

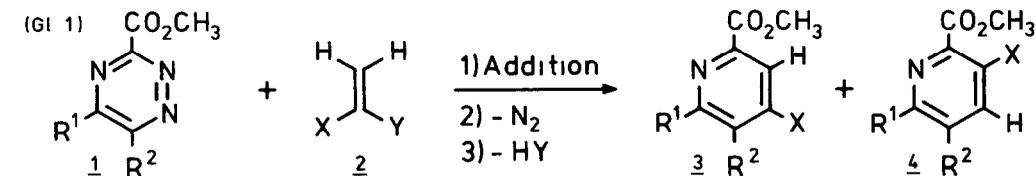
REAKTIONEN SECHSGLIEDRIGER HETEROCYCLEN MIT KETENACETALEN

B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer\*

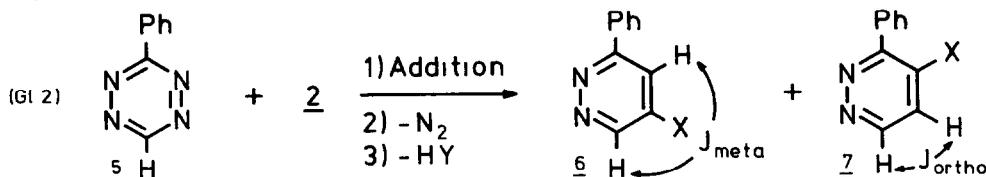
Institut für Chemie im Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Universität Regensburg, 84 Regensburg, Universitätsstr. 31

(Received in Germany 9 June 1975; received in UK for publication 7 July 1975)

Die Orientierungsphänomene bei (4+2)-Cycloadditionen elektronenreicher Diene mit elektronenarmen Dienophilen sind experimentell sehr gründlich untersucht und auch unter theoretischen Gesichtspunkten abgehandelt (1). Verglichen damit ist unsere Kenntnis der Orientierungsregeln bei DIELS-ALDER-Reaktionen mit *inversem Elektronenbedarf* (2) noch gering. Orbitalbetrachtungen von K.N. HOUK (3) lassen vermuten, daß die bei normalen DIELS-ALDER-Reaktionen aufgefundenen Orientierungen bei den (4+2)-Cycloadditionen mit *inversem Elektronenbedarf* nicht so streng befolgt werden. H. NEUNHOEFFER berichtete über Umsetzungen von Triazinen bzw. Diazinen mit Keten-O,N-acetal (4). Parallel dazu untersuchten wir die Orientierungsphänomene bei der Umsetzung von Triazinen 1 und 3-Phenyl-1,2,4,5-tetrazin 5 mit Ketenacetalen 2. Dabei zeigte es sich, daß die Ergebnisse wesentlich komplexer sind, als aufgrund der Studien von H. NEUNHOEFFER (4) und der Überlegungen von K.N. HOUK (3) zu erwarten ist.



<u>1</u>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<u>2</u>	x	y
a	H	H	a	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	b	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	d	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
e	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			



Wie aufgrund früherer Untersuchungen zu erwarten (5), erwiesen sich die Ketenacetale 2a - 2d als sehr reaktive Dienophile gegenüber 1 und 5. Entsprechend Gleichung 1 bzw. 2 bilden sich zum Teil bereits bei Raumtemperatur in exother-

mer Reaktion, zum Teil beim gelinden Erwärmen isomere Pyridin- bzw. Pyridazin-Derivate. Alle gebildeten Verbindungen wurden, teils nach chromatographischer Auftrennung der Gemische, in reiner Form isoliert und analysiert. Die Konstitution der Pyridine 3 und 4 ließ sich in einer Reihe von Fällen durch Hydrolyse und Decarboxylierung der Esterfunktion beweisen; die dabei anfallenden Pyridin-Abkömmlinge 3 bzw. 4 (H statt  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) können aufgrund der typischen ortho- bzw. meta-Kopplung der Pyridinprotonen konstitutionell gesichert werden. Aus den Massenspektren der konstitutionell geklärten Verbindungen 3 und 4 ließen sich Regeln ableiten, welche auch eine Konstitutionszuweisung für die wenigen, nicht abbaubaren Vertreter erlaubten (6). Im Falle der gemäß Gleichung 2 gebildeten Pyridazine 6 und 7 waren wiederum die Kopplungskonstanten konstitutionsbeweisend.

