

Cycloadditionen mit Azabenzolen, X<sup>1)</sup>

## Cycloadditionen mit 1,3,5-Triazinen

Hans Neunhoeffer\* und Michael Bachmann

Lehrstuhl für Chemie der Technischen Gewerbe der Technischen Hochschule Darmstadt, D-6100 Darmstadt, Petersenstr. 15

Eingegangen am 28. April 1975

1,3,5-Triazine (1) können sowohl mit elektronenreichen Dienophilen (2, 6, 7) als auch mit elektronenarmen Dienophilen wie Acetylendicarbonester eine (4 + 2)-Cycloaddition eingehen. Methyl-1,3,5-triazine (1b, c, e) reagieren mit Keten-*O,N*-acetalen (7a, b) zu Dimethylaminovinyl-1,3,5-triazinen (1g–k).

Cycloaddition Reactions with Azabenzenes, X<sup>1)</sup>

## Cycloaddition Reactions with 1,3,5-Triazines

1,3,5-Triazines (1) react with electron-rich dienophiles (2, 6, 7) as well as with electron-deficient dienophiles (dimethyl acetylenedicarboxylate) by a (4 + 2)-cycloaddition reaction. Methyl-1,3,5-triazines (1b, c, e) afford with ketene-*O,N*-acetals (7a, b) dimethylaminovinyl-1,3,5-triazines (1g–k).

In einer größeren Anzahl von Publikationen ist in den letzten Jahren gezeigt worden, daß 1,2,4,5-Tetrazine<sup>2)</sup>, 1,2,4-Triazine<sup>3)</sup>, Pyrazine<sup>4)</sup>, Pyrimidine<sup>5)</sup> und Pyridazine<sup>6)</sup> vor allem mit elektronenreichen Dienophilen (4 + 2)-Cycloadditionen eingehen können. Über (4 + 2)-Cycloadditionen von 1,3,5-Triazinen (1) liegen bisher praktisch noch keine Ergebnisse vor<sup>7)</sup>; wir berichten über erste Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Die 1,3,5-Triazine 1a–d reagieren mit dem elektronenreichen Dienophil 1-(Diäthylamino)propin (2) über eine (4 + 2)-Cycloaddition zu den Pyrimidin-Derivaten 4a, b, d. Dabei greift das elektronenreiche C-Atom (C-2) des Dienophils immer an einem C-Atom

<sup>1)</sup> IX. Mittel.: E. Oeser, H. Neunhoeffer und H.-W. Frühauf, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> P. Roffey und J. P. Verge, J. Heterocycl. Chem. 6, 497 (1969).

<sup>3)</sup> H. Neunhoeffer und H.-W. Frühauf, Liebigs Ann. Chem. 758, 120, 125 (1972); A. Steigel und J. Sauer, Tetrahedron Lett. 1970, 3357.

<sup>4)</sup> H. Neunhoeffer und G. Werner, Liebigs Ann. Chem. 761, 39 (1972).

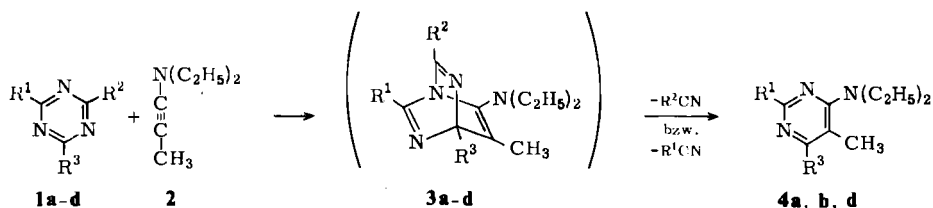
<sup>5)</sup> H. Neunhoeffer und G. Werner, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1190.

<sup>6)</sup> H. Neunhoeffer und G. Werner, Tetrahedron Lett. 1972, 1517; Liebigs Ann. Chem. 1973, 437, 1955.

<sup>7)</sup> V. M. Cherkasov, N. A. Kapran und V. N. Zavatskii, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1969, 350 [C. A. 71, 30455k (1969)], berichten über Reaktionen von Dihydro-1,3,5-triazinen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester.

