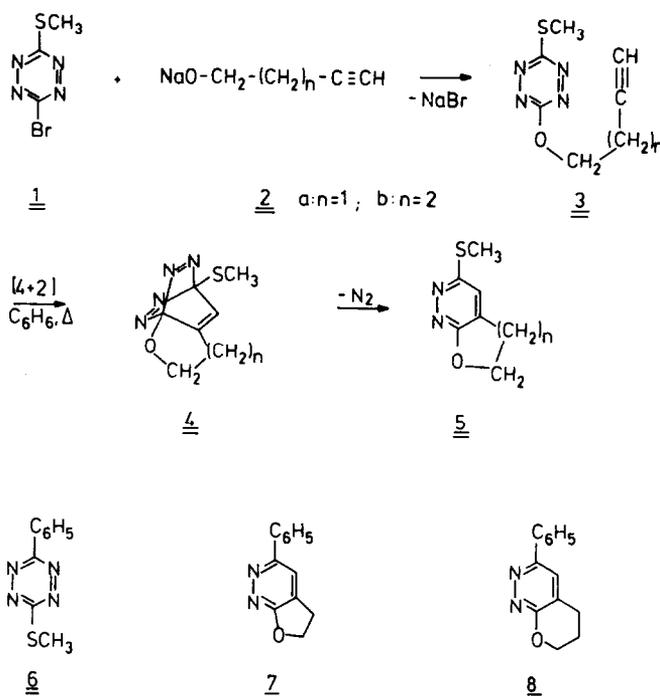


INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTIONEN  
 MIT SUBSTITUIERTEN 1,2,4,5-TETRAZINEN UND 1,2,4-TRIAZINEN

Gunther Seitz\*, Lucia Görge und Sabine Dietrich  
 Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität Marburg,  
 Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn 1

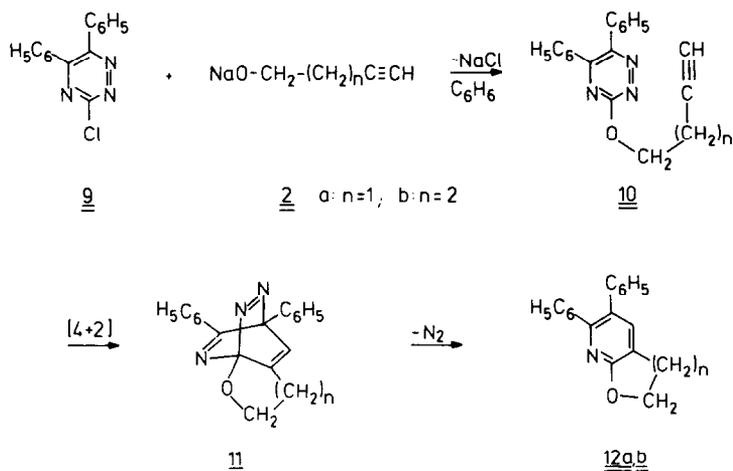
**Abstract:** 1,2,4,5-tetrazines as well as 1,2,4-triazines carrying sidechain dienophiles react in an intramolecular Diels-Alder cycloaddition with inverse electron demand to yield novel bicyclic pyridazines and pyridines.

Bimolekulare [4+2]-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf haben in den letzten Jahren breites Interesse gefunden<sup>1</sup>. Die intramolekulare Variante dieser eleganten Synthesemethode wurde im Gegensatz dazu bisher seltener angewandt<sup>2-8</sup>.



In Fortsetzung unserer Studien auf dem Gebiet intramolekularer Carboni-Lindsey-Reaktionen<sup>9</sup> mit geeignet substituierten 1,2,4,5-Tetrazinen<sup>7</sup> und 1,2,4-Triazinen<sup>5</sup> berichten wir hier über die Anwendung dieses Reaktionsprinzips zur Synthese heterocyclisch anellierter Pyridazine und Pyridine. Insbesondere eine kürzlich erschienene Publikation von Taylor und Mitarb.<sup>10</sup> veranlaßt uns zur vorläufigen Mitteilung eines Teils der von uns auf diesem Gebiet erzielten Ergebnisse.

Das im Tetrazin 1<sup>11</sup> s-cis-fixierte, elektronenarme Diazadiensystem gilt in der "inversen" Diels-Alder-Reaktion als relativ reaktionsträge und reagiert normalerweise nur mit hochgespannten oder donorsubstituierten, dienophilen Mehrfachbindungen<sup>1</sup>. Die aus 1 durch Reaktion mit den Natriumalkinolaten 2 in guten Ausbeuten erhältlichen Tetrazine 3 mit  $\omega$ -Alkinen als Seitenketten-Dienophil lassen sich im Gegensatz dazu in siedendem Benzol im Sinne einer intramolekularen Carboni-Lindsey-Reaktion umsetzen. Die für die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition typische "entropische Hilfestellung" fördert offensichtlich die Bildung des Cycloaddukts 4, dessen hohe Ringspannung für eine rasche  $N_2$ -Eliminierung sorgt. Unter Rearomatisierung entstehen die bicyclischen Pyridazine 5a und b in mittleren Ausbeuten (s.Tab.1). Auf analoge Weise gewinnt man mit 3-Methylthio-6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin (6) als Edukt die phenylsubstituierten Furano [3,4-b]- bzw. Pyrano [3,4-b]pyridazine 7 bzw. 8.



