

Photochemie von Heterocyclen, 8¹⁾

Zur Photoreaktion von 2,5-Diaryl-1,3,4-oxadiazolen mit 1,3-Dimethyluracilen. Eine neue einfache Synthese von 1,2,4,5-Tetrazinen

Lajos Farkas²⁾, Josef Keuler und Heinrich Wamhoff*

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

Eingegangen am 20. November 1979

Die 2,5-Diaryl-1,3,4-oxadiazole **2a–g** reagieren bei UV-Bestrahlung mit 1,3-Dimethyluracil nicht unter (2+2)-Cycloaddition sondern unter Ringspaltung von **2a–g** zu den Benzoylhydrazonen **3a–e** und deren Zersetzungsprodukten **4–6**. Mit 6-Chlor-1,3-dimethyluracil (**1b**) entsteht – via Hydrazon **3h** – unter Photoeliminierung von Benzoylchlorid das Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin **7**. Durch Verseifung von **3a** ist 5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil leicht zugänglich (photoselektive 5-Benzoylierung). – Eine neue und einfache Synthese von 3,6-disubstituierten 1,2,4,5-Tetrazinen aus Aroylhydrazinen und dem System Triphenylphosphan/Hexachlorethan/Triethylamin wird beschrieben.

Photochemistry of Heterocycles, 8¹⁾

The Photoreaction of 2,5-Diaryl-1,3,4-oxadiazoles with 1,3-Dimethyluracils.

A New and Simple Synthesis of 1,2,4,5-Tetrazines

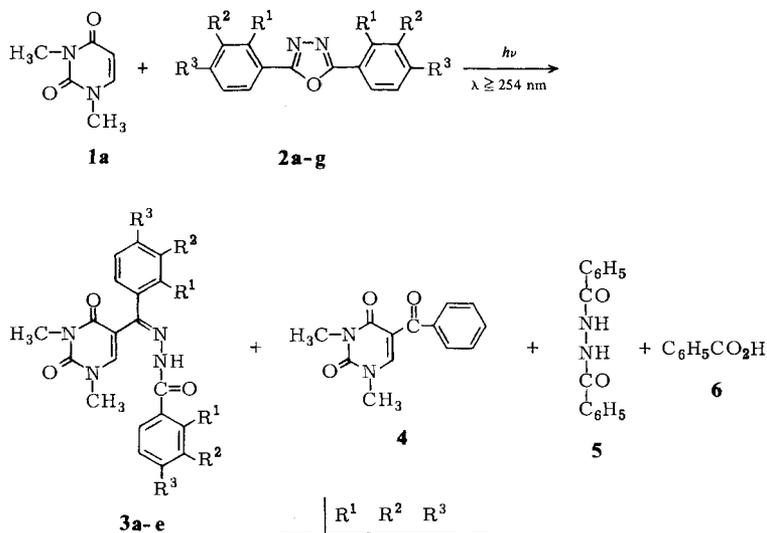
Upon UV-irradiation 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles **2a–g** do not undergo (2+2)-cycloaddition with 1,3-dimethyluracil, but instead ring cleavage occurs to afford the benzoylhydrazones **3a–e** as well as the decomposition products **4–6**. With 6-chloro-1,3-dimethyluracil (**1b**) **3h** is formed, which in turn photoeliminates benzoyl chloride to give the pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **7**. Saponification of **3a** gives smoothly 5-benzoyl-1,3-dimethyluracil (photoselective 5-benzoylation). – A new and simple synthesis of 3,6-disubstituted 1,2,4,5-tetrazines from aroylhydrazines is described, employing the system triphenylphosphane/hexachloroethane/triethylamine.

Wie *Tsuge*, *Oe* und *Tashiro* kürzlich berichteten, sind 2,5-disubstituierte 1,3,4-Oxadiazole³⁾ zu photoinduzierten Additionen und Cycloadditionen an Furan⁴⁾, Indazole⁵⁾, Inden⁶⁾ sowie Benzo[*b*]thiophen⁷⁾ befähigt. Hierbei entstehen je nach den Reaktionsbedingungen unter Einbeziehung der C=N-Doppelbindung 1:1-Addukte oder unter Ringöffnung anellierte 1,3,4-Oxadiazepine bzw. Benzoylhydrazone.

