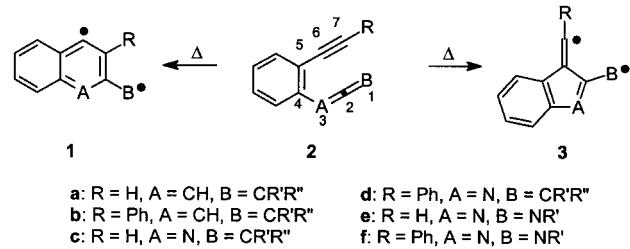


Zwei neue thermische Diradikal-Cyclisierungen in Theorie und Experiment: neue Syntheserouten zu 6H-Indolo[2,3-*b*]chinolinen und 2-Aminochinolinen aus Enincarbodiimiden**

Michael Schmittel,* Jens-Peter Steffen, Bernd Engels,* Christian Lennartz und Michael Hanrath

In memoriam Reimund Stadler

Seit einiger Zeit sind wir daran interessiert, die Regioselektivität von Diradikal-Cyclisierungen als Funktion der Substituenten zu kontrollieren. Als Resultat konnten wir die neue thermische Diradikal-C²-C⁶-Cyclisierung^[1] von Eninallenen **2b** → **3b** etablieren, sobald Arylsubstituenten (R = Ph) am Alkinterminus gebunden sind. Dieses Cyclisierungsverhalten unterscheidet sich in der Regiochemie von der gut bekannten Myers-Saito-(C²-C⁷)-Cycloaromatisierung^[2] **2a** → **1a** (Schema 1). Die Diradikalzwischenstufe **3b** hat – in Abhängigkeit von R' und R'' – verschiedene Möglichkeiten zu effizienten intramolekularen Folgereaktionen (zu formalen [4+2]-^[3] und [2+2]-Cycloaddukten^[4] sowie En-Produkten^[5]). Dadurch wird sie zu einem vielseitigen Intermediat für den Aufbau unterschiedlicher Ringsysteme.^[6]



Schema 1. Diradikal-Intermediate der thermischen C²-C⁷- (**1**) und C²-C⁶-Cyclisierung (**3**) von **2**.

Ein ähnlicher Wechsel in der Regioselektivität von Diradikal-Cyclisierungen konnte bei heteroanalogen Eninallenen, wie Eninketenen^[7] und Eninketeniminen **2c, d**,^[8] gezeigt werden, die in Abhängigkeit vom Substituenten am Alkinterminus C²-C⁷- und C²-C⁶-Cyclisierungen eingehen. Wir berichten nun sowohl über theoretische als auch experimentelle Untersuchungen, die belegen, daß die Enincarbodiimide **2e, f** analoge Diradikal-Cyclisierungen eingehen. Diese Verbindungen sind damit wertvolle Vorstufen für interessante heterocyclische Systeme.

[*] Prof. Dr. M. Schmittel, Dipl.-Chem. J.-P. Steffen

Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Fax: (+49) 931-888-4606
E-mail: mjls@chemie.uni-wuerzburg.de

Priv.-Doz. Dr. B. Engels, Dipl.-Chem. C. Lennartz,
Dipl.-Chem. M. Hanrath

Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität
Wegelerstraße 12, D-53115 Bonn
Fax: (+49) 228-73-9066
E-mail: bernd@rs5.thch.uni-bonn.de

[**] Thermische und elektronentransferinduzierte Reaktionen von Endiinen und Eninallenen. 13. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 12. Mitteilung: Lit. [8].

