

## REAKTIVITÄT EINFACHER OFFENKETTIGER UND CYCLISCHER DIENOPHILE BEI DIELS-ALDER-REAKTIONEN MIT INVERSEM ELEKTRONENBEDARF

Franz Thalhammer, Uwe Wallfahrer und Jürgen Sauer \*

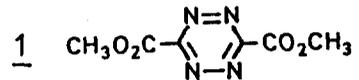
Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg,  
Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg, FRG

**Summary:** The reactivity of open chain and cyclic dienophiles in inverse type DIELS-ALDER-reactions with 1,2,4,5-tetrazines spans over more than 9 powers of ten. Steric and electronic factors influence the dienophile reactivity.

DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf wurden erstmal von Bachmann und Deno <sup>1</sup> postuliert, jedoch erst wesentlich später durch kinetische Messungen bewiesen <sup>2</sup>. Die Reaktionen von elektronenarmen Heterocyclen mit elektronenreichen Dienophilen haben sich durch Untersuchungen in unserem Arbeitskreis sowie insbesondere auch in den Arbeitskreisen von Boger, Neunhoeffer, Seitz, Taylor und van der Plas als zweites, präparativ bedeutsames Standbein der DIELS-ALDER-Reaktionen erwiesen <sup>3</sup>. Um für präparatives Arbeiten quantitative Daten über die Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener Dienophile zu erhalten, haben wir eine umfangreiche kinetische Studie durchgeführt. Tab. 1-3 bieten die Daten gegenüber den sehr reaktiven Dienen 3,6-Bis-methoxycarbonyl-1,2,4,5-tetrazin (1) und 3,6-Bis-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrazin (2) <sup>4</sup>. Da sich die Reaktivitätsdaten beider Diene mit verschiedenen Dienophilen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.934 korrelieren lassen, seien einige wenige kinetische Charakteristika an den  $k_2$ -Werten des Tetrazinesters 1 illustriert <sup>5</sup>; im Normalfall zeigt das  $CF_3$ -substituierte Tetrazin 2 etwas höhere Reaktivität.

1. Jede Substitution des Ethylens selbst (Tab. 1, Nr. 1-7) ist mit einem Absinken des  $k$ -Wertes verbunden; selbst beim elektronenspendenden  $OC_2H_5$  Rest überspielt der sterische den elektronischen Einfluß. 2-Alkene sind reaktionsträger als 1-Alkene (Tab. 1, Nr. 2, 17).
2. Elektronendonatoren im Dienophil beschleunigen die Reaktion, Elektronenakzeptoren verlangsamen sie (Tab. 1, Nr. 7 - 9; Nr. 7, 12 u. a.), sofern keine sterischen Einflüsse den elektronischen überkompensieren. Ein Vergleich verschiedener aktivierender Gruppen weist erwartungsgemäß die Enamin-Struktur als optimales  $2\pi$ -System für Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf aus.
3. Alkine sind reaktionsträger als Alkene (Tab. 1, Nr. 1, 15 und 7, 16).
4. trans-Dienophile übertreffen in der Reaktivität die cis-Isomeren (Tab. 1, Nr. 17 - 19).
5. In der Reihe der Cycloalkene findet sich das literaturbekannte Reaktivitätsminimum beim Cyclohexen <sup>6</sup>; die enorme RG-Steigerung durch Winkelspannung schlägt sich in den hohen  $k_2$ -Werten des Cyclopropens, Cyclobutens, Cyclopentens, trans-Cyclooctens, Cyclooctins, Norbornens und Norbornadiens nieder (Tab. 2). Die Methylsubstitution im Cyclopropen zeigt ein interessantes Gegenspiel sterischer und elektronischer Effekte (Tab. 2). Offensichtlich schirmt die an sich elektronenspendende Methylgruppe die Dienophil-Doppelbindung sterisch sehr stark ab, wie der drastische Abfall im  $k$ -Wert beim Übergang von 3-Methylcyclopropen zum 3,3-Dimethylcyclopropen mit einem Faktor von etwa 7 060 zeigt.
6. In den Serien Cyclopenten  $\rightarrow$  Dihydrofuran  $\rightarrow$  Dioxol und den analogen höheren Homologen

Tab. 1 Umsetzung von 1,2,4,5-Tetrazindiester 1 mit offenkettigen Dienophilen bei 30 °C in Dioxan