In Fortsetzung anderer⁸⁾ und eigener⁹⁾ Arbeiten zur Cycloaddition geeigneter Doppelbindungssysteme an Uracile sowie an 6-Azauracile¹⁰⁾ möchten wir über einige Resultate bei der Photoreaktion von 2,5-Diaryl-1,3,4-oxadiazolen mit 1,3-Dimethyluracilen berichten:

Abweichend vom oben erwähnten Reaktionsverhalten^{4–7)} der 1,3,4-Oxadiazole findet bei UV-Bestrahlung von **2a–g** in Gegenwart von 1,3-Dimethyluracil (**1a**) keine

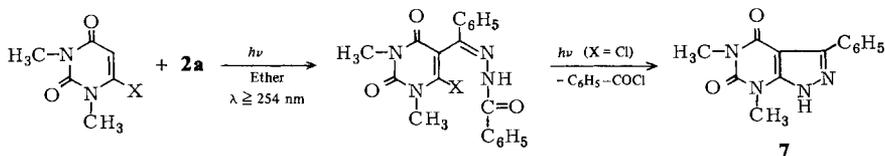
Cycloaddition statt; statt dessen addiert sich das C-2(5) der Oxadiazole unter gleichzeitiger Ringspaltung an die 5-Stellung des Uracilrings. Man erhält die Benzoylhydrazone **3a–e** und zusätzlich die daraus resultierenden Hydrolyseprodukte 5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (**4**), 1,2-Dibenzoylhydrazin (**5**) sowie Benzoesäure (**6**). Diese Photoreaktion ist jedoch nicht auf sämtliche eingesetzten 1,3,4-Oxadiazole übertragbar. Die *p*-Methoxy- und *p*-Nitrophenylderivate **2f**, **g** sowie 2,5-Di(3-pyridyl)- und 2,5-Di(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazole zeigten auch unter Variation der Bestrahlungsbedingungen keine Reaktionsbereitschaft.



	R ¹	R ²	R ³
3a	H	H	H
b	Cl	H	H
c	H	Cl	H
d	H	H	Cl
e	H	H	CH ₃

	R ¹	R ²	R ³
2a	H	H	H
b	Cl	H	H
c	H	Cl	H
d	H	H	Cl
e	H	H	CH ₃
f	H	H	OCH ₃
g	H	H	NO ₂

Diese Reaktion verläuft ausschließlich bei UV-Bestrahlung. Versuche zur thermischen Reaktion von **1a** und **2a** blieben erfolglos.



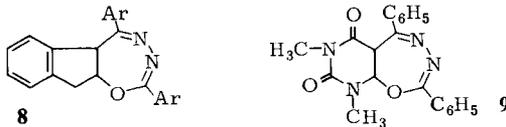
	X
1b	Cl
c	Br
d	I

	X
3h	Cl
i	Br

Das 6-Chlor-1,3-dimethyluracil¹¹⁾ (**1b**) reagiert mit **2a** nurmehr zu Spuren des Acylhydrazons **3h**; unter Photoeliminierung von Benzoylchlorid tritt Ringschluß zum Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin **7**¹²⁾ ein. Diese Reaktionsfolge eröffnet einen weiteren einfachen Zugang zum Gerüst von Purinanaloga.

6-Brom-1,3-dimethyluracil (**1c**)¹³⁾ ergibt unter diesen Bedingungen lediglich das Acylhydrazon **3i**, während die UV-Bestrahlung des 6-Iod-1,3-dimethyluracils (**1d**)¹³⁾ lediglich in einer Abspaltung elementaren Iods resultiert.

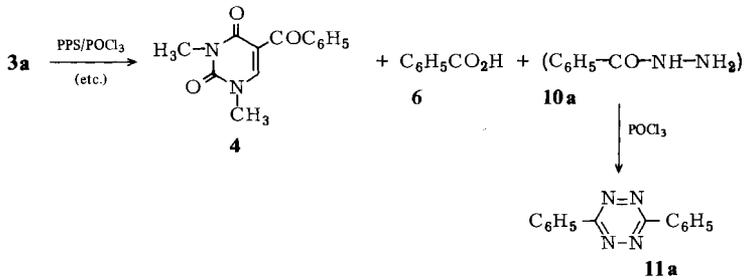
Nach *Tsuge* und Mitarbb.⁴⁾ entstehen aus 1,3,4-Oxadiazolen bei direkter oder sensibilisierter Bestrahlung stets 1:1-Cycloaddukte, während die offenkettigen Acylhydrazone nur in Gegenwart von Iod erhalten werden. Im vorliegenden Falle führt Iod-Zusatz bei der Photoreaktion von **1a** mit **2a** zwar auch zur Entstehung von **3a** und **4**, jedoch in deutlich geringeren Ausbeuten. Außerdem wurde kürzlich berichtet⁶⁾, daß bei der Photoreaktion von **2a** mit Inden bereits nach 1 h Belichtungsdauer 31% eines Indeno[3,2-*f*]-[1,3,4]-oxadiazepins vom Typ **8** als primäres Photoprodukt gebildet werden, welches sodann bei fortgesetzter UV-Belichtung unter Abspaltung von Benzozonitril zu einem 2:1-Addukt reagiert. Trotz sorgfältiger DC-Kontrolle aller Reaktionsabläufe konnte ein analoges Pyrimido[5,4-*f*]-[1,3,4]-oxadiazepin des Typs **9** bei der hier untersuchten Photoreaktion nicht aufgefunden werden. Unterbricht man die UV-Bestrahlung nach kurzer Dauer (≈ 1 h), so lassen sich lediglich die unumgesetzten Reaktanten **1a**, **2a** sowie Spuren an bereits gebildetem Photoprodukt **3a** isolieren.