Um den Einfluß der Substituenten am Alkinterminus auf das Cyclisierungsverhalten der Enincarbodiimide zu untersuchen, haben wir quantenchemische Berechnungen durchgeführt. Die korrekte Beschreibung von Diradikalzwischenstufen erfordert einen Multi-Referenz-Ansatz.^[9] Da sich jedoch der Diradikal-Charakter der Wellenfunktion erst nach dem Übergangszustand (ÜZ) entwickelt, d.h., in der Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnung wird für alle ÜZ [S²] = 0 gefunden, kann der Einfluß der Substituenten auf die Aktivierungsenergie (ΔE^\ddagger) beider Prozesse aus DFT-Rechnungen bestimmt werden.^[1b] Daher wurden die Aktivierungsenergien unter Verwendung der DFT in Kombination mit einem 6-31G*-AO-Basisatz bestimmt. Für die Berechnungen der Reaktionsenergien (ΔE^\ddagger) wurde ein Multireference-configuration-interaction(MR-CI)-Ansatz verwendet.^[10, 11]

Die theoretischen Ergebnisse (Tabelle 1) sagen – wie auch bei den Eninallenen^[1b] und Eninketeniminen^[8] – einen Wechsel in der Regioselektivität der Enincarbodiimid-Cyclisierung abhängig von der Gruppe R am Alkinterminus voraus.

Tabelle 1. Übersicht über die berechneten Daten. Die Energien der Reaktanten sind in Hartree, die anderer Strukturen relativ zu denen der Reaktanten in kcal mol⁻¹ angegeben. Die Werte der Übergangszustände sind fett gedruckt. Entfernungen R sind in Å angegeben.

Substituent	e: R = H	f: R = Ph
Reaktant 2 (R' = H) ^[a,b]	-455.976797	-687.047232
Reaktant 2 (R' = H) ^[a,c]	-454.538468	–
C ² -C ⁷ -Cyclisierung		
<i>R</i> _{C²-C⁷} = 2.0 ^[b]	26	30
<i>R</i> _{C²-C⁷} = 1.8 ^[b]	31	37
<i>R</i> _{C²-C⁷} = 1.66 ^[b]	26	32
<i>R</i> _{C²-C⁷} = 1.43 (1 , R' = H) ^[c,d]	24	22 ^[e]
C ² -C ⁶ -Cyclisierung		
<i>R</i> _{C²-C⁶} = 2.0 ^[b]	28	25
<i>R</i> _{C²-C⁶} = 1.8 ^[b]	39	32
<i>R</i> _{C²-C⁶} = 1.68 ^[b]	36	31
<i>R</i> _{C²-C⁶} = 1.53 (3 , R' = H) ^[c,d]	33	22 ^[e]

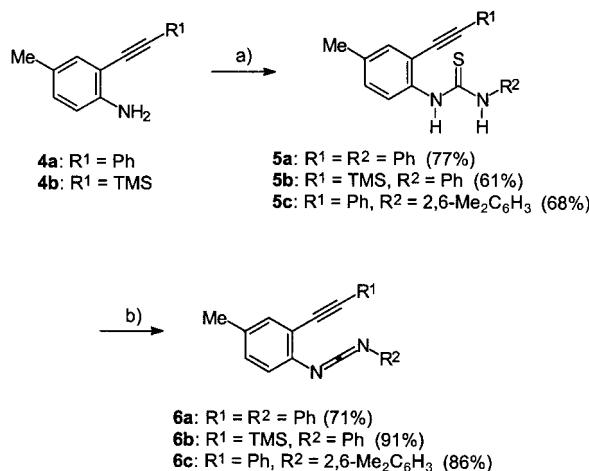
[a] *R*_{C²-C⁷} = 3.41 Å, *R*_{C²-C⁶} = 2.97 Å. [b] DFT(B3LYP) in Kombination mit einem 6-31G*-Basisatz. [c] MR-CI+Q in Kombination mit einem Double-Zeta-Polarization(DZP)-Basisatz. [d] Diradikalzwischenstufe. [e] Lit. [11].

