

Photochemie von Heterocyclen, 9¹⁾

Zur anellierenden Photosubstitution von Dibrom-*N*-methylmaleinimid (DBMI)

Klemens M. Wald, Afaf A. Nada^{2a)}, Géza Szilágyi^{2b)} und Heinrich Wamhoff*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 17. Dezember 1979

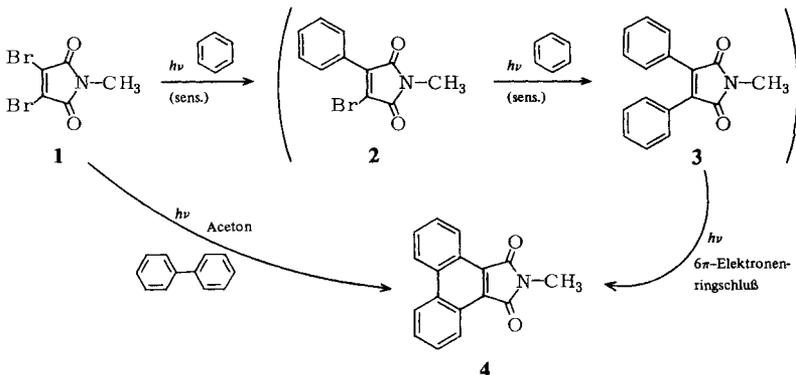
Dibrom-*N*-methylmaleinimid (DBMI, **1**) wird in Gegenwart von Biphenyl, *N*-Phenylpyrrol (**6**), *N*-Phenylindol (**11**), Pyridin und 4,4'-Bipyridyl-dihydrat (**18**) bestrahlt, wobei unter anellierender Photosubstitution des Broms durch die Aromaten und Heteroaromaten Verbindungen vom Typ wie das Phenanthrenderivat **4**, die monosubstituierten Produkte **9**, **12**, das 2:1-Addukt **17** sowie die kondensierten Heterocyclen **10**, **14–16** und **19** entstehen. Der jeweilige Ablauf der Photoreaktion wird durch Solvens und Sensibilisator vorgegeben.

Photochemistry of Heterocyclic Compounds, 9¹⁾

The Anellating Photosubstitution of Dibromo-*N*-methylmaleimide (DBMI)

If dibromo-*N*-methylmaleimide (DBMI, **1**) is irradiated in the presence of biphenyl, *N*-phenylpyrrole (**6**), *N*-phenylindole (**11**), pyridine, and 4,4'-bipyridyl-dihydrate (**18**), the phenanthrene derivative **4** as well as the monosubstituted compounds **9**, **12**, the 2:1-adduct **17**, and the condensed heterocycles **10**, **14–16**, and **19** are formed by anellating photosubstitution of the bromine. The individual direction of the photoreaction is influenced both by solvent and sensitizer.

Die Photoreaktion von Maleinsäureanhydrid (MA) oder Maleinsäureimid (MI) mit Benzol führt bekanntlich zur Bildung von 2:1- oder 1:1-Cycloaddukten^{3,4)}. Verwendet man jedoch Di-

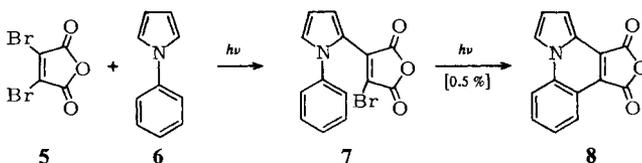


halogenmaleinsäureanhydride (DXMA)⁵ oder -imide (DXMI), so beobachtet man zusätzlich das Auftreten von Substitutionsprodukten. Im Falle des Benzols werden die Halogenatome stufenweise durch Phenylreste ersetzt, und die Disubstitutionsprodukte (z. B. 3) reagieren in einer Photoreaktion zu Phenanthren-Derivaten (4)⁶.