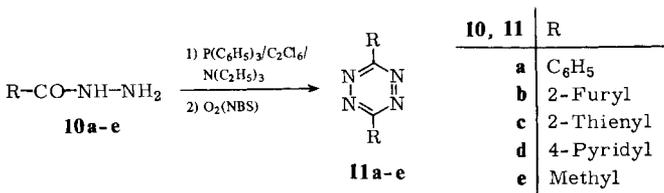
Die oben beschriebene Reaktionsfolge: $\mathbf{1} + \mathbf{2} \xrightarrow{h\nu} (\mathbf{3}) \rightarrow \mathbf{4}$ kann als eine neuartige, photoselektive Einführung eines Aroylrestes in die 5-Position des Uracilringes aufgefaßt werden. 5-Aroyluracile besitzen wegen ihres potentiellen Einflusses auf den Nucleinsäure-Metabolismus biologisches Interesse¹⁴⁾. Bisher fehlte es allerdings an einem einfachen und ergiebigen Zugang zu derartigen 5-Derivaten. Die wenigen bekannt gewordenen Synthesen verlaufen über Halogen-Lithium-Austauschreaktionen an 2,4-Dialkoxy-5-brompyrimidinen¹⁵⁾ und stellen durchweg komplexe und vielstufige Reaktionen dar.

Wexler und *Swenton* haben kürzlich eine andere Photofunktionalisierung des Uracilringes in der 5-Position beschrieben¹⁶⁾; hierbei wird ein regioselektiv mit dem Uracilring verknüpfter Cyclobutanring 1,4-fragmentiert. – Zur Synthese von 5-Formyluracil – via Carbenaddukt, thermische Öffnung zum Dichlormethyl-Derivat und anschließende Hydrolyse – siehe Lit.¹⁷⁾.

Zahlreiche Ringschlußexperimente (PPS, POCl_3 , $\text{POCl}_3/\text{ZnCl}_2$ (AlCl_3 , SnCl_4), POCl_3/PPS , Acetanhydrid) mit dem Ziel, **3a** zum Pyrimido[4,5-*d*]pyridazin zu cyclisieren, blieben erfolglos. Statt dessen erhält man in wechselnden Ausbeuten Benzoesäure, 5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (**4**), 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (**11a**) sowie unverändertes Ausgangsmaterial. Anders als bei der obigen photoinduzierten Ringschlußreaktion: $\mathbf{3h} \rightarrow \mathbf{7}$ ist hier eine Solvolyse des Hydrazons die bevorzugte Tendenz. Die zeitweilig isolierten geringen Mengen an **11a** dürften durch halogenierende Cyclocondensation des bei Solvolyse intermediär auftretenden Benzoylhydrazins entstehen:



Dieser einfache Zugang zum *s*-Tetrazingerüst veranlaßte uns, Aroylhydrazine eingehender auf ihre Anwendbarkeit zur *s*-Tetrazinsynthese zu untersuchen. Während Benzoylhydrazin im System Dimethylformamid/Zinkchlorid/Phosphoroxidtrichlorid – wie durch das Auftreten der charakteristisch purpurviolettten Farbe leicht erkenntlich – keine Umsetzung im obigen Sinne eingeht, führt das von *Appel* und Mitarbb.¹⁸⁾ beschriebene Chlorierungssystem Triphenylphosphan/Hexachlorethan/Triethylamin zum Ziel:



