

Franz Effenberger, Günter Prossel<sup>1)</sup> und Peter Fischer

Enoläther, X<sup>2)</sup>

## Kinetik und Mechanismus der Cycloaddition von *p*-Toluolsulfonylisocyanat an Enoläther; Kinetik der Epimerisierung und Umlagerung der gebildeten 4-Alkoxy-1-tosyl-3-alkyl-azetidinone-(2)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 11. November 1970)

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Cycloaddition von Tosylisocyanat **1** an die Enoläther **2–9**, die Epimerisierung der hierbei gebildeten Azetidinone **13–20** und deren nachfolgende Umlagerung zu  $\beta$ -Alkoxy-acrylamiden jeweils in  $\text{CCl}_4$  und  $\text{CD}_3\text{CN}$  werden NMR-spektroskopisch bestimmt. Stereochemische Befunde, Aktivierungsparameter sowie die unterschiedliche Beeinflussung von Cycloadditions- und Isomerisierungsgeschwindigkeit durch Substituenten und Solvenspolarität machen für die Cycloaddition einen Synchronmechanismus mit Partialladungen im Übergangszustand wahrscheinlich.

Enol Ethers, X<sup>2)</sup>

### Kinetics and Mechanism of the Cycloaddition of *p*-Toluenesulfonyl Isocyanate to Enol Ethers; Kinetics of the Epimerization and Rearrangement of the Resulting 4-Alkoxy-1-tosyl-3-alkyl-azetidin-2-ones

For cycloadditions of tosyl isocyanate **1** to enol ethers **2–9**, for the epimerization of the azetidinones **13–20** formed thereby, and for their subsequent rearrangement to  $\beta$ -alkoxy-acrylamides, rate constants are determined n. m. r. spectroscopically both in  $\text{CCl}_4$  and  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Stereochemical results, activation parameters as well as the differing influence of substituents and solvent polarity on the rate of cycloaddition and isomerization indicate the cycloaddition to proceed in a concerted way *via* a transition state with partial charges.

In der vorstehenden Arbeit<sup>2)</sup> haben wir gezeigt, daß die *cis-trans*-isomeren Enoläther **2–9** mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat (**1**) stereospezifisch zu 4-Alkoxy-1-*p*-toluolsulfonyl-3-alkyl-azetidinonen-(2) **10** reagieren. Im Festzustand bleiben die sterisch einheitlichen  $\beta$ -Lactame über Wochen unverändert, in Lösung isomerisieren sie zu Epimerengemischen. Wesentlich langsamer als die Epimerisierung erfolgt Umlagerung der  $\beta$ -Lactame **10** zu  $\beta$ -Alkoxy- $\alpha$ -alkyl-acrylsäureamiden<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation G. Prossel, Univ. Stuttgart 1969.

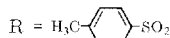
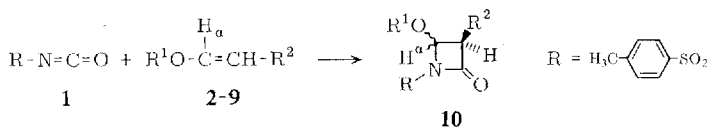
<sup>2)</sup> IX. Mitteil.: F. Effenberger, P. Fischer, G. Prossel und G. Kiefer, Chem. Ber. **104**, 1987 (1971), vorstehend.

Während für Epimerisierung und Umlagerung notwendigerweise ein 1.4-Dipol als Zwischenstufe zu fordern ist<sup>2)</sup>, kann die Cycloaddition sowohl als einstufiger Mehrzentrenprozeß wie als Zweistufenreaktion verlaufen. Die in der vorstehenden Arbeit nachgewiesene stereospezifische *cis*-Addition ist ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für den einstufigen Mehrzentrenprozeß<sup>3-6)</sup>. Neben dem sterischen Ablauf ermöglichen vor allem kinetische Befunde Aussagen über den Reaktionsmechanismus.

Alle Teilschritte der angeführten Reaktionsfolge können kinetisch verfolgt werden; somit erlauben es Bildung und Epimerisierung von Azetidinonen-(2), die Beeinflussung zweier Reaktionsschritte durch Substituenten und Lösungsmittel vergleichend zu untersuchen. Da die Isomerisierungen über die 1.4-Dipol-Zwischenstufe ablaufen müssen, sollte ein Vergleich der kinetischen Befunde für die beiden Teilreaktionen exaktere Aussagen über den Mechanismus der Cycloaddition ermöglichen.

### A. Kinetik der Umsetzung von Enoläthern mit Tosylisocyanat zu $\beta$ -Lactamen sowie mit Diphenylketen zu Cyclobutanonen

Der zeitliche Verlauf der Addition von **1** an die Enoläther **2-9** wird NMR-spektroskopisch an der Intensitätsänderung der  $H^\alpha$ -Protonensignale verfolgt.



| <i>cis</i> | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>                | <i>trans</i> |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 2          | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 3            |
| 4          | CH <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 5            |
| 6          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | 7            |
| 8          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 9            |

In Abbild. 1 ist  $[c_E]^{10}/c_E$  für die Reaktion von **1** mit *cis*-Propenyl-methyläther (**2**) in CCl<sub>4</sub> bei zwei verschiedenen Temperaturen gegen  $t$  aufgetragen; wie das Diagramm zeigt, ist das Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung für die Cycloaddition sehr gut erfüllt.

