

## **[4 + 2] Cycloadditionen an Chinone** **Eine theoretische Untersuchung zur Regioselektivität**

**Walter Fabian**

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Spektroskopie und Theoretische Organische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 5. August 1985. Angenommen 4. November 1985)

*[4 + 2] Cycloadditions to Quinones. A Theoretical Investigation on the Regioselectivity*

Intermolecular perturbation theory has been used to treat the regioselectivity observed with [4 + 2] cycloadditions to quinones. Using 15 model reactions which are key steps in the synthesis of a number of biologically important natural as well as synthetic products the usefulness of this theoretical method for predicting the regioselectivity of cycloadditions is clearly demonstrated. Furthermore the various contributions to the total interaction energy are discussed in some detail.

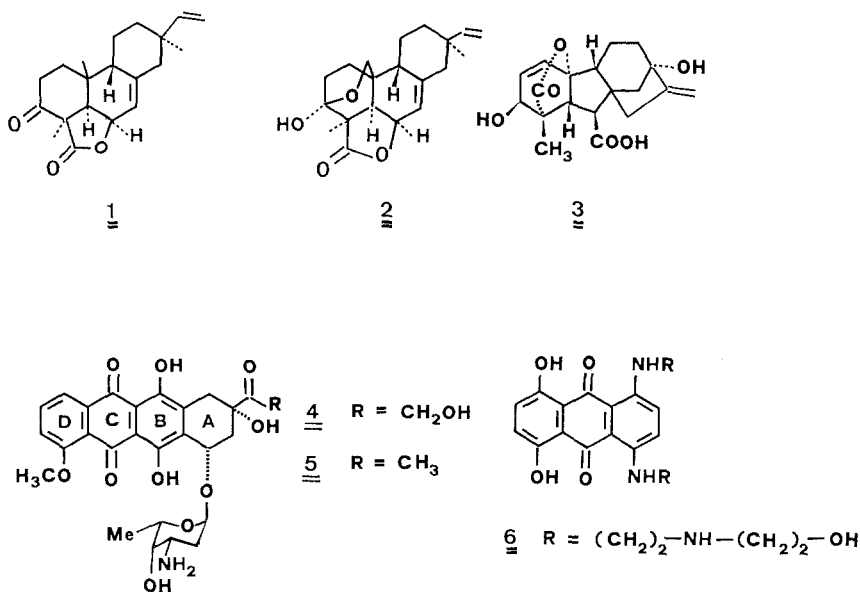
(*Keywords:* CNDO/S Calculations; [4 + 2] Cycloadditions; Perturbation theory; Quinones)

### **Einleitung**

*Diels-Alder* Reaktionen zwischen geeignet substituierten Benzo- oder Naphthochinonen als Dienophile und Dienen stellen einen wichtigen oder sogar entscheidenden Schlüsselschritt für die Synthese zahlreicher Naturstoffe dar. Als Beispiel für die Verwendung von *p*-Benzochinon seien die Darstellungen von Steroiden, besonders Cortison, Alkaloiden, wie Reserpin oder Yohimbin [1—3], erwähnt. Ebenfalls mit dieser Synthesestrategie zugänglich sind 9,10-*syn*-Podocarpin Diterpenoide [4] — eine Klasse ziemlich unüblicher Naturstoffe, die großes biologisches Interesse besitzen (z. B. Momilacton A (**1**); Formeln s. Schema 1) und B (**2**) als Wachstumsinhibitoren von *Reis* [5]) sowie auch die als Pflanzenwuchsstoff bedeutsame Gibberellinsäure (**3**) [6]. *Diels-Alder* Reaktionen von Hydroxynaphthochinonen dienen zur Synthese von Hydroxy-2-aminoanthracenen und Hydroxybenz[*a*]anthracenen, die als potentielle Metaboli-

ten der krebserregend wirkenden Verbindungen 2-Aminoanthracen und Benz[a]anthracen als Modells-substanzen für Studien zur Krebsentstehung dienen können [7, 8].

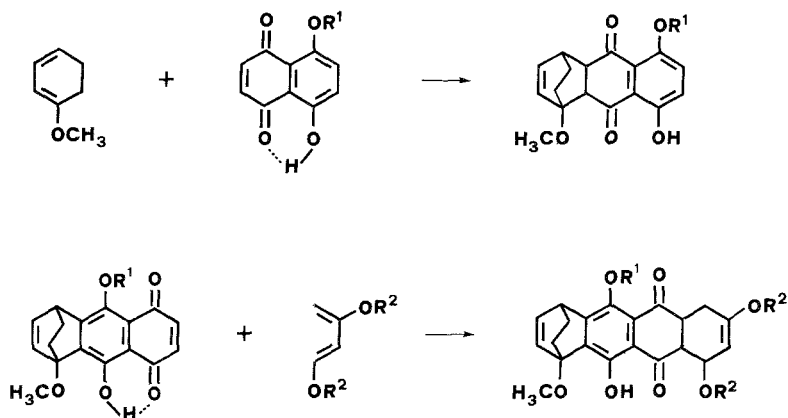
Schema 1



Bedingt durch die Wirksamkeit verschiedener Anthracyclinderivate, wie Adriamycin (4) und Daunomycin (5) bei der Behandlung eines breiten Spektrums menschlicher Krebsarten hat sich das Interesse an Chinoncy-cloadditionen in den letzten Jahren weiter intensiviert im Hinblick auf eine Totalsynthese von Anthracyclinen [9]. Da die beiden genannten, in klinischer Verwendung stehenden Verbindungen cardiotoxische Nebenwirkungen besitzen [10—12], konzentrieren sich die gegenwärtigen synthetischen Anstrengungen auf die Darstellung von Derivaten mit geringerer Nebenwirkung, z. B. 4-Demethoxydaunomycinon oder Aclacino-mycin A [13—23] (vgl. Schema 2 für Schlüsselreaktionen der Totalsynthese von ( $\pm$ )-Daunomycinon). Eine zusammenfassende Darstellung neuerer Aspekte der Anthracyclinchemie findet sich bei Kelly [24]. In neuerer Zeit erstreckt sich das Interesse an Chemotherapeutika zur Krebsbekämpfung auch auf Anthrachinon- und Azaanthrachinonderivate [25]. Als besonders wirksam erwiesen sich 1,4-Diamino-5,8-dihydroxyanthrachinone, z. B. wurde für Verbindung (6) eine gleich große, zum Teil sogar höhere Effizienz bei der Behandlung verschiedener Krebsarten

festgestellt als für Adriamycin [26]. Erst kürzlich wurde unter Verwendung von Cycloadditionen zwischen Naphtho- und Azanaphthochinonen und geeigneten Dienen ein effektiver Zugang zu dieser wichtigen Verbindungsklasse beschrieben [27].