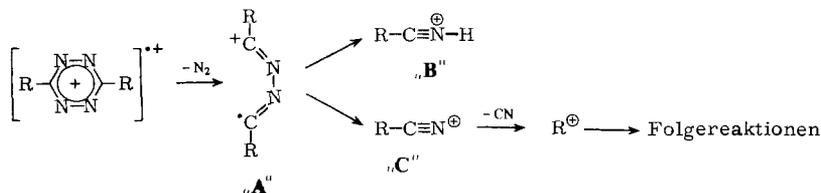
Verglichen mit den bislang bekannt gewordenen, meist mehrstufigen Verfahren (bei oft schwer zugänglichen Ausgangsverbindungen)¹⁹⁾ ist diese Synthese überraschend einfach und übersichtlich. Sie ist auf weitere Acyl- und Aroylhydrazine leicht auszuweiten. Die teilweise etwas geringeren Ausbeuten werden durch die besonders einfache Handhabung ausgeglichen; die Ausbeuten sollten zudem noch optimierbar sein. Das Dimethylderivat **11e** wurde wegen der hohen Flüchtigkeit nur in Lösung hergestellt.

3,6-Bisaryl-substituierte 1,2,4,5-Tetrazine entstehen ferner aus Carbonsäurehydraziden bei Einwirkung von Tetrachlorphenylphosphoran bei 120–175 °C²⁰⁾; **11a** entsteht auch durch Erhitzen von Benzamido-triphenylphosphonium-bromid²¹⁾.

11a–d besitzen charakteristische spektroskopische Eigenschaften. Im UV-Spektrum beobachtet man – gemäß der intensiv roten bis purpurroten Farbe – eine $n \rightarrow \pi^*$ -Bande zwischen 520 und 544 nm mit mittlerer Extinktion von einigen hundert, sowie eine intensive $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande zwischen 268 und 340 nm²²⁾; s. Tab. 2.

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit Literaturwerten^{23,24)} überein. Die ¹³C-NMR-Daten (s. Tab. 2) sind hinsichtlich der chemischen Verschiebung für C-3,6 in guter Übereinstimmung mit den nur für die Grundverbindung *s*-Tetrazin (C-3,6 160.9 ppm) und 3,6-Dimethyl-*s*-tetrazin bekannten Werten^{25,26)}.

Die Massenspektren sind erwartungsgemäß einfach und übersichtlich. Der Zerfall läßt sich in folgender Sequenz darstellen²⁷⁾:



Während Bruchstücke der Masse „A“ nicht beobachtet werden, bilden die daraus resultierenden Fragmente „B“ und „C“ charakteristische Schlüsselbruchstücke mit größter Intensität (100%) für „B“; die aus „C“ gebildeten Ionen R^+ sind nur in geringer Konzentration meßbar; sie bilden angenommene Durchgangsstufen für rasche Weiterreaktionen (s. Tab. 2). Von besonderer Signifikanz für das *s*-Tetrazinsystem sind die auffallend intensiven $M + 1$ - sowie $M + 2$ -Massenionen, die durch Reduktion der *s*-Tetrazine in der Ionenquelle zu Dihydro-*s*-tetrazinen gedeutet werden²⁸).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir aufrichtig für die Förderung des Arbeitsprogrammes. Herrn Michael Krusenbaum sei für die Mithilfe bei der Ausführung einiger Experimente gedankt. — L. F. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Cary-15, -17 und Varian Cary-219. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G. — MS: AEI MS-9 und MS-30. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-360 und EM-390. — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH-90. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; die Analysen wurden von der analytischen Abteilung des Institutes ausgeführt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Benzoylhydrazone 3a–e, h, i: Äquimolare Mengen (5–10 mmol) der 1,3-Dimethyluracile **1a–d** sowie der 1,3,4-Oxadiazole **2a–e** werden in 270 ml Ether oder Benzol gelöst und mit einem Hg-Hochdruckbrenner (Philips HPK 125 W) mit Quarz- oder Pyrexfilter bestrahlt. Die Photoprodukte **3a–e, h, i** fallen aus der Lösung aus und befinden sich am Ende der Reaktion (10–28 h Bestrahlungsdauer) teilweise an den Gefäßwänden. Die Umkristallisation erfolgt aus Ethanol, Methanol oder Aceton/*n*-Hexan. — Analyt. und spektroskop. Daten siehe Tab. 1.

