Cyanamid als Seitenkettendienophil in der intramolekularen [4+2]-Cycloaddition mit 1,2,4,5-Tetrazinen[+)]

Gunther Seitz* und Xiao-guang Yang

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 21. August 1990

Wir erweitern die Anwendungsbreite der intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion von 1,2,4,5-Tetrazinen durch Einbeziehung von Cyanamid als Seitenkettendienophil und beschreiben Synthesewege zu neuen, anellierten Heterobicyclen wie 1,4-Oxazino-, 1,4-Thiazino- und Pyrazino[2,3-*c*]-1,2,4-triazinen **12a-d**, **17a** bzw. **22c,d**.

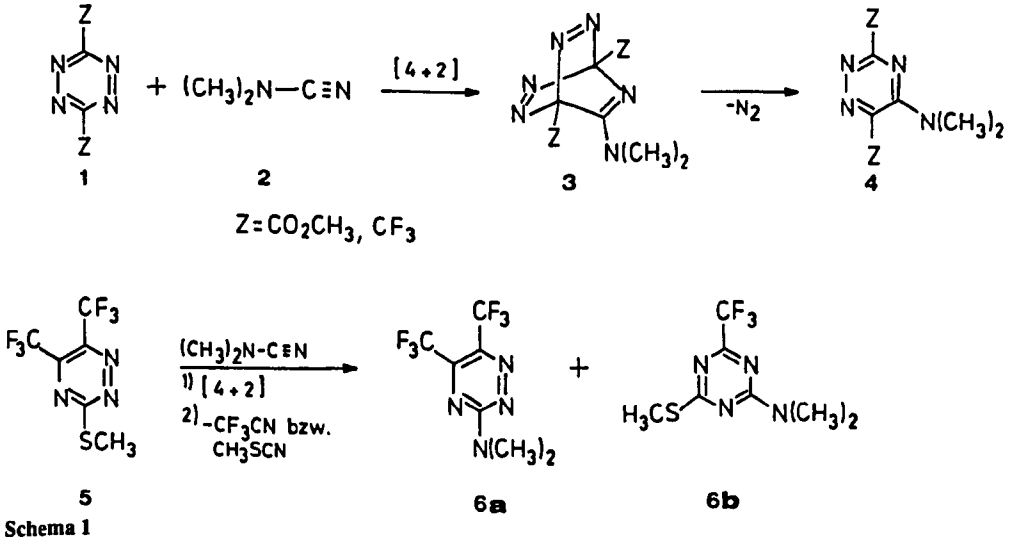
Cyanamide as Side-chain Dienophile in the Intramolecular [4+2]-Cycloaddition with 1,2,4,5-Tetrazines

Including cyanamide as side-chain dienophile we expand the scope of the intramolecular *Diels-Alder* reaction of 1,2,4,5-tetrazines and describe synthetic routes to novel fused heterobicycles such as 1,4-oxazino-, 1,4-thiazino- and pyrazino[2,3-*c*]-1,2,4-triazines **12a-d**, **17a,d**, and **22c,d**, respectively.

In einer Serie von Arbeiten[1-4] konnten wir kürzlich zeigen, daß donorsubstituierte Nitrile unter geeigneten Reaktionsbedingungen ausgeprägte Dienophilie gegenüber einer Vielzahl von akzeptorsubstituierten, cyclischen Azadien-Systemen wie 1,2,4,5-Tetrazinen oder 1,2,4-Triazinen aufweisen. Mit *N,N*-Dimethylcyanamid (**2**) als Dienophil entstehen in der *bimolekularen* [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf[5] aus 1,2,4,5-Tetrazinen aminsubstituierte Triazine **4**, mit dem Triazin **5** die unerwarteten Reaktionsprodukte **6a** und **6b**.

Die *intra*molekulare Variante dieser eleganten Synthesemethode[6] mit Cyanamid als Seitenkettendienophil wurde im Gegensatz zu der zuvor erwähnten *inter*molekularen *Diels-Alder*-Reaktion noch nicht untersucht. Wir beschreiben hier erstmals gangbare Wege zur Einführung von Cyanamid als Seitenkettendienophil in unterschiedlich substituierte Tetrazinsysteme **8a-c** sowie die *intra*molekulare *Diels-Alder*-Cycloaddition der resultierenden Reaktionsprodukte **10**, **15** und **20**.