Schema 2



Entscheidend für die erfolgreiche Anwendung dieser Synthesestrategie ist die Tatsache, daß *Diels-Alder* Reaktionen zwischen geeignet substituierten Chinonen und entsprechenden Dienen durchwegs mit hoher Regioselektivität verlaufen. Beispielsweise stellt die relative Orientierung der Substituenten im A und D-Ring von Adriamycin oder Daunomycin eines der größten synthetischen Probleme dar [28]. Basierend auf Arbeiten von *Inhoffen* und *Muxfeldt* [29, 30] sowie *Powell* und *Birch* [31] haben *Kelly* et al. [28, 32] und andere Autoren [33] eine Reihe von Modellstudien für eine mögliche Lösung dieses Problems, die schließlich zu einer effizienten zehnstufigen Synthese von ( $\pm$ )-Daunomycin [9] führten, unternommen. Wesentliche Voraussetzung für deren Gelingen war — da als entscheidende Schritte dieses Synthesewegs zwei Cycloadditionen an Chinonderivate auftreten — die Tatsache, daß Chinone mit freier 5-Hydroxygruppe (z. B. Juglon) zu unterschiedlichen regioisomeren Produkten führen wie Verbindungen mit blockierter 5-Hydroxygruppe (z. B. 5-Methoxy- oder 5-Acetylnaphthochinon) [29—31].

Wegen der geschilderten Bedeutung von *Diels-Alder* Reaktionen zwischen Chinonen und geeigneten Dienen und besonders deren Regiochemie zur Synthese zahlreicher biologisch und medizinisch höchst bedeutsamer Verbindungen, soll im folgenden anhand einer Reihe von

Modellreaktionen eine eingehende theoretische Analyse des Einflusses von Substituenten auf die Regioselektivität der Chinon [4 + 2] Cycloaditionen vorgestellt werden.

### Rechenverfahren

Da wegen der Größe der untersuchten Moleküle aufwendigere *ab initio* Methoden kaum praktikabel erscheinen, erfolgte die Durchführung der quantenchemischen Berechnungen unter Verwendung des semiempirischen CNDO/S-Verfahrens [34]. In früheren Arbeiten [35, 36] hatte sich zudem herausgestellt, daß die damit erhaltenen Resultate durchaus mit denen von *ab initio* Rechnungen mit minimalem Basissatz vergleichbar sind. Zu analogen Aussagen gelangen auch andere Autoren [4, 37]. Die Ergebnisse dieser Rechnungen (Nettoladungen  $\Delta q_r$ ,  $\pi$ -Elektronendichten  $q_r^\pi$ , Orbitalenergien  $E_j$  und -koeffizienten  $c_{jr}$ ) dienen als Ausgangspunkt für eine störungstheoretische Behandlung der chemischen Reaktivität. Nach Salem [38] läßt sich unter der Annahme von lediglich Zweizentrenwechselwirkungen (multiple-site overlapping Näherung von Fukui [39]) die Energieänderung bei Annäherung der beiden Reaktanten durch folgende Beziehung darstellen (Gl. 1):

$$\begin{aligned} \Delta E = & \sum_{rr'} [\Delta q_r \Delta q_{r'} / R_{rr'} \varepsilon - (q_r^\pi + q_{r'}^\pi) \beta_{rr'} S_{rr'}] - \\ & - 2 \sum_j \sum_{k'}^{bes. \ unbes.} \left( \sum_{rr'} c_{jr} c_{k'r'} \beta_{rr'} \right)^2 / (E_{k'} - E_j) - \\ & - 2 \sum_j \sum_k^{bes. \ unbes.} \left( \sum_{rr'} c_{kr} c_{j'r'} \beta_{rr'} \right)^2 / (E_k - E_j) \end{aligned} \quad (1)$$

In dieser Gleichung bedeutet der erste Term die *Coulombsche* Wechselwirkung  $\Delta E_Q$  zwischen den Zentren  $r$  des einen und den Zentren  $r'$  des zweiten Reaktanten. Der zweite Term beschreibt die abstoßende Wechselwirkung  $\Delta E_{Rep}$  zwischen den doppelt besetzten MO's der beiden Reaktionspartner, der dritte Term beschreibt den anziehenden Energiebeitrag infolge Mischung der besetzten Orbitale  $j$  des einen mit den unbesetzten Orbitalen  $k'$  des anderen Reaktanten und vice versa (vierter Term). Da bei Mehrdeterminantenansätzen [39] diese beiden Terme von charge-transfer Konfigurationen herrühren, können sie als Ladungsübertragungswechselwirkungen  $\Delta E_{CT}$  interpretiert werden. Man kann also die gesamte Wechselwirkungsenergie näherungsweise durch Gl. (1 a) darstellen.