Im folgenden sind zwei typische Photoreaktionen zwischen **1a** und **2a** wiedergegeben:

Photoreaktion von 1a und 2a in Acetonitril; Isolierung der Nebenprodukte 4–6: 2.8 g (20 mmol) **1a** und 4.44 g (20 mmol) **2a** werden in 170 ml wasserfreiem Acetonitril mit einem Hg-Hochdruckbrenner (Philips HPK 125 W/Pyrexfilter; $\lambda > 313$ nm) bestrahlt. Der Reaktionsablauf wird mit DC verfolgt. Nach 75 h Bestrahlungsdauer wird das Solvens i. Vak. verdampft und der Rückstand mit Ethanol aufgenommen; man gewinnt 1.41 g **2a** zurück. Das eingeeengte Filtrat wird an Kieselgel in Systemen steigender Polarität chromatographiert (Systeme: Essigester, Essigester/Aceton 95:5, 9:1, 8:2, 6:4, 4:6). Folgende Photoprodukte werden isoliert: 1.72 g (61%) **1a**, 3.33 g (75%) **2a**, 0.2 g (2.76%) **3a**, 0.3 g (6.2%) 5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (**4**), 0.72 g (15%) 1,2-Dibenzoylhydrazin (**5**) sowie 0.21 g (8.6%) Benzoesäure (**6**).

Tab. 1. Analytische und spektroskopische Daten von 3a - e, h, i

Verb.	% Ausb.	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N	Molmasse (MS) m/e	
3a	44,5 a,d) 33,8 b,d)	196 - 198	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ (362,4)	Ber. 66,29 Gef. 66,34	5,00 15,46 4,90 15,57	362
3b	38,5 a,d)	154 - 156	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ (431,3)	Ber. 55,70 Gef. 55,70	3,74 12,99 3,80 13,08	431
3c	34,9 a,c)	175 - 177	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ (431,3)	Ber. 55,70 Gef. 55,17	3,74 12,99 3,75 13,04	431
3d	19,9 b,c)	237 - 238	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ (431,3)	Ber. 55,70 Gef. 55,67	3,74 12,99 3,99 12,84	431
3e	15,6 a,d)	207 - 210	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ (390,4)	Ber. 67,68 Gef. 67,25	5,68 14,35 5,82 14,06	390
3h	5,5 a,c)	216 - 219	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ (396,8)	Ber. 60,53 Gef. 59,78	4,32 14,12 4,34 14,29	396
3i	4,2 a,c)	219 - 220	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O ₃ (441,3)	Ber. 54,43 Gef. 54,22	3,88 12,70 3,84 12,85	441
Verb.	UV (Methanol) λ _{max} [nm] (lg ε)	IR [cm ⁻¹] (in KBr)	¹ H-NMR [δ-Werte]([D ₆]DMSO)			
3a	298 sh, 282 (4,38; 4,40)	NH: 3250 CO: 1697, 1677, 1638	3,27 (s, 3H, CH ₃), 3,41 (s, 3H, CH ₃), 7,08 - 7,92 (m, 10H, H _{ar}), 7,84 (s, 1H, 6-H), ≈ 11,2 (s, 1H, NH)			
3b	294 sh, 275 (4,21; 4,26)	NH: 3170 CO: 1700, 1650	3,50 (s, 3H, CH ₃), 3,85 (s, 3H, CH ₃), 7,00 - 7,83 (m, 9H, H _{ar} + 6-H), ≈ 12,8 (s, 1H, NH)			
3c	306, 285 sh (4,40; 4,38)	NH: 3297 CO: 1710, 1680, 1653	3,40 (s, 3H, CH ₃), 3,50 (s, 3H, CH ₃), 7,33 - 8,00 (m, 9H, H _{ar} + 6-H), ≈ 11,5 (s, 1H, NH)			
3d	307, 285 sh (4,40; 4,37)	NH: 3304 CO: 1705, 1680, 1650	3,30 (s, 3H, CH ₃), 3,50 (s, 3H, CH ₃), 7,42 - 8,25 (m, 9H, H _{ar} + 6-H), ≈ 11,25 (s, 1H, NH)			
3e	282 (4,42)	NH: 3190 CO: 1705, 1670, 1655	2,45 (s, 6H, 2CH ₃), 3,30 (s, 3H, CH ₃), 3,45 (s, 3H, CH ₃), 7,17 - 8,17 (m, 9H, H _{ar} + 6-H), ≈ 10,95 (s, 1H, NH)			
3h	285 (4,46)	NH: 3160 CO: 1710, 1650	3,30 (s, 3H, CH ₃), 3,65 (s, 3H, CH ₃), 7,42 - 8,08 (m, 10H, H _{ar}), ≈ 11,3 (s, 1H, NH)			
3i	285 (4,46)	NH: 3150 CO: 1710, 1655, 1640	3,20 (s, 3H, CH ₃), 3,65 (s, 3H, CH ₃), 7,17 - 8,00 (m, 10H, H _{ar}), ≈ 11,0 (s, 1H, NH)			

a) Solvens Ether. - b) Solvens Benzol. - c) Quarzfilter (λ = 254 nm). - d) Pyrexfilter (λ > 313 nm).