Für R = R' = H ergaben unsere Rechnungen eine Aktivierungsbarriere (ΔE^\ddagger) von 31 kcal mol⁻¹ für die C²-C⁷-Cyclisierung von **2e** zu **1e**, womit diese Barriere deutlich geringer ausfällt als die für die C²-C⁶-Cyclisierung zu **3e** (ΔE^\ddagger = 39 kcal mol⁻¹). Wenn hingegen R = H durch R = Ph (R' = H) ersetzt wird, steigt die Aktivierungsbarriere für die C²-C⁷-Cyclisierung **2f** → **1f** auf 37 kcal mol⁻¹ an, während sie für die C²-C⁶-Cyclisierung von **2f** zu **3f** deutlich abgesenkt wird (ΔE^\ddagger = 32 kcal mol⁻¹). Die Rechnungen belegen damit, daß der Reaktionswechsel hier sehr viel ausgeprägter ist als bei den entsprechenden Eninallenen.^[1b]

Im Unterschied zur Situation bei den Eninallenen^[1b] und den Eninketeniminen^[8] deuten die MR-CI-Rechnungen bei den Enincarbodiimiden darauf hin, daß beide Diradikal-Cyclisierungen stark endotherm verlaufen (Tabelle 1). Da die Zwischenstufen **1e, f** und **3e, f** ebenso wie **1a-d** und **3a-d** (σ,π)-Diradikalintermediate sind, ist die Ursache für diesen

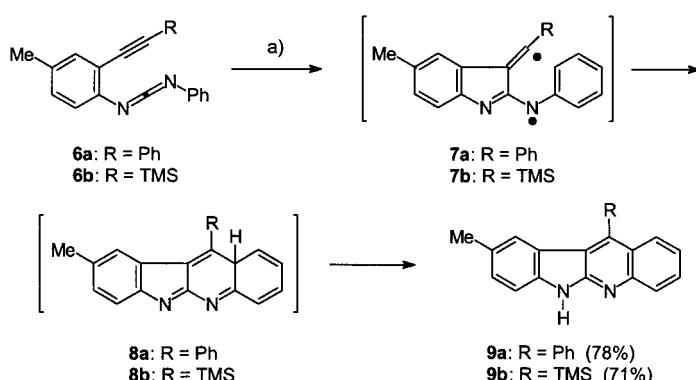
Unterschied in den Reaktionsenergien nicht klar. Daher ist auch trotz der schnellen Folgereaktionen von **1e**, **f** und **3e**, **f** ($k > 10^6 \text{ s}^{-1}$)^[12] aus den Rechnungen nicht ersichtlich, ob die Cyclisierung unter kinetischer Kontrolle verlaufen wird.

Um den Reaktionswechsel experimentell nachzuvollziehen, wurden die Enincarbodiimide **6a–c** aus **4a**, **b** über die Thioharnstoffe **5a–c**^[13] nach einem von Fell und Coppola^[14] beschriebenen Verfahren hergestellt (Schema 2). Die Verbindungen **6a–c**, die vollständig mit den üblichen spektroskopischen Methoden charakterisiert wurden, sind die ersten isolierten Verbindungen dieser neuen Klasse von heteroanalogen Eninallenen.^[15]



Schema 2. Synthese der Enincarbodiimide **6a–c**. a) **5a**: R²NCS, EtOH, RT, 6 d, 35 °C, 10 min; **5b**: DMAP, Aceton, 50 °C, 4.5 d; **5c**: Aceton, Rückfluß, 16 h; b) CH₃SO₂Cl, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min.