Nr.	Dienophil	$10^5 \cdot k_2$ [l/mol · s]
1	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2$	36 300
2	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$	5 600
3	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{OC}_2\text{H}_5$	21 700
4	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{O}-\text{COCH}_3$	286
5	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$	117
6	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{CN}$	0.94
7	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	6 590
8	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$	25 400
9	$\text{H}_2\text{C} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-NO}_2$	878
10	$\text{H}_2\text{C} = \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	600
	 CH <sub>3</sub>	
11	$\text{H}_2\text{C} = \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	1 240
	 OCH <sub>3</sub>	
12	$\text{H}_2\text{C} = \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	470 000
	 N   O	
13	$\text{H}_2\text{C} = \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	2.6
	 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
14	$\text{trans-CH}_3\text{-CH} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	146
15	$\text{H}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	25.4
16	$\text{H}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	74
17	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-CH} = \text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$	
	trans	330
	cis	48.4
18	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O-CH} = \text{CH}-\text{CH}_3$	
	trans	11 200
	cis	3 120
19	$\text{CH}_3\text{O-CH} = \text{CH}-\text{OCH}_3$	
	trans (20 °C)	2 760
	cis (20 °C)	105

zeigt sich ein interessanter hemmender Effekt eines zweiten Elektronendonors in 1,2-Position der Dienophil-Doppelbindung (Tab. 2).

7. Ein Vergleich der analogen Sauerstoff- und Schwefelverbindungen zeigt die größere Reaktivität von Enolethern im Vergleich mit Enolthioethern.
8. Ein Vergleich von Dihydrofuran und Furan als Dienophil demonstriert die Reaktivitätsabsenkung im elektronenreichen Heteroaromaten (Tab. 2).

Tab. 2:  $\underline{1}$  CH3O2C-C1=NC=NC=C1-CO2CH3  $10^5 \cdot k_2$  (l/mol · s), 20°C, Dioxan

					
44 800 000	329 000	23 500	86.6	8 370	cis: 3 380 tr.: 1 270 000 000
					
54 900 000	4.86	104 000			2 970 000
					
7 770	6 310	136 000	769	36.5	1 000 000
					
	35.5	13 200	67.7	3.35 (40°C)	192 000

9. Die in den Tab. 1-3 aufgeführten Geschwindigkeitskonstanten sind noch keine Extremwerte. Auf der Seite elektronenarmer Dienophile wurden von uns nur Acrylnitril und Acrylester untersucht. Die früher von uns studierten Keten-O.O-, -O.N-, -S.N- und -N.N-acetale waren für kinetische Untersuchungen an 1 und 2 zu rasch (s. aber Lit. 4).

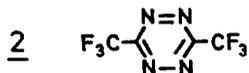
Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BASF-AG sei für wertvolle finanzielle Unterstützung bestens gedankt.

#### Literatur

Herrn Professor R. Huisgen mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

1. W. E. Bachmann und N.C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3062.
2. J. Sauer und H. Wiest, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 353; Weitere Literatur bei J. Sauer und R. Sustmann, ebenda **1980**, *92*, 773.
3. Zusammenfassungen bei Lit. 2 und D.L. Boger und Weinreb, "Hetero DIELS-ALDER Methodology in Organic Synthesis", *Organic Chemistry Monographs Series Vol. 47*, Academic Press, N.Y. 1987; D.L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781.

Tab. 3 Umsetzung von 3,6-Bis-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrazin (2) mit cyclischen Dienophilen bei 20 °C in Dioxan



Nr.	Dienophil	$10^5 \cdot k_2$ [l/mol · s]
1	Cyclopropen	71 500 000
2	3-Methylcyclopropen	114 000 000
3	3,3-Dimethylcyclopropen	14 800
4	Cyclobuten	741 000
5	Cyclopenten	5 610
6	Cyclohexen	18.5
7	Cyclohepten	1 260
8	Cycloocten	
	cis	232
	trans	159 000 000
9	Cyclopentadien	148 000
10	Cyclooctin	114 000
11	Norbornen	1 490 000
12	Norbornadien	272 000
13	2,3-Dihydrofuran	221 000
14	2,3-Dihdropyran	1 100
15	1,3-Dioxol	34 300
16	1,4-Dioxen	119
17	Ethylen	282 000
18	Styrol	4 230
19	4-Methoxystyrol	29 300
20	4-Nitrostyrol	190
21	Ethylvinylether	225 000
22	1,2-Dimethoxyethen	
	trans	54 200
	cis	242
23	Vinylacetat	130
24	Acrylnitril	0.66

4. Zur Reaktivität von 1,2,4,5-Tetrazinen und 1,2,4-Triazinen: J. Balcar, G. Chrisam, F.X. Huber und J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 1481. Zur Reaktivität von Ketenacetalen als Dienophilen: K. Müller und J. Sauer, *ebenda* **1984**, 2541.

5. Alle kinetischen Messungen wurden spektroskopisch anhand der  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge der Tetrazine im sichtbaren Bereich durchgeführt, sehr schnelle Systeme wurden mit stopped-flow gemessen. Alle  $k$ -Werte sind Mittelwerte mehrerer Umsetzungen über Umsatzbereiche von meist mehr als 80-85%.

6. K. Ziegler und H. Troitzheim-Kühlhorn, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 589, 157.