In der 1,2,4-Triazin-Reihe gelingt die Einführung des Seitenketten-Dienophils durch Umsetzung des chloresubstituierten Triazins 9<sup>12</sup> mit 2a,b. Die in mäßigen Ausbeuten isolierbaren  $\omega$ -Alkinylether 10 reagieren in siedendem Chlorbenzol via 11 nahezu quantitativ zu den partiell hydrierten Furano- bzw. Pyrano [2,3-b]pyridinen 12a,b.

Da 3-Alkylthio-1,2,4-triazine gut zugänglich sind<sup>13</sup>, war es naheliegend, unsere Studien auf die Synthese verschiedener mit Schwefelheterocyclen anel-

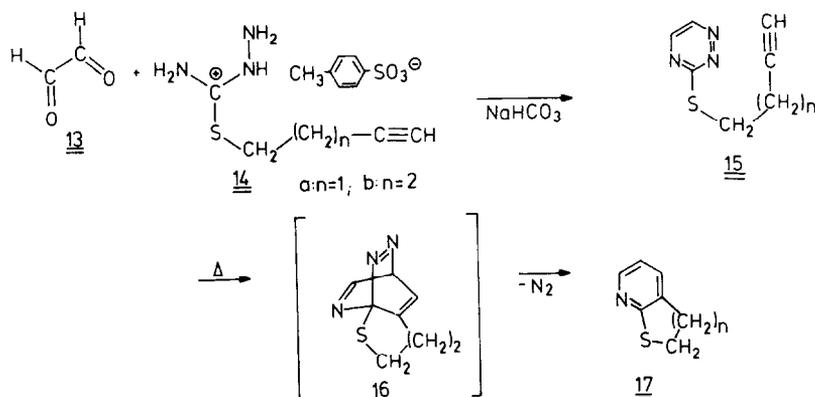


Tabelle 1

Vbdg.	Schmp./Sdp. (°C) aus Solvens	Reakt.Bdgl. Solvens Ausbeute	$^1\text{H-NMR-Daten}$ (100MHz) $\delta$ [ppm]/TMS; $\text{CDCl}_3$
<u>5a</u>	109-110 n-Hexan/ $\text{CHCl}_3$ 3:1	80°C; 3h; $\text{C}_6\text{H}_6$ 43%	7.14(t, $^4J=1.5\text{Hz}$ ; 1H, Pyrid.-H), 4.66(t, $^3J=8.5\text{Hz}$ ; 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 3.25(td, $^3J=8.5\text{Hz}$ , $^4J=1.5\text{Hz}$ ; 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 2.66(s; 3H, $\text{SCH}_3$ ).
<u>5b</u>	111 n-Hexan/ $\text{CHCl}_3$ 3:1	80°C; 3h; $\text{C}_6\text{H}_6$ 57%	7.04(t, $^4J=1.3\text{Hz}$ ; 1H, Pyrid.-H), 4.40(t, $^3J=5.1\text{Hz}$ ; 2H, O $\text{CH}_2$ ), 2.79(td, $^3J=6.5\text{Hz}$ , $^4J=1.3\text{Hz}$ ; 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 2.65(s; 3H, $\text{SCH}_3$ ), 2.06(mc, 2H, $\text{CH}_2$ ).
<u>7</u>	162 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	80°C; 3h; $\text{C}_6\text{H}_6$ 32%	7.92(mc, 2H, Aromaten-H), 7.66(t, $^4J=1.5\text{Hz}$ ; 1H, Pyrid.-H), 7.48(mc, 3H, Aromaten-H), 4.70(t, $J=8.5\text{Hz}$ ; 2H, O $\text{CH}_2$ ), 3.34(td, $^3J=8.5\text{Hz}$ , $^4J=1.5\text{Hz}$ , 2H, Ar $\text{CH}_2$ ).
<u>8</u>	157 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	80°C; 3h; $\text{C}_6\text{H}_6$ 48%	7.93(mc; 2H, Aromaten-H), 7.46(mc; 4H, Aromaten-H), 4.40(t, $^3J=5.2\text{Hz}$ , 2H, O $\text{CH}_2$ ), 2.89(t, $^3J=6.3\text{Hz}$ ; 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 2.01(mc; 2H, $\text{CH}_2$ ).
<u>12a</u>	166 n-Hexan/ $\text{C}_6\text{H}_6$ 10:1	130°C; 2d; $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ 97%	7.52(t, $^4J=1.2\text{Hz}$ ; 1H, Pyrid.-H), 7.22(mc; 10H, Aromaten-H), 4.70(t, $^3J=8.6\text{Hz}$ ; 2H, O $\text{CH}_2$ ), 3.32(td, $^3J=8.6\text{Hz}$ , $^4J=1.2\text{Hz}$ ; 2H, $\text{CH}_2$ ).
<u>12b</u>	185-186 n-Hexan/ $\text{C}_6\text{H}_6$ 3:1	210°C; 5h; $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ 77%	7.41(s(verbr.); 1H, Pyridin-H), 7.20(mc; 10H, Aromaten-H), 4.39(t, $J=5.2\text{Hz}$ ; 2H, O $\text{CH}_2$ ), 2.86(t, $^3J=6.4\text{Hz}$ ; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.07(mc; 2H, O $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ).
<u>17a</u>	60-70 0,4 Torr Kugelrohr	130°C; 5h; $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ 88%	8.18(d, $^3J=5\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.37(d, $^3J=7.5\text{Hz}$ ; 1H, H-4), 6.87(q, $^3J=4.8\text{Hz}$ , $^3J=7.5\text{Hz}$ , 1H, H-3), 3.36(mc; 4H, $(\text{CH}_2)_2$ ).
<u>17b</u>	80 0,1 Torr Kugelrohr	180°C; 5h; ohne LM 73%	8.18(d, $^3J=4.8\text{Hz}$ , 1H, H-7), 7.19(d, $^3J=7.6\text{Hz}$ ; 1H, H-5), 6.83(q, $^3J=4.8\text{Hz}$ , $^3J=7.6\text{Hz}$ ; 1H, H-6), 3.07(t, $J=5.7\text{Hz}$ , 2H, $\text{SCH}_2$ ), 2.77(t, $J=6.1\text{Hz}$ , 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.05(mc, 2H, $\text{SCH}_2$ - $\text{CH}_2$ ).

