

### Ketenacetale als Dienophile:

Reaktivität und Regiospezifität bei (4+2)-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf

K. Müller <sup>1)</sup> und J. Sauer \*

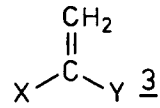
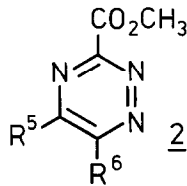
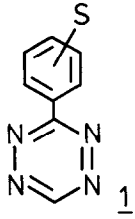
Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg,  
D-8400 Regensburg, Universitätsstr. 31 (West Germany)

**Abstract:** Ketene acetals 3a-3e differ in reactivity by 5-6 powers of ten in the reaction with monoaryl tetrazines 1a-1e. While 3a-3d yield "ortho-adducts" 4 almost exclusively, the ketene-N,N-acetale 3e gives both regioisomers 4 and 5, the isomer ratio is depending on the polarity of the solvent used.

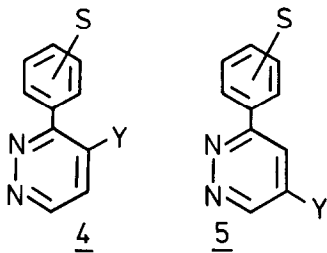
Orientierungsphänomene bei (4+2)-Cycloadditionen, die der HOMO<sub>Dien</sub>-LUMO<sub>Phil</sub>-Kontrolle unterliegen, lassen sich mit Hilfe der FMO-Theorie gut verstehen <sup>2)</sup>. Für DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf sind die Voraussagen nicht so eindeutig <sup>3)</sup>. Anknüpfend an frühere Untersuchungen <sup>4)</sup> legen wir experimentelle Daten vor, die zeigen, daß (4+2)-Cycloadditionen von unsymmetrischen 1,2,4,5-Tetrazinen und 1,2,4-Triazinen mit Ketenacetalen eindeutigen Orientierungsregeln folgen; Keten-N,N-acetal 3e zeigt dabei deutlich Abweichungen und einen unerwartet hohen Lösungsmiteleinfluß auf die Regiochemie der Reaktion.

Wir haben die unsymmetrischen Dien-Komponenten 1 und 2 mit den unsymmetrischen Ketenacetalen 3 umgesetzt. Die Reaktionen lassen sich quantitativ mit Hilfe der HPLC sehr gut verfolgen <sup>1)</sup>; die Isomerenverhältnisse der gebildeten Produkte 4:5 bzw. 6:7 können mit der gleichen Analysetechnik auf ± 1-2% durch Vergleich mit Eichgemischen der reinen Isomeren bestimmt werden. Die Ausbeuten an 4 + 5 bzw. 6 + 7 liegen in allen Fällen hoch. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

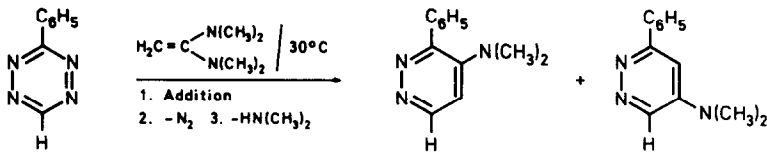
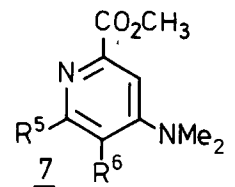
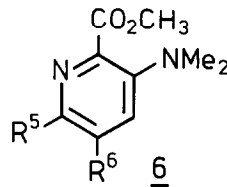
1. Die Ketenacetale 3a-3d liefern bei der Umsetzung mit 1a-1e in allen Fällen in hohen Gesamtausbeuten praktisch ausschließlich die "ortho"-Isomeren 4a-4c. Allenfalls ein Gehalt von < 0.2-0.5% an "meta"-Isomeren 5 kann durch HPLC nachgewiesen werden. Eine Lösungsmittelvariation hat keinen außerhalb der Fehlergrenze der Analytik liegenden Effekt.
2. Keten-N,N-acetal 3e nimmt eine Sonderstellung ein; es bilden sich beide möglichen Produkte 4 und 5, das Verhältnis 4c:5c ist bei Umsetzung mit den Tetrazinen stark vom Solvens abhängig, wie in Tab. 1 für die Reaktion mit 1c gezeigt ist. Zunehmende Polarität des Solvens begünstigt das meta-Isomere 5c; allerdings findet man entgegen der Erwartung in Ethanol praktisch ausschließlich das ortho-Isomere 4c.
3. Bei Umsetzung der Triazine 2 findet man im Prinzip den gleichen Effekt (Tab. 2); die Reaktion mit Keten-N,N-acetal liefert wieder relativ stark vom Solvens abhängige Produktgemische 6:7. Tab. 2 zeigt dies für die Reaktion von 2b; der Polaritätseffekt ist der gleiche, auch der spezielle "Alkohol-Effekt" findet sich wieder. Für die Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde gesichert,