5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (4): Schmp. 159–161 °C. – UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) 286, 251 nm (4.22, 4.10). – IR (KBr): CO 1700, 1655, 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.42 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 3H, CH₃), 7.42–7.93 (m, 5H, H_{ar}), 8.02 (s, 1H, 6-H).

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.2) Ber. C 63.93 H 4.95 N 11.47

Gef. C 64.02 H 4.99 N 11.53

Molmasse (MS) 244

Photoreaktion von 1a und 2a unter Zusatz von Iod: 2.8 g (20 mmol) **1a** und 2.22 g (10 mmol) **2a** werden in 270 ml Benzol unter Zusatz von 0.51 g (4 mmol) Iod 53 h bestrahlt (Pyrex, $\lambda > 313$ nm). Der nach Verdampfen des Solvens resultierende Rückstand wird aus Ethanol fraktionierend kristallisiert. Neben unumgesetztem **1a** und **2a** isoliert man 0.49 g (13.4%) des Benzoylhydrazons **3a** sowie 0.24 g (9.8%) 5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (**4**).

1,7-Dihydro-5,7-dimethyl-3-phenyl-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6(5H)-dion (7): 0.88 g (5 mmol) 6-Chlor-1,3-dimethyluracil (**1b**) sowie 1.1 g (5 mmol) **2a** werden in 170 ml wasserfreiem Ether bestrahlt (Philips HPK 125 W, $\lambda > 313$ nm). Nach 10 h beginnen Kristalle auszufallen; die Reaktionslösung riecht nach Benzoylchlorid. Nach 60 h weiterer Bestrahlungsdauer isoliert man insgesamt 0.12 g (6.1%) ausgefallenes **3h**. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Einengen, Aufnehmen in Aceton und Stehenlassen im Kühlschrank 0.17 g (13.3%) **7**. Schmp. 253–254 °C (Lit. 258–259 °C^{10a}), 259 °C^{10b}), 242 °C^{10c}). – UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) 267 nm (3.89). – IR (KBr): NH 3170, CO 1700, 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.35 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃), 7.33–7.67 (m, 3H, H_{ar}), 7.93–8.30 (m, 2H, H_{ar}), NH überlagert.

C₁₃H₁₂N₄O₂ (256.2) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.86

Gef. C 60.43 H 4.59 N 22.14

Molmasse (MS) 256

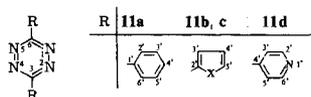
5-Benzoyl-1,3-dimethyluracil (4) durch Verseifung von 3a: Zur Lösung von 200 mg (0.55 mmol) des Benzoylhydrazons **3a** in 200 ml Methanol gibt man 2 ml konz. Salzsäure zu. Nach 5 d Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit wenig Methanol angerieben und mit einigen Tropfen n-Hexan versetzt. Im Tiefkühlschrank kristallisiert **4** in gelblichen Kristallen. Ausb. 120 mg (89%), spektroskopische Daten siehe oben.

Die Verseifung durch 3 h Sieden in wäßrig konz. Salzsäure liefert 60% Ausbeute.

In ähnlicher Weise erhält man aus 1 g (2.8 mmol) **3a** nach 3 h Rückflußsieden in 20 ml Phosphoroxidtrichlorid, Eindampfen der Lösung, Behandlung des Rückstandes mit Eiswasser und Ausschütteln mit Chloroform 300 mg (44.5%) **4**.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1,2,4,5-Tetrazine 11a–e: 50 mmol der Carbonsäurehydrazide **10a–e** und 60 mmol Triphenylphosphan werden unter Argon in absol. Acetonitril gelöst; dann setzt man 50 ml wasserfreie Triethylamin zu und tropft in der Siedehitze 50 mmol Hexachlorethan in 100 ml absol. Acetonitril zu. Man hält weitere 3 h am Rückflußsieden; nach dem Abkühlen werden 50 mmol *N*-Bromsuccinimid zugefügt, dann wird 0.5 h (ohne Argon) gerührt. Der Kolbeninhalt färbt sich dabei intensiv rot. Man filtriert von ausgefallenen Feststoffen ab, dampft das Filtrat ein und versetzt den öligen Rückstand mit Ethanol, wobei der erste Anteil an gebildetem Tetrazin kristallisiert erhalten wird. Durch sukzessive Zugabe von Ether (**11a, b, d, e**) oder Wasser (**11c**) wird restliches (farbloses) Nebenprodukt (z. B. Triphenylphosphanoxid) abgetrennt. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel gewinnt man die restlichen Anteile an **11a–d**. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol oder durch Sublimation. (Spektroskopische Daten siehe Tab. 2.) **11e** wird wegen der großen Flüchtigkeit am besten gleich in Lösung weiterverarbeitet.