Als Edukte zur Synthese von 1,4-Oxazin-anellierten Triazinen **12** (Schema 2) dienten die gut zugänglichen Tetrazine **8a-d**[7], deren Methylsulfonyl- bzw. Brom-Substituent in 3-Position des Tetrazinsystems gute Abgangsgruppen darstellen. Diese werden bei nucleophilem Angriff des aus NaH und dem Aminoalkanol **7** generierten Alkanolat nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus glatt gegen die aminsubstituierte Alkoxygruppe ausgetauscht. Die tertiären Amine **9a-d** können anschließend durch Umsetzung mit Bromcyan in Diethylether[8] zu den intensiv farbigen, mit dem gewünschten Seitenkettendienophil versehenen Tetrazinen **10a-d** umgewandelt werden. Diese besitzen eine zur Isolierung ausreichende Stabilität und können nach sc Reinigung in Ausbeuten zwischen 40-80% gewonnen werden. Beim Erhitzen in Diphenylether reagieren sie im Sinne einer intramolekularen [4+2]-Cycloaddition, trotz der die Reaktivität mindernden Donorsubstituenten in 1,4-Position des Diazadiensystems (entspricht der 3,6-Stellung im Tetrazin) von z.B. **10a** und **10b**. Dieser Effekt wird offensichtlich durch den für die intramolekulare Variante der *Diels-Alder*-Reaktion typische "entropische Hilfestellung"[9] überkom-



Schema 1

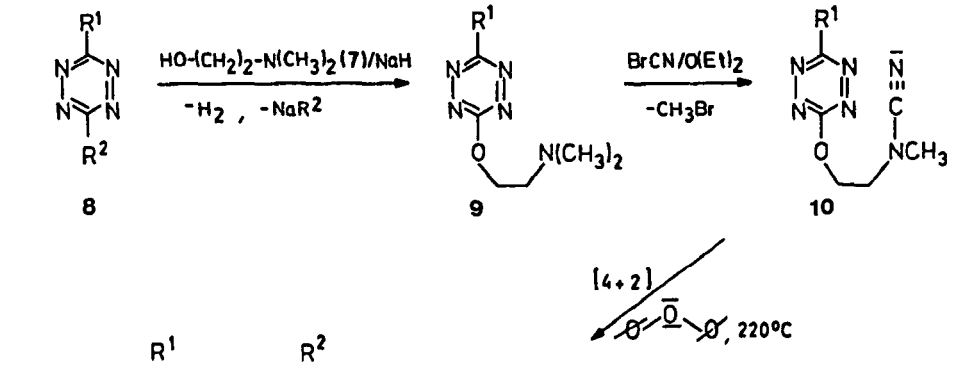
[+)] Herrn Prof. Dr. *Klaus Hartke* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1991 0365-6233/91/1010-0803 $ 3.50+.25/0

pensiert und damit die Bildung der Cycloaddukte **11a-d** entscheidend gefördert. Die thermisch instabilen Heterotricyclen **11** sind Pentaazabarrelenderivate und dürften durch eine hohe Winkelspannung ausgezeichnet sein; deswegen findet unter den angewendeten drastischen Reaktionsbedingungen rasch N_2-Eliminierung statt. Eine Isolierung der Verbindungen **11** ist deswegen nicht möglich. Als Reaktionsprodukte entstehen bisher unbekannte 1,4-Oxazino-[2,3-*e*]-1,2,4-triazine **12a-d** in brauchbaren Ausbeuten.

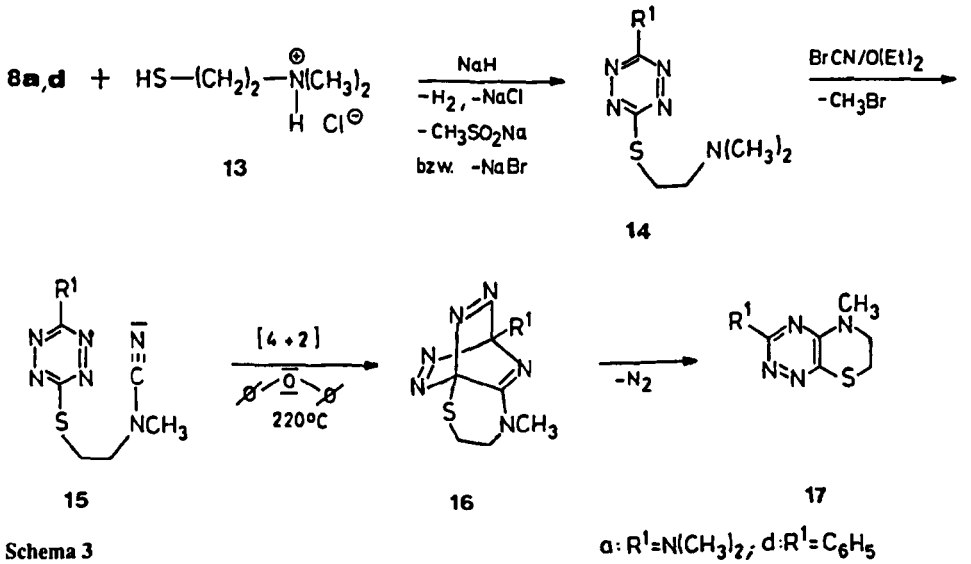
Zur Synthese der thiazinanellierten Triazine **17a,d** wurden die Tetrazine **8a,d** mit dem aus Salz **13** und NaH gewonnenen Thiolat in die tertiären Amine **14**[10] übergeführt, deren Reaktion mit Bromcyan in Diethylether die entspr. Cyanamide **15a,d** liefert. Im Gegensatz zu den Cyanamiden **10** ist hier die das Dienophil tragende Seitenkette über eine Thioetherfunktion mit dem Diazadiensystem verknüpft. Anschließendes Erhitzen in Diphenylether führt über die analog **11** instabilen tricyclischen *Diels-Alder*-Addukte **16a,d** nach N_2-Eliminierung zu neuen 1,4-Thiazino[2,3-*e*]-1,2,4-triazinen **17a,d** (Schema 3).