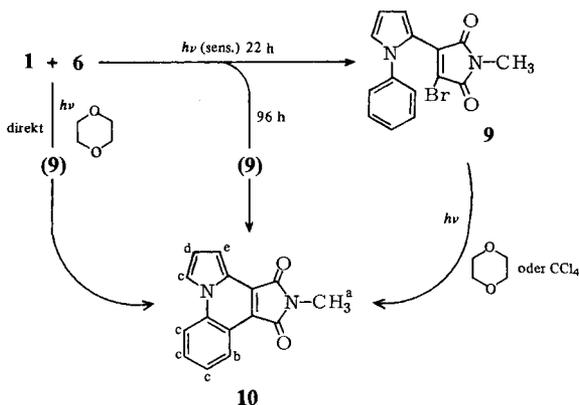
Verwendet man Biphenyl anstelle des Benzols, so bildet sich entsprechend unter zweifacher 2,2'-Photoalkylierung das gleiche Produkt 4, jedoch nur mit 5% Ausbeute.

Da mit verschiedenen heteroaromatischen Systemen, wie z. B. Thiophen, Furan oder Indol bei UV-Bestrahlung mit DBMI⁷ stets C-2-Substitutionsprodukte entstehen^{8,9}, sollte mit entsprechend modifizierten Substraten, wie z. B. *N*-phenylierten Heteroaromaten, gleichfalls zweifache Substitution erfolgen unter Bildung von polyheterokondensierten Systemen; damit würde ein dritter genereller und einfacher Zugang zu komplexen Heterocyclen erschlossen.

Ein erstes Beispiel hierzu haben kürzlich *Matsuo* und *Mihara*¹⁰) beschrieben: DBMA reagiert mit *N*-Phenylpyrrol (6) in doppelter Substitution – wenngleich auch in geringen Ausbeuten – zum tetracyclischen Heterocyclus 8.



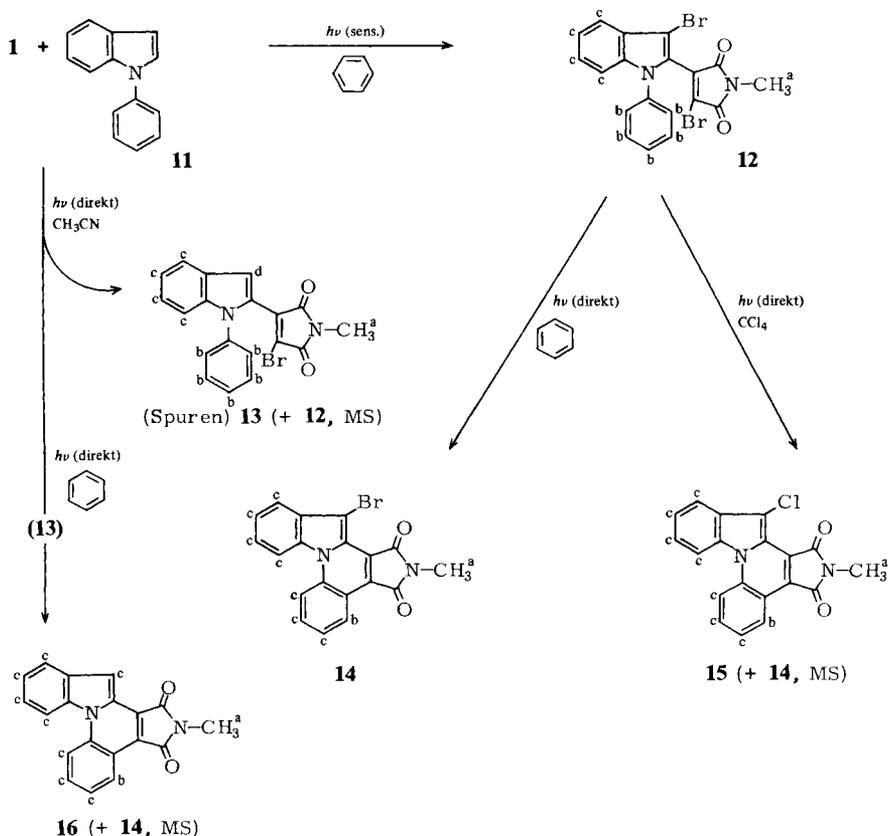
N-Phenylpyrrol (6)¹¹) reagiert in Benzol bei sensibilisierter Bestrahlung (Pyrex, $\lambda > 313$ nm; Sensibilisator Benzophenon) mit DBMI zum Monosubstitutionsprodukt 9. Das erwartete Photoprodukt 10 konnte unter diesen Versuchsbedingungen, auch nach 22 h Bestrahlungsdauer, noch nicht nachgewiesen werden. Erst nach weiteren 74 h Bestrahlung ist das tetracyclische Pyrrolo[1,2-*a*]chinolin-4,5-dicarbonsäureimid 10 in 18proz. Ausbeute entstanden. Verwendet man Dioxan als Solvens, so ist das Monosubstitutionsprodukt 9 nicht mehr als Zwischenprodukt faßbar, man isoliert unmittelbar den Tetracyclus 10.



