

Photochemie von Heterocyclen, 2¹⁾

Photocycloaddition und photoinduzierte Alkylierung von Dihalogen-maleinimiden und -anhydriden an 1,3-Dimethyluracil

Géza Szilágyi^{2a)}, Heinrich Wamhoff* und Pál Sohár^{2b)}

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,

D-5300 Bonn, Max-Planck-Straße

Eingegangen am 4. Oktober 1973

Die Maleinsäureimide **1a–d** addieren sich bei UV-Bestrahlung nach dem Schema $\pi 2_s + \pi 2_s \rightarrow 4$ an 1,3-Dimethyluracil (**2**) zu den Addukten **3a–d**. Als Nebenreaktion tritt ferner Mono- und Disubstitution zu **4** und **5a, b** auf. Die Dihalogenmaleinsäure-anhydride **6a, b** zeigen gegenüber **2** keine cyclophile Aktivität, so daß nur das Dialkylierungsprodukt **7** entsteht. UV-, IR- und NMR-Spektren werden beschrieben.

Photochemistry of Heterocycles, 2¹⁾

Photocycloaddition and Photoinduced Alkylation of Dihalo-maleinimides and -anhydrides to 1,3-Dimethyluracil

Upon irradiation the maleimides **1a–d** add to 1,3-dimethyluracil (**2**) according to the scheme $\pi 2_s + \pi 2_s \rightarrow 4$ to give the adducts **3a–d**. As side reaction mono- and disubstitution occurs with formation of **4** and **5a, b**. The dihalomaleic anhydrides **6a, b** show no cyclophilic activity towards **2**, so that only the dialkylation product **7** is formed. U.v., i.r., and n.m.r. spectra are described.

In letzter Zeit sind zahlreiche Arbeiten über die Hydratisierung³⁾ und Dimerisierung⁴⁾ des Uracils bekannt geworden. Vorwiegend letztere Reaktionen laufen nur nach kurzweiliger, energiereicher UV-Bestrahlung ($\lambda \leq 254$ nm) ab. Es sind jedoch nur wenige Versuche bekannt geworden, Cycloadditionspartner nach dem Schema $\pi 2_s + \pi 2_s \rightarrow 4$ an die Doppelbindung des Uracils zu addieren. Erst kürzlich wurde über einige Reaktionen dieses Typs mit Olefinen⁵⁾, Vinylencarbonat⁶⁾, Carbonylgruppen⁷⁾ und Enoläther⁸⁾ berichtet. Diese Cycloadditionen verlaufen in der Regel photosensibilisiert und mit langwelligerem UV-Licht (Pyrex, $\lambda > 313$ nm).

¹⁾ Als 1. Mitteil. soll gelten: H. Wamhoff, Chem. Ber. 105, 748 (1972).

²⁾ ^{2a)} Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung 1972/73. — ^{2b)} Institut für Arzneimittelforschung, Budapest.

³⁾ S. Y. Wang, M. Apicella und B. R. Stone, J. Amer. Chem. Soc. 78, 4180 (1956); S. Y. Wang, ebenda 80, 6196, 6199 (1958).

⁴⁾ K. C. Smith und P. C. Hanawalt, Molecular Photobiology, S. 62, Academic Press, New York 1969; P. J. Wagner und D. I. Buecheck, J. Amer. Chem. Soc. 92, 181 (1970).

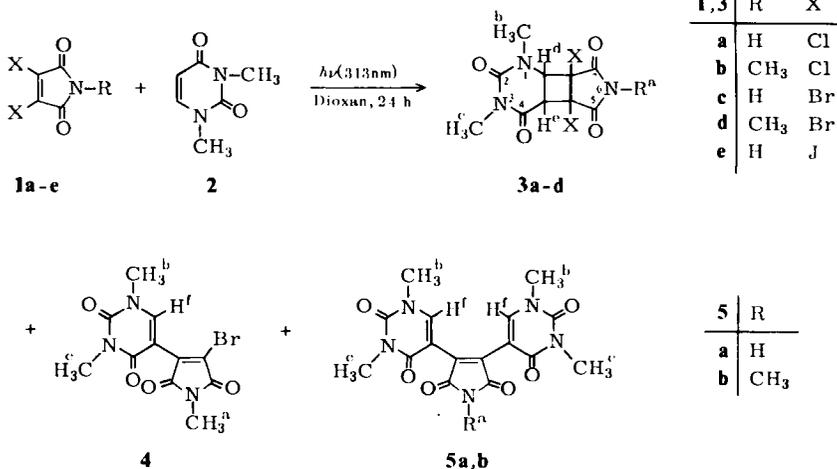
⁵⁾ E. Krajewska und D. Shugar, Science 173, 435 (1971); I. Pietrzykowska und D. Shugar, ebenda 161, 1248 (1968); Acta Biochim. Polon. 17, 361 (1970); C. Helene und F. Brun, Photochem. Photobiol. 11, 77 (1970).