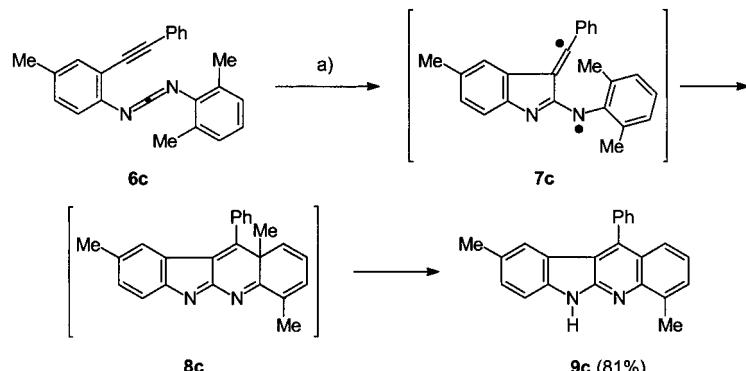
Das thermische Verhalten von **6a**, **b** wurde durch DSC-Messungen (DSC = differential scanning calorimetry) untersucht. Die Enincarbodiimide wiesen dabei eine exotherme Gesamtreaktion auf, wobei die Energiefreisetzung bei 97 (6a) bzw. 166 °C (6b) beginnt. Die Thermolyse von **6a** (in Toluol unter Rückfluß) und **6b** (in Mesitylen unter Rückfluß) führten zur Bildung der 6*H*-Indolo[2,3-*b*]chinoline **9a** und **9b** in 78 bzw. 71 % Ausbeute (Schema 3).



Schema 3. Synthese der 6*H*-Indolo[2,3-*b*]chinoline **9a** und **b**. a) **9a**: 1,4-Cyclohexadien, Toluol, Rückfluß, 6 h; **9b**: 1,4-Cyclohexadien, Mesitylen, Rückfluß, 18 h.

Folglich verläuft die thermische Reaktion von **6a**, **b** analog zur Cyclisierung von Phenyl- oder Trimethylsilyl(TMS)-substituierten Eninallenen.^[4a, 6b, 12a] Dies legt die Annahme nahe, daß die Bildung von **9a** und **9b** über eine Diradikal-Cyclisierung via **7a**, **b** verläuft, der die intramolekulare Cyclisierung zu **8a**, **b** und die anschließende Tautomerisierung folgen. Die Bildung von **9** kann aber trotzdem nicht als eindeutiger Beweis für das Auftreten einer Cyclisierung über die Diradikalzwischenstufe **7** angesehen werden, da **9** auch in einer konzertierten Diels-Alder-Reaktion **6** → **8** gebildet werden könnte.^[15, 16]

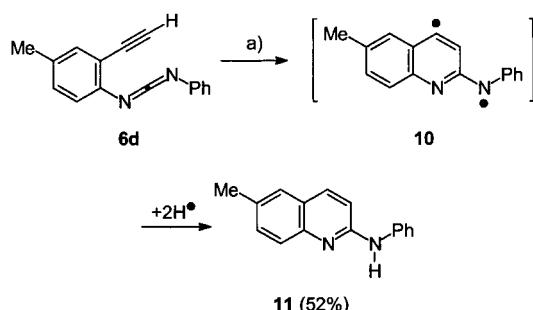
Um einen eindeutigen Nachweis der Diradikalzwischenstufe zu erhalten, wurde der Phenylring am Carbodiimidterminus von **6a** durch eine 2,6-Dimethylphenylgruppe ersetzt, da bekannt ist, daß *ortho*-Alkylsubstituenten konzertierte Diels-Alder-Reaktionen wegen sterischer Hinderung nicht zulassen.^[15b, 17] Trotz des *ortho*-methylierten Phenylrings lieferte die thermische Reaktion von **6c** als einziges Produkt das 6*H*-Indolo[2,3-*b*]chinolin **9c** (81 %) bei nur geringfügig höherer Temperatur (DSC: 118 °C für **6c**) als bei der Cyclisierung von **6a** (DSC: 97 °C). Dieses Verhalten steht in Einklang mit einer geschwindigkeitsbestimmenden Diradikal-Cyclisierung zum Intermediat **7c** (Schema 4), aber nicht mit einer konzertierten Diels-Alder-Cycloaddition. Wie auch **7a**, **b** schließt das Diradikal **7c** den Ring zum formalen Diels-Alder-Cycloaddukt **8c**, aus dem unmittelbar nach der Protonierung



Schema 4. Thermolyse des Enincarbodiimids **6c**. a) 1,4-Cyclohexadien, Toluol, Rückfluß, 2 h.