In gleicher Weise führt monochromatische Bestrahlung (Rayonet-Reaktor $\lambda = 350$ nm) von **9** in Dioxan oder Tetrachlorkohlenstoff zu 76 bzw. 82% zum Pyrrolo[1,2-*a*]chinolin **10**.

Auch im Falle des *N*-Phenylindols (**11**)¹² hat die Wahl der Bestrahlungsbedingungen entscheidenden Einfluß auf den Ablauf der Reaktion. Bei Benzophenon-sensibilisierter Bestrahlung (Pyrex, $\lambda > 313$ nm) entsteht nach 30h Bestrahlungsdauer ein Monosubstitutionsprodukt **12**, welches zusätzlich an C-3 des Indols mit Brom substituiert ist. Weitere UV-Bestrahlung wandelt das gelbrote **12** in das tiefviolette Indolo[1,2-*a*]chinolin-5,6-dicarbonsäureimid **14** um.

Bestrahlt man hingegen **12** in Tetrachlorkohlenstoff monochromatisch (Rayonet-Reaktor, $\lambda = 350$ nm), so erfolgt gleichfalls ein Ringschluß zu **14**; zusätzlich findet ein teilweiser Austausch des Broms durch Chlor (**15**, MS) statt. Bestrahlt man in Benzol ohne Zusatz von Benzophenon, so wird kein Monosubstitutionsprodukt mehr gebildet. Statt dessen erhält man ein Gemisch aus bromfreiem Ringschlußprodukt **16** sowie aus dem 7-Bromderivat **14** (MS).



Die Wahl anderer Reaktionsparameter führt durchweg zu unbefriedigenden Resultaten. So werden bei Bestrahlungsversuchen in Dioxan keine Photoprodukte isoliert; statt dessen entsteht

ein dunkles, nicht auftrennbares Öl. Bei Verwendung von Acetonitril gelingt es, aus dem ölarartigen Rohprodukt chromatographisch das Monosubstitutionsprodukt **13** in geringer Menge abzutrennen. Im Falle von **1** und **11** erhält man nach 20 stdg. Bestrahlung in Aceton ein komplexes Gemisch, aus dem durch Trockensäulenchromatographie etwa 20 % an **12** und 8 % an **14** isoliert werden.

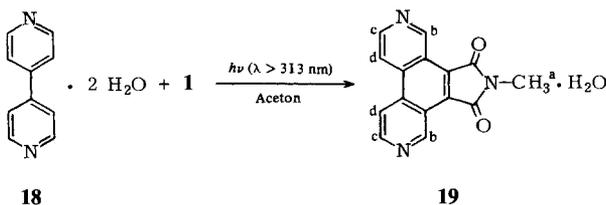
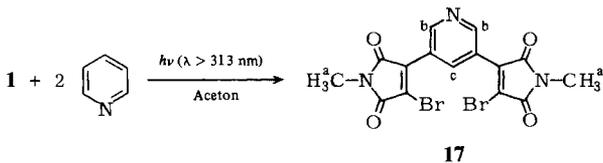
Die obigen Resultate lassen ein auffallend selektives Verhalten in Bezug auf Solvens und Anregungsart erkennen: Benzophenon-sensibilisierte UV-Bestrahlung ergibt vorwiegend Monosubstitutionsprodukte und erst nach ungewöhnlich langen Reaktionszeiten die gewünschten Ringschlußprodukte; direkte UV-Bestrahlung hingegen ergibt sogleich die kondensierten heterocyclischen Systeme.

