

Journal of Organometallic Chemistry, 184 (1980) 189–193
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

ORGANISCHE PHOTOCHEMIE

XXXI *. EIN NEUER WEG ZUM 5*H*-[1]BENZOSELENINO[2,3-*b*]- PYRIDIN-RINGSYSTEM **

KLAUS PRAEFCKE* und URSULA SCHULZE

*Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, Strasse des 17. Juni 135,
 D-1000 Berlin 12 (Deutschland)*

(Eingegangen den 25. Mai 1979)

Summary

We report the synthesis of the pharmaceutically interesting 5*H*-[1]benzosele-
 nino[2,3-*b*]pyridine ring system by UV irradiation of 2-substituted *Se*-(4-
 methyl)phenyl selenonicotines via selenolester—seleninone-transformation or
 intramolecular photo-Friedel—Crafts-reaction, respectively.

Zusammenfassung

Es wird die Synthese des pharmazeutisch interessanten 5*H*-[1]benzosele-
 nino[2,3-*b*]pyridin-Ringsystems durch UV-Bestrahlung 2-substituierter Selenonicotin-
 säure-*Se*-(4-methylphenyl)ester via Selenolester—Seleninon-Transformation bzw.
 intramolekulare Photo-Friedel—Crafts-Reaktion beschrieben.

Inter- und intramolekulare Photo-Friedel—Crafts-Reaktionen [3–7] sind seit
 kurzem bekannt und stellen synthetisch interessante neue Typen von aromati-
 schen Photosubstitutionsreaktionen [8] dar.

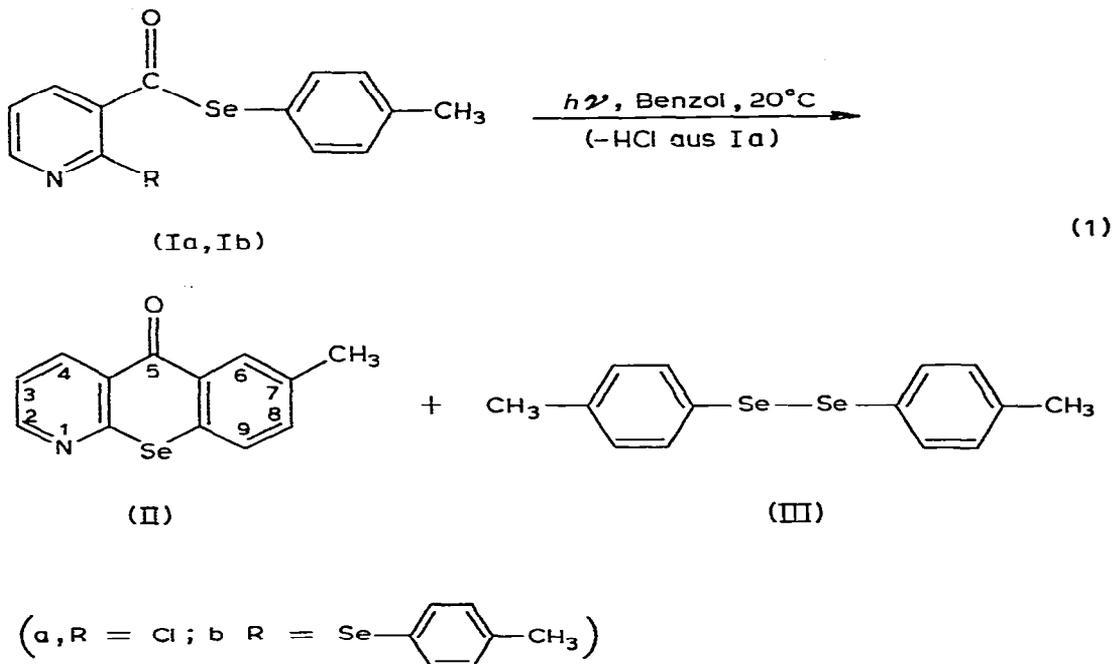
In Erweiterung unserer Arbeiten über photochemische Heterocyclen-Syn-
 thesen [1,9], in deren Rahmen wir bei Photoreaktionen bestimmter Thiolester
 ein neues Syntheseprinzip für Heterocyclen durch intramolekulare Photo-
 Friedel—Crafts-Reaktionen gefunden haben [5,7], berichten wir hier erstmals
 ausgehend von einem Selenolester (Ib) über eine neue Anwendung dieser
 Methoden in der photochemischen Synthese des 5*H*-[1]Benzosele-
 nino[2,3-*b*]pyridin-Derivates II. Hierbei handelt es sich um einen neuen und besseren Zu-

* XXX. Mitteilung: siehe Lit. 1. Gleichzeitig XII. Mitteilung über Organische Selenverbindungen; XI.
 Mitteilung: siehe Lit. 2.