In Tab. 1 sind die Geschwindigkeitskonstanten für Reaktion in CCl<sub>4</sub> und CD<sub>3</sub>CN zusammengefaßt; daneben ist das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die isomeren *cis*- und *trans*-Enoläther angegeben. Stereospezifische *cis*-Addition ist auch für die Cycloadditionen in CD<sub>3</sub>CN gesichert (NMR-Nachweisgrenze  $\geq 95\%$ ).

Da wir an einem Vergleich der Reaktionsweise von Tosylisocyanat und Diphenylketen (**II**) interessiert waren, haben wir die von Huisgen und Mitarbb. stereochemisch und kinetisch untersuchte Reaktion des Diphenylketens mit *cis*- und *trans*-Propenyl-propyläther<sup>3,7)</sup> durch NMR-spektroskopische Messungen der Umsetzung der Alkylhomologen **2-9** ergänzt. Die  $k_{II}$ -Werte sind zusammen mit dem  $k_{cis}/k_{trans}$ -Verhältnis in Tab. 2 aufgeführt.

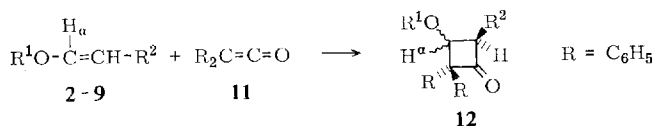
<sup>3)</sup> R. Huisgen, L. A. Feiler und G. Binsch, Chem. Ber. **102**, 3460 (1969).

<sup>4)</sup> R. Gompper, Angew. Chem. **81**, 348 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 312 (1969).

<sup>5)</sup> E. Koerner v. Gustorf, V. D. White, J. Leitich und D. Henneberg, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 3113.

<sup>6)</sup> R. Gompper und H. U. Wagner, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 2819.

<sup>7)</sup> R. Huisgen, L. A. Feiler und P. Otto, Chem. Ber. **102**, 3444 (1969).



Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten  $k_{II}$  der Cycloadditionen von **1** an die Enoläther **2–9** in  $\text{CCl}_4$  bzw.  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei  $23^\circ$

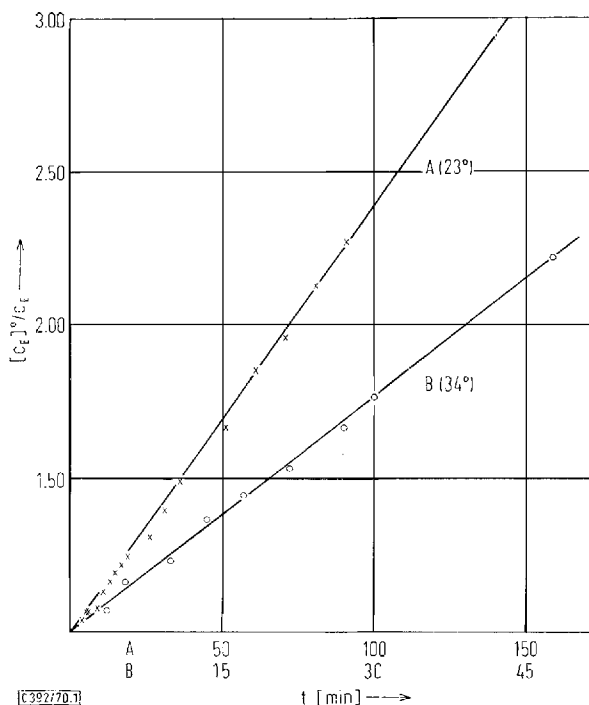
| Einge-<br>setzter<br>Enoläther | $\text{CCl}_4$   |                     | $\text{CD}_3\text{CN}$   |                     |
|--------------------------------|--|---------------------|--|---------------------|
|                                | $k_{II} \left[ \frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{Min}} \right]$ | $k_{cis}/k_{trans}$ | $k_{II} \left[ \frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{Min}} \right]$ | $k_{cis}/k_{trans}$ |
| <b>2</b>                       | $(1.96 \pm 0.01) \cdot 10^{-2}$  | $k_2/k_3 = 5.6$     | $(9.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-1}$  | $k_2/k_3 = 4.4$     |
| <b>3</b>                       | $(3.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-3}$  |                     | $(2.08 \pm 0.09) \cdot 10^{-1}$  |                     |
| <b>4</b>                       | $(1.58 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$  | $k_4/k_5 = 5.9$     | $(1.2 \pm 0.25) \cdot 10^0$ *)   | $k_4/k_5 \sim 3.8$  |
| <b>5</b>                       | $(2.69 \pm 0.07) \cdot 10^{-3}$  |                     | $(3.15 \pm 0.1) \cdot 10^{-1}$   |                     |
| <b>6</b>                       | $(1.77 \pm 0.07) \cdot 10^{-1}$  | $k_6/k_7 = 10.0$    | $(2.6 \pm 0.6) \cdot 10^0$ *)  | $k_6/k_7 \sim 1.7$  |
| <b>7</b>                       | $(1.77 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$  |                     | $(1.5 \pm 0.3) \cdot 10^0$ *)  |                     |
| <b>8</b>                       | $(6.9 \pm 0.35) \cdot 10^{-2}$   | $k_8/k_9 = 8.3$     | $(2.3 \pm 0.6) \cdot 10^0$ *)  | $k_8/k_9 \sim 2.8$  |
| <b>9</b>                       | $(8.3 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$  |                     | $(8.1 \pm 1.5) \cdot 10^{-1}$ *)   |                     |