Zur Gewinnung von Pyrazino[2,3-*e*]triazinen des Typs **22** wurden die 3-Brom-tetrazine **8c,d** mit dem dreifach methylierten Ethylendiamin **18** zu **19c,d**[10] umgesetzt, die mit Bromcyan in THF zu den mit Cyanamid als Seitenkettendienophil versehenen Tetrazinen **20c,d** reagieren. Die abschließende inverse, intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zu den nicht isolierbaren Verbindungen **21a,d** mit nachfolgender [4+2]-Cycloreversion zu **22a,d** verläuft auch mit einer Aminfunktion als Bindeglied zwischen Diazadiensystem und Dienophil erfolgreich, wenn auch unter etwas drastischeren Reaktionsbedingungen wie Erhitzen in Diphenylether auf ca. 230°C (Schema 4).



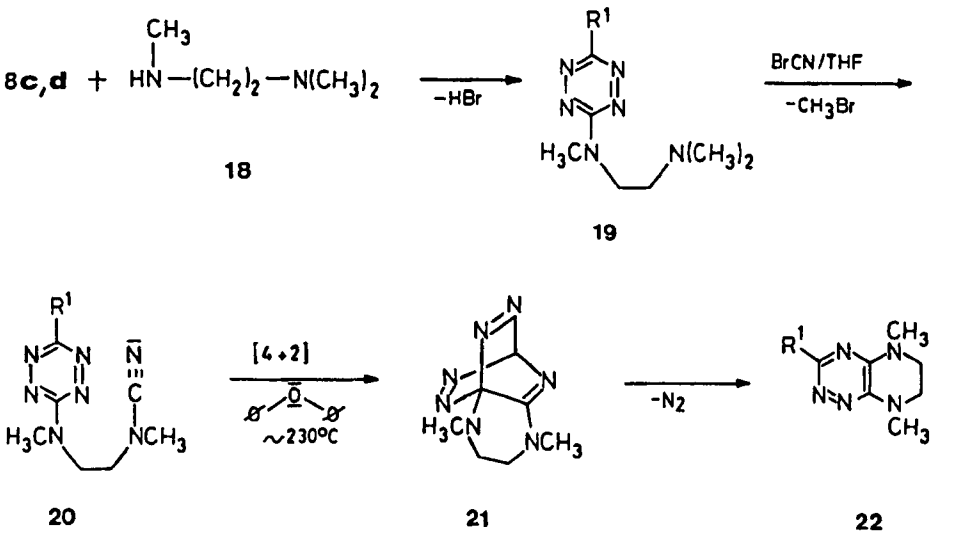
	R^1	R^2
a	$N(CH_3)_2$	SO_2CH_3
b	N⟨O⟩	SO_2CH_3
c	SCH_3	Br
d	C_6H_5	Br

Schema 2



a: $R^1 = N(CH_3)_2$; d: $R^1 = C_6H_5$

Schema 3



Schema 4

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Einführung der Cyanamid-Seitenkette in die Tetrazine **8a-d**

Eine aus 240 mg (8 mmol) NaH (80%) und 712 mg (8 mmol) 7 in 25 ml Toluol bereitete Aminoalkanolatlösung tropft man bei 0°C langsam in eine Lösung von 8 mmol **8a-d** (bei **8c** unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis auf -70°) und läßt 12 h bei Raumtemp. reagieren (bei **8c** 1 h bei -10°C). Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml Wasser versetzt, die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt[10] (rotes Pulver oder Öl) wird zur Ermittlung der Rohausbeute gewogen, in 20 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit dreifachem Überschuß an Bromcyan, gelöst in 10 ml Diethylether, versetzt und bis zu 22 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abtrennen eines zuweilen auftretenden Niederschlags wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (40 cm x 2,5 cm; Essigsäureethylester) filtriert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird umkristallisiert.