** Herrn Prof. Dr. phil. A. Schönberg zum 87. Geburtstag gewidmet.

gang zu diesem pharmazeutisch interessanten Ringsystem, das photochemisch auch — allerdings in erheblich schlechterer Ausbeute — aus Ia erhältlich ist (Schema 1).

SCHEMA 1



Aus beiden Selenolestern I entsteht der Heterocyclus II und infolge Dimerisierung von 4-Methylphenylselenenyl-Radikalen, die aus Photofragmentierungen von I herrühren, das Diselenid III. Das Reaktionsnebenprodukt aus Ia ist Chlorwasserstoff und aus Ib ein organischer Feststoff, bei dem es sich möglicherweise um das Dimerisierungsprodukt der durch α -Spaltung aus Ib gebildeten 2-(4-Methylphenylseleno)-3-pyridincarboxyl-Radikale handeln könnte*.

Während der Heterocyclus II aus Ia durch Selenolester—Seleninon-Transformation [7,11–13] entsteht, eine Bildungsweise, die mechanistisch der photoinduzierten Thiolester—Thiopyron-Umwandlung [9,13,14] verwandt ist, entsteht II aus Ib durch intramolekulare Photo-Friedel—Crafts-Reaktion [5,7].

Abschliessend sei bemerkt, dass beide Selenolester Ia und Ib aus 2-Chlornikotinsäurechlorid zugänglich sind: mit Natrium-*p*-Tolylselenolat — trotz grossen Überschusses — erhält man ausschliesslich Ia, dagegen liefert die Umsetzung mit *p*-Tolylselenolato-magnesium-bromid nur wenig Ia, jedoch dominierend Ib.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Büchi SMP 20 oder Kupferblock, unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden in unserem Institut von Frau Dr. U. Faass mit einem Hewlett—Packard HP 185 ausgeführt.

* Zur verwandten photochemischen Benzilbildung aus einigen Thioleestern s. [10].

2-Chlor-selenonikotinsäure-Se-(4-methylphenyl)ester (Ia). Man stellt aus 34 g (0.1 mol) Bis-(4-methylphenyl)diselenid (III) [15] in 130 ml Benzol und 45 ml Ethanol in der Siedehitze durch Zutropfen einer Lösung von 7.6 g (0.2 mol) Natriumborhydrid in 170 ml 0.1 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung das entsprechende Natrium-*p*-tolylselenolat her. Die anfänglich orange-rote Lösung entfärbt sich dabei nahezu. Zu der warmen Lösung tropft man zügig das aus 15.8 g (0.1 mol) 2-Chlornikotinsäure mit 30 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid während 1 h Kochens hergestellte Säurechlorid in 100 ml wasserfreiem Benzol unter Kühlung hinzu. Nach Verdünnen mit 300 ml Ether und üblicher Aufarbeitung mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und Trocknung erhält man 25.8 g gelboranges Öl, das nach DC aus Ia und III besteht. SC an 200 g Kieselgel (E. Merck AG, Darmstadt, ϕ 0.15 bis 0.3 mm, Säuleninnendurchmesser: 5 cm) liefert mit 2.5 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 100 12.7 g III, Schmp. 45–46°C (Lit. [15] 47°C), mit weiteren 1.5 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 10 2.6 g uncharakterisiertes, gelbes Öl und zuletzt mit 1 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 1 10.5 g (34%) Ia, Schmp. 89–91°C, gelbliche Kristalle aus Ether/Petrolether (30–70°C) (Lit. [12] irrtümlich 151–153°C). MS (Varian MAT 711): *m/e* 310.9610 (M^+ , 5% (Basispeak: *m/e* 140, C_6H_3ClNO durch α -Spaltung), ber. 310.9611 bezogen auf die Isotope ^{35}Cl und ^{80}Se). IR ($CHCl_3$, Beckman IR 9): $\nu(C=O)$ 1695 cm^{-1} (Lit. [12] irrtümlich 1680 cm^{-1}). NMR ($CDCl_3$, Varian HA 100): δ 8.46 (dd, $J \sim 2$ und 5 Hz; 1 H, Pyridyl- α -H); 7.96 (dd, $J \sim 2$ und 8 Hz; 1 H, Pyridyl- γ -H); 7.15–7.5 (m; 5 $H_{arom.}$); 2.39 ppm (s; 3 H, CH_3). $C_{13}H_{10}ClNOSe$ (310.6) ber.: C, 50.27; H, 3.25%. Gef.: C, 50.24; H, 3.25.