\*) Da diese Reaktionen sehr rasch ablaufen, sind die Geschwindigkeitskonstanten nur näherungsweise zu ermitteln.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten  $k_{II}$  der Cycloadditionen von **11** an die Enoläther **2–9** in  $\text{CCl}_4$  bzw.  $\text{CDCl}_3$  bei  $23^\circ$

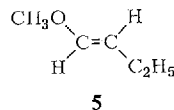
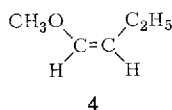
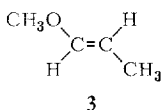
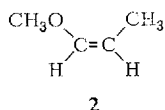
| Einge-<br>setzter<br>Enoläther | $\text{CCl}_4$   |                     | $\text{CDCl}_3$  |                     |
|--------------------------------|--|---------------------|--|---------------------|
|                                | $k_{II} \left[ \frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{Min}} \right]$ | $k_{cis}/k_{trans}$ | $k_{II} \left[ \frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{Min}} \right]$ | $k_{cis}/k_{trans}$ |
| <b>2</b>                       | $(2.9 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$   | $k_2/k_3 = 160$     | $(5.3 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$  | $k_2/k_3 = 160$     |
| <b>3</b>                       | $(1.82 \pm 0.07) \cdot 10^{-5}$  |                     | $(3.36 \pm 0.04) \cdot 10^{-4}$  |                     |
| <b>4</b>                       | $(4.4 \pm 0.15) \cdot 10^{-3}$   | $k_4/k_5 = 150$     | $(4.39 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$  | $k_4/k_5 = 195$     |
| <b>5</b>                       | $(2.90 \pm 0.15) \cdot 10^{-5}$  |                     | $(2.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$  |                     |
| <b>6</b>                       | $(1.55 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$  | $k_6/k_7 = 120$     | $(1.23 \pm 0.08) \cdot 10^{-1}$  | $k_6/k_7 = 150$     |
| <b>7</b>                       | $(1.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$  |                     | $(8.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$  |                     |
| <b>8</b>                       | $(1.04 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$  | $k_8/k_9 = 115$     | $(1.52 \pm 0.06) \cdot 10^{-1}$  | $k_8/k_9 = 295$     |
| <b>9</b>                       | $(8.9 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$  |                     | $(5.15 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$   |                     |

Die  $k_{cis}/k_{trans}$ -Werte für die Reaktion in  $\text{CCl}_4$  entsprechen dem Reaktivitätsverhältnis, das *Huisgen* und Mitarbb. bei der Umsetzung von *cis*- bzw. *trans*-Propenylpropyläther mit Diphenylketen gefunden haben (170)<sup>7)</sup>. Wie ein Vergleich zwischen den Geschwindigkeitskonstanten für die Isocyanat- und die Keten-Umsetzungen zeigt, sind die Additionen von **1** an die *cis*-Äther um das 4–11fache beschleunigt, die Reaktionen mit den *trans*-Äthern dagegen um den Faktor 100–200 rascher als die von **11**. Diphenylketen ist sterisch anspruchsvoller als Tosylisocyanat und reagiert empfindlicher auf Änderungen der Substrat-Konfiguration.



Abbild. 1. Konzentrations-Zeit-Diagramm für die Cycloaddition von **1** an **2** in  $\text{CCl}_4$  bei  $23^\circ$  und  $34^\circ$

Bezogen auf  $[k_3]_{11}$  ( $\text{CCl}_4$ ,  $23^\circ$ ) ergeben sich für die Cycloadditionen von **1** und **11** an die Enoläther **2–9** folgende relative Reaktionsgeschwindigkeiten:

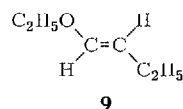
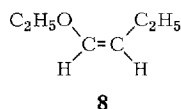
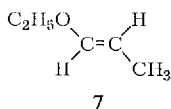
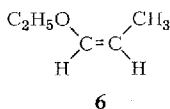


Keten ( $\text{CCl}_4$ ): 160  
 Isocyanat ( $\text{CCl}_4$ ): 1080  
 ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 50500

1.0  
 190  
 11400

240  
 870  
 66000

1.6  
 150  
 17000



Keten ( $\text{CCl}_4$ ): 850  
 Isocyanat ( $\text{CCl}_4$ ): 9700  
 ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 140000

7.2  
 970  
 32000

570  
 3800  
 130000

4.9  
 460  
 45000

## B. Aktivierungsparameter

Für die Cycloadditionen von **1** an *cis*- und *trans*-Propenyl-methyläther sowie von **11** an *cis*- und *trans*-Butenyl-methyläther haben wir aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten die Aktivierungsparameter bestimmt (Tab. 3).