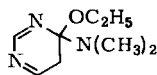
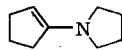
des 1,3,5-Triazins und C-1 des Dienophils an einem N-Atom des Diens an. Weiterhin ist aus der Struktur der isolierten Produkte zu schließen, daß der Angriff des Dienophils an einem unsubstituierten C-Atom des 1,3,5-Triazins stark begünstigt ist; entsprechend dieser Annahme reagiert 2,4,6-Trimethyl-1,3,5-triazin nicht mehr mit **2**. Aus der bei der Reaktion von **1b** mit **2** gebildeten Zwischenstufe **3b** wird sowohl Blausäure als auch Acetonitril unter Bildung von **4b** bzw. **a** eliminiert.

Aus **1a** und dem elektronenreichen Dienophil **7a** erhält man die beiden Pyrimidine **4e** und **f**; daraus folgt, daß bei dem intermediär über das Addukt vom Typ **3** gebildeten Dihydropyrimidin **5** neben der bevorzugten Äthanol-Eliminierung auch Dimethylamin-Eliminierung auftritt. Analog erhält man aus **1a** und dem elektronenreichen Dienophil **6** das Pyrimidinderivat **4g**, während aus **1a** und dem elektronenarmen Dienophil Acetylen-dicarbon säure-dimethylester **4h** gebildet wird. Alle Zwischenstufen vom Typ **3** und **5** sind weder nachzuweisen noch zu isolieren.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1,3,4a</b>	H	H	H
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1,3,4c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>d</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

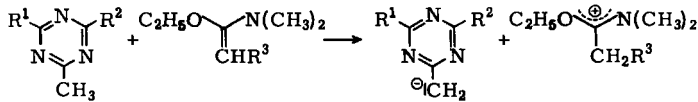
**5****6****4e-h**

	R	R'
<b>4e</b>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>f</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<b>g</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
<b>h</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

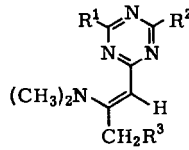
Aus den Methyl-1,3,5-triazinen **1b, c, e** und den Keten-*O,N*-acetalen **7a, b** erhält man die Dimethylaminovinyl-1,3,5-triazine **1g-k**. Dies entspricht dem bei der Umsetzung von 5-Methyl-1,2,4-triazinen mit **7a** gefundenen Ergebnis<sup>8)</sup>, so daß auch hier der folgende Mechanismus zu formulieren ist: Die Keten-*O,N*-acetale **7a, b** reagieren als Base und spalten aus einer Methylgruppe der 1,3,5-Triazine ein Proton ab. Der Reaktion von Carbeniumion mit Carbanion schließt sich eine Äthanol-Eliminierung zu den isolierten Verbindungen **1g-k** an.

Die Dimethylaminovinyl-1,3,5-triazine **1g-i** reagieren mit 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbon säure-dimethylester (**8**) über eine (4+2)-Cycloaddition zu den Pyridazinyl-1,3,5-triazinen **10a-c**.

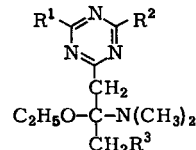
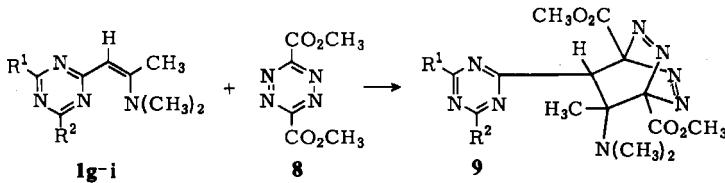
<sup>8)</sup> H. Neunhoeffer und G. Frey, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1963.



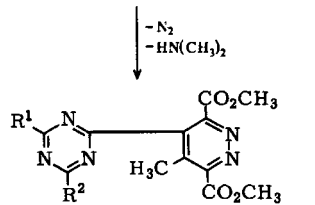
**1b, c, e**                      **7a:** R<sup>3</sup> = H  
**1e:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>    **b:** R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>

**1g-k**

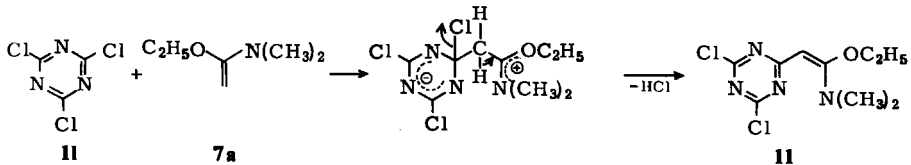
	<b>1g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>
R <sup>1</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
R <sup>3</sup>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