$$\Delta E = \Delta E_Q + \Delta E_{Rep} + \Delta E_{CT} \quad (1 a)$$

Da das Resonanzintegral  $\beta_{rr'} \propto S_{rr'}$ , zeigen sowohl  $\Delta E_{Rep}$  als auch  $\Delta E_{CT}$  quadratische Abhängigkeit vom Überlappungsintegral  $S_{rr'}$ . Wegen dieser

starken Abhängigkeit vom Abstand wurden bei der Berechnung von  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  lediglich Wechselwirkungen zwischen Orbitalen vom  $\pi$ -Typ berücksichtigt. Weiters wurde angenommen, daß sich die beiden Reaktanden in zueinander parallelen Ebenen nähern, d. h. die Berechnung von  $\Delta E$  erfolgte unter der i.a. üblichen Annahme eines konzertierten Verlaufes der *Diels-Alder* Reaktion (bzgl. eines kritischen Rückblicks mechanistischer Aspekte dieses Reaktionstyps vgl. z. B. *Sauer* und *Sustmann* [40]). Nach *Gleiter* und *Böhm* [41] lassen sich die beiden reagierenden Moleküle in verschiedene Bereiche, und zwar aktive Zentren, aktives sowie inaktives Gerüst, einteilen. Im Sinne der üblicherweise bei der Behandlung von Cycloadditionen verwendeten Grenzorbitaltheorie [42, 43] dienten zur Berechnung von  $\Delta E$  in erster Näherung lediglich die Wechselwirkungen zwischen den aktiven Zentren, d. h. also zwischen denjenigen zwischen denen die neuen Bindungen ausgebildet werden. Wegen der ausgeprägten Abstandsabhängigkeit der drei Terme  $\Delta E_Q$ ,  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  erfolgte deren Berechnung bei drei verschiedenen intermolekularen Abständen (200, 250 und 300 pm); bzgl. des Einflusses des bei den Rechnungen zugrunde gelegten Abstandes auf die störungstheoretischen Überlegungen getroffenen Schlußfolgerungen vgl. z. B. [44]. Die für die einzelnen Abstände benötigten Werte des Resonanzintegrals  $\beta_{rr'}$  wurden [45] entnommen, die des Überlappungsintegrals  $S_{rr'}$  stammen aus *Streitwieser* [46]. Für die in  $\Delta E_Q$  auftretende Dielektrizitätskonstante  $\varepsilon$  diente ein Wert von  $\varepsilon = 2.16$ , der ungefähr dem des bei *Diels-Alder* Reaktionen häufig als Lösungsmittel verwendeten Benzols oder Toluols entspricht. Wie weiter unten gezeigt werden wird, hat die Wahl dieses Wertes keinen nennenswerten Einfluß auf die Ergebnisse. Als Modellsubstanz für das bei den Reaktionen IV und V verwendete 1-Methoxycyclohexa-1,3-dien [27] diente 1-Methoxybutadien. Anstelle des bei den Reaktionen XIV und XV verwendeten *Danishesky*-Dien [1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-buta-1,3-dien] [47] liegt den Rechnungen 1,3-Dimethoxybutadien zugrunde. Bei Verbindung **12** wurde  $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$  anstelle  $R^3 - R^4 = \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{O}$  verwendet.

### Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Nettoladungen  $\Delta q_r$  der Reaktionszentren der Chinone **7**—**14** (C-2 und C-3; siehe Schema 3) sowie diejenigen der Diene **15**—**19** (C-1 bzw. N-1 für **19** und C-4) zusammengestellt. Tabelle 2 zeigt die nach Gl. (1) berechneten Wechselwirkungsenergien (in eV) der Reaktionen I—XV für die zwei zu den regioisomeren Produkten A oder B führenden relativen Orientierungen der beiden Reaktanden. Ebenfalls angeführt sind die experimentell gefundenen Isomerenverhältnisse A : B oder bei Fehlen dieser Angabe in der Literatur, das jeweils bevorzugt

Tabelle 1. *Nettoladungen  $\Delta q_r$  an den Reaktionszentren der Verbindungen 7—19*

Verb.	$\Delta q_r$		Verb.	$\Delta q_r$	
	2(1)	3(4) <sup>a</sup>		2(1)	3(4) <sup>a</sup>
7	—0.0421	—0.0339	14	—0.0396	—0.0332
8	—0.0212	—0.0497	15	—0.0868	—0.0339
9	—0.0351	—0.0397	16	0.1919	—0.1069
10	—0.0256	—0.0483	17	0.1929	—0.1444
11	—0.0444	—0.0101	18	0.1985	—0.2411
12	—0.0221	—0.0531	19	—0.1028	—0.1080
13	—0.0367	—0.0385			

<sup>a</sup> Die Nummern in Klammer beziehen sich auf die Verbindungen 15—19. Die Nettoladungen an C<sub>2</sub> (= C<sub>3</sub>) des unsubstituierten Naphthochinons betragen als Vergleich dazu —0.0373. Bezüglich der Numerierung der Zentren vgl. Schema 3.

Tabelle 2. *Nach Gl. (1) berechnete Wechselwirkungsenergien  $\Delta E$  (in eV) der Reaktionen I—XV für die beiden zu den regioisomeren Produkten A und B führenden Orientierungen der Reaktanten bei intermolekularen Abständen von jeweils 200, 250 und 300 pm*

	A	B	A : B		A	B	A : B
I	0.1402 0.0342 —0.0185	0.1382 0.0329 —0.0196	1 : 3.5 [8]	IX	—0.2379 —0.0626 —0.0134	—0.2486 —0.0661 —0.0142	B [27]
II	—0.0026 —0.0075 —0.0293	0.0066 —0.0025 —0.0257	2 : 1 [8]	X	—0.3968 —0.1077 —0.0234	—0.3374 —0.0882 —0.0181	A [27]
III	0.1335 0.0316 —0.0198	0.1348 0.0324 —0.0193	1.5 : 1 [8]	XI	—0.5212 —0.1670 —0.0777	—0.4578 —0.1361 —0.0585	1 : 1.2 [32]
IV	—0.4885 —0.1539 —0.0708	—0.4847 —0.1519 —0.0695	A [27]	XII	—0.3323 —0.0972 —0.0464	—0.4067 —0.1378 —0.0741	1 : 3 [32]
V	—0.4887 —0.1517 —0.0682	—0.5016 —0.1586 —0.0727	1 : 2.8 [27]	XIII	—0.5184 —0.1688 —0.0804	—0.4363 —0.1277 —0.0544	A [32]
VI	—0.4612 —0.1438 —0.0663	—0.4768 —0.1525 —0.0721	B [31]	XIV	—0.1818 —0.0577 —0.0409	—0.2094 —0.0716 —0.0498	B [33]
VII	—0.6511 —0.2055 —0.0878	—0.5856 —0.1725 —0.0667	A [31]	XV	—0.4239 —0.1390 —0.0713	—0.3043 —0.0840 —0.0389	A [33]
VIII	—0.2596 —0.0690 —0.0148	—0.2562 —0.0679 —0.0146	A [27]				

gebildete Isomer. Schema 4 zeigt die Strukturen der bei den Reaktionen I—XV gebildeten beiden möglichen Cycloaddukte A oder B, bzw. deren Folgeprodukte.