	-1,2,4,5-tetrazin	% Ausb.	Schmp. [°C]	Lit.-Schmp. [°C]
11a	3,6-Diphenyl-	46	206–208	195–196 ²⁰⁾
11b	3,6-Di(2-furyl)-	9	218	195 ³⁰⁾
11c	3,6-Di(2-thienyl)-	22	218	198 ²⁴⁾
11d	3,6-Di(4-pyridyl)-	7	248–254	256.8 ²⁹⁾

Tab. 2. Spektroskopische Daten der s-Tetrazine **11a–d**

11a: UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) = 544, 294 nm (2.62, 4.55) (Lit.^{22b)} (CHCl₃): 544, 295 nm (2.77, 4.58). – ¹³C-NMR (CDCl₃): C-3,6 δ = 164.04, C-1' 131.90, C-2',6' 129.37, C-3',5' 128.05, C-4' 132.71 (Lit.²⁵ C-3,6 160.90). – MS: m/e = 236 (15, M+2), 235 (10, M+1), 234 (54, M⁺), 105 (5, „B“+1), 104 (72, „B“), 103 (100, „C“), 102 (18, „C“–1), 77 (68, C₆H₅⁺), 74 (100, C₆H₄⁺).

11b: UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) = 528, 340 nm (2.57, 4.46). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): C-3,6 δ = 157.08, C-2' 147.02, C-3' 116.23, C-4' 113.29, C-5' 148.15. – MS: m/e = 216 (5, M+2), 215 (22, M+1), 214 (78, M⁺); 94 (28, „B“), 93 (100, „C“), 67 (1, Furyl⁺), 65 (62, Furyl⁺–2), 64 (78, D^a).

11c: UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) = 520, 334 nm (2.73, 4.65). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): C-3,6 δ = 160.90, C-2' 135.72, C-3' 130.70^b), C-4' 129.34^b), C-5' 133.29. – MS: m/e = 248 (7, M+2), 247 (8, M+1), 246 (48, M⁺), 111 (13, „B“+1), 110 (20, „B“), 109 (100, „C“), 83 (7, Thienyl⁺), 82 (11, Thienyl⁺–1), 64 (17, D^a).

11d: UV (CH₃OH): λ_{\max} (lg ϵ) = 530, 268 nm (2.53, 4.41) (Lit.²⁹) 272 nm). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): C-3,6 163.07, C-2',6' 151.16, C-3',5' 121.25, C-4' 150.61. – MS: m/e = 238 (5, M+2), 237 (10, M+1), 236 (49, M⁺), 106 (9, „B“+1), 105 (62, „B“), 104 (100, „C“), 103 (21, „C“–H), 78 (31, Pyridyl⁺).

a) D =

b) Austauschbar.

Literatur

7. Mittel.: *H. Wamhoff und J. Hupe*, Chem. Ber. **111**, 2677 (1978).
- Alexander-von-Humboldt-Stipendiat 1976/77, Institut für Arzneimittelforschung, Budapest.
- A. P. Grekov, L. N. Kulakova und O. P. Shvaika*, Zh. Obshch. Khim. **29**, 3054 (1959) [Chem. Abstr. **54**, 13108 f (1960)]; *CIBA AG (Erf. A. E. Siegrist, E. Mörgeli und K. Hölzle)* US-Pat. 2765304 (2.10.1956) [Chem. Abstr. **51**, 12983 b (1957)]; *Y. A. Levin und M. S. Skorobogato-va*, Khim. Geterosikl. Soedin. **1967**, 1114 [Chem. Abstr. **69**, 59163 h (1968)]; *E. Baltazzi und A. Wysocki*, Chem. Ind. (London) **1963**, 1080.
- O. Tsuge, K. Oe und M. Tashiro*, Tetrahedron **29**, 41 (1973).
- K. Oe, M. Tashiro und O. Tsuge*, Chem. Lett. **1976**, 153.
- K. Oe, M. Tashiro und O. Tsuge*, J. Org. Chem. **42**, 1496 (1977); Tetrahedron Lett. **1968**, 3971; Heterocycles (Sendai) **3**, 1101 (1973).
- K. Oe, M. Tashiro und O. Tsuge*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **50**, 3281 (1977) [Chem. Abstr. **88**, 88764 c (1978)].