⁶⁾ R. Beugelmans, J. L. Fourrey, S. Gero, M. LeGoff, D. Mercier und V. Ratovelomanana, C. R. Acad. Sci. Ser. C. 274, 882 (1972); C. Pascard-Billy, Acta Crystallogr. B 29, 521 (1973).

⁷⁾ I. von Wilucki, H. Matthaus und C. H. Krauch, Photochem. Photobiol. 6, 497 (1967); D. E. Bergstrom und N. J. Leonard, Biochemistry 11, 1 (1972).

⁸⁾ J. A. Hyatt und J. S. Swenton, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7605 (1972).

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Photoreaktionen von Maleinimiden mit Enaminen und Enaminocarbonyl-Systemen^{8a)} studierten wir die Cycloaddition der *Dihalogenmaleinimide* **1a–e** an 1,3-Dimethyluracil (**2**). Nach 24 h Bestrahlung in Dioxan (mit Pyrexfilter) in Gegenwart von Benzophenon als Sensibilisator erhält man die Photocycloaddukte **3a–d** neben den bekannten⁹⁾ dimeren Dihalogenmaleinimiden.



Bei den Photoreaktionen der Verbindungen **1c, d** gewinnt man nach Säulenchromatographie zusätzlich das Monoalkylierungsprodukt **4** sowie die Dialkylierungsprodukte **5a, b**. Verwendet man Dichlormaleinimide (**1a, b**) für diese Reaktion, so wird die Ausbeute an gebildetem Cycloaddukt (**3a, b**) deutlich erhöht, und man beobachtet keine Photoalkylierung. *N*-Alkylmaleinimide liefern durchweg höhere Ausbeuten als die unsubstituierten Imide, während das Dijod-Derivat **1e** unter diesen Bedingungen nicht reagiert.

Das unterschiedliche photochemische Verhalten der Halogenmaleinimide **1a–e** und die variierenden Ausbeuten lassen sich so interpretieren, daß einerseits mit vergrößertem Volumen der Halogenatome sich eine steigende sterische Hinderung bemerkbar macht. Andererseits nimmt bekanntlich die Bindungsstärke der C–Halogenbindung von C–Cl nach C–J deutlich ab, so daß die Spaltungstendenz, die hier mit der Photocycloaddition konkurriert, in dieser Richtung deutlich größer wird. Als Folge davon liegen bei Bestrahlung von **2** mit **1c, d** die Ausbeuten an Photoalkylierungsprodukt (**5a, b**) deutlich höher als bei Verwendung von **1a, b**; dies gilt im umgekehrten Sinne für die Ausbeuten an Photocycloaddukten (**3a–d**).

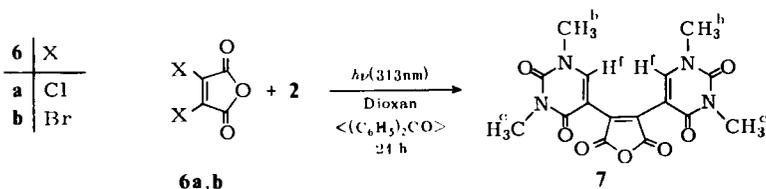
Die Dihalogenmaleinsäure-anhydride **6a, b** zeigen auch im photosensibilisierten Versuch gegenüber Uracil (**2**) keine cyclophile Aktivität; man isoliert ausschließlich das Dialkylierungsprodukt **7**, jedoch in geringer Ausbeute (ca. 10%) neben unum-

^{8a)} G. Szilágyi und H. Wamhoff, in Vorbereitung.