N-Methyl-N-[2-(6-dimethylamino-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxyethyl]-cyanamid (**10a**)

Ausb. aus 612 mg (3 mmol) **8a** 350 mg (52%) rote Plättchen vom Schmp. 99°C (Ethylacetat).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2210; 1570; 1480; 1370; 1330; 1020; 970; 950 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.72-4.68 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.0 Hz), 3.57-3.53 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.0 Hz), 3.36 (s; 6H, $N(CH_3)_2$), 3.08 (s; 3H, CH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 163.1, 161.5, 111.1, 65.1 (OCH_2), 51.4 (CH_2N), 39.1 ($N(CH_3)_2$), 36.8 ($N(CH_3)_2$).- MS (70 eV): m/z (%) = 223 (45%, M^+), 70 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 246 (4.25), 444 (2.76), 520 nm (2.68).- $C_8H_{15}N_7O$ (223.2) Ber. C 43.0 H 5.81 N 43.9 Gef. C 43.1 H 5.81 N 44.0.

N-Methyl-N[2-(6-morpholino-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxyethyl]-cyanamid (**10b**)

Ausb. aus 1.28 g (5 mmol) **8a** 450 mg (34%) rote Kristalle vom Schmp. 125°C (Essigsäureethylester).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2860; 2220; 1590; 1470; 1445; 1325; 1250; 1120; 965; 950; 910 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.73-4.69 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.4 Hz), 3.92-3.84 (m; 8H, Morpholin-H), 3.56-3.52 (t; 2H, CH_2-N, ^3J = 5.4 Hz), 3.05 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 163.8, 161.6, 117.8, 66.2, 65.2, 51.5, 44.4, 39.7.- MS (70 eV): m/z = 265 (44%, M^+), 112 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 248 (4.14), 423 (2.85), 525 nm (2.42).- $C_{10}H_{15}N_7O_2$ (265.3) Ber. C 45.3 H 5.7 N 37.0 Gef. C 45.5 H 5.7 N 36.7.

N-Methyl-N-[2-(6-methylthio-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxyethyl]-cyanamid (**10c**)

Ausb. aus 900 mg (4.4 mmol) **8c** 200 mg (20%) rote Nadeln vom Schmp. 60°C (n-Hexan/Essigsäureethylester 1:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2210; 1476; 1385; 1340; 1200; 1020; 932; 906 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.83-4.80 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.2 Hz), 3.65-3.63 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.2 Hz), 3.10 (s; 3H, NCH_3), 2.76 (s; 3H, SCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 172.6, 165.6, 117.6, 66.2, 51.5, 39.8, 14.1.- MS (70 eV): m/z (%) = 226 (52%, M^+), 115 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 254 (4.24), 392 (2.99), 523 nm (2.65).- $C_7H_{10}N_4OS$ (226.26) Ber. C 37.2 H 4.45 N 37.1 S 14.2 Gef. C 37.2 H 4.34 N 37.4 S 14.2.

N-Methyl-N[2-(6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)oxyethyl]-cyanamid (**10d**)

Ausb. aus 2.8 g (12 mmol) **8d** 2.0 g (69%) rote Kristalle vom Schmp. 137°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070; 2920; 2210; 1600; 1480; 1420; 1350; 1180; 1060; 950; 920; 780; 700 cm^{-1}.- MS (eV): m/z (%) = 256 (31, M^+), 103 (100).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.52-8.48 (m; 2H, Aromaten-H), 7.52-7.56 (m; 3H, Aromaten-H), 4.91 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.4 Hz), 3.61 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.4 Hz), 3.08 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.3, 163.6, 132.1 (CH), 131.4, 129.5 (CH), 127.7 (CH), 117.6, 66.1 (CH_2), 51.6 (CH_2), 39.8 (CH_3).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 260 (4.47), 345 (3.07), 532 nm (2.63).- $C_{12}H_{12}N_6O$ (256.3) Ber. C 56.2 H 4.7 N 32.8 Gef. C 56.2 H 4.8 N 32.9.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der [1,4]-Oxazino[2,3-e]-1,2,4-triazine **12a-d**

Eine Lösung von je 1 mmol der Cyanamide **10a-d** in 20 ml trockenem Diphenylether wird mehrere h unter Argon erhitzt (**10a**: 5 h, ca. 220°C; **10b**: 3 h, ca. 220°C; **10c**: 4 h, 210°C; **10d**: 1 h, 200°C). Nach dem Erkalten werden Lösungsmittel und Produkt sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 2.5 cm) getrennt: Zunächst wird mit n-Hexan der Diphenylether, anschließend Produkt **12** eluiert: **12a** mit Dichlormethan/Methanol 9:1; **12b** mit Essigsäureethylester/THF 7:3; **12c** mit Essigsäureethylester/THF 9:1; **12d** mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:1.