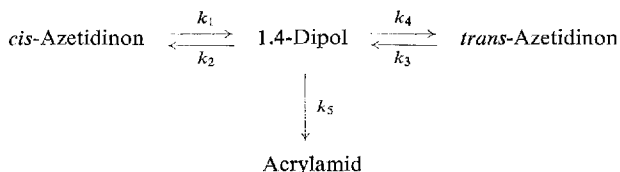
Tab. 3. Aktivierungsparameter der Cycloadditionen von **1** bzw. **11** an die Enoläther **2–5**

| Reaktionspartner <sub>i</sub> | $E_A$ [kcal/Mol] | $\Delta H^\ddagger$ [kcal/Mol] | $\Delta S^\ddagger$ [e. u.] | Meßbereich (Lösungsmittel) |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>1</b> + <b>2</b>           | 9.4              | 8.8                            | -44.7                       | -22° bis +34°              |
| <b>1</b> + <b>3</b>           | 10.2             | 9.6                            | -45.4                       | (CCl <sub>4</sub> )        |
| <b>11</b> + <b>4</b>          | 5.8              | 5.2                            | -55.1                       | -22° bis +44°              |
| <b>11</b> + <b>5</b>          | 11.7             | 11.1                           | -45.3                       | (DCCl <sub>3</sub> )       |

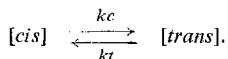
Vergleichbar stark negative Aktivierungsentropien, die auf einen hohen Ordnungsgrad des Übergangszustandes deuten, haben *Huisgen* und Mitarbb.<sup>7)</sup> sowie *Brady* und *O'Neal*<sup>8)</sup> bei Ketenadditionen an Enoläther gefunden. *Huisgen* weist jedoch darauf hin, daß hohe negative Entropiewerte keine Entscheidung zwischen Synchronmechanismus und Zweistufenreaktion gestatten, da Solvatisierungsprozesse ähnlich große Effekte bewirken könnten<sup>7)</sup>.

## C. Epimerisierung und Umlagerung der Azetidinone-(2)

NMR-Spektroskopisch läßt sich die Epimerisierung der sterisch einheitlichen Azetidinone **13–20** an der Änderung der relativen Intensität der in den beiden Epimeren bei unterschiedlicher Feldstärke erscheinenden H<sup>α</sup>-Signale gut verfolgen. Die



irreversible Umlagerung der Azetidinone zu Acrylamiden wird erst bei weitgehender Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht merkbar. Damit vereinfacht sich das kinetische Problem zu



Die so ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Epimerisierung in CCl<sub>4</sub> und CD<sub>3</sub>CN sind in Tab. 4 zusammengestellt; als Vertrauensgrenze ist der standard error der linearen Regressionsanalyse angegeben. Die angeführten Gleichgewichtskonzentrationen sind aus den Geschwindigkeitskonstanten ermittelt; die direkt aus den NMR-Spektren entnommenen c<sub>E</sub>-Werte stimmen für die CD<sub>3</sub>CN-Messungen auf ±1% mit den kinetischen Daten überein. In CCl<sub>4</sub> sind die Abweichungen teilweise beträchtlich, was wahrscheinlich auf Zersetzungsreaktionen gegen Ende der Epimerisierung (nach Wochen) zurückzuführen ist.

<sup>8)</sup> *W. T. Brady* und *H. R. O'Neal*, *J. org. Chemistry* **32**, 612 (1967).

Tab. 4. Kinetische Daten für die Epimerisierung der Azetidinone **13**–**20**

| Azetidinon<br>R <sup>1</sup><br>R <sup>2</sup>             | Gleichgewichts-<br>konzentration [%] |                    | <i>k</i> [Min <sup>-1</sup> ]       |                                   | <i>k</i> <sub>trans</sub> / <i>k</i> <sub>cis</sub> |                    | <i>k</i> <sub>CD<sub>3</sub>CN</sub><br><i>k</i> <sub>CCl<sub>4</sub></sub> |
|--|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------|---|
|  | CCl <sub>4</sub>                     | CD <sub>3</sub> CN | CCl <sub>4</sub>                    | CD <sub>3</sub> CN                | CCl <sub>4</sub>                                    | CD <sub>3</sub> CN |   |
| CH <sub>3</sub><br>CH <sub>3</sub><br><i>cis</i> <b>13</b> | 37.75                                | 39.75              | (3.54 ± 0.13) · 10 <sup>-4</sup> *) | (4.3 ± 0.5) · 10 <sup>-2</sup> *) | 0.61  | 0.66               | 121   |
| <i>trans</i> <b>14</b>                                     | 62.25                                | 60.25              | (2.15 ± 0.6) · 10 <sup>-4</sup> *)  | (2.82 ± 0.12) · 10 <sup>-2</sup>  |   |                    | 131   |
| CH <sub>3</sub><br><i>cis</i> <b>15</b>                    | 26.3                                 | 23.7               | (2.02 ± 0.07) · 10 <sup>-4</sup> *) | (2.55 ± 0.07) · 10 <sup>-2</sup>  |   |                    | 126   |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br><i>trans</i> <b>16</b>    | 73.7                                 | 76.3               | (0.74 ± 0.02) · 10 <sup>-4</sup> *) | (0.79 ± 0.04) · 10 <sup>-2</sup>  | 0.36  | 0.31               | 107   |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br><i>cis</i> <b>17</b>      | 43.05                                | 42.0               | (8.0 ± 0.5) · 10 <sup>-3</sup>      | (1.52 ± 0.11) · 10 <sup>-1</sup>  | 0.75  | 0.72               | 19  |
| CH <sub>3</sub><br><i>trans</i> <b>18</b>                  | 56.95                                | 58.0               | (6.0) · 10 <sup>-3</sup>            | (1.10 ± 0.03) · 10 <sup>-1</sup>  |   |                    | 18  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br><i>cis</i> <b>19</b>      | 33.3                                 | 29.25              | (3.15 ± 0.09) · 10 <sup>-3</sup>    | (1.13 ± 0.06) · 10 <sup>-1</sup>  | 0.50  | 0.42               | 36  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br><i>trans</i> <b>20</b>    | 66.7                                 | 70.75              | (1.57 ± 0.13) · 10 <sup>-3</sup>    | (0.47 ± 0.06) · 10 <sup>-1</sup>  |   |                    | 30  |

\*) Aus der Gesamtreaktion ermittelt (ab >90% Cycloadditionsumsatz).