**1f****1g-i****8****9**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>10a</b>	H	H
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

**10a-c**

2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin (**11**) reagiert mit **7a** zum Äthoxy(dimethylamino)vinyl-1,3,5-triazin **11**, so daß der folgende Mechanismus zu postulieren ist:

**11****7a****11**

Für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch den *Fonds der Chemischen Industrie* und die *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, bedanken wir uns.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktmikroskop (Fa. C. Reichert), unkorrigiert. — Elektronenspektren: Beckman DK 2A. — NMR-Spektren: Varian A 60 A (Tetramethylsilan als innerer Standard). — Säulenchromatographie (SC): Kieselgel (0.063–0.200 mm; Merck).

4-(Diäthylamino)-5-methylpyrimidin (**4a**): 810 mg (10 mmol) 1,3,5-Triazin (**1a**) und 3.00 ml (ca. 21 mmol) 1-(Diäthylamino)propin (**2**) in 10 ml absol. Dioxan läßt man 4 d bei Raumtemp. stehen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird durch SC mit Essigester aufgetrennt. Man erhält 980 mg (71%) 2-(Diäthylamino)crotononitril (aus **2** + HCN) und 1.61 g (97%) **4a**, die durch Vergleich mit authent. Material<sup>9)</sup> identifiziert wurden.

**4a** und 4-Diäthylamino-2,5-dimethylpyrimidin (**4b**): Wie vorstehend werden 540 mg (5.7 mmol) 2-Methyl-1,3,5-triazin (**1b**) und 1.44 g (13 mmol) **2** in 5 ml absol. Dioxan umgesetzt und aufgearbeitet. Als Hauptfraktion werden 842 mg (96%) eines gelben Öls erhalten, das aus **4a** und **b** besteht; das Mischungsverhältnis beträgt 78 : 22 (NMR-spektroskopisch). **4a**, **b** lassen sich unter großen Verlusten gaschromatographisch trennen und wurden durch Vergleich mit authent. Material<sup>9)</sup> identifiziert.

**4b** aus 2,4-Dimethyl-1,3,5-triazin (**1c**): 1.09 g (10 mmol) **1c** und 2.44 g (22 mmol) **2** in 20 ml absol. Dioxan werden 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird durch SC mit Äther gereinigt. Ausb. 1.42 g (80%), identifiziert durch Vergleich mit authent. Material<sup>9)</sup>.

6-Diäthylamino-5-methyl-2,4-pyrimidindicarbonsäure-diäthylester (**4d**): 595 mg (2 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-tricarbonsäure-triäthylester (**1d**) und 4.88 g (4.4 mmol) **2** in 50 ml absol. Dioxan werden 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird durch SC mit Äther/Petroläther (40–60°C) (8 : 2) aufgetrennt. Man erhält als Hauptfraktion 690 mg (88%) **4d** als farbloses Öl.

UV(Methanol):  $\lambda_{\max} = 277$  nm ( $\lg \epsilon = 3.99$ ). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 5.55$  (q;  $J = 7.0$  Hz; 4H), 6.45 (q;  $J = 7.0$  Hz; 4H), 7.67 (s; 3H), 8.57 (t;  $J = 7.0$  Hz; 6H), 8.74 (t;  $J = 7.0$  Hz; 6H).

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (309.4) Ber. C 58.23 H 7.49 N 13.58 Gef. C 58.10 H 7.23 N 13.43

4-Äthoxy- und 4-(Dimethylamino)pyrimidin (**4e**, **f**): 810 mg (10 mmol) **1a** werden in 5.0 ml *N*-(1-Äthoxyvinyl)dimethylamin (**7a**) 10 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüss. Amins werden **4e**, **f** durch SC mit Aceton aufgetrennt.

**4e**: 56.0 mg (4.5%) gelbes Öl, das durch Vergleich mit authent. Material<sup>10)</sup> identifiziert wurde. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.22$  (s; 1H), 1.58 (d;  $J = 6.0$  Hz; 1H), 3.92 (d;  $J = 6.0$  Hz; 1H), 5.50 (q;  $J = 7.0$  Hz; 2H), 8.58 (t;  $J = 7.0$  Hz; 3H).