- ⁸⁾ J. A. Hyatt und J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7605 (1972); J. S. Swenton, J. A. Hyatt, J. M. Lisy und J. Clardy, ebenda **96**, 4885 (1974); D. E. Bergstrom und W. C. Agosta, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1087; A. Wexler, R. J. Balchunis und J. S. Swenton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 601; A. J. Varghese, *Photochem. Photobiol.* **21**, 147 (1975); A. Wexler und J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1602 (1976).
- ⁹⁾ G. Szilágyi, H. Wamhoff und P. Sohár, *Chem. Ber.* **107**, 1265 (1974).
- ¹⁰⁾ ^{10a)} J. S. Swenton und J. A. Hyatt, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 4879 (1974); ^{10b)} J. S. Swenton und R. J. Balchunis, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 453, 917 (1974); ^{10c)} G. Szilágyi und H. Wamhoff, *Angew. Chem.* im Druck.
- ¹¹⁾ W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 158 (1958).
- ¹²⁾ ^{12a)} Y. Maki, K. Izuta und M. Suzuki, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1442. – ^{12b)} F. Yoneda und T. Nagamatsu, *Synthesis* **1973**, 300. – ^{12c)} F. Yoneda und T. Nagamatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 1484 (1975) [*Chem. Abstr.* **83**, 164110a (1975)].
- ¹³⁾ W. Pfeleiderer und H. Deiss, *Isr. J. Chem.* **6**, 603 (1968).
- ¹⁴⁾ R. E. Handschumacher und A. D. Welch in *The Nucleic Acids*, Bd. III (E. Chargaff und J. N. Davidson ed.), S. 453, Academic Press, New York 1960.
- ¹⁵⁾ B. W. Langley, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2136 (1956); T. V. Rajkumar und S. B. Binkley, *J. Med. Chem.* **6**, 550 (1963).
- ¹⁶⁾ A. Wexler und J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1602 (1976).
- ¹⁷⁾ H. P. M. Thiellier, G. J. Kooman und U. K. Pandit, *Tetrahedron* **33**, 2603 (1977).
- ¹⁸⁾ R. Appel, K. D. Ziehn und K. Warning, *Chem. Ber.* **106**, 2093 (1973); R. Appel, K. Warning und K. D. Ziehn, ebenda **107**, 698 (1974); R. Appel, *Angew. Chem.* **87**, 863 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 801 (1975).
- ¹⁹⁾ P. F. Wiley in A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Bd. 10, S. 179ff., Interscience, New York 1956; Bd. 33, S. 1075ff., John Wiley, New York 1978.
- ²⁰⁾ G. I. Matyushecheva, V. S. Mikhailov und L. M. Yakupolskii, *Zh. Org. Khim.* **10**, 124 (1974) [*Chem. Abstr.* **80**, 108 490a (1974)].
- ²¹⁾ C. C. Walker und H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5626 (1968).
- ²²⁾ ^{22a)} S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1240, 1247, 1253, 1263, 1269; **1960**, 218, 1282. – ^{22b)} P. Grammaticakis, *C. R. Acad. Sci.* **241**, 1049 (1955).
- ²³⁾ W. Skorjanetz und E. sz. Kováts, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5067; *Helv. Chim. Acta* **53**, 251 (1970).
- ²⁴⁾ B. Decroix, P. Dubus, J. Morel und P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 621.
- ²⁵⁾ P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.* **43**, 360 (1965).
- ²⁶⁾ T. Tokuhito und G. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5005 (1969).
- ²⁷⁾ S. J. Weininger und E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2050 (1967); C. Larsen, E. Binderup und J. Möller, *Acta Chem. Scand.* **21**, 2855 (1967).
- ²⁸⁾ P. Yates, O. Meresz und L. S. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3929.
- ²⁹⁾ F. Dallacker, *Monatsh. Chem.* **91**, 294 (1960).
- ³⁰⁾ A. Pinner und N. Caro, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 465 (1895).