Eindeutig ablesbar ist die starke Bevorzugung – in CCl<sub>4</sub> wie in CD<sub>3</sub>CN – des *trans*-Isomeren im Gleichgewichtsgemisch der 3-Äthyl-azetidinone verglichen mit den 3-Methyl-azetidinonen, während sich beim Übergang von Methoxy- zu Äthoxy-Verbindungen die Gleichgewichtslage nur geringfügig verschiebt. Ähnlich einschneidend wirkt sich der sterische Anspruch des 3-Alkyl-Substituenten auf die NMR-Spektren der Azetidinone **10** aus<sup>2)</sup>. Andererseits wird die Epimerisierung aller hier eingesetzten Methoxy-azetidinone beim Übergang von CCl<sub>4</sub> zu CD<sub>3</sub>CN um den Faktor 110–130 beschleunigt; für die Äthoxy-Verbindungen erhöht sich die Geschwindigkeit nur um das 20–35fache.

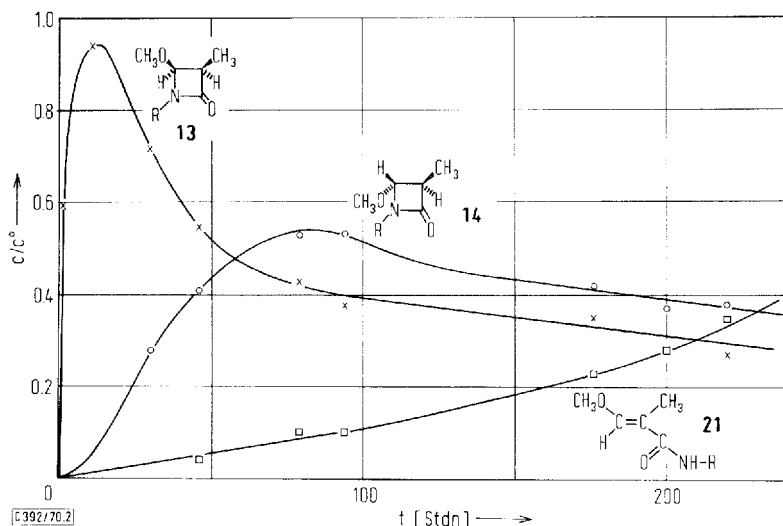
*cis*- und *trans*-Azetidinon eines Epimerenpaares zeigen in CCl<sub>4</sub> wie in CD<sub>3</sub>CN innerhalb der Meßgenauigkeit keine unterschiedliche Umlagerungsgeschwindigkeit (Tab. 5), wie zu erwarten ist, wenn die Einstellung des *cis-trans*-Gleichgewichts rascher erfolgt als die Umlagerung. Das Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung für die Acrylamid-Bildung ist relativ gut erfüllt, obwohl die gegen Ende der Reaktion (nach Wochen) merklich werdende Zersetzung relativ weite Fehlergrenzen bedingt.

Tab. 5. Geschwindigkeitskonstanten *k*<sub>I</sub> [Min<sup>-1</sup>] für die Umlagerung der Azetidinone-(2) in β-Alkoxy-acrylamide

| Eingesetzte Azetidinone | in CCl <sub>4</sub>             | in CD <sub>3</sub> CN          |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>13</b>               | (3.8 ± 1.0) · 10 <sup>-5</sup>  | (2.3 ± 0.3) · 10 <sup>-4</sup> |
| <b>14</b>               | (2.4 ± 1.0) · 10 <sup>-5</sup>  |                                |
| <b>15</b>               | (3.6 ± 0.5) · 10 <sup>-5</sup>  | (1.0 ± 0.2) · 10 <sup>-4</sup> |
| <b>16</b>               | (3.3 ± 0.35) · 10 <sup>-5</sup> | (1.2 ± 0.1) · 10 <sup>-4</sup> |
| <b>17</b>               | (2.0 ± 0.2) · 10 <sup>-4</sup>  | (2.9 ± 0.3) · 10 <sup>-3</sup> |
| <b>18</b>               | (2.3 ± 0.2) · 10 <sup>-4</sup>  | (2.3 ± 0.4) · 10 <sup>-3</sup> |
| <b>19</b>               | (1.4 ± 0.7) · 10 <sup>-4</sup>  | (4.7 ± 0.5) · 10 <sup>-3</sup> |
| <b>20</b>               | (2.6 ± 0.3) · 10 <sup>-4</sup>  |                                |

Abbild. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Gesamtreaktion von *cis*-Propenyl-methyl-äther (**2**) mit **1**. Zuerst bildet sich – verglichen mit der Gesamtreaktionszeit – rasch das *cis*-Azetidinon **13**, das langsamer zum *trans*-Azetidinon **14** isomerisiert. Die

Konzentration an **13** nimmt exponentiell weitgehend mit der gleichen Geschwindigkeit ab, mit der **14** zunimmt. Nach ca. 100 Std. hat sich das Gleichgewicht  $13 \rightleftharpoons 14$  eingestellt; es bleibt auch bei fortschreitender Bildung von Acrylamid **21** konstant. Simuliert man mit einem Analogrechner unter Einbeziehung der experimentell ermittelten Geschwindigkeitskonstanten die Kinetik der Reaktion von **1** mit **2**, erhält man Konzentrations-Zeit-Kurven, die den experimentell gefundenen Verlauf (Abbild. 2) sehr gut wiedergeben.