**4f**: 1.05 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. 42°C (Lit.<sup>11)</sup> 40°C). — Das UV-Spektrum stimmt mit dem in der Literatur<sup>11)</sup> angegebenen überein. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.45$  (s; 1H), 1.85 (d;  $J = 6.0$  Hz; 1H), 3.60 (d;  $J = 6.0$  Hz; 1H), 6.92 (s; 6H).

6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin (**4g**): 1.62 g (20 mmol) **1a** und 6.15 g (45 mmol) 1-(1-Cyclopenten-1-yl)pyrrolidin (**6**) in 20 ml absol. Dioxan werden 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Äther versetzt und zweimal mit je 25 ml Wasser ausgeschüttelt. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 2.23 g (93%) farblose Kristalle vom Schmp. 36°C (n-Pentan/Äther) (Lit.<sup>12)</sup> 37°C). Die Substanz ergab mit authent. Material<sup>12)</sup> keine Schmelzpunktsdepression.

<sup>9)</sup> Neunhoffer und Frühauf, l. c.<sup>3)</sup>, S. 125.

<sup>10)</sup> J. P. Jonak, G. C. Hopkins, H. J. Minnemeyer und H. Tieckelmann, J. Org. Chem. **35**, 2512 (1970).

<sup>11)</sup> D. J. Brown und L. N. Short, J. Chem. Soc. **1953**, 331.

<sup>12)</sup> W. Ziegenbein und W. Franke, Angew. Chem. **71**, 628 (1959).

**4,5-Pyrimidindicarbonsäure-dimethylester (4h):** 810 mg (10 mmol) **1a** und 150 mg (11 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 20 ml absol. Dioxan werden 8 d unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 3 bzw. 6 d werden jeweils 150 mg (11 mmol) Dicarbonester nachgegeben. Nach Abdampfen des Dioxans wird durch SC mit Äther gereinigt: 1.22 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 42°C (Äther/n-Pentan) (Lit.<sup>5)</sup> 42°C), identifiziert durch Vergleich mit authent. Material<sup>5)</sup>.

**N-[1-Methyl-2-(1,3,5-triazin-2-yl)vinyl]dimethylamin (1g):** 930 mg (9.8 mmol) **1b** und 7.0 ml **7a** werden 5 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüss. **7a** wird durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 1.02 g (64%), Schmp. 88–89°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 353$  nm (lg  $\epsilon = 4.35$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.53$  (s; 2H), 4.82 (s; 1H), 6.95 (s; 6H), 7.32 (s; 3H).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> (164.2) Ber. C 58.51 H 7.37 N 34.12 Gef. C 58.44 H 7.29 N 34.13

**N-[1-Methyl-2-(4-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)vinyl]dimethylamin (1h):** 1.09 g (10 mmol) **1c** und 2.30 g (20 mmol) **7a** in 10 ml absol. Dioxan werden 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wird durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 710 mg (40%), Schmp. 78°C. Für die Analyse wurde bei 60°C/0.5 Torr sublimiert. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 353$  nm (lg  $\epsilon = 4.36$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.43$  (s; 1H), 4.80 (s; 1H), 6.95 (s; 6H), 7.31 (s; 3H), 7.55 (s; 3H).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> (178.2) Ber. C 60.65 H 7.92 N 31.44 Gef. C 60.33 H 7.92 N 31.52

**N-[2-(4,6-Dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)-1-methylvinyl]dimethylamin (1i):** 2.46 g (20 mmol) **1e** und 3.45 g (60 mmol) **7a** in 10 ml absol. Dioxan werden 5 d zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen wird durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 1.25 g (33%) **1i**, Schmp. 97°C, das für die Analyse bei 85°C/0.5 Torr sublimiert wurde. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 351.5$  nm (lg  $\epsilon = 4.34$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 4.80$  (s; 1H), 6.97 (s; 6H), 7.29 (s; 3H), 7.55 (s; 6H).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> (192.3) Ber. C 62.47 H 8.39 N 29.14 Gef. C 62.50 H 8.45 N 28.82

