

DONOR-AKZEPTOR SUBSTITUIERTE DIENOPHILE BEI DIELS-ALDER-REAKTIONEN MIT INVERSEM ELEKTRONENBEDARF

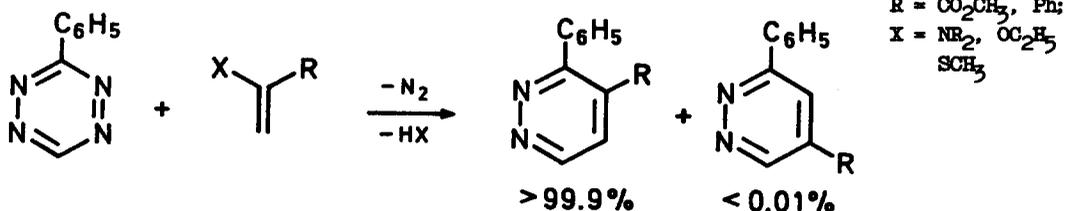
Anton Meier und Jürgen Sauer *

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

Summary: 1,1- and 1,2-Donor- and acceptor-substituted ethylenes are reacted as dienophiles with electron-poor dienes 1, 2 and 3. Kinetic data and regiochemistry studies are reported for these systems.

Im Gegensatz zu DIELS-ALDER-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf finden sich vergleichsweise weniger Daten für Reaktivität und Regiochemie bei (4+2)-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf ^{1, 2}. Die Umsetzungen von 3-Aryl-1,2,4,5-tetrazinen mit Ketenacetalen erwiesen sich mit Ausnahme des Ketens-N,N-acetals, bei dem ein unerwartet hoher Lösungsmittel-einfluß auf das Verhältnis der Regioisomeren gefunden wurde, als hochgradig regiospezifisch ³. Im Zusammenhang mit den vorstehend beschriebenen Reaktivitätsstudien ⁴ haben wir auch Donor-Akzeptor-substituierte Dienophile in unsere Untersuchungen einbezogen. Die Tab. 1-3 enthalten die Daten für 3,6-Bis-methoxycarbonyl-1,2,4,5-tetrazin (1), 3,6-Bis-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrazin (2) und 3-Phenyl-1,2,4,5-tetrazin (3). Aus dem reichhaltigen kinetischen Material ⁵ seien einige wichtige Aspekte aufgelistet.

1. In präparativen Studien haben wir uns bei den Systemen 1 und 2 vom normalen Reaktionsablauf überzeugt; der Cycloaddition folgt die N₂-Abspaltung und Aromatisierung unter Amin-, Alkohol- oder Mercaptan-Abspaltung zu den erwarteten Pyridazinen in hohen Ausbeuten.
2. Im Regelfall erweist sich das CF₃-substituierte Tetrazin 2 gegenüber dem Diestertetrazin 1 als reaktiver (Vergleich Tab. 1/ Tab. 2). Die Reaktivitätsdifferenzen verschiedener Dienophile betragen bis zu 8 Zehnerpotenzen.
3. Eine Substitution des Ethylens mit CO₂CH₃, C₆H₅, OC₂H₅ oder SCH₃ führt bei beiden Dienen zu einer Reaktionsverzögerung. Der hemmende sterische Einfluß (Ersatz von H gegen einen größeren Substituenten) überspielt den zum Teil fördernden elektronischen (OC₂H₅, SCH₃, C₆H₅) (Tab. 1 und 2).
4. Ein weiteres Absinken der Reaktivität des Dienophils in 1,1- und 1,2-Position für die Kombinationen OC₂H₅ bzw. SCH₃ mit CO₂CH₃ und C₆H₅ ist bei beiden Dienen die Regel. Nur die Kombination von CO₂CH₃ und C₆H₅ mit Dialkylamino-Resten führt in 1,1- und 1,2-Substitution zu einem zum Teil dramatischen RG-Anstieg (Tab. 1 und 2).
5. Im Prinzip finden sich die Effekte der 1,1-Substitution auch beim weniger reaktiven 3-Phenyltetrazin 3 (Tab. 3) wieder, allerdings in abgeschwächtem Maß. Bei präparativen Untersuchungen (HPLC-Kontrolle) konnte hohe Regiochemie nachgewiesen werden (> 99.9% ortho-Produkt).



Tab. 1: 1 MeO2C-C1=NC=NC=C1-CO2Me $10^6 \cdot k_2$ [l/mol · s], 20°C, Dioxan



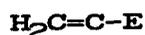
~ 210 000



6 82



41 300



224 000



tr: 5 100 000



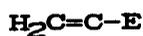
60 200 000



tr: 1 470 000 000



126 000



80



tr: 3.68

cis: 3.20



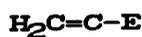
16 300



cis: 196



14 800



79



cis: 0.864



557

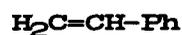
Tab. 2: 2 F3C-C1=NN=C(C(F)(F)F)N1 $10^6 \cdot k_2$ [l/mol · s], 20°C, Dioxan



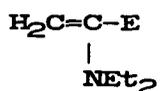
2 820 000



146



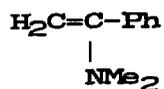
42 400



221 000 000



tr: 72 300 000



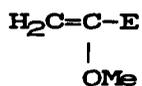
697 000 000



tr: 17 800 000 000



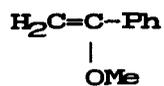
2 250 000



153



tr: 2.60
cis: 0.74



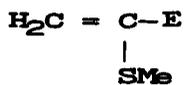
110 000



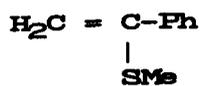
cis: 264



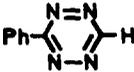
~ 23 000



105



2 320

Tab. 3: 3  $10^6 \cdot k_2 [1/\text{mol} \cdot \text{s}]$,
60°, Dioxan

$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{E}$ NEt_2 10 900	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$ NMe_2 23 200
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{E}$ OMe 14. 8	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$ OMe 881
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{E}$ SMe 29. 4	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$ SMe 92

Die für mehrere Systeme aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten bestimmten Aktivierungsparameter zeigen sehr kleine Werte für die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger (6-12 [kcal/mol] jedoch extrem negative für die Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger (-43 bis -47 [eu.])).

6. Anzeichen für das Auftreten eines capto-dativen Effekts lassen sich aus den kinetischen Daten nicht herauslesen.

Die zwei durchgeführten Untersuchungen ⁶⁾ zeigen, daß die meisten von uns studierten (4+2)-Cycloadditionen elektronenarmer Heterocyclen mit 1,1- und 1,2-Donor-Akzeptor-substituierten Dienophilen hochgradig regioselektiv ablaufen. Weitere kinetische Untersuchungen und PM3-Rechnungen zur Erklärung der Phänomene sind unterwegs.

Literatur

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

1. J. Sauer und R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773.
2. D.L. Boger und S.N. Weinreb, "Hetero DIELS-ALDER Methodology in Organic Synthesis, Organic Chemistry Monographs Series Vol. 47, Academic Press, N.Y. 1987.
3. K. Müller und J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2541.
4. F. Thalhammer, U. Wallfahrter und J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* vorstehend.
5. Alle kinetischen Messungen wurden spektroskopisch anhand der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge der Tetrazine im sichtbaren Bereich durchgeführt, bei sehr schnellen Systemen mit Hilfe von stopped-flow (Umsatzbereich im Regelfall 80-85%).
6. Geplante Dissertation T. Greindl und T. Karcher, Universität Regensburg 1990.

(Received in Germany 6 August 1990)