6,7-Dihydro-3-dimethylamino-5-methyl-[1,4]oxazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**12a**)

Ausb. aus 406 mg (1.82 mmol) **10a** 320 mg (91%) beige Kristallnadeln vom Schmp. 117°C (Essigsäureethylester/Hexan 1:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2890; 1595; 1550; 1500; 1420; 1370; 1220; 1130; 1110; 1060; 1030; 1010; 930; 905; 860; 780; 746; 725 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.32-4.39 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.2 Hz), 3.54-3.51 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.2 Hz), 3.15 (s; 3H, NCH_3), 3.12 (s; 6H, $N(CH_3)_2$).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159.5, 146.5, 145.6, 63.3, 47.5, 37.3, 34.1.- MS (70 eV): m/z = 195 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 248 (4.05), 336 nm (3.52).- $C_8H_{13}N_5O$ (195.2) Ber. C 49.2 H 6.71 N 35.9 Gef. C 49.3 H 6.74 N 35.9.

6,7-Dihydro-5-methyl-3-morpholino-[1,4]oxazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**12b**)

Ausb. aus 265 mg (1 mmol) **10b** 220 mg (93%) farblose Kristalle vom Schmp. 132°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960; 2860; 1600; 1520; 1440; 1365; 1300; 1270; 1245; 1150; 1120; 1000; 915; 865; 780 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.66-4.62 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 5.2 Hz), 3.82-3.68 (m; 8H, Morpholin-H), 3.57-3.53 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.2 Hz), 3.18 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159.0, 147.4, 145.8, 66.7, 63.5, 47.5, 44.8, 34.3.- MS (70 eV): m/z = 237 (92%, M^+), 180 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 248 (4.07), 330 nm (3.51).- $C_{10}H_{15}N_5O_2$ (237.3) Ber. C 50.6 H 6.4 N 29.5 Gef. C 50.6 H 6.4 N 29.4.

6,7-Dihydro-5-methyl-3-methylthio-[1,4]oxazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**12c**)

Ausb. aus 200 mg (0.9 mmol) **10c** 80 mg (42%) beige Kristalle vom Schmp. 167°C (Essigsäureethylester).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920, 2860, 1586, 1512, 1410, 1392, 1370, 1285, 1220, 1200, 1120, 1110, 960, 905, 780 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.40 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 4.8 Hz), 3.60 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 4.8 Hz), 3.19 (s; 3H, NCH_3), 2.56 (s; 3H, SCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.1, 150.2, 144.4, 63.5, 47.5, 35.4, 14.5.- MS (70 eV): m/z = 198 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 244 (3.93), 314 nm (3.57).- $C_7H_{10}N_4OS$ (198.2) Ber. C 42.4 H 5.1 N 28.3 S 16.2 Gef. C 42.1 H 5.0 N 28.2 S 15.7.

6,7-Dihydro-5-methyl-3-phenyl-[1,4]oxazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**12d**)

Ausb. aus 307 mg (1.2 mmol) **10d** 95 mg (30%) beige Kristalle vom Schmp. 157°C (Essigsäureethylester).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060; 2992; 2920; 1590; 1510; 1450; 1403; 1370; 1335; 1270; 1225; 1150; 1100; 770; 705; 655 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.45-8.35 (m; 2H, Aromaten-H), 7.53-7.44 (m; 3H, Aromaten-H), 4.47 (t; 2H, OCH_2, ^3J = 4.8 Hz), 3.68 (t; 2H, NCH_2, ^3J = 4.8 Hz), 3.30 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 158.9, 151.8, 145.7, 135.9, 130.1, 128.3, 127.6, 63.7, 47.2, 34.4.- MS (70 eV): m/z = 228 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 242 (4.31), 274 (3.87), 310 nm (3.83).- $C_{12}H_{12}N_4O$ (228.26) Ber. C 63.1 H 5.3 N 24.5 Gef. C 63.1 H 5.3 N 24.5.