am Stickstoffatom in einer S_N2-Reaktion eine Methylgruppe abgespalten wird.^[8]

Nachdem wir die C²-C⁶-Diradikalcyclisierung für die Enincarbodiimide **6a–c** nachweisen konnten, stellten wir **6d** mit einem Wasserstoffatom am Alkinterminus her, um experimentell die vorhergesagte C²-C⁷-Diradikalcyclisierung **2e** → **1e** nachzuvollziehen. **6d** wurde auf dem gleichen Weg wie **6a–c** über den entsprechenden Thioharnstoff synthetisiert und vollständig charakterisiert. Die Thermolyse von **6d** in Toluol bei 90–100 °C (DSC: 90 °C) unter Zusatz von 1,4-Cyclohexadien lieferte **11** in 52 % Ausbeute (Schema 5), aber kein C²-C⁶-Cyclisierungsprodukt (Nachweisgrenze 5%). Das 2-Aminochinolin **11** entsteht augenscheinlich aus dem Diradikal **10** durch Wasserstoffabstraktion, was den Nachweis für die neue C²-C⁷-Diradikalcyclisierung von Enincarbodiimiden liefert.



Schema 5. C²-C⁷-Cycloaromatisierung des Enincarbodiimids **6d**. a) 1,4-Cyclohexadien, Toluol, 90–100 °C, 20 h.

Wir konnten sowohl theoretisch als auch experimentell Belege für zwei neue thermisch initiierte Diradikalcyclisierungen von Enincarbodiimiden vorstellen. Der Weg der C²-C⁶-Cyclisierung über Azafulvenamin-Diradikale kann mit Aryl- und Trimethylsilylgruppen am Alkinterminus durchgeführt werden und eröffnet die Möglichkeit einer bequemen Herstellung von substituierten 6H-Indolo[2,3-*b*]chinolinen, die interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen.^[18] Dagegen tritt mit einem Wasserstoffatom am Alkinterminus die C²-C⁷-Cyclisierung ein. Die Tatsache, daß nun in Eninallenen, Eninketenen, Eninketenimininen und Enincarbodiimiden eindeutig zwischen der C²-C⁶- und der C²-C⁷-Cyclisierung gewechselt werden kann, deutet auf ein allgemeingültiges, bisher nur wenig bekanntes Motiv zur Kontrolle der Regioselektivität von Diradikal-Cyclisierungen hin.

Eingegangen am 23. März 1998 [Z11625]

Stichwörter: Carbodiimide • Cycloaromatisierungen • Diradikale • Enine • Quantenchemische Rechnungen

- [1] a) M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1952–1954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1843–1845; b) B. Engels, C. Lennartz, M. Hanrath, M. Schmittel, M. Strittmatter, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2067–2070; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, Nr. 13/14.
- [2] a) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8057–8059; b) R. Nagata, H. Yamanaka, E. Okazaki, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4995–4998; Übersichten: c) K. K. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207–222; d) J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453–6518.
- [3] M. Schmittel, M. Strittmatter, K. Vollmann, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 999–1002.
- [4] a) T. Gillmann, T. Hülsen, W. Massa, S. Wocadol, *Synlett* **1995**, 1257–1259; b) J. G. Garcia, B. Ramos, L. M. Pratt, A. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7391–7394.
- [5] M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4975–4978.
- [6] a) M. Schmittel, S. Kiau, *Liebigs Ann.* **1997**, 733–736; b) M. Schmittel, M. Maywald, M. Strittmatter, *Synlett* **1997**, 165–166; c) M. Schmittel, J.-P. Steffen, I. Bohn, *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 443–447; d) M. Schmittel, J.-P. Steffen, D. Auer, M. Maywald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6177–6180; e) Ó. de Frutos, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7941–7942.
- [7] L. D. Foland, J. O. Karlsson, S. T. Perri, R. Schwabe, S. L. Xu, S. Patil, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 975–989.
- [8] M. Schmittel, J.-P. Steffen, M. Á. Wencesla Ángel, B. Engels, C. Lennartz, M. Hanrath, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1633–1635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1562–1564.