Schema 3

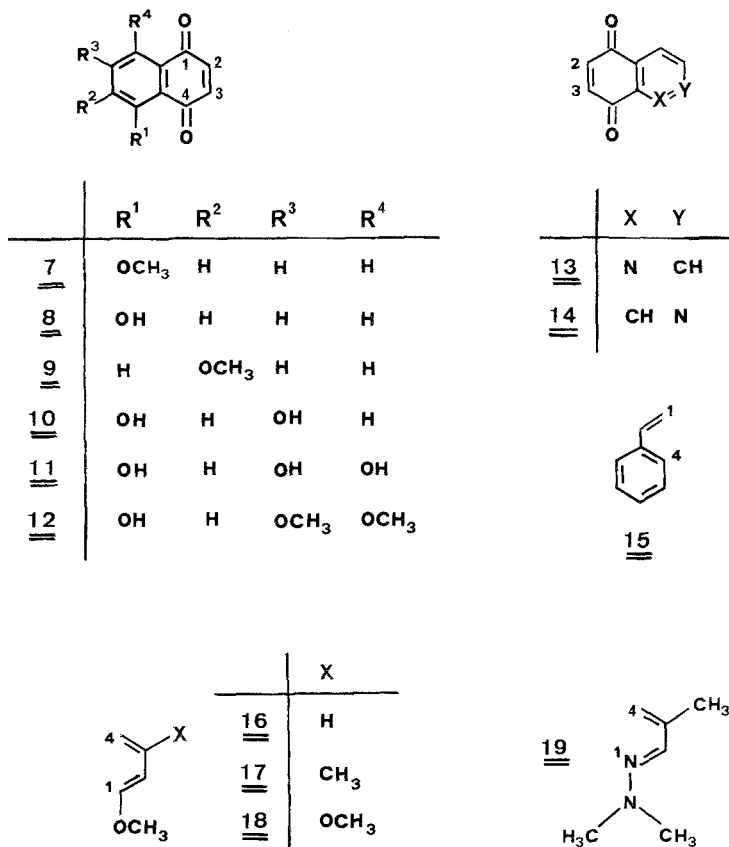
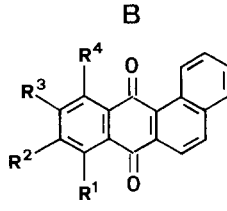
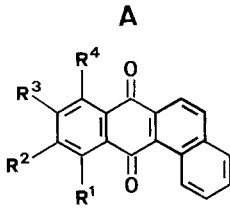


Tabelle 3 zeigt für sechs repräsentative Beispiele (I, II, IX und X als Reaktionen mit einem wenig polarisierten Dien; Styrol **15** und 1-Dimethylamino-3-methyl-1-azabutadien **19**) sowie XIV und XV als Reaktionen mit einem stark polarisierten Dien (1,3-Dimethoxybutadien **18**) eine Aufschlüsselung von  $\Delta E$  in die drei Beiträge  $\Delta E_Q$ ,  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$ . Um den Einfluß der Polarität des Lösungsmittels zu erfassen, ist  $\Delta E_Q$  für drei verschiedene Werte der Dielektrizitätskonstante angegeben ( $\epsilon = 1.0, 2.16, 10.0$ ).

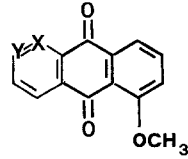
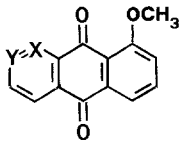
Schema 4



I 7 + 15

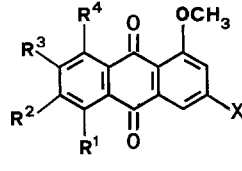
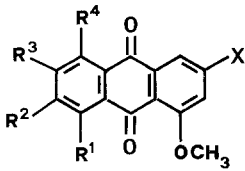
II 8 + 15

III 9 + 15



IV 13 + 16

V 14 + 16



VI 7 + 16

VII 8 + 16

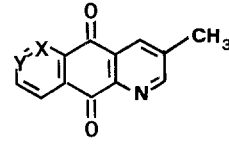
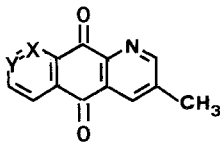
XI 10 + 17

XII 11 + 17

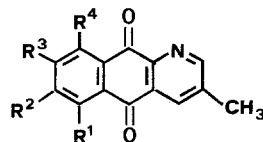
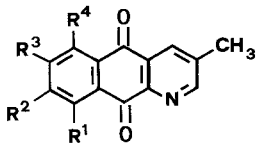
XIII 12 + 17

XIV 7 + 18

XV 8 + 18



VIII 13 + 19



IX 7 + 19

X 8 + 19



Tabelle 3. Aufschlüsselung von  $\Delta E$  der Reaktionen I, II, IX, X, XIV und XV in die drei Beiträge  $\Delta E_Q$  (für  $\varepsilon = 1.0, 2.16$  und  $10.0$ ),  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  für intermolekulare Abstände von jeweils 200, 250 und 300 pm