**N-[1-Äthyl-2-(4-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)vinyl]dimethylamin (1j):** 1.09 g (10 mmol) **1c** werden in 7.0 ml **7b** 5 d zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wird durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 1.14 g (59%), Schmp. 37°C, Sdp. 140°C/1 Torr. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 351$  nm (lg  $\epsilon = 4.46$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.41$  (s; 1H), 4.83 (s; 1H), 6.76 (q;  $J = 7.5$  Hz; 2H), 6.95 (s; 6H), 7.55 (s; 3H), 8.83 (t;  $J = 7.5$  Hz; 3H).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> (192.3) Ber. C 62.47 H 8.39 N 29.14 Gef. C 62.21 H 8.33 N 29.23

**N-[1-Äthyl-2-(4,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)vinyl]dimethylamin (1k):** 1.23 g (10 mmol) **1e** und 7.0 ml **7b** werden 6 d zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wird durch SC mit Aceton gereinigt. Ausb. 1.17 g (57%), Schmp. 30–33°C, Sdp. 90°C/0.05 Torr. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 352$  nm (lg  $\epsilon = 4.49$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 4.88$  (s; 1H), 6.98 (s; 6H), 6.76 (q;  $J = 7.5$  Hz; 2H), 7.40 (s; 6H), 8.84 (t;  $J = 7.5$  Hz; 3H).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> (206.3) Ber. C 64.04 H 8.80 N 27.16 Gef. C 64.05 H 8.66 N 26.97

**N-[1-Äthoxy-2-(4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-yl)vinyl]dimethylamin (1l):** 923 mg (5 mmol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin(11) und 1.15 g (10 mmol) **7a** in 10 ml absol. Dioxan läßt man 24 h bei Raumtemp. stehen. Die Lösung, in der sich ein weißer Niederschlag gebildet hat, wird mit 3.0 g Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird durch SC mit Essigester gereinigt. Ausb. 1.10 g (84%), Schmp. 103°C (Hexan). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 246$  nm (lg  $\epsilon = 4.56$ ). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 5.36$  (s; 1H), 5.82 (q;  $J = 7.5$  Hz; 2H), 6.85 (s; 6H), 8.61 (t;  $J = 7.5$  Hz; 3H).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (263.1) Ber. C 41.08 H 4.59 N 21.29 Gef. C 40.84 H 4.59 N 21.23

**4-Methyl-5-(1,3,5-triazin-2-yl)-3,6-pyridazindicarbonsäure-dimethylester(10a):** 82.1 mg (0.5 mmol) **1g** in 10 ml absol. Dioxan werden mit 99.1 mg (0.5 mmol) 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**8**) in 10 ml absol. Dioxan versetzt. Dabei tritt N<sub>2</sub>-Entwicklung auf, und die rote

Farbe von **8** verschwindet. Nach 3 h wird eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Ausb. 96.0 mg (66%)<sup>13)</sup>, Schmp. 102–103°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 0.54 (s; 2 H), 5.85 (s; 3 H), 6.05 (s; 3 H), 7.54 (s; 3 H).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (289.3) Ber. C 49.83 H 3.83 N 24.21 Gef. C 49.72 H 3.95 N 24.03

*4-Methyl-5-(4-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)-3,6-pyridazindicarbonsäure-dimethylester (10b)*: Wie vorstehend werden 89.1 mg (0.5 mmol) **1h** mit 99.1 mg (0.5 mmol) **8** umgesetzt und aufgearbeitet. — Ausb. 112 mg (74%)<sup>13)</sup>, Schmp. 109°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 0.83 (s; 1 H), 5.98 (s; 3 H), 6.17 (s; 3 H), 7.30 (s; 3 H), 7.62 (s; 3 H).

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (303.3) Ber. C 51.48 H 4.32 N 23.09 Gef. C 51.29 H 4.27 N 22.73

*4-(4,6-Dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)-5-methyl-3,6-pyridazindicarbonsäure-dimethylester (10c)*: Analog der Vorschrift für **10a** werden 96.1 mg (0.5 mmol) **1i** und 99.1 mg (0.5 mmol) **8** umgesetzt und aufgearbeitet. — Ausb. 78.1 mg (51%)<sup>13)</sup>, Schmp. 143°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 5.90 (s; 3 H), 6.08 (s; 3 H), 7.29 (s; 6 H), 7.53 (s; 3 H).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (317.3) Ber. C 52.99 H 4.77 N 22.07 Gef. C 52.99 H 4.65 N 21.88

<sup>13)</sup> Die angegebenen Ausbeuten für **10a**–**c** lassen sich durch Aufarbeiten der Mutterlaugen steigern.

[193/75]