- [9] A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Macmillan, New York, **1982**.

- [10] Zur Berechnung der Diradikalzwischenstufen wurde ein individuell selektierendes MR-CI-Verfahren verwendet: a) M. Hanrath, B. Engels, *Chem. Phys.* **1997**, *225*, 197–202. Der Referenzraum bestand aus bis zu 15 Konfigurationen. Dies führte zu MR-CI-Konfigurationsräumen mit mehr als 500×10^6 spinadaptierten Funktionen. Aus diesen wurden durch Selektion $5–8 \times 10^6$ Funktionen ausgewählt. Der Beitrag der vernachlässigten Konfigurationen wurde mit der Buerker-Peyerimhoff-Extrapolation abgeschätzt: b) R. J. Buerker, S. D. Peyerimhoff, *Theor. Chim. Acta* **1975**, *39*, 217–228; c) R. J. Buerker, S. D. Peyerimhoff, W. Butscher, *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 771–791; d) R. J. Buerker, R. A. Phillips, *J. Mol. Struct.* **1985**, *123*, 291–300; zit. Lit. Der Einfluß höherer Anregungen wurde durch die normalisierte Form der Davidson-Korrektur berücksichtigt: e) J. E. Del Bene, E. A. Stahlberg, I. Shavitt, *Int. J. Quantum Chem. Symp.* **1990**, *24*, 455–466. In diesen Rechnungen, im folgenden als MR-CI + Q abgekürzt, wurden alle 34 Valenzelektronen korreliert. Dies wurde mit dem DIESEL-MR-CI-Programmpaket durchgeführt: f) B. Engels, M. Hanrath: DIESEL-MR-CI (*Direct Internal External separated individually SElecting MR-CI*) program package, Universität Bonn, **1997**. Um die ÜZ zu bestimmen, wurde die Energie für fixierte C²-C⁷- und C²-C⁶-Abstände berechnet, die die Reaktionskoordinaten für die Cyclisierungen sind. In diesen Rechnungen wurden alle weiteren geometrischen Parameter frei optimiert. Sie wurden durchgeführt mit dem Gaussian-94 -Programmpaket^[10g] und dem Turbo-Mol-Programm^[10h, i]. g) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Pittsburgh, PA, **1995**; h) R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165–169; i) O. Treutler, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 346–354.

- [11] Die MR-CI-Rechnungen für **1f**, **3f** (R = Ph) waren zu aufwendig. Daher wurde ΔE^\ddagger für **2f** → **1f**, **3f** durch ein Inkrement abgeschätzt, das aus den Reaktionsenergien der entsprechenden Eninallen-Cyclisierung erhalten wurde.^[1b]
- [12] a) M. Schmittel, M. Keller, S. Kiau, M. Strittmatter, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 807–816; b) P. Chen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1584–1586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1478–1480.
- [13] S. Kubota, K. Horie, H. K. Misra, K. Toyooka, M. Uda, M. Shibuya, H. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 662–666.
- [14] J. B. Fell, G. M. Coppola, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 43–47.
- [15] Zwei Beispiele für pericyclische Reaktionen von intermedial aus Iminophosphoranen erhaltenen Enincarbodiimiden sind bekannt: a) M. Alajarín, P. Molina, A. Vidal, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 747–748; b) P. Molina, M. Alajarín, A. Vidal, P. Sánchez-Andrade, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 929–939.
- [16] T. Saito, H. Ohmori, T. Ohkubo, S. Motoki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1802–1803.
- [17] R. Brückner, R. Huisgen, J. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7129–7132.
- [18] W. Peczyńska-Czoch, F. Pognan, Ł. Kaszmarek, J. Boratyński, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3503–3510.