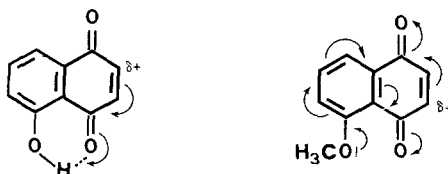
	A			B						
	$\Delta E_Q$			$\Delta E_Q$						
	$\varepsilon = 1.0$	$\varepsilon = 2.16$	$\varepsilon = 10.0$	$\varepsilon = 1.0$	$\varepsilon = 2.16$	$\varepsilon = 10.0$				
I	0.0346	0.0160	0.0035	4.7896	-4.6654	0.0315	0.0146	0.0032	4.7896	-4.6660
	0.0276	0.0128	0.0028	1.3122	-1.2908	0.0253	0.0117	0.0025	1.3122	-1.2910
II	0.0231	0.0107	0.0023	0.2395	-0.2687	0.0210	0.0097	0.0021	0.2395	-0.2688
	0.0253	0.0117	0.0025	4.7723	-4.7866	0.0363	0.0168	0.0036	4.7723	-4.7825
	0.0203	0.0094	0.0020	1.3074	-1.3243	0.0289	0.0134	0.0029	1.3074	-1.3232
IX	0.0168	0.0078	0.0017	0.2386	-0.2757	0.0242	0.0112	0.0024	0.2386	-0.2755
	0.0579	0.0268	0.0058	3.9556	-4.2203	0.0575	0.0266	0.0057	3.9501	-4.2253
	0.0462	0.0214	0.0046	1.0218	-1.1058	0.0460	0.0213	0.0046	1.0198	-1.1072
X	0.0384	0.0178	0.0038	0.1650	-0.1962	0.0384	0.0178	0.0038	0.1645	-0.1965
	0.0534	0.0247	0.0053	3.9269	-4.3484	0.0544	0.0252	0.0054	3.9496	-4.3122
	0.0426	0.0197	0.0043	1.0129	-1.1403	0.0434	0.0201	0.0043	1.0212	-1.1295
XIV	0.0354	0.0164	0.0035	0.1630	-0.2028	0.0363	0.0168	0.0036	0.1652	-0.2001
	0.0246	0.0114	0.0025	4.9149	-5.1081	-0.0013	-0.0006	-0.0001	4.9149	-5.1237
	0.0197	0.0091	0.0020	1.3465	-1.4133	-0.0011	-0.0005	-0.0001	1.3465	-1.4176
XV	0.0164	0.0076	0.0016	0.2457	-0.2942	-0.0009	-0.0004	-0.0001	0.2457	-0.2951
	-0.0341	-0.0158	-0.0034	4.8976	-5.3057	0.0559	0.0259	0.0056	4.8976	-5.2278
	-0.0274	-0.0127	-0.0027	1.3417	-1.4680	0.0447	0.0207	0.0045	1.3417	-1.4464
	-0.0229	-0.0106	-0.0023	0.2449	-0.3056	0.0374	0.0173	0.0037	0.2449	-0.3011

$R^1 = p$ -Nitrocarbobenzoxy  
 $R^2 =$  Trimethylsilyl

### Diskussion

Basierend auf resonanztheoretischen Argumenten (vgl. Schema 5) wurde von *Kelly* [28, 32] in Erweiterung und Verallgemeinerung des Vorschlages von *Birch* [31] eine Deutung der unterschiedlichen Regiochemie von 5-Hydroxy- und 5-Methoxynaphthochinon gegeben. In 5-Hydroxynaphthochinon wirkt die Wasserstoffbrücke zur C<sub>4</sub>-Carbonylgruppe als interne *Lewis*säure, sodaß C<sub>4</sub>=O die stärkste Akzeptorwirkung besitzt und somit C<sub>2</sub> des Chinons bevorzugt vom nucleophileren Terminus des Diens (C<sub>1</sub> in Styrol **15**, C<sub>4</sub> der übrigen Diene, vgl. die Nettoladungen in Tab. 1) angegriffen werden sollte. In 5-Methoxynaphthochinon überwiegt nach dieser Interpretation dagegen die  $\pi$ -Elektronendonatoreigenschaft der Methoxygruppe. Diese sollte zu einer Desaktivierung von C<sub>4</sub>=O führen. Demnach stellt also C<sub>1</sub>=O die stärkere Akzeptorgruppe dar, und man erwartet einen Angriff des nucleophileren Endes des Diens an C<sub>3</sub> des Chinons. Auf Grund umfangreichen experimentellen Materials wurde diese Deutung der Regioselektivität von *Boeckman* et al. [33] kritisiert. Nach diesen Autoren läßt sich die Theorie von *Kelly* nur auf stark polarisierte Diene (z. B. **16**—**18**) anwenden, da Juglon und verwandte Verbindungen nur schwach polarisiert sind und Resonanzeffekte oder der Einfluß von H-Brücken nicht genügen, um einen deutlichen Einfluß auf die Regiochemie auszuüben. Vielmehr könnte dafür die Elektronenstruktur der Dienkomponente ausschlaggebend sein [33].

Schema 5



Aus den in Tabelle 1 angeführten Nettoladungen lassen sich einige allgemeine Schlußfolgerungen zu diesem Punkt ableiten. Am bemerkenswertesten an diesen Daten ist die Tatsache, daß bei sämtlichen untersuchten Chinonen **7**—**14** sowohl C<sub>2</sub> als auch C<sub>3</sub> negative Nettoladungen tragen. Die Verbindungen **7**—**9**, **11** und **12** zeigen aber deutlich die auf Grund der resonanztheoretischen Argumente vorhergesagte Polarisierung der Chinondoppelbindung. Größere Schwierigkeiten bereitet dagegen die Behandlung von 5,7-Dihydroxynaphthochinon **10** nach der Theorie von *Kelly*, da es in diesem Fall auf eine Abschätzung, welcher der beiden gegenläufigen Effekte — Aktivierung durch die 5-OH oder