	S	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y
<u>a</u>	m-CF <sub>3</sub>	H	H	SMe	SMe
<u>b</u>	p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OEt	OEt
<u>c</u>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SMe	N(Me) <sub>2</sub>
<u>d</u>	p-OMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OMe/OEt	N(Me) <sub>2</sub>
<u>e</u>	p-N(Me) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N(Me) <sub>2</sub>	N(Me) <sub>2</sub>

Schlüssel für 4/5

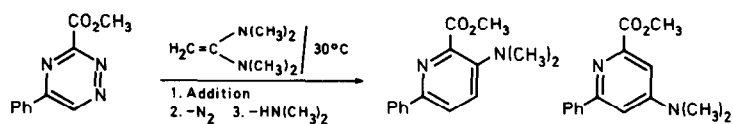
	Y
<u>a</u>	SMe
<u>b</u>	OMe/OEt
<u>c</u>	N(Me) <sub>2</sub>



Solvens	ortho	meta
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	99	1
-CH <sub>3</sub>	42	58
	41	59
CH <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	19	81
	12	88
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	94
CH <sub>3</sub> CN	6	94

Tab. 1:

Solvenseinfluß auf die Isomerenverteilung  
4c : 5c für die Reaktion von 1c mit 3e.



Tab. 2: Solvenseinfluß auf die Isomerenverteilung 6 : 7 für die Reaktion von 2b mit 3e.

Solvens	ortho	meta
CH <sub>3</sub> OH	100	0
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	99	1
CH <sub>3</sub>	94	6
	92	8
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (17-98%)	39 ± 2	61 ± 2
HC-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    O	37	63
CH <sub>3</sub> CN	37	63

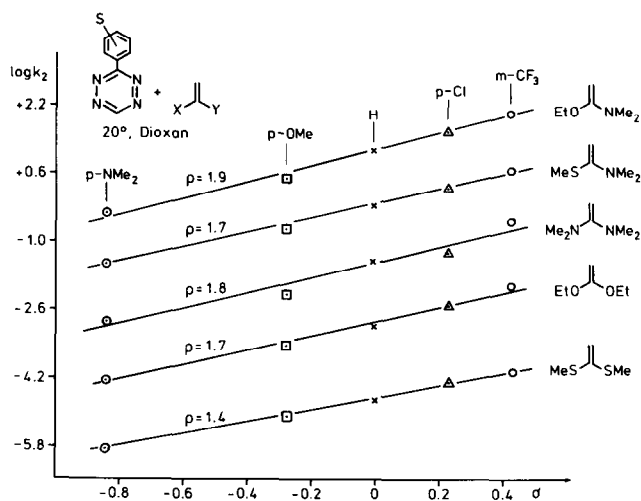


Abb. 1: HAMMETT-Plot für die Reaktion von Ketenacetalen 3 mit Tetrazinen 1 bei 20 ° in Dioxan.