⁹⁾ H. D. Scharf und F. Korte, Chem. Ber. **98**, 764 (1965).

¹⁰⁾ O. L. Chapman in Organic Photochemistry, Bd. 1, S. 307, Marcel Dekker, New York 1967; V. S. Shaikhvazieva, R. S. Enikeev und G. A. Tolstikov, Zh. Org. Khim. **1973**, 1458 [C. A. **79**, 104803 (1973)].

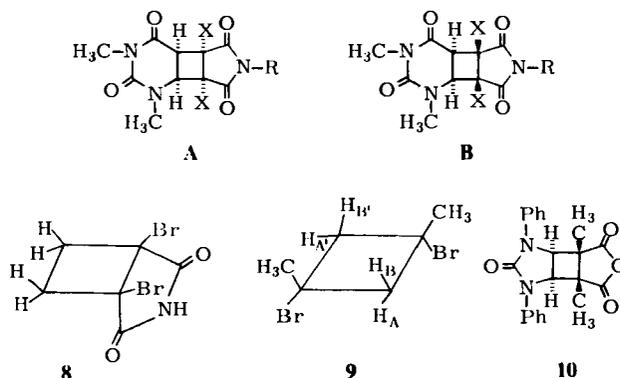
gesetztem Ausgangsmaterial. Dies ist umso erstaunlicher, als aus der Literatur bekannt ist, daß Dihalogenmaleinsäure-anhydrid zu $2 + 2 \rightarrow 4$ -Cycloadditionen durchaus in der Lage ist^{9,10}).



Die Spektren der erhaltenen Verbindungen sind in Übereinstimmung mit den angenommenen Strukturen (s. Tab. 1). Erwartungsgemäß zeigen die Cycloaddukte **3a–d** im UV-Spektrum keine Absorption oberhalb 210 nm; die Alkylierungsprodukte **4**, **5a, b** und **7** zeigen jedoch wegen des ausgedehnten gekreuzt konjugierten π -Systems Maxima bei 280 nm und im sichtbaren Bereich bei 400 nm (Gelbfärbung). Gleichermaßen sind in den IR-Spektren von **3a–d** die Doppelbindungsbanden des 1,3-Dimethyluracils (1630 cm^{-1}) sowie des Dihalogenmaleinimids (1590 cm^{-1}) verschwunden. Man beobachtet lediglich die Carbonylbanden beider heterocyclischer Ringe. Dagegen weisen die Photoalkylierungsprodukte **4**, **5a, b** und **7** Doppelbindungsbanden bei 1620 und 1640 cm^{-1} auf (s. Tab. 1).

In den NMR-Spektren liegen die Signale der drei N-CH₃-Gruppen dicht beieinander, bei etwa $\tau = 7.1$. Die Cyclobutanprotonen H^{d+e} ergeben ein AB-System bei $\tau = 5.2$ und 5.6 und $J = 12\text{ Hz}$. Aus dieser Kopplungskonstante läßt sich folgern, daß sich beide Cyclobutan-Protonen in *cis*-Stellung befinden, d. h. daß damit eine *cis*-Verknüpfung des Pyrimidinringes stattgefunden hat. Diese Werte (12 Hz) liegen bei der oberen Grenze des für J_{vic}^{cis} charakteristischen Intervalles^{11,12}, während die J_{vic}^{trans} -Werte meist deutlich kleiner sind ($< 10.5\text{ Hz}$).

Eine eindeutige Aussage, ob bei **3a–d** eine *cis-syn-cis*-Struktur **A** oder eine *cis-anti-cis*-Verknüpfung **B** vorliegt, läßt sich aus den NMR-Spektren nicht ohne weiteres ablesen. Beispielsweise sind im Falle von **8** die vier Cyclobutyl-Protonen isochron¹²).



¹¹⁾ Vgl. H. Booth in J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, Progress in NMR-Spectroscopy, Bd. 5, S. 204, Pergamon Press London 1969.

¹²⁾ H. Weikamp und F. Korte, Tetrahedron Suppl. 7, 75 (1966).