Die Tab. 1 und 2 enthalten die experimentellen Ergebnisse, welche folgende Schlüsse zulassen:

1. Die Ketenacetale 2a - 2c zeigen weitgehend gleichartiges Orientierungsverhalten gegenüber den Triazinen 1 bzw. Tetrazin 5; bei Verwendung des Keten-N,N-acetals 2d kehrt sich in allen untersuchten Beispielen die Orientierung um bzw. weicht stärker ab.
2. Soweit untersucht, wird die Orientierung bei den Ketenacetalen 2a - 2c nicht vom Lösungsmittel beeinflusst; dagegen zeigt sich ein deutlicher Solvenseinfluß bei Verwendung des Keten-N,N-acetals 2d.
3. Bei der Reaktion von 1a mit den Keten-Derivaten 2b - 2d läßt sich bei tieferer Temperatur ( $-30^\circ$  bis  $0^\circ\text{C}$ ) NMR-spektroskopisch eine Spezies nachweisen, deren NMR-Spektrum (1H, breites s um  $\tau = 0$ ; 1H, d,  $J = 2-3$  Hz, um  $\tau = 3,5$ ; 1H, dd,  $J = 9-10$  bzw.  $2-3$  Hz, um  $\tau = 5,4$ ; 1H, d,  $J = 9-10$  Hz, um  $\tau = 5,5-6,5$ ; daneben noch ein Singulett für die  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppe und die funktionellen Gruppen  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{SCH}_3$  bzw.  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) die Struktur eines Additionsproduktes, z.B. 8 (oder eines Isomeren) zulassen würde. Beim Erwärmen verschwinden die Signale, es wird Stickstoff entwickelt unter Bildung der Pyridine 3 und 4.
4. Die bei der Reaktion von 1,2,4-Triazin mit 2b beobachtete Orientierung (7) kehrt sich in 1a um, sicherlich als Folge sekundärer Orbitalwechselwirkung zwischen den funktionellen Gruppen in 1a und 2. Auch die übrigen Ergebnisse der Tab. 1 und 2 lassen sich zum Teil deuten als Ergebnis einer Konkurrenz sekundärer Orbitalwechselwirkungen der verschiedenen funktionellen Gruppen. Die Orientierungsstärke verschiedener Liganden scheint der bei normalen DIELS-ALDER-Reaktionen gefundenen parallel zu laufen.
5. Bei der Umsetzung mit dem Keten-O,N-acetal 2b kann die Aromatisierung konkurrierend durch Abspaltung von Äthanol bzw. Dimethylamin erfolgen. Sowohl Substituenten im Dien 1 als auch das Solvens scheinen Einfluß auf die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten zu haben.

Tab. 1: Reaktionen von 1,2,4-Triazinen 1 mit Ketenacetalen 2

Vers. Nr.	E d u k t e		Reaktionsbedingungen		Produkte <u>3</u> + <u>4</u>	% Ausbeuten		Bemerkungen
	Triazin <u>1</u>	Ketenacetal <u>2</u>	Solvens,	Temperatur(°C)		<u>3</u>	<u>4</u>	
1	<u>1a</u>	<u>2a</u>	CH <sub>3</sub> CN	40	57	0	100	1)
2		<u>2b</u>	CH <sub>3</sub> CN	40	74	0	100	1)2)
3		<u>2c</u>	CH <sub>3</sub> CN	40	82	0	100	1)3)
4		<u>2d</u>	CH <sub>3</sub> CN	40	92	81	19	1)
5		<u>2d</u>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	40	54	65	35	1)
6		<u>2d</u>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	40	62	57	43	1)
7		<u>2d</u>	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	39	43	57	1)
8		<u>2d</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	40	85	22	78	1)
9	<u>1b</u>	<u>2a</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	85	0	100	4)
10		<u>2b</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	40	63	8	92	5)6)
11		<u>2c</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	40	90	4	96	5)
12		<u>2d</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	40	91	8	92	5)
						12	88	1)
						(Rohprodukt)		
13		<u>2d</u>	CH <sub>3</sub> CN	40	85	64	36	1)
14	<u>1c</u>	<u>2d</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	78	45	55	5)
15	<u>1d</u>	<u>2a</u>	Dioxan	100	quant.	>95	<5	4)7)
16		<u>2b</u>	Dioxan	100	99	97	3	4)7)
17		<u>2c</u>	Dioxan	100	84	92	8	4)7)
18		<u>2d</u>	Dioxan	100	90	22	78	4)7)
19	<u>1e</u>	<u>2a</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20	19-48	100	0	
20		<u>2b</u>	Dioxan	20	21	100	0	7)8)
21		<u>2c</u>	Dioxan	20	91	≥98	≤2	4)7)
22		<u>2d</u>	Dioxan	20	81	82	18	1)