N-Methyl-N-[2-(6-dimethylamino-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)thioethyl]-cyanamid (**15a**)

Eine Suspension von 840 mg (14 mmol) NaH (80 proz.) in 20 ml trockenem Toluol läßt man mit 1.1 g (7 mmol) 2-Dimethylaminoethanol-thiol-hydrochlorid bis zur Beendigung der Gasentwicklung bei Raumtemp. reagieren. Nach Zugabe einer Lösung von 710 mg (3.5 mmol) **8a** in 15 ml Toluol läßt man 6 h bei Raumtemp. unter Rühren reagieren. Die Lösung wird mit 20 ml Wasser versetzt, die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Toluol extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Das Rohprodukt (600 mg, 3.1 mmol, 75%) wird ohne Charakterisierung in 20 ml trockenem Ether gelöst, mit einer Lösung von 910 mg (9 mmol) Bromcyan in 10 ml Ether versetzt und 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Ether gewaschen, und die vereinigten Filtrate werden i.Vak. eingeengt. Der kristalline Rückstand wird sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 2.5 cm; Ethylacetat) gereinigt. Ausb. 206 mg (24%) rotes Pulver vom Schmp. 80°C (Essigsäureethylester).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2210; 1590; 1560; 1425; 1232; 1065; 1040; 836; 805 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.46-3.43 (t; 2H, SCH_2, ^3J = 7 Hz), 3.34 (s; 3H, NCH_3), 2.96-2.93 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 7 Hz), 2.98 (s; 3H, NCH_3), 2.94 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 163.4, 160.4, 117.8, 51.5, 39.1, 36.7, 35.4, 27.8.- MS (70 eV): m/z = 239 (25%, M^+), 69 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 275 (4.03), 455 (2.75), 510 nm (2.52).- $C_8H_{13}N_7S$ (239.3) Ber. 239.0953 Gef. 239.0949 (MS). Wegen Zersetzlichkeit konnte keine stimmende Elementaranalyse erhalten werden.

6,7-Dihydro-3-dimethylamino-5-methyl-[1,4]thiazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**17a**)

Eine Lösung von 200 mg (0.83 mmol) **15a** in 20 ml Diphenylether wird 4 h unter Argon auf 220°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Rohprodukt sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 2,5 cm) getrennt. 1) n-Hexan eluiert Diphenylether, 2) Ethylacetat/THF 9:1 eluiert das Reaktionsprodukt.- Ausb. 145 mg (82%); Schmp. 102°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2860; 1567; 1533; 1400; 1355; 1205; 1100; 900; 780 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.78-3.75 (t; 2H, SCH_2, ^3J = 5.1 Hz), 3.17 (s; 3H, NCH_3), 3.14 (s; 6H, $N(CH_3)_2$), 3.08-3.05 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.1 Hz).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159.9, 150.2, 134.4, 51.0, 36.7, 36.1, 24.1.- MS (70 eV): m/z = 211 (100%,M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 270 (3.98), 353 nm (2.66).- $C_8H_{13}N_5S$ (211.3) Ber. C 45.5 H 6.20 N 33.1 S 15.2 Gef. C 45.3 H 6.12 N 33.1 S 15.1.

N-Methyl-N-[2-(6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)thioethyl]-cyanamid (**15d**)

Eine Suspension von 600 mg (25 mmol) NaH (80%) in 30 ml trockenem Toluol läßt man mit 1.6 g (12 mmol) 2-Dimethylamino-ethanthiolhydrochlorid bis zur Beendigung der Gasentwicklung bei Raumtemp. reagieren. Nach Zugabe einer Lösung von 1.42 g (6 mmol) **8d** in 20 ml Toluol wird 5 d bei Raumtemp. gerührt, Wasser (10 ml) zugefügt, die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Toluol ausgeschüttelt, und die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhält man 1 g (64%, 4 mmol) rotes, öliges Rohprodukt, das ohne Charakterisierung in 30 ml trockenem THF gelöst und mit einer Lösung von 1.05 g (10 mmol) Bromcyan in 20 ml THF 3 h bei Raumtemp. gerührt wird. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit THF gewaschen und das nach Einengen der Filtrate erhaltene Rohprodukt sc an Kieselgel (Säule 40 cm x 2.5 cm; Chloroform) gereinigt. Ausb. 650 mg (40%) rote Kristalle vom Schmp. 95°C (Hexan/Ethylacetat 1:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3110; 2205; 1600; 1550; 1350; 1195; 1060; 1040; 900; 760; 700 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.58-8.49 (m; 2H, Aromaten-H), 7.63-7.56 (m; 3H, Aromaten-H), 3.63-3.59 (t; 2H, SCH_2, ^3J = 6.9 Hz), 3.51-3.47 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 6.9 Hz), 3.01 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 173.9, 162.9, 132.8, 131.3, 129.3, 127.8, 117.6, 51.8, 39.3, 27.8.- MS (70 eV): m/z = 272 (16%, M^+), 103 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 290 (4.47), 377 (2.90), 530 nm (2.39).- $C_{12}H_{12}N_6S$ (272.3) Ber. C 52.9 H 4.4 N 30.9 S 11.8 Gef. C 52.9 H 4.4 N 30.9 S 11.8.