Abbild. 2. Konzentrations-Zeit-Diagramm für die Reaktion von **1** mit **2** in  $\text{CCl}_4$  bei Raumtemperatur

## D. Diskussion

Anhand der kinetischen Befunde soll nun diskutiert werden, inwieweit ein Vergleich der Beeinflussung von Cycloaddition und Epimerisierung durch Variation der Substituenten Rückschlüsse auf den Übergangszustand der Cycloaddition gestattet. Für die Geschwindigkeitskonstanten der Cycloaddition (Tab. 1) ergeben sich als Gesetzmäßigkeiten:

- cis*-Enoläther reagieren mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat ca. 5–10mal rascher als die vergleichbaren *trans*-Enoläther;
- Äthyläther reagieren deutlich rascher als Methyläther;
- die Geschwindigkeit der Cycloaddition ist in  $\text{CD}_3\text{CN}$  10 bis 150mal größer als in  $\text{CCl}_4$ .

Diese Ergebnisse entsprechen, in Verbindung mit den ermittelten Aktivierungsparametern und stereochemischen Befunden (Stereospezifität  $> 95\%$ <sup>2)</sup>, dem von *Huisgen* für einstufige 2 + 2-Cycloadditionen vorgeschlagenen Übergangszustand mit ungleicher Ausbildung der beiden neuen Bindungen, der zum Auftreten von Partialladungen führt<sup>7)</sup>. Da durch die Solvatation der Energieinhalt nicht nur des aktivierten Komplexes, sondern auch der Reaktanden und Reaktionsprodukte beein-

flußt wird, sind quantitative Aussagen über Partialladungen im Übergangszustand aus der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Solvenspolarität nicht möglich.

Intramolekulare Stabilisierungen des Übergangszustandes bzw. eventuell auftretender Zwischenverbindungen dagegen sollten sich in den Reaktionsgeschwindigkeiten niederschlagen und so eher Schlüsse über die relative Größe intermediärer Partialladungen erlauben. *Ledwith* und *Woods*<sup>9)</sup> haben bei einer vergleichenden Untersuchung von Reaktivitäten, CT-Energien und UV-Spektren gefunden, daß polare Übergangszustände in der Reihenfolge Methyl- < Äthyl- < Isopropyl- < tert.-Butyläther energetisch begünstigt werden. In Einklang damit steht die größere Reaktivität der Äthyl- verglichen mit der der Methyl-alkenyl-äther bei unseren Umsetzungen. Wie Tab. 6 zeigt, ist der Unterschied zwischen den Geschwindigkeitskonstanten von Äthoxy- und Methoxy-Verbindungen bei der Cycloaddition weniger ausgeprägt als bei der Epimerisierung. Genau diese Abstufung ist zu erwarten, wenn im Übergangszustand der Cycloaddition nur Partialladungen auftreten, da bei der Epimerisierung andererseits eine dipolare Zwischenstufe **22** durchlaufen werden muß.

Tab. 6. Relative Reaktionsgeschwindigkeiten der Enoläther **2–9** mit Tosylisocyanat (**1**) [Diphenylketen (**11**)] in CCl<sub>4</sub> bei 23°

| Verglichene Enoläther | Cycloaddition     | Epimerisierung |
|-----------------------|-------------------|----------------|
| <b>2 : 6</b>          | 1 : 9.0 [1 : 5.3] | 1 : 23         |
| <b>3 : 7</b>          | 1 : 5.1 [1 : 7.1] | 1 : 28         |
| <b>4 : 8</b>          | 1 : 4.4 [1 : 2.4] | 1 : 16         |
| <b>5 : 9</b>          | 1 : 3.1 [1 : 3.1] | 1 : 21         |

Die Epimerisierung sollte empfindlicher auf intramolekulare Ladungsstabilisierung ansprechen als die Cycloaddition. Die schwächer ausgeprägte Substituentenstabilisierung bei den Methoxyverbindungen könnte der Grund sein für den beobachteten stärkeren Lösungsmittelinfluß. Das Verhältnis der Isomerisierungsgeschwindigkeiten in CD<sub>3</sub>CN und CCl<sub>4</sub> für die Methoxy-azetidinone ist 6–8mal höher als für die entsprechenden Äthoxy-Verbindungen (Tab. 4).

Die Verhältniszahlen für die Cycloadditionen mit Diphenylketen sind denen der Tosylisocyanat-Umsetzung vergleichbar, in der Reihenfolge aber irregulär (Tab. 6); dies deutet darauf hin, daß die Stabilisierung der positiven Partialladung im Übergangszustand für beide Reaktionen etwa gleiche Bedeutung besitzt.

