

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.

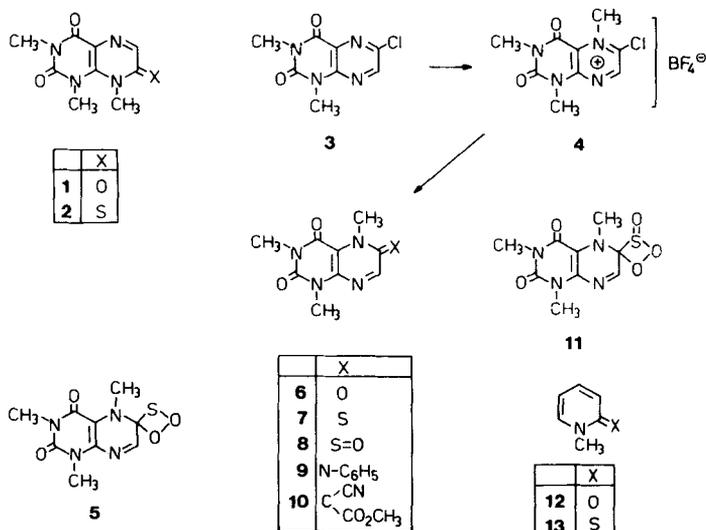
1. Einleitung. – Über die Photooxidation von Heterocyclen mit Thioamid-Struktur wurde bislang wenig berichtet. Deshalb haben wir in einer Reihe von Untersuchungen die Photochemie von *N*-Alkylthioamiden und von freien heterocyclischen Thioamiden sowie den Mechanismus dieser Reaktionen studiert. Die Beispiele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