Tab. 1. Spektroskopische Daten von 3a–d, 4, 5a, b und 7

	UV (in Methanol) λ_{\max} (nm) (log ϵ)	IR (cm ⁻¹) in KBr			H ^a	in DMSO-D ₆ (TMS: $\tau = 10$) (J in Hz)			H ^f
		$\nu_{\text{C=O}}$ ν_{as} u. ν_{s}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$		H ^b	H ^c	H ^d	
3a	<i>r</i>	3140	1725 1790	1655 1705	-2.0 bis -3.0	7.0 s ^b	5.16 d (12)	5.56 d (12)	
b	212 (3.98)	—	1720 1785	1665 1710 ^b		7.03 s ^b	5.17 s (12)	5.55 d (12)	
c	<i>r</i>	3220	1720 1780	1655 1700	-2.4	7.02 s ^b	5.19 d (12)	5.58 d (12)	
d	199 (4.21)	—	1715 1785	1670 1715 ^b	7.11 s	7.05 s	5.2 d (12)	5.62 d (12)	2.8
4	406 (4.12) ^{a)} 275 (3.86) 211 (2.90)	—	1715 1790	1670 1710	6.94 s	6.53 s	6.72 s ^{c)}		
5a	355 (3.84) 271 (4.16)	3210	1720 1780	1655 1705	-2.55	6.50 s	6.87 s		1.81 s
b	393 (3.86) 284 (4.15) 212 (4.27)	—	1705 1765	1660 1695 ^b	7.05 s	6.57 s	6.95 s		1.95 s
7	391 (3.89) ^{d)} 269 (3.68) 213 (3.99)	—	1750 ^{e)} 1815	1655 1705	—	6.45 s	6.83 s		1.75 s

a) In 96proz. Äthanol.
b) Überlagerung.c) In CDCl₃.
d) In CH₃CN.e) Anhydridbanden.
f) Kein Maximum oberhalb 200 nm.

Tab. 2. Analytische Daten von 3a – d, 4, 5a, b und 7

	Name	Ausb. (%) ^{a)}	Schmp. (°C) ^{b)}	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N	Br
3a	4b, 7a-Dichlor-1,3-dimethyl- 2,4,5,7-tetraoxopiperhydro-PCP*)	31	198 – 199	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ (305.2)	Ber. Gef.		13.76 13.74	
b	4b, 7a-Dichlor-1,3,6-trimethyl- 2,4,5,7-tetraoxopiperhydro-PCP*)	58	184 – 186	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ (320.2)	Ber. Gef.		13.15 13.16	
c	4b, 7a-Dibrom-1,3-dimethyl- 2,4,5,7-tetraoxopiperhydro-PCP*)	8	182 – 184	C ₁₀ H ₉ Br ₂ N ₃ O ₄ (395.1)	Ber. Gef.		10.63 10.49	
d	4b, 7a-Dibrom-1,3,6-trimethyl- 2,4,5,7-tetraoxopiperhydro-PCP*)	26	165 – 168	C ₁₁ H ₁₁ Br ₂ N ₃ O ₄ (409.1) ^{d)}	Ber. Gef.	2.71 2.70	10.30 10.17	39.06 39.15
4	5-(4-Brom-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro- 3-pyrrolyl)-1,3-dimethyluracil	2	215 – 217	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₃ O ₄ (328.0) ^{e)}	Ber. Gef.	40.00 40.16	3.25 3.12	12.82 12.89
5a	(2,5-Dioxo-2,5-dihydropyrrol-3,4-diy)- 5,5'-bis(1,3-dimethyluracil)	8	278	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₆ (373.4)	Ber. Gef.		18.75 18.37	
b	(1-Methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydropyrrol- 3,4-diy)-5,5'-bis(1,3-dimethyluracil)	9	281 – 283	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₆ (387.4) ^{f)}	Ber. Gef.		18.07 17.98	
7	(2,5-Dioxo-2,5-dihydrofuran-3,4-diy)- 5,5'-bis(1,3-dimethyluracil)	6 9 ^{e)}	285 (Zers.-P.)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₇ (374.3)	Ber. Gef.	52.70 52.43	3.75 3.73	14.95 14.80

*) PCP = -pyrrol(3',4':3,4)pyclobut[1,2-f]pyrimidin.

a) Nach der Umkristallisation.

b) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

c) Ausb. aus 6a bzw. 6b.

d) Mol.-Masse (MS) 409.

e) Mol.-Masse (MS) 329.

f) Mol.-Masse (MS) 388.