Ähnlich den Photoreaktionen von **6** und DBMA (**5**)¹⁰ dürfte auch für den ersten Photosubstitutionsschritt zu **9** bzw. **12** und **13** ein Benzophenon-sensibilisierter Triplettzustand als Intermediat anzunehmen sein. Im Gegensatz zu [**5** + **6**] wird das Auftreten von Charge-transfer-Komplexen [**1** + **6**] bzw. [**1** + **11**] spektroskopisch (UV) nicht beobachtet.

Der zweite photoinduzierte Schritt zu den kondensierten Heterocyclen findet in Gegenwart von Benzophenon nurmehr sehr erschwert statt (**1** + **6** → **10** in 96h und 18 %). Offensichtlich wird die zum Ringschluß benötigte Anregungsenergie nicht vom Benzophenon geliefert sondern sogar dadurch gequencht. Diese Befunde decken sich mit Beobachtungen von *Matsuo* und *Mihara*¹⁰: der Ringschluß **7** → **8** besitzt in Aceton und Acetonitril eine Quantenausbeute von 0.001 (zum Vergleich Toluol $\Phi = 0.072$). Bei direkter Bestrahlung verläuft der Ringschluß jedoch spontan und ohne Auftreten isolierbarer Zwischenstufen. Dies wird auch durch die glatte Umwandlung von isoliertem **9** in **10** eindrucksvoll belegt.

Die im Falle von **11** + DBMI beobachtete zusätzliche 3-Bromierung des Indolrings (**12** → **14** bzw. **15**) ist eine Folge des bekannt hohen Bromierungspotentials von DBMI bzw. seinem Dimeren⁶ sowie der leichten Bromierbarkeit des Indolsystems¹³.

Wie bisher gezeigt wurde, entstehen bei Photoreaktion von DBMI durchweg Substitutionsprodukte in α -Position der jeweiligen Heterocyclen⁸). Die Photoalkylierung des Pyridins mit DBMI liefert nun ein erstes Beispiel für eine β -Substitution. In Aceton (Pyrex, $\lambda > 313$ nm) entsteht das 2:1-Addukt **17**, dessen Konstitution durch seine spektroskopischen Daten gestützt wird.



4,4'-Bipyridyl-dihydrat (**18**)¹⁴) reagiert mit DBMI unter diesen Bedingungen in einem Schritt unter β,β' -Disubstitution zum neuen Ringgerüst des *N*-Methyl-3,8-phenanthrolin-5,6-dicarbonensäureimid-monohydrats (**19**).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. — G. Sz. ist der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium dankbar.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G. — UV-Spektren: Cary-15. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-360. — MS: MS-9 und Varian MAT-731. — Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

N-Methyl-9,10-phenanthrendicarbonensäureimid (**4**): 4.05 g (15 mmol) DBMI (**1**) und 2.31 g (15 mmol) Biphenyl werden in 500 ml Aceton 24 h bestrahlt (Q 600, Hanau Quarzlampengesellschaft mbH, Pyrex $\lambda > 313$ nm). Chromatographische Aufarbeitung (System Petrolether/Aceton 85:15) ergibt 0.21 g (5.4 %) **4** als orangefarbene Nadeln vom Schmp. 224–226 °C. **4** erweist sich in allen Eigenschaften mit einer authentischen Probe⁶) als identisch.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Photoprodukte **9,10,12–16**: Äquimolare Mengen (20 mmol) DBMI (**1**) und 1-Phenylpyrrol (**6**) bzw. 1-Phenylindol (**11**) werden in ca. 375 ml des jeweiligen Solvens direkt oder unter Zusatz von 2.0 g (10.4 mmol) Benzophenon als Sensibilisator in der angegebenen Zeitdauer bestrahlt (Hg-Hochdruckbrenner Q 600, Hanau Quarzlampengesellschaft mbH, Pyrex $\lambda > 313$ nm). Der Reaktionsablauf wird durch DC verfolgt (System Petrolether/Aceton 10:1). Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Die Produkte werden durch Umkristallisation (Ethanol) des festen Rückstandes oder durch Chromatographie an Kieselgel (System Petrolether/Aceton 20:1) erhalten.