6,7-Dihydro-5-methyl-3-phenyl-[1,4]thiazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**17d**)

Eine Lösung von 408 mg (1.5 mmol) **15d** in 15 ml Diphenylether wird 3 h unter Argon auf 190-210°C erhitzt. Nach dem Erkalten erfolgt wie unter **17a** beschrieben sc Trennung des Lösungsmittels vom Produkt (Fließmittel: 1. n-Hexan, 2. Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). Ausb. 100 mg (27%); Schmp. 165°C (Hexan/Ethylacetat 1:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060; 2920; 1540; 1498; 1470; 1425; 1405; 1390; 1350; 1270; 1230; 1165; 1125; 1050; 1040; 910; 760; 700 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.41-8.36 (m; 2H, Aromaten-H), 7.48-7.44 (m; 3H, Aromaten-H), 3.85-3.82 (t; 2H, SCH_2, ^3J = 5.1 Hz), 3.29 (s; 3H, NCH_3), 3.19-3.17 (t; 2H, CH_2N, ^3J = 5.1 Hz).-

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 159.4, 150.3, 145.7, 135.9, 130.6, 128.6, 127.9, 50.6, 36.4, 24.1.- MS (70 eV): m/z = 244 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 248 (4.44), 335 nm (3.99).- $C_{12}H_{12}N_4S$ (244.3) Ber. C 59.0 H 4.9 N 22.9 S 13.1 Gef. C 58.8 H 4.7 N 22.9 S 12.9.

N-Methyl-[2-(6-methylthio-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)methylaminoethyl]-cyanamid (**20c**)

Eine Lösung von 1.5 g (7.5 mmol) **8c** in 30 ml trockenem Toluol erhitzt man mit 1.63 g (15 mmol) *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin (**18**) in 10 ml Toluol 2 h auf 80°C. Das nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene Rohprodukt, 1.48 g (6.5 mmol) **19**, wird ohne Charakterisierung in 30 ml THF gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 1.5 g (15 mmol) Bromcyan in 10 ml THF versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat eingeengt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand analog **15a** sc aufgearbeitet (Fließmittel n-Hexan/Ethylacetat 2:8). Ausb. 1.4 g (78%) rote Kristalle vom Schmp. 61°C (n-Hexan/Ethylacetat 1:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920; 2205; 1545; 1405; 1350; 1275; 1210; 1105; 1040; 980; 925; 795 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.02-3.99 (t; 2H, CH_2, ^3J = 6.2 Hz), 3.41 (s; 3H, NCH_3), 3.39-3.36 (t; 2H, CH_2, ^3J = 6.3 Hz), 2.96 (s; 3H, NCH_3), 2.68 (s; 3H, SCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 166.4, 160.3, 118.1, 50.3, 46.8, 39.2, 35.8, 13.7.- MS (70 eV): m/z = 239 (41%, M^+), 69 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 278 (4.38), 450 (2.85), 515 nm (2.74).-$C_8H_{13}N_7S$ (239.3) Ber. C 40.1 H 5.5 N 41.0 S 13.4 Gef. C 40.1 H 5.3 N 40.8 S 13.4.

5,8-Dimethyl-3-methylthio-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-e]1,2,4-triazin (**22c**)

Eine Lösung von 956 mg (4 mmol) **20c** in 20 ml Diphenylether wird unter Argon 12 h bei 220-240°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung analog **17a** sc aufgetrennt (Fließmittel: 1. n-Hexan, 2. Ethylacetat/THF 9:1) Ausb. 180 mg (21%) gelbe Kristalle; Schmp. 121°C (n-Hexan/Ethylacetat).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2910; 2845; 1580; 1530; 1500; 1400; 1385; 1215; 1200; 955 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.70-4.86 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.1 Hz), 3.54-3.51 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.1 Hz), 3.35 (s; 6H, zwei NCH_3), 3.04 (s; 3H, SCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 161.1, 145.5, 145.4, 47.3, 46.2, 36.5, 35.3, 14.1.- MS (70 eV): m/z = 211 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 258 (4.08), 328 nm (3.71).- $C_8H_{13}N_5S$ (211.3) Ber. C 45.5 H 6.2 N 33.1 S 15.2 Gef. C 45.5 H 6.0 N 32.9 S 15.1.