Die Struktur des Isomeren **B** ist aber grundsätzlich aus sterischen Gründen sehr wahrscheinlich. Zum Vergleich lassen sich z. B. die NMR-Daten des 1,3-Dibrom-1,3-dimethylcyclobutans **9** heranziehen¹³⁾. Aus der Tatsache, daß diejenigen Cyclobutanprotonen, die sich in *cis*-vicinaler Anordnung zu den Halogenatomen befinden, jeweils bei deutlich höherem Feld absorbieren als die *trans*-vicinalen Protonen (s. l. c.¹⁴⁾), folgt, daß wir aus den für **3a–d** gefundenen Daten einen Hinweis für die *cis-anti-cis*-Struktur **B** ablesen können.

Ein Vorliegen der Protonen H^{d+e} (bzw. der Halogenatome) in der *trans*-Stellung zu den Halogenen wird weiterhin dadurch gestützt, daß deren chemische Verschiebungen praktisch von den Halogenatomen X (X = Cl, Br) unabhängig sind (s. Tab. 1). Bei Vorliegen von *cis*-vicinalem Halogen sollte man einen deutlichen Unterschied erwarten (vgl. l. c.^{11,12)}. Am Modell der *cis-anti-cis*-Struktur **B** ist auch ersichtlich, daß die Protonen H^{d+e} bei dieser Verknüpfung in den paramagnetisch verschiebenden Anisotropiekegel der beiden Maleinimid-Carbonylgruppen hineinragen. Auch dies dürfte eine Erklärung für die große chemische Verschiebung dieser Protonen sein (s. Tab. 1). Einen ähnlichen Effekt beobachtete Steffan¹⁵⁾ am *cis-anti-cis*-Photoaddukt **10** aus Dimethylmaleinsäure-anhydrid und 1,3-Diphenyl-4-imidazolin-2-on. Die Cyclobutanprotonen ergeben hier aufgrund der Symmetrie ein Singulett bei $\tau = 4.97$.

Die Intensität des 6-H-Signals im Uracilring ($\tau = 1.8–2.0$) ergibt sich aus der Integration bei **4** zu 1 und bei **5a, b** zu 2.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen. G. Sz. schuldet der Alexander von Humboldt-Stiftung aufrichtigen Dank für ein Forschungsstipendium.

Experimenteller Teil

Für die spektroskopischen Untersuchungen dienten folgende Geräte: UV: Cary 15, IR: Perkin-Elmer 237, NMR: Varian A 60.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Cycloaddukte 3a–d und der Alkylierungsprodukte 4, 5a, b und 7: Äquimolare Mengen (20 mmol) **2** und **1a–e** bzw. **6a, b** werden in ca. 200 ml Dioxan gelöst, 10 mg Benzophenon als Sensibilisator zugefügt und mit einem Hg-Hochdruckbrenner (Philips HPK125W) bestrahlt (Pyrexapparat). Der Reaktionsablauf wird mit DC verfolgt (System Benzol/Aceton 8:4). Nach 22–26 h Bestrahlung ist das Ausgangsmaterial auf der DC-Platte verschwunden und neue, stärker polare Produkte haben sich gebildet. Nach Beendigung wird zunächst dimeres Maleinimid⁹⁾ (bei Versuchen mit **3a–d**) abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und das zurückbleibende Öl an Kieselgel in Systemen steigender Polarität chromatographiert. (1. Benzol, 2. Benzol/Essigester 9:1, 3. Benzol/Essigester 8:2, 4. Benzol/Essigester 6:4). Die Photoprodukte werden als Feststoffe isoliert und aus Äthanol umkristallisiert (**7** aus Petroläther/Aceton) (Analyt. Daten s. Tab. 2).

¹³⁾ K. Griesbaum, W. Naegele und G. G. Wanless, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 3151 (1965).

¹⁴⁾ K. B. Wiberg und B. J. Nist, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2788 (1963); M. Y. DeWolf und J. D. Baldeschwieler, J. Mol. Spectroscop. **13**, 344 (1964).

¹⁵⁾ G. Steffan, Chem. Ber. **101**, 3688 (1968).