Direkte Umwandlung **9** → **10** durch monochromatische Bestrahlung: 0.33 g (1.0 mmol) **9** wird in 400 ml Tetrachlorkohlenstoff bzw. Dioxan 3 h im Rayonet-Reaktor (Southern New England Ultraviolet Company, Middletown/Conn. USA, Lampensatz RUL-3500) bei $\lambda = 350$ nm bestrahlt. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Ausbeuten an **10**: 205 mg (82 %) in Tetrachlorkohlenstoff, 190 mg (76 %) in Dioxan.

2-Brom-*N*-methyl-3-(1-phenyl-2-pyrrolyl)maleinimid (**9**): Aus 5.38 g (20 mmol) DBMI und 2.86 g (20 mmol) **6**, Solvens Benzol, Sensibilisator Benzophenon, Bestrahlungsdauer 22 h. Ausb. 0.96 g (14 %) **9**, orange-gelbe feine Kristalle vom Schmp. 193 °C. — IR (KBr): Imid 1770, 1705 cm^{-1} . — UV (Chloroform): λ_{max} (lg ϵ) 417, 295 nm (3.98, 3.62). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.14$ bis 7.70 (m, 5H^b, 1H^c), 6.88–7.07 (m, 1H^c), 6.41–6.62 (m, 1H^d), 3.00 (s, 3H^a).

C₁₅H₁₁BrN₂O₂ (331.1) Ber. C 54.40 H 3.34 N 8.45

Gef. C 54.07 H 3.33 N 8.16 Molmasse 330 (MS)

N-Methylpyrrolo[1,2-*a*]chinolin-4,5-dicarbonensäureimid (**10**): Aus 5.38 g (20 mmol) DBMI und 5.72 g (40 mmol) **6**, Solvens und Sensibilisator wie bei **9**; Bestrahlungsdauer 96 h. Ausb. 0.90 g (18 %) **10**, ziegelrote feine Nadeln vom Schmp. 222 °C. — IR (KBr): Imid 1745, 1690 cm^{-1} . — UV (Chloroform): λ_{max} (lg ϵ) 467, 375, 277 sh. nm (3.72, 3.60, 4.26). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8.63$ – 8.77 (m, 1H^b), 7.98–8.06 (m, 1H^c), 7.22–7.97 (m, 4H^c), 6.93–7.04 (m, 1H^d), 3.15 (s, 3H^a).

C₁₅H₁₀N₂O₂ (250.2) Ber. C 71.99 H 4.02 N 11.18

Gef. C 71.04 H 4.03 N 11.02 Molmasse 250 (MS)

Nach 77 h direkter Bestrahlung in Dioxan Ausb. 1.05 g (21 %) **10**.

2-Brom-3-(3-brom-1-phenyl-2-indolyl)-N-methylmaleinimid (12): Aus 5.38 g (20 mmol) DBMI und 3.86 g (20 mmol) **11**, Solvens und Sensibilisator wie bei **9**; Bestrahlungsdauer 30 h. Ausb. 2.4 g (26 %) **12**, rotgelbe Nadeln vom Schmp. 176 °C. – IR (KBr): Imid 1765, 1705 cm⁻¹. – UV (Chloroform): λ_{max} (lgε) = 425, 377, 277 nm (3.60, 3.67, 4.16). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.20–7.95 (m, 5H^b, 4H^c), 3.03 (s, 3H^a).

C₁₉H₁₂Br₂N₂O₂ (460.1) Ber. C 49.59 H 2.62 N 6.08
Gef. C 49.66 H 2.54 N 6.13 Molmasse 458 (MS)

2-Brom-N-methyl-3-(1-phenyl-2-indolyl)maleinimid (13): Aus 5.38 g (20 mmol) DBMI und 3.86 g (20 mmol) **11**, Solvens Acetonitril, direkte Bestrahlung, Bestrahlungsdauer 48 h. Ausb. 0.13 g (1.6 %) **13**, gelbe feine Kristalle vom Schmp. 137 °C. – IR (KBr): Imid 1770, 1705 cm⁻¹. – UV (Chloroform): λ_{max} (lgε) 412, 277 nm (3.86, 4.23). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.18–7.92 (m, 5H^b, 4H^c), 7.31 (s, 1H^d), 3.08 (s, 3H^a).