Desaktivierung durch die 7-OH Gruppe — auf  $C_4=O$  ausschlaggebend ist, ankommt. Die nach dem CNDO/S-Verfahren berechneten Nettoladungen (vgl. Tab. 1) weisen deutlich auf die Dominanz des ersteren Effektes hin. Erwartungsgemäß zeigen Chinolindion (**13**) und Isochinolindion (**14**) auf Grund der Akzeptoreigenschaften des Ringstickstoffatoms die zu 5- bzw. 6-Methoxynaphthochinon entgegengesetzte Polarisierung an der Chinondoppelbindung. Einschränkend muß allerdings festgestellt werden, daß in Übereinstimmung mit der in [33] geäußerten Ansicht diese Polarisierung, ganz besonders bei den Methoxyderivaten **7** und **9** sowie den Azachinonen **13** und **14** verhältnismäßig gering ist — die aktivierten Diene **16**—**18** und sogar das nur wenig polarisierte Styrol **15** weisen wesentlich größere Unterschiede in den Nettoladungen an den aktiven Zentren auf. Insofern scheint also die in [33] geäußerte Kritik und die dort aufgestellte Hypothese der Bedeutung der Dienkomponente für die Regiochemie eine gewisse Berechtigung zu besitzen. Bemerkenswert ist ferner, daß von den untersuchten Dienen 1-Dimethylamino-3-methyl-1-azabutadien (Methacrolein-N,N-dimethylhydrazon **19**) die geringste Polarisierung aufweist. Da **19** wie auch das ebenfalls nur wenig polarisierte Styrol **15** an beiden Reaktionszentren negative Ladungen tragen (vgl. Tab. 1), erwartet man auf der Basis obiger Argumente unabhängig vom bevorzugten Angriffspunkt bei Reaktionen mit diesen beiden Dienen stets nur eine abstoßende Wechselwirkung.

Eine alternative Möglichkeit der Erklärung der beobachteten Regioselektivität bietet das Grenzorbitalmodell [42]. Da die untersuchten Reaktionen im Sinne von *Sustmann* als „normale“ *Diels-Alder* Reaktionen zu klassifizieren sind, sollte für die Regiochemie die HOMO (Dien)—LUMO (Dienophil) Wechselwirkung ausschlaggebend sein [40]. CNDO-/2-Rechnungen hatten aber nicht die erwartete Chinon-LUMO Polarisierung ergeben, um die Regioselektivität erklären zu können [33]. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis berichtete erst kürzlich *Laatsch* [48] über eine erfolgreiche Korrelation der nach der *Hückel*methode berechneten LUMO (Chinon) Polarisierung mit der Regioselektivität 1,3-dipolarer Cycloadditionen von Diazomethan an Naphthochinonderivate. In einer neueren Arbeit [44] zur *Diels-Alder* Reaktion zwischen Vinylcyclohexen und 3- oder 4-Carbomethoxy-1,2-benzochinon wurde als einer der möglichen Gründe für das Versagen des einfachen Grenzorbitalmodells die Vernachlässigung der Beiträge anderer Orbitalwechselwirkungen zu  $\Delta E_{CT}$  angeführt. In ähnlicher Weise wurde schon früher von *Houk* et al. [37] der Einfluß von Substituenten in der Naphthochinonreihe hinsichtlich der Größe der Koeffizienten an den Reaktionszentren auf das HOMO—2 und LUMO + 2 ausgedehnt.

Wie bereits erwähnt, sollte bei den behandelten Reaktionen als „normale“ *Diels-Alder* Cycloadditionen auf Grund des günstigeren

Energienenners die HOMO (Dien)—LUMO (Dienophil) über die LUMO (Dien)—HOMO (Dienophil) Wechselwirkung dominieren. Wie eine genauere Untersuchung der einzelnen Beiträge zu  $\Delta E_{CT}$  zeigte, ist aber der Hauptgrund für die geringere Bedeutung der letztgenannten Wechselwirkung nicht so sehr im größeren Unterschied der Orbitalenergien zu suchen, vielmehr sind die Koeffizienten an  $C_2$  und  $C_3$  im HOMO der einzelnen Chinone außerordentlich gering, sodaß für den kleinen Beitrag dieser Wechselwirkung in erster Linie der Zähler des entsprechenden Ausdruckes für  $\Delta E_{CT}$  (Gl. 1) ausschlaggebend ist. Tatsächlich stellte sich heraus, daß trotz des noch wesentlich ungünstigeren Energienenners [ca. 11.9—ca. 12.8 eV verglichen mit ca. 7.3—ca. 8.6 eV für die HOMO (Dien)—LUMO (Dienophil) und ca. 8.3—ca. 10.7 eV für die LUMO (Dien)—HOMO (Dienophil) Wechselwirkung] bei allen untersuchten Reaktionen die LUMO (Dien)—HOMO—2 (Dienophil) Wechselwirkung den größten Beitrag zu  $\Delta E_{CT}$  liefert. Einen weiteren nennenswerten Beitrag zu  $\Delta E_{CT}$  stellt die Mischung zwischen HOMO (Dien) und LUMO + 2 (Dienophil) dar. Für die Reaktionen I, III—VI, VIII, IX und XIV, also solche, die keine Derivate mit einer 5-Hydroxygruppe umfassen, ist dieser sogar deutlich größer als die im einfachen Grenzorbitalmodell bei diesem Reaktionstyp allein betrachtete HOMO (Dien)—LUMO (Dienophil) Wechselwirkung. Die Mitberücksichtigung dieser Beiträge zu  $\Delta E_{CT}$  scheint daher bei einer theoretischen Interpretation der Regiochemie unbedingt erforderlich. Um aber durch die Auswahl der erfaßten Wechselwirkungen keine regiochemischen Präferenzen zu präjudizieren, wurden — wie im Abschnitt Rechenverfahren erwähnt — für die Berechnung von  $\Delta E_{CT}$  die Beiträge sämtlicher Orbitale vom  $\pi$ -Typ herangezogen.

Aus den Ergebnissen dieser Rechnungen (vgl. Tab. 2) lassen sich folgende allgemeinen Schlußfolgerungen ableiten:

1. Cycloadditionen an 5-Methoxynaphthochinon **7** (Reaktionen I, VI, IX und XIV) sollten unter bevorzugter Bildung des Regioisomeren **B** verlaufen, während als Hauptprodukt der Umsetzung von 5-Hydroxynaphthochinon **8** (Reaktionen II, VII, X und XV) das Regioisomere **A** zu erwarten ist. 6-Methoxynaphthochinon **9** (Reaktion III) sollte sich wie **8** verhalten. Wie die ebenfalls in Tabelle 2 angeführten experimentellen Isomenenverhältnisse **A** : **B** belegen, stehen diese theoretischen Voraussagen in voller Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden.