2-(4-Methylphenylseleno)-selenonikotinsäure-Se-4-methylphenyl ester (Ib). Analog bekannter Vorschrift [16] stellt man sich eine 0.4 M etherische *p*-Tolylselenolato-magnesiumbromid-Lösung her, zu der, noch warm, das aus 31.6 g (0.2 mol) 2-Chlornikotinsäure mit 60 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid während ca. 1 h Kochens hergestellte Säurechlorid in 150 ml wasserfreiem Ether zügig zugetropft wird. Nach Verdünnen mit 300 ml Ether und vorstehender Aufarbeitung erhält man 81.4 g oranges Öl, das nach DC aus Ia, Ib und III besteht. Nach Aufnahme dieses Öles in ca. 200 ml Ether kristallisieren bei Raumtemp. 17.8 g (20%) Ib aus, Schmp. 157–158°C (gelb-grüne Kristalle aus Ether/Methylenchlorid). MS (Varian MAT 711): *m/e* 446.9636 (M^+ , 11% (Basispeak: *m/e* 276, $C_{13}H_{10}NOSe$ durch α -Spaltung), ber. 446.9640, bezogen auf das Isotop ^{80}Se). IR ($CHCl_3$, Beckman IR 9): $\nu(C=O)$ 1675 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$, Varian HA 100): δ 8.37 (dd, $J \sim 2$ und 5 Hz; 1 H, Pyridyl- α -H); 8.18 (dd, $J \sim 2$ und 8 Hz; 1 H, Pyridyl- γ -H); 6.98–7.53 (m; 9 $H_{arom.}$); 2.36 und 2.38 ppm (2 s; je 3 H, 2 CH_3). Gef.: C, 53.80; H, 3.55. $C_{20}H_{17}NOSe_2$ (445.3) ber.: C, 53.95; H, 3.85%.

Das nach Eindampfen der etherischen Mutterlauge verbliebene Öl (63.4 g) wird an 300 g Kieselgel (s. vorstehenden Versuch) chromatographiert. Elution mit (1) 20 l Petrolether (30–70°C) liefert 23.6 g III; (2) mit 3 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 50 erhält man zunächst 1.5 g uncharakterisiertes, gelbes Öl und danach 3.8 g (4%) Ib, DC-Vergleich und Mischprobe; (3) mit 4 l Ether/Petrolether (30–70°C) 3 : 50 gewinnt man zunächst 33.8 g eines Gemisches aus Ia und Ib (DC-Vergleich) und schliesslich 1.82 g reines Ia (DC-Vergleich und Mischprobe).

Das 33.8 g Produktengemisch lässt sich durch erneute SC an 300 g Kieselgel (s. oben, Säuleninnendurchmesser: 3 cm) unter Elution mit zunächst 15.5 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 100 in 4.75 g III und 17.2 g (19%) Ib sowie des weiteren mit insgesamt 3.5 l Ether/Petrolether (30–70°C) 1 : 50 in 1.85 g Gemisch aus Ia und Ib (DC-Vergleich) sowie 6.52 g Ia (DC-Vergleich und Mischprobe) zerlegen. Die Gesamtausbeute an reinem Ib beträgt somit 38.8 g (44%).

7-Methyl-5H-[1]benzoselenino[2,3-b]pyridin-5-on (II) durch Photocyclisierung der 2-Chlor- bzw. 2-(4-Methylphenylseleno)-selenonikotinsäure-Se-(4-methylphenyl)ester (Ia bzw. Ib), allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Ester Ia (5 mmol) bzw. Ib (2.5 mmol) werden in 1000 resp. 500 ml Benzol (reinst. E. Merck AG, Darmstadt, über Natrium destilliert) nach 20 min Spülen der Lösung mit Reinstickstoff unter stationärer Stickstoff-Atmosphäre bei 20°C mit einem Philips-Quecksilber-Hochdruckbrenner des Typs HPK 125 W durch ein Quarztauchrohr 34 resp. 3 h bestrahlt. Die Bestrahlungen werden nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) abgebrochen. Nach Filtration der so bestrahlten Lösungen — in der von Ia lässt sich mit pH-Papier Chlorwasserstoff nachweisen — wird im Wasserstrahlvakuum am Rotavapor eingeeengt und der Rückstand an 150 g Kieselgel (s. oben) chromatographiert (Säuleninnendurchmesser: 3 cm). Es wird mit Petrolether (30–70°C) bei ansteigender Konzentration an Ether eluiert. Dabei erhält man nacheinander das Diselenid III (530 resp. 440 mg), den Heterocyclus II (210 mg (15%) resp. 460 mg (67%)) und zuletzt wenig uncharakterisiertes gelbes Öl.