lierter Pyridine auszudehnen. Die aus dem Salz 14 und Glyoxal (13) in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat leicht herstellbaren Triazine 15 mit schwefelverknüpftem Seitenketten-Dienophil reagieren in siedendem Chlorbenzol erwartungsgemäß in guten Ausbeuten zu entsprechenden, partiell hydrierten Thieno- bzw. Thiopyrano[2,3-b]pyridinen 17.

Einige charakteristische analytische und spektrometrische Daten der Verbindungen 5, 7, 8, 12 und 17 sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Alle neuen Verbindungen zeigen korrekte C,H,N-Analysenwerte, die spektrometrischen Daten ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, UV- und Massenspektren) stehen im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen.

Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige finanzielle Förderung, der Bayer AG und der Hoechst AG für Chemikalienspenden.

#### Literatur und Anmerkungen

1. Neuere Zusammenfassungen: D.L.Boger, Tetrahedron 39, 2869 (1983); E.G.Kovalev, I.Ya.Postovskii, G.L.Rusinov und I.L.Shegal, Khim.Geterotsikl. Soedin. 1981, 1462; J.Sauer und R.Sustmann, Angew.Chem. 92, 773 (1980); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 19, 779 (1980); P.Welzel, Nachr.Chem.Techn.Lab. 31, 524 (1983); H.Neunhoeffer in A.R.Katritzky und C.W.Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, S. 531 bzw. 385 (1984).
2. Neuere Zusammenfassungen: E.Ciganek in R.M.Joyce, Organic Reactions Vol.32, S.1, John Wiley u. Sons, Inc., New York 1984; A.G.Fallis, Can.J.Chem. 62, 183 (1984); G.Brieger und J.N.Bennet, Chem.Rev. 80, 63 (1980); W.Oppolzer, Angew.Chem. 89, 10 (1977); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 16, 10 (1977).
3. T.Jojima, K.Takeshiba und T.Kinoto, Chem.Pharm.Bull. 28, 198 (1980).
4. H.Schuster und J.Sauer, Tetrahedron Lett. 24, 4087 (1983); D.Paske, R.Ringshandl, I.Sellner, H.Sichert und J.Sauer, Angew.Chem. 92, 464 (1980); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 19, 456 (1980).
5. G.Seitz und S.Dietrich, Arch.Pharm. (Weinheim) 317, 379 (1984).
6. D.L.Boger und R.S.Coleman, J.Org.Chem. 49, 2240 (1984) und dort zit. Lit.
7. G.Seitz und L.Görge, Chem.-Ztg. 108, 331 (1984).
8. L.-F.Tietze, H.Stegelmeier, K.Harms und T.Brumbly, Angew.Chem. 94, 868 (1982); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 21, 863 (1982).
9. R.A.Carboni und R.V.Lindsey, J.Am.Chem.Soc. 81, 4342 (1959).
10. E.C.Taylor und J.E.Macor, Tetrahedron Lett. 26, 2415 und 2419 (1985).
11. A.Mangia, F.Bortesi und U.Amendola, J.Heterocycl.Chem. 14, 587 (1977).
12. P.V.Laakso, R.Robinson und H.P.Vandrewala, Tetrahedron 1, 103 (1957).
13. W.W.Paudler und I.-K.Chen, J.Heterocycl.Chem. 7, 767 (1970).

(Received in Germany 31 May 1985)