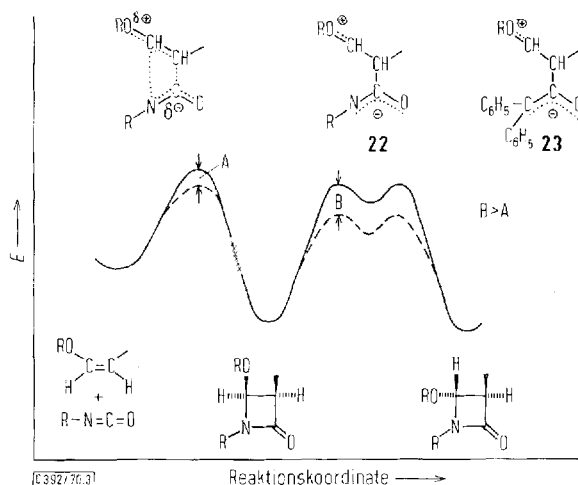
In Abbild. 3 sind diese Überlegungen in ein Energieprofil übertragen: Die Cycloaddition verläuft als einstufige Mehrzentrenreaktion zu *cis*-Azetidinon; die anschließende Epimerisierung führt zu einem Gleichgewichtsgemisch mit überwiegend *trans*-Epimerem. Bessere intramolekulare Ladungsstabilisierung (gestrichelte Linie) begünstigt **22** und nach der *Hammond*-Korrelation<sup>10)</sup> die davon abhängigen Übergangszustände für die Isomerisierung stärker als den Übergangszustand der Cycloaddition ( $B > A$ ). *Huisgen* hat anhand der freien Energieprofile<sup>11)</sup> die mechanisti-

<sup>9)</sup> *A. Ledwith* und *H. J. Woods*, J. chem. Soc. [London] **B** 1970, 310, dort weitere Literaturangaben.

<sup>10)</sup> *G. D. Hammond*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 334 (1955).

<sup>11)</sup> l. c.<sup>3)</sup>, S. 3467.





Abbild. 3. Energieprofil der Cycloaddition von **1** an *cis*-Enoläther mit anschließender Isomerisierung

schen Möglichkeiten der Cycloaddition an Vinyläther diskutiert. Für den von ihm vorgeschlagenen Fall C sprechen auch unsere Ergebnisse. Die unterschiedliche Beeinflussung von Cycloaddition und Epimerisierung durch Substituenten zeigt, daß bei noch weitergehender Stabilisierung von **22** ein Umschlag des Reaktionsablaufs von der einstufigen Cycloaddition zur Zweistufenreaktion über **22** durchaus möglich ist.

Die bei der Cycloaddition von **11** an Enoläther entstehenden Cyclobutanone **12** zeigen auch bei längerem Stehenlassen im Lösungsmittel keine Isomerisierung, was anhand des Energieprofils (Abbild. 3) so zu deuten ist: Die bei gleicher Kationenstabilisierung geringere Anionenstabilisierung in **23** gegenüber **22** läßt bei Raumtemperatur zwar die Cycloaddition in vernünftigen Zeiten ablaufen; für die Epimerisierung dagegen ist der Aktivierungsberg zu hoch.

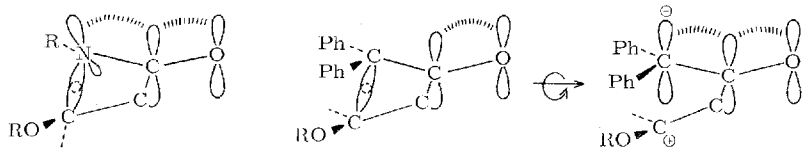
Ketene sind, wie Woodward<sup>12,13</sup>) überzeugend nachgewiesen hat, aufgrund des ungewöhnlich niedrig liegenden  $\pi^*_{C=O}$ -Orbitals als antarafaciale Komponenten in  $\pi^2_s + \pi^2_a$ -Cycloadditionen (thermisch symmetrieerlaubten Synchronprozessen) prädestiniert. Der Ersatz eines weiteren Kohlenstoffs im Kumulensystem durch ein Heteroatom bei den Isocyanaten ändert das Orbitalschema für die Cycloaddition nicht grundsätzlich, obwohl durch die mesomere Wechselwirkung des C=O- $\pi$ -Systems mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff das unbesetzte Niveau energetisch angehoben wird. Die bei Isomerisierung und Umlagerung notwendigerweise zu durchlaufenden 1,4-Dipole unterscheiden sich aber für Keten- und Isocyanat-Reaktion grundlegend. Ghosez<sup>14)</sup> hat darauf hingewiesen, daß bei der Ringöffnung der Azetidin-

<sup>12)</sup> R. B. Woodward und R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 797 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 781 (1969).

<sup>13)</sup> R. B. Woodward, Plenarvortrag anlässlich des IUPAC-Symposiums „Cycloadditionen“ München 1970.

<sup>14)</sup> L. Ghosez et al., Diskussionsvortrag anlässlich des IUPAC-Symposiums „Cycloadditionen“, München 1970.

one direkt das mesomeriestabilisierte Allylanion-System entsteht, während hierfür beim Cyclobutanon erst Rotation um die C<sup>1</sup>–C<sup>2</sup>-Bindungsachse erforderlich ist. Bei den Enoläther-Tosylisocyanat-Umsetzungen liegen Cycloadditions- und Epimerisierungsgeschwindigkeiten bereits in vergleichbaren Größenordnungen, so daß bei wei-



terer Stabilisierung ein Umklappen des Additions-Mechanismus auch von der Orbital-symmetrie-Betrachtung her denkbar wird. Eine von dieser Seite ausgehende Untersuchung der relativen Cycloadditions- und Epimerisierungsgeschwindigkeiten und ihrer Beeinflussung durch elektronische wie sterische Faktoren wird derzeit zusammen mit Prof. Ghosez durchgeführt.

Prof. Dr. R. Huisgen danken wir für wertvolle Anregungen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gilt der Dank für die großzügige Förderung dieses Forschungsvorhabens.