N-Methyl-[2-(6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)methylaminoethyl]cyanamid (**20d**)

Eine Lösung von 1.65 g (7 mmol) **8d** in 20 ml trockenem Toluol versetzt man mit 1.2 g (12 mmol) *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin (**18**) und rührt 3.5 h bei Raumtemp. Danach gibt man 40 ml Wasser zur Reaktionsmischung, schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Dichlormethan aus und trocknet die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4. Das nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene Rohprodukt *N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-6-phenyl-1,2,4,5-tetrazin* (**19d**) (1.5 g, 81%, 6 mmol, rotes Öl) wird ohne Charakterisierung in 30 ml trockenem Ether gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 1.05 g (10 mmol) Bromcyan in 10 ml Ether versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Ether gewaschen und das Filtrat eingeengt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird analog **15a** sc gereinigt (Ethylacetat/n-Hexan 7:3). Ausb. 1.45 g (79%) rote Kristalle; Schmp. 124°C (Ethylacetat).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070; 2980; 2210; 1560; 1440; 1423; 1359; 1246; 1125; 1063; 1040; 975; 960; 766; 700 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.42-8.38 (m; 2H, Aromaten-H), 7.56-7.50 (m; 3H, Aromaten-H), 4.10-4.05 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.3 Hz), 3.48 (s; 3H, NCH_3), 3.40-3.35 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.4 Hz), 2.97 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 160.6, 159.4, 132.5, 130.7, 129.1, 128.9, 126.2, 126.1, 50.3, 46.9, 39.2, 36.0.- MS (70 eV): m/z = 269 (6%, M^+), 69 (100).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 292 (4.45), 407 (3.06), 538 nm (2.50).- $C_{13}H_{15}N_7$ (269.3) Ber. C 58.0 H 5.6 N 36.4 Gef. C 57.9 H 5.6 N 36.4.

5,8-Dimethyl-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-e]-1,2,4-triazin (**22d**)

Eine Lösung von 700 mg (4 mmol) **20d** in 15 ml Diphenylether wird unter Argon 6 h auf 230°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung analog **17a** aufgearbeitet (Fließmittel: 1. n-Hexan, 2. Ethylacetat/Methanol 98:2). Ausb. 250 mg (40%) beige Nadeln; Schmp. 144°C (Ethylacetat).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060; 2930; 2858; 1585; 1545; 1512; 1410; 1385; 1352; 770; 700 cm^{-1}.- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.38-8.34 (m; 2H, Aromaten-H), 7.45-7.36 (m; 3H, Aromaten-H), 3.61-3.57 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.8 Hz), 3.46-3.43 (t; 2H, CH_2, ^3J = 5.8 Hz), 3.24 (s; 3H, NCH_3), 3.17 (s; 3H, NCH_3).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 155.0, 145.9, 145.8, 136.8, 129.3, 128.8, 128.2, 126.9, 47.0, 46.1, 36.2, 34.9.- MS (70 eV): m/z = 241 (100%, M^+).- UV (CH_2Cl_2): λ max (lg ε) = 238 (4.35), 306 nm (4.08).- $C_{13}H_{15}N_5$ (241.3) Ber. C 64.7 H 6.3 N 29.0 Gef. C 64.5 H 6.3 N 29.1.

Literatur

1 G. Seitz und W. Overheu, Chemiker-Ztg. *103*, 230 (1979).
2 G. Seitz und R. Mohr, Chemiker-Ztg. *109*, 348 (1985).
3 G. Seitz und H. Waßmuth, Chemiker-Ztg. *112*, 281 (1988).
4 G. Seitz und R. John, Chem. Ber. *122*, 1381 (1989).
5 Neuere Zusammenfassungen: D.L. Boger, Tetrahedron *39*, 2869 (1983) und Chem. Rev. *86*, 781 (1986); D.L. Boger und S.M. Weinreb, Hetero Diels-Alder-Methodology in Organic Synthesis, S. 335, Academic Press, Inc., New York 1987; E.C. Taylor, Bull. Soc. Chim. Belg. *97*, 599 (1988) sowie die Serie inverser intramolekularer [4+2]-Cycloadditionen wie z.B. D.A. DeBie, A. Ostrowicz, G. Geurtsen, und H.C. van der Plas, Tetrahedron *44*, 2977 (1988) und dort zit. Lit.
6 G. Seitz und J. Richter, Chem. Ber. *122*, 2177 (1989).
7 L. Görge, Dissertation, Marburg 1986 sowie A. Mangia, F. Bortesi und U. Amendola, J. Heterocycl. Chem. *14*, 587 (1977) und V.A. Ershov und I.Ya. Postovskii, Khim. Geterosikl. Soedin *4*, 571 (1971); C.A. *76*, 25252r (1972).
8 J.v. Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *33*, 1438 (1900).
9 E. Ciganek und R.M. Joyce, Organic Reactions, Vol. *32*, S. 1 ff., Wiley, New York 1984.
10 Um Ausbeuteverluste bei der aufwendigen Reinigung der in der Regel als rote Öle anfallenden tert. Amine **9**, **14** und **19** zu vermeiden, wurden die Verbindungen ohne nähere Charakterisierung als Rohprodukte weiter umgesetzt. [Ph857]