C₁₉H₁₃BrN₂O₂ (381.2) Ber. C 59.86 H 3.43 N 7.34
Gef. C 59.52 H 3.36 N 7.20 Molmasse 380 (MS)

Als Nebenprodukt werden 55 mg (0.6 %) **12** isoliert.

*7-Brom-N-methylindolo[1,2-*a*]chinolin-5,6-dicarbonensäureimid (14)*: Aus 5.38 g (20 mmol) DBMI und 3.86 g (20 mmol) **11**, Solvens und Sensibilisator wie bei **9**, Bestrahlungsdauer 98 h. Ausb. 0.76 g (10 %) **14**, dunkelviolette feine Kristalle vom Schmp. 216 °C. – IR (KBr): Imid 1760, 1700 cm⁻¹. – UV (Chloroform): λ_{max} (lgε) = 525, 405, 297 nm (3.55, 3.71, 4.48). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.80–8.96 (m, 1H^b), 8.33–8.60 (m, 2H^c), 7.89–8.08 (m, 1H^e), 7.34–7.85 (m, 4H^c), 3.21 (s, 3H^a).

C₁₉H₁₁BrN₂O₂ (379.2) Ber. C 60.18 H 2.92 N 7.38
Gef. C 59.85 H 3.12 N 7.32 Molmasse 378 (MS)

*7-Chlor-N-methylindolo[1,2-*a*]chinolin-5,6-dicarbonensäureimid (15) + 14*: Solvens CCl₄, direkte Bestrahlung, Bestrahlungsdauer 6 h. – Ausb. 0.24 g eines Gemisches aus **15** und **14**, schwarzviolette Kristalle vom Schmp. 217 °C.

C₁₉H₁₁ClN₂O₂ (334.7) Hochauflösendes MS: Molmasse 334 der
Zusammensetzung C₁₉H₁₁ClN₂O₂

*N-Methylindolo[1,2-*a*]chinolin-5,6-dicarbonensäureimid (16) + 14*: Solvens Benzol, direkte Bestrahlung, Bestrahlungsdauer 55 h. – Ausb. 0.35 g eines Gemisches aus **16** und **14**, violette feine Kristalle vom Schmp. 185 °C.

C₁₉H₁₂N₂O₂ (300.2) Hochauflösendes MS: Molmasse 300 der
Zusammensetzung C₁₉H₁₂N₂O₂

3,3'-[3,5-Pyridindiy]bis(2-brom-N-methylmaleinimid) (17): 1.35 g (5.0 mmol) DBMI (**1**) und 0.40 g (5.0 mmol) Pyridin werden in 200 ml Aceton 32 h bestrahlt (Pyrex, λ > 313 nm, Philips HPK 125). Durch Säulenchromatographie erhält man 0.28 g (12 % bez. auf DBMI, 24 % bez. auf Pyridin) **17**, gelbe Nadeln vom Schmp. 231 °C (Zers.). – IR (KBr): Imid 1770, 1705, C=C 1635, 1595 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} (lgε) 367, 337, 230, 215 nm (3.66, 3.64, 3.19, 2.94). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.51 (m, 2H^b), 8.11 (m, 1H^c), 2.89 (s, 6H^a).

