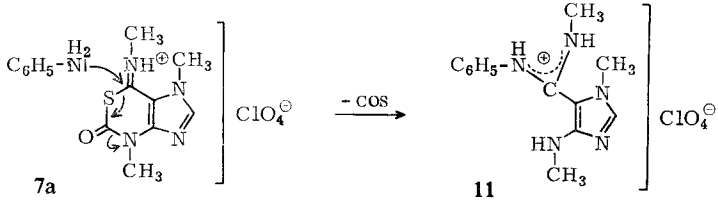
X = *p*-CH_3-C_6H_4-SO_3



10

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**.



7a **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.

[12] Siehe *H. Budzikiewicz, C. Djerassi* und *D. H. Williams*, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day Inc., San Francisco, Cambridge, London, Amsterdam 1967.

[13] *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).

[14] Vgl. *G. Wagner* und *L. Rothe*, Z. Chem. **8**, 377 (1968).

[15] 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 τ-Werten steht in Klammern die Zahl der entsprechenden Protonen.

1.3.7-Trimethyl-hypoxanthiniumnitrat (**4a**): 17.3 g *Kaffeidinnitrat*[2] (**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): s τ 0.18 (1), s 1.43 (1), s 5.94 (3), s 6.01 (3), s 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): s τ 0.25 (1), s 1.47 (1), s 5.96 (3), s 6.04 (3), s 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.

UV: 289 nm (ε = 14250).

NMR (in $CDCl_3$): s τ 2.40 (1), s 5.98 (3), s 6.02 (3), s 6.19 (3).

Massenspektrum (*m/e*)[16]: $M^{\oplus}$ = 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*[2] beschrieben. Schmp. aus Benzol 205°.

IR: 1643, 1610; C–S–C 1200 (Doppelbande), 1000/cm[17].

UV: 267 (ε = 7330), 297 (8540), Schulter bei 289 nm.

NMR ($CDCl_3$): s τ 2.55 (1), s 6.08 (3), s 6.43 (3), s 6.75 (3).

Massenspektrum (*m/e*)[16]: $M^{\oplus}$ = 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

---

[16] Wir danken Herrn *D. Schumann* für die Messungen.

[17] 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 $CDCl_3$): 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).

$C_9H_{13}N_4OS]C_7H_7O_3S$ (396.5) Ber. C 48.48 H 5.08 N 14.13 S 16.17
Gef. C 48.23 H 5.29 N 13.80 S 16.01

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

NMR (in $CDCl_3$): 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).

$C_8H_{11}N_4OS]C_7H_7O_3S$ (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*[2] 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.

Phenylimonio-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.

$C_{13}H_{18}N_5]ClO_4$ (343.8) Ber. C 45.50 H 5.28 N 20.38 Gef. C 45.65 H 5.47 N 20.61

[129/69]