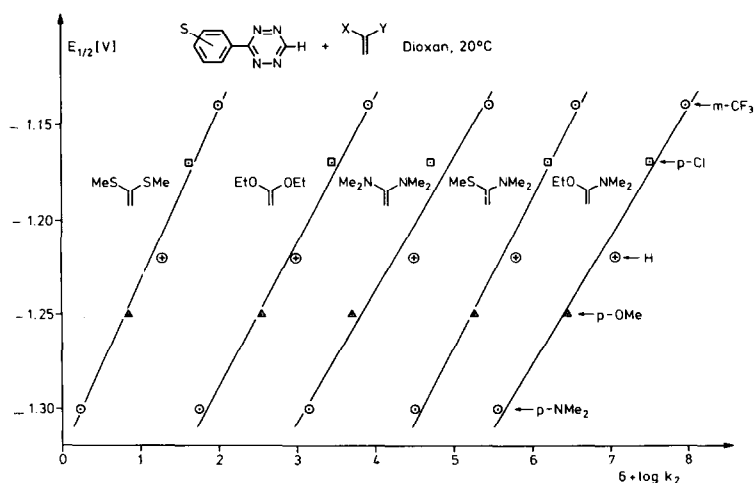


Abb. 2: Auftragung von  $6 + \lg k_2$  für die Reaktion von Ketenacetalen 3 mit Tetrazinen 1 bei 20 ° in Dioxan gegen die Halbstufenreduktionspotentiale der Tetrazine 1.

daß es sich um eine kinetisch kontrollierte Reaktion handelt. Mit höherem Substitutionsgrad der Triazine sinkt der Einfluß des Solvens auf die Zusammensetzung der Produktgemische 6/7.

4. Die kinetischen Untersuchungen zeigen einen sehr großen Unterschied in der Keten-Reaktivität. Mit Ausnahme des Keten-N,N-acetals folgt die Reaktivitätssequenz den HOMO-Energien der Dienophile <sup>5</sup>). Der inverse Charakter der (4+2)-Cycloaddition wird auch durch die Substituentenabhängigkeit im Dien mit  $\rho$ -Werten zwischen 1.4-1.9 dokumentiert (Abb. 1). Die Parallelität der Geraden in Dioxan als Solvens spricht für einen gemeinsamen Mechanismus aller Keten-acetale in diesem Solvens. In Acetonitril zeigt die Umsetzung mit Keten-N,N-acetal bei 20 °C dagegen einen deutlich erhöhten  $\rho$ -Wert von + 2.8.
5. Die RG-Konstanten der Cycloadditionen weisen eine lineare Beziehung zwischen den  $\log k$ -Werten und den Halbstufen-Reduktionspotentialen der Tetrazine <sup>6</sup> auf (s. Abb. 2), wie bereits für eine Reihe anderer Beispiele publiziert wurde <sup>7,8</sup>.
6. Der Lösungsmittelinfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit ist für Keten-S,S-, -O,O- und O,N-acetal klein (Faktor 5-8 zwischen Dioxan und Nitrobenzol bzw. Acetonitril). Keten-N,N-acetal dagegen weist bei Umsetzung mit 1c eine deutlich höhere Solvensabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit auf ( $k_{\text{Acetonitril}} : k_{\text{Cyclohexan}} = 1560$ ). Der stärkere Einfluß des polaren Acetonitrils spricht in Übereinstimmung mit dem erhöhten  $\rho$ -Wert für einen polarereren Übergangszustand der Cycloaddition von 3e.
7. Die Aktivierungsentropien  $\Delta S^\ddagger$  liegen in allen untersuchten Fällen bei stark negativen Werten (-23 bis -50 e.u.).

Es ist nicht auszuschließen, daß im Falle des Keten-N,N-acetals, insbesondere in polaren Lösungsmitteln, die Reaktion über eine Einelektronenübertragung eingeleitet wird; das N,N-Acetal besitzt die geringste Ionisierungsenergie der ganzen Serie 3.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG sei für großzügige Unterstützung mit Sachmitteln und Chemikalien bestens gedankt.

#### Literatur

- 1) Dissertation K. Müller, Universität Regensburg 1983.
- 2) Ausführliche Literaturübersicht: J. Sauer und R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92, 773 (1980).
- 3) K.N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 8, 361 [1975]; K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4092 [1973].
- 4) B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2897.
- 5) H. Bock, G. Wagner, K. Wittel, J. Sauer und D. Seebach, *Chem. Ber.* 107, 1869 (1974).
- 6) Herrn Dozent Dr. T. Troll sei für diese Messungen herzlich gedankt.
- 7) J. Balcar, G. Chrisam, F.X. Huber und J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* 1983, 1481.
- 8) S. auch G. Desimoni, P.P. Righetti, E. Selva, G. Tacconi, *Tetrahedron* 33, 2829 [1977].

(Received in Germany 26 March 1984)