II schmilzt bei 132.5–133°C (gelbe Kristalle aus Ethanol, Lit. [12] Schmp. 128–130°C). MS (Varian MAT 711): m/e 274.9850 (M^+ , 100%, ber. 274.9849, bezogen auf das Isotop ^{80}Se), 247 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NSe}$, $M - \text{CO}$, 34%), 195 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$, $M - \text{Se}$, 18%), 167 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$, 51%). IR (CCl_4 , Beckman IR 9): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1645 cm^{-1} . NMR (CDCl_3 , Varian HA 100): δ 8.78 (dd, $J \sim 2$ und 8 Hz; 1 H, 4-H), 8.60 (dd, $J \sim 2$ und 4.5 Hz; 1 H, 2-H), 8.42 (m; 1 H, 6-H), 7.20–7.60 (m; 3 H, 3-H, 8-H und 9-H), 2.47 ppm (s; 3 H, CH_3). Gef.: C, 56.65; H, 3.47; N, 5.05. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOSe}$ (274.2) ber. C, 56.95; H, 3.31; N, 5.11%.

Die Filtration der bestrahlten Lösung von Ib hat ausserdem 130 mg gelblichen Feststoff vom Schmp. 231–233°C ergeben, bei dem es sich nach einer Massenspektrometriebestimmung des MS-Molekülsignals [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$, Intensität: 10% (basispeak: $m/e = 276$, $M/2$, durch α -Spaltung)], ber. 551.9855, gef. 551.9851 (bezogen auf das Isotop ^{80}Se), um 2,2'-Bis-(4-methylphenylseleno)-3,3'-pyridil handeln könnte.

Dank

Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Pr 116/5), der Technischen Universität Berlin (FPS 5/3), der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin und dem Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt.

Literatur

1. K. Beelitz und K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.*, (1979) 1081.
2. B. Kohne, K. Praefcke und Ch. Weichsel, *Phosphorus and Sulfur*, im Druck.

- 3 Einen verwandten Photoacylierungstyp s. D. Elad, *Tetrahedron Lett.*, (1963) 77.
- 4 N.C. Yang, P. Kumler und S.S. Yang, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 4022.
- 5 J. Martens, K. Praefcke und U. Schulze, *Synthesis*, (1976) 532.
- 6 T. Tamaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 51 (1978) 1145; sowie dort zitierte Literatur.
- 7 K. Praefcke und D. Schmidt, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (1979) 47.
- 8 Zum Beispiel: V.L. Ivanov, *Zh. Vses. Khim. Obshch.*, 19 (1974) 385, *Chem. Abstr.*, 81 (1974) 129757 d; J. Cornelisse und E. Havinga, *Chem. Rev.*, 75 (1975) 353; J. Cornelisse, *Pure Appl. Chem.*, 41 (1975) 433; J.G. Lammers, J.J. Tamminga, J. Cornelisse und E. Havinga, *Isr. J. Chem.*, 16 (1977) 304; sowie weitere in diesen Quellen zitierte Literatur.
- 9 K. Beelitz, G. Buchholz und K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.*, 1979, im Druck, und dort zusammengestellte Literatur.
- 10 J. Martens und K. Praefcke, *Chem. Ber.*, 107 (1974) 2319.
- 11 J. Martens, K. Praefcke und H. Simon, *Z. Naturforsch. B*, 31 (1976) 1717, sowie [14a].
- 12 B. Pakzad, K. Praefcke und H. Simon, *Angew. Chem.*, 89 (1977) 329; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 319.
- 13 R. Lüdersdorf, J. Martens, B. Pakzad und K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.*, (1977) 1992; *ibidem*, (1978) 2107.
- 14 (a) G. Buchholz, J. Martens und K. Praefcke, *Synthesis*, (1974) 666; (b) G. Buchholz, J. Martens und K. Praefcke, *Angew. Chem.*, 86 (1974) 562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 13 (1974) 550; (c) J. Martens und K. Praefcke, *Tetrahedron*, 30 (1974) 2565; (d) G. Buchholz, J. Martens und K. Praefcke, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 3215.
- 15 F. Taboury, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 35 (1906) 668, dort S. 671.
- 16 G. Heppke, J. Martens, K. Praefcke und H. Simon, *Angew. Chem.*, 89 (1977) 328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 318.