2. Für die Reaktionen mit **7** nimmt  $\Delta E$  weniger negative oder positivere Werte an als für die Reaktionen mit **8**. Dies läßt — wie experimentell auch tatsächlich gefunden wird [32] — auf eine erhöhte Reaktivität von **8** gegenüber **7** schließen.

3. Auf Grund des Unterschiedes von  $\Delta E$  für die beiden Orientierungen **A** und **B** sollten Reaktionen mit dem nur wenig polarisierten Styrol **15** unter geringerer Regioselektivität verlaufen als Reaktionen mit den

aktivierten Dienen **16**—**18** (Reaktionen VI, VII, XIV und XV). Die experimentellen A : B Verhältnisse (vgl. Tab. 2) bestätigen diese theoretische Voraussage vollinhaltlich. Bemerkenswert ist ferner, daß das am wenigsten polarisierte Dien **19** in seiner Regioselektivität — wie auch experimentell gefunden wird [27] — mit dem Dien **16** vergleichbar sein sollte. Auf diesen Punkt wird später noch näher eingegangen.

4. Ebenfalls in vollkommener Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden [27] steht die aus den Daten der Tabelle 2 ableitbare bevorzugte Bildung des Regioisomeren A bei den Cycloadditionsreaktionen IV und VIII an Chinolin-5,8-dion **13** sowie diejenige des Isomeren B bei Verwendung von Isochinolindion **14**. Eine gewisse Diskrepanz zwischen Experiment und theoretischer Voraussage besteht bei diesen Reaktionen allerdings im Hinblick auf das Ausmaß der Regioselektivität von Chinolindion und Isochinolindion: auf Grund des Unterschiedes in  $\Delta E$  für die beiden Orientierungen A und B würde man für die Reaktion IV eine geringere Regioselektivität erwarten als für V. Im Widerspruch zu dieser Voraussage findet man [27] aber bei IV nahezu ausschließliche Bildung von A, während bei V A : B = 1 : 2.8 (vgl. Tab. 2). Dazu ist aber anzumerken, daß von anderen Autoren [49] im Gegensatz zu [27] bei der Reaktion IV ein Isomerenverhältnis A : B = 1.5 : 1, das den theoretischen Erwartungen vollkommen entspricht, gefunden wurde. Gelegentlich wurden Beispiele für eine thermodynamische Kontrolle durch Umlagerung des Cycloadduktes gefunden [37, 50], während sich die störungstheoretische Behandlung auf einen kinetisch kontrollierten Verlauf der Reaktion bezieht. Dies könnte eine mögliche Ursache für die Diskrepanz sowohl der experimentellen Befunde wie auch der Rechenergebnisse sein.

5. Besondere Bedeutung kommt den Reaktionen XI, XII und XIII der polysubstituierten Naphthochinone **10**—**12** zu, da diese als mögliche Synthone zum Aufbau von Anthracyclinen in Frage kommen [32]. **11** sollte auf Grund der in Tabelle 2 angeführten Ergebnisse (Reaktion XII) bevorzugt zu B führen — im Hinblick auf die Zielsetzung einer regiospezifischen Adriamycin- oder Daunomycinsynthese also das „falsche“ Isomer. Da dessen Bildung in Übereinstimmung mit obiger Voraussage auch tatsächlich bevorzugt erfolgt (vgl. Tab. 2), wurde von Kelly [32] die Hydroxygruppe in Stellung 8 blockiert (Verbindung **12**). Diese liefert bei der Cycloaddition XIII das gewünschte Regioisomer A. In vollständiger Übereinstimmung mit diesem experimentellen Ergebnis liefert auch die Rechnung für dieses Isomere die deutlich größere Stabilisierungsenergie. Verbindung **10** sollte auf Grund der Rechenergebnisse bei der Reaktion XI bevorzugt das Addukt A bilden. Experimentell findet man dagegen eine geringfügige Präferenz (A : B = 1 : 1.2, vgl. Tab. 2) zur Bildung von B. Offensichtlich wird bei dieser Verbindung von den beiden schon erwähnten gegenläufigen Effekten der 5- bzw. 7-Hydroxygruppe die aktivierende

Wirkung der ersteren überschätzt. Im Einklang mit dieser Deutung steht die Beobachtung, daß durch Zugabe von *Lewis*säuren, die durch Komplexierung  $C_4=O$  aktivieren, der regiochemische Verlauf dieser Reaktion umgekehrt werden kann. So führen bereits 0.05 Äquivalente  $BF_3 \cdot Et_2O$  zu einem Isomerenverhältnis von  $A : B = 1.2 : 1$  und für 0.4 Äquivalente desselben Katalysators beträgt  $A : B \geq 19 : 1$  [32].

6. Wie die jeweils für  $R = 200, 250$  und  $300$  pm angeführten Werte von  $\Delta E$  zeigen, hat bei den untersuchten Reaktionen die Wahl des intermolekularen Abstandes keine Auswirkungen auf die die Regiochemie der einzelnen Reaktionen betreffenden Schlußfolgerungen.