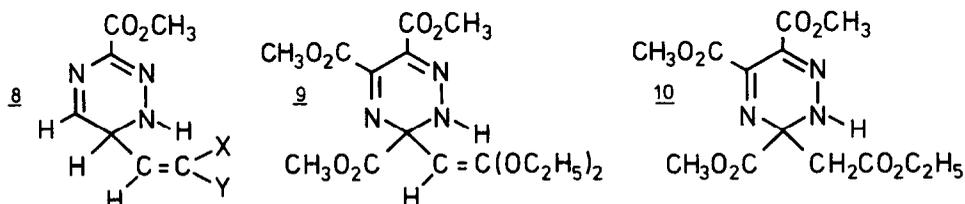
- 1) Mit Hilfe der Tracer-Technik im NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes bestimmt.
- 2) Zuzüglich 22 % 3-Äthoxy-picolinsäure-methylester
- 3) In Benzol entsteht neben der Verbindung 4 in vergleichbarer Menge 3-Äthoxy-5-methylthio-picolinsäure-methylester.
- 4) Ausbeute nach präparativer Aufarbeitung.
- 5) Ausbeuten und Isomerenverhältnisse nach dünnschichtchromatographischer Trennung
- 6) Zuzüglich 22 % 3-Äthoxy-6-phenyl-picolinsäure-methylester
- 7) Isomerenverhältnisse aus den in sehr reiner Form anfallenden Rohprodukten mit NMR bestimmt.
- 8) Daneben lassen sich laut NMR 70 % 3-Äthoxy-2,5,6-tris[methoxycarbonyl]-pyridin nachweisen.

Tab. 2: Reaktionen von 3-Phenyl-1,2,4,5-tetrazin 5 mit Ketenacetalen 2

Vers. Nr.	Ketenacetal	Reaktionsbedingungen		Produkte <u>6</u> + <u>7</u>	% Ausbeuten		Ausbeutenverh. für <u>7</u> (X=OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) : (X=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
		Solvens	Temperatur (°C)		<u>6</u>	<u>7</u>	
1	<u>2a</u>	Dioxan	50-60	90	0	100	-
2	<u>2b</u>	-	20	96	0	100	<2 : >98
3	<u>2b</u>	Dioxan	20	98	0	100	27 . 73
4	<u>2b</u>	CHCl <sub>3</sub>	20	82	0	100	40 . 60
5	<u>2b</u>	CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	20	76	0	100	60 . 40
6	<u>2c</u>	Dioxan	20	85	0	100	-
7	<u>2d</u>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	91	100	0	-
8	<u>2d</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	20-80	86	100	0	-
9	<u>2d</u>	CH <sub>3</sub> CN	20	91	100	0	-

Bei der Umsetzung von 1e mit 2a erhält man neben dem erwarteten Cycloaddukt (Vers. 19, Tab. 1) in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zwei Verbindungen C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (13-23%) und C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (21-41%), denen versuchsweise die Konstitutionen 9 und 10 (bzw. isomerer Verbindungen) zugewiesen sei; 9 geht mit Wasser in 10 über.

Weitere Untersuchungen zur Klärung der noch offenen Probleme sind unterwegs; die ausführliche mechanistische Diskussion erfolgt an anderer Stelle.



Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BASF Aktiengesellschaft sei für finanzielle Unterstützung herzlich gedankt.

#### LITERATUR

- (1) H. Wollweber, DIELS-ALDER-Reaktionen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972.
- (2) J. Sauer, Angew.Chem. 79, 76 [1967].
- (3) K.N. Houk, J Amer Chem Soc. 95, 4092 [1973].
- (4) siehe H. Neunhoeffer und G. Werner, Liebigs Ann.Chem. 1974, 1190, dort sind frühere Arbeiten zitiert.
- (5) z.B. J. Sauer und G. Heinrichs, Tetrahedron Letters 1966, 4979, W. Dittmar, J. Sauer und A. Steigel, ebenda, 1969, 5171, P. Roffey und J.P. Verge, J.Heterocyclic Chem., 6, 497 [1969], G. Heinrichs, H. Krapf, B. Schröder, A. Steigel, T. Troll und J. Sauer, Tetrahedron Letters 1970, 1617. In diesen Arbeiten sind auch frühere Publikationen zitiert.
- (6) K.K. Mayer und H. Reim, unveröffentlichte Ergebnisse.
- (7) H. Neunhoeffer und W. Frühauf, Liebigs Ann.Chem. 758, 120 [1972].