C₁₅H₉Br₂N₃O₄ (455.1) Ber. C 39.59 H 1.99 N 9.24
Gef. C 39.43 H 2.03 N 9.37 Molmasse 455 (MS)

N-Methyl-3,8-phenanthrolin-5,6-dicarbonensäureimid (19): 1.92 g (10 mmol) 4,4'-Bipyridyl-dihydrat (**18**) und 2.7 g (10 mmol) DBMI (**1**) werden in 200 ml absol. Aceton 15 h bestrahlt (Pyrex, λ > 313 nm). Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt. Ausb. 1.2 g (42 %) **19**-Monohydrat, orangefarbene Kristalle vom Schmp. 283 °C (Zers.). – IR (KBr): Imid 1760, 1695, C=C 1630,

1590 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 408, 245, 223 nm (3.80, 3.76, 3.74). – ¹H-NMR([D₆]DMSO): δ = 9.68 (d, 2H^c), 8.50 (d, 2H^b), 7.93 (m, 2H^d), 2.87 (s, 3H^a).

C₁₅H₉N₃O₂ · H₂O (281.2) Ber. C 64.05 H 3.94 N 14.94

Gef. C 64.67 H 4.05 N 14.52 Molmasse 281 (MS)

Literatur

- 1) 8. Mittel.: L. Farkas, J. Keuler und H. Wamhoff, Chem. Ber. **113**, 2566 (1980).
- 2) ^{2a}) Gastforscherin aus dem National Research Centre, Cairo 1977/78. – ^{2b}) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1979/1980 (Institut für Arzneimittelforschung, Budapest).
- 3) ^{3a}) D. Bryce-Smith, R. R. Deshpande, A. Gilbert und J. Grzonka, J. Chem. Soc. D **1970**, 562. – ^{3b}) D. Bryce-Smith, R. R. Deshpande und A. Gilbert, Tetrahedron Lett. **1975**, 1627. – ^{3c}) W. Hartmann, H. G. Heine und L. Schrader, ebenda **1974**, 883, 3101. – ^{3d}) D. Bryce-Smith, Pure Appl. Chem. **34**, 193 (1973).
- 4) ^{4a}) E. Leppin in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 4, Teil 5a, S. 484 ff., Thieme, Stuttgart 1975. – ^{4b}) R. Steinmetz, Fortschr. Chem. Forsch. **7**, 445 (1967). – ^{4c}) D. Bryce-Smith und M. A. Hems, Tetrahedron Lett. **1966**, 1895. – ^{4d}) D. Bryce-Smith, Pure Appl. Chem. **16**, 47 (1968).
- 5) T. Matsuo, Y. Tanoue, T. Matsunaga und K. Nagatoshi, Chem. Lett. **1972**, 709 [Chem. Abstr. **77**, 125 565 j (1972)].
- 6) H. Wamhoff und H. J. Hupe, Chem. Ber. **111**, 2677 (1978).
- 7) G. L. Ciamician und P. Silber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17**, 553 (1884); H. D. Scharf und F. Korte, Chem. Ber. **98**, 764 (1965).
- 8) H. Wamhoff und H. J. Hupe, Tetrahedron Lett. **1978**, 125.
- 9) H. Wamhoff und H. J. Hupe, unveröffentlicht.
- 10) T. Matsuo und S. Mihara, Bull. Chem. Soc. Jpn. **48**, 3660 (1975) [Chem. Abstr. **84**, 104 724 q (1976)].
- 11) M. Köttnitz, J. Prakt. Chem. [2] **6**, 143 (1873); kommerzielles Produkt (Merck-Schuchardt).
- 12) M. A. Khan und E. K. Rocha, Chem. Pharm. Bull. **25**, 3110 (1977) [Chem. Abstr. **88**, 136 526 a (1978)]; A. F. Pozharskii, B. K. Martsokha und A. M. Simonov, Zh. Obshch. Khim. **33**, 1005 (1963) [Chem. Abstr. **59**, 7 515 e (1963)]. Die Ausbeuten an *N*-Phenylindol werden durch nachgeschaltete präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie wesentlich verbessert.
- 13) Vgl. J. C. Powers in A. Weissberger und E. C. Taylor (ed.), The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles, Part 2, S. 128 ff., Wiley-Interscience, New York 1972; V. Calo, F. Ciminale, L. Lopez und P. E. Tedesco, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2567.
- 14) O. Dimroth und R. Heene, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **54**, 2934 (1921); C. R. Smith, J. Am. Chem. Soc. **46**, 414 (1924).

[427/79]