## Beschreibung der Versuche

Die Synthese der eingesetzten Enoläther und 4-Alkoxy-1-*p*-toluolsulfonyl-3-alkyl-azetidione-(2) haben wir in der vorstehenden Arbeit<sup>2)</sup> beschrieben. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sind mit einem „Varian A-60“ gemessen worden (Temperaturregelung im Probenkopf mit „Varian V 6404“).

### A. Kinetik der β-Lactam-Bildung aus Enoläthern mit 1 und der Cyclobutanon-Bildung aus Enoläthern mit 11

Zur Erhöhung der Meßgenauigkeit haben wir mit relativ hohen Konzentrationen gearbeitet: 0.70 Mol/l, entsprechend ~100 mg Substanz (Enoläther + Isocyanat bzw. Keten) in 0.5 ccm Lösung. Zur Messung werden 0.35 mMol Isocyanat bzw. Keten unter Feuchtigkeitsausschluß in ein NMR-Röhrchen eingewogen; zur Zeit  $t = 0$  werden 0.35 mMol Enoläther in ~0.3 ccm Lösungsmittel zugegeben und rasch auf 0.5 ccm Lösung aufgefüllt. Der Verlauf der Reaktion wird an der Intensitätsänderung der H<sup>α</sup>-Protonensignale (Abnahme von H<sup>α</sup> im Enoläther, Zunahme von H<sup>α</sup> in 10 bzw. 12) verfolgt; bei den Methyläthern können zusätzlich die scharfen Methoxyl-Singulets zur Konzentrationsbestimmung herangezogen werden. Zur Auswertung der Integrale werden die relativen Intensitäten der Enoläther jeweils auf die Gesamtintensität Enoläther + Azetidion bzw. Enoläther + Cyclobutanon als 100% bezogen. Bei äquimolaren Umsetzungen erhält man so für die Enoläther-Konzentration  $c_E$  [Mol/l], bezogen auf die Ausgangskonzentration  $[c_E]^0$ , die Beziehung

$$\left( \frac{[c_E]^t}{[c_E]^0} \right)^{-1} = [c_E]^0 k_{II} t + 1.$$

Für die  $\frac{[c_E]^0}{c_E} / t$ -Diagramme werden über eine lineare Regressionsrechnung die Steigungen und daraus die Geschwindigkeitskonstanten  $k_{II}$  ermittelt; als Fehlergrenze ist jeweils der standard error der Regressionsanalyse angegeben ( $Da/[c_E]^0$ ).

## B. Epimerisierung und Umlagerung der Azetidinone-(2)

Für die Mehrzahl der kinetischen Messungen haben wir die isolierten, sterisch einheitlichen Azetidinone in der gleichen Konzentration wie bei der Bildungsreaktion eingesetzt (0.71 Mol/l); im Fall der  $\omega$ -ölgigen  $\omega$ -Methoxy-methyl-azetidinone unterscheiden sich Cycloadditions- und Epimerisierungsgeschwindigkeit jedoch zu wenig, so daß die Epimerisierung im Zuge der Gesamtreaktion untersucht werden muß. Zur Auswertung der Integrale werden die relativen Intensitäten der isomeren Azetidinone jeweils auf die Gesamtkonzentration *cis*- + *trans*-Azetidinon als 100% bezogen. Die allgemeine Lösung für eine Reaktion erster Ordnung mit Rückreaktion<sup>15)</sup>,

$$\ln ([A] - [A]_E) = - (k_c + k_t)t + \ln ([A]_0 - [A]_E),$$

läßt sich für die Epimerisierung der Azetidinone **10** umformen zu:

$$\lg ([cis] - [cis]_E) = - \frac{k_c + k_t}{2.30} t + \lg [trans]_E = - \frac{k_c}{2.30} \frac{[cis]_0}{[trans]_E} t + \lg [trans]_E$$

$$\lg ([trans] - [trans]_E) = - \frac{k_c + k_t}{2.30} t + \lg [cis]_E = - \frac{k_t}{2.30} \frac{[trans]_0}{[cis]_E} t + \lg [cis]_E$$

Der numerische Wert von  $k_{cis}$  und  $k_{trans}$  reagiert sehr empfindlich auf kleinste Änderungen im Betrag von  $[cis]_E$  bzw.  $[trans]_E$ , jedoch sind diese Größen NMR-spektroskopisch höchstens auf  $\pm 1\%$  genau anzugeben. Wir haben daher, ausgehend von den experimentell ermittelten Werten, die Gleichgewichtskonzentrationen solange variiert, bis die lineare Regressionsanalyse für die Umlagerung von *cis*- und *trans*-Azetidinon identische (auf  $\sim 0.2\%$ ) Bruttogeschwindigkeitskonstanten  $\left( \frac{k_c + k_t}{2.30} \right)$  ergibt. Daraus werden dann über die Gleichgewichtsbedingung  $k_t/k_c = [cis]_E/[trans]_E$  die Werte von  $k_c$  bzw.  $k_t$  und desgleichen die Standardabweichung der Regressionsanalysen berechnet.

Nach der Einstellung des *cis-trans*-Gleichgewichts läßt sich die Umlagerung der Azetidinone in die  $\beta$ -Alkoxy-acrylamide NMR-spektroskopisch verfolgen an der Abnahme der Intensität der  $H^\alpha$ -Signale von *cis*- und *trans*-Epimeren, relativ zur Gesamtintensität der Alkoxy-Protonen-Signale.

<sup>15)</sup> A. A. Frost und R. G. Pearson, Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen, S. 173, Verlag Chemie, Weinheim 1964.