Anhand der in Tabelle 3 für einige repräsentative Beispiele vorgenommenen Aufschlüsselung von  $\Delta E$  gemäß Gl. (1 a) soll im folgenden die Bedeutung der einzelnen Beiträge  $\Delta E_Q$ ,  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  näher diskutiert werden.

a) Der *Coulomb*beitrag  $\Delta E_Q$  ist in allen Fällen deutlich geringer als  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$ . Ferner begünstigt  $\Delta E_Q$  bei allen untersuchten Reaktionen die Bildung desselben Regioisomeren wie  $\Delta E_{CT}$ , sodaß — wie schon früher erwähnt — die Polarität des Lösungsmittels, ausgedrückt durch die Dielektrizitätskonstante in dem Ausdruck für  $\Delta E_Q$  (Gl. 1), keinen Einfluß auf die beobachtete Regiochemie haben sollte. Wegen der weniger ausgeprägten Abstandsabhängigkeit von  $\Delta E_Q$  (prop.  $1/R$ ) verglichen mit  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  [prop.  $S^2$  prop.  $\exp(-R^2)$ ] nimmt die Bedeutung von  $\Delta E_Q$  bei größeren Abständen zu. Die schon erwähnte gleichgerichtete Wirkung von  $\Delta E_Q$  und  $\Delta E_{CT}$  kann als Hauptursache dafür angesehen werden, daß die aus der störungstheoretischen Behandlung resultierenden Schlußfolgerungen bezüglich der Regiochemie der hier untersuchten Reaktionen unabhängig vom verwendeten intermolekularen Abstand sind.

b) Der abstoßende Beitrag  $\Delta E_{Rep}$  ist als Folge der hier verwendeten Näherung, lediglich Wechselwirkungen zwischen den Reaktionszentren zu berücksichtigen, unabhängig von der Orientierung der beiden Reaktanten (vgl. Gl. 1). Ausgenommen von dieser Feststellung sind die Reaktionen VIII—X, da wegen der unterschiedlichen Natur der Atome an den aktiven Zentren des Diens **19** (C oder N) die entsprechenden Resonanz- und Überlappungsintegrale  $\beta_{CC}$  bzw.  $\beta_{CN}$  und  $S_{CC}$  bzw.  $S_{CN}$  verschiedene Werte besitzen und somit  $\Delta E_{Rep}$  für die beiden Orientierungen A und B unterschiedlich ist. Wie die Daten von Tabelle 3 zeigen, wirken hier  $\Delta E_{Rep}$  und  $\Delta E_{CT}$  in die gleiche Richtung, sodaß das am wenigsten polarisierte Dien **19** — daher auch  $\Delta E_Q$  für A und B nahezu gleich (siehe Tab. 3) — infolge der Wirkung von  $\Delta E_{Rep}$  trotzdem, wie schon früher angedeutet, zu einer recht hohen Regioselektivität der Cycloaddition führt.

c) Abgesehen von dem wenig reaktiven Dien **15** (Styrol) liefert  $\Delta E_{CT}$  den Hauptbeitrag zur gesamten Wechselwirkungsenergie.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die in der vorliegenden Arbeit verwendete intermolekulare Störungstheorie ein zuverlässiges Mittel zur Interpretation und Voraussage nicht nur der Regiochemie einer großen Zahl von Cycloadditionsreaktionen darstellt, sondern damit auch feinere Details, wie Unterschiede in Isomerenverhältnissen oder in Reaktivitäten in völlig zufriedenstellender Weise behandelt werden können.

### Literatur

- [1] Woodward RB, Sondheimer F, Taub D, Heusler K, McLamore WM (1951/1952) J Amer Chem Soc 73: 2403, 3546, 3548, ibid 74: 4223
- [2] Sarett LH, Arth GE, Lukes RM, Beyler BM, Poos GI, Johns WF, Constantin JM (1952) J Amer Chem Soc 74: 4974
- [3] Eine zusammenfassende Darstellung dazu und zu weiteren Synthesen findet sich in: Anand N, Bindra JS, Ranganathan S (1970) Art in Organic Synthesis, Holden-Day, San Francisco
- [4] Orsini F, Pelizzoni F, Pitea D, Abbondanti E, Mugnoli A (1983) J Org Chem 48: 2866
- [5] Kato T, Kabuto C, Sasaki N, Tsunagawa M, Aizawa H, Fujita K, Kato Y, Kitahara Y (1973) Tetrahedron Lett: 3861
- [6] Corey EJ, Danheiser RL, Chandrasekaran S, Siret P, Keck GE, Gras J-L (1978) J Amer Chem Soc 100: 8031
- [7] Manning WB, Kelly TP, Muschik GM (1980) Tetrahedron Lett 21: 2629
- [8] Manning WB (1979) Tetrahedron Lett: 1661. Manning WB, Tomaszewski JE, Muschik GM, Sato RI (1977) J Org Chem 42: 3465
- [9] Kelly TR, Vaya J, Ananthasubramanian L (1980) J Amer Chem Soc 102: 5983. Dort auch eine umfangreiche Literaturzusammenstellung zu diesem Thema
- [10] VonHoff DD, Layard M, Rosenweig M, Muggia FM (1977) Cancer Treat Rep 61: 1411
- [11] Bonadonna G, Monfardini S (1969) Lancet i: 837
- [12] Goodman J, Hochstein P (1977) Biochem Biophys Res Commun 77: 797
- [13] Rama Rao AV, Deshpande VH, Laxma Reddy N (1980) Tetrahedron Lett 21: 2661
- [14] Benfaremo N, Cava MP (1985) J Org Chem 50: 139
- [15] Potman RP, Janssen NJML, Scheeren JW, Nivard RJF (1984) J Org Chem 49: 3628
- [16] Freskos JN, Morrow GW, Swenton JS (1985) J Org Chem 50: 805
- [17] Lown JW, Sondhi SM (1985) J Org Chem 50: 1413
- [18] Potman RP, van Kleef FJ, Scheeren HW (1985) J Org Chem 50: 1955
- [19] Anne A, Bennani F, Florent J-C, Moiroux J, Monneret C (1985) Tetrahedron Lett 26: 2641
- [20] Kende AS, Johnson S (1985) J Org Chem 50: 727
- [21] Kraus GA, Fulton BS (1985) J Org Chem 50: 1782
- [22] Bauman JG, Hawley RC, Rapoport H (1985) J Org Chem 50: 1569
- [23] Danishefsky SJ, Uang BJ, Quallich G (1985) J Amer Chem Soc 107: 1285

- [24] Kelly TR (Hrsg) (1984) Recent aspects of anthracyclinone chemistry. Tetrahedron Symposia-in-Print 17, Tetrahedron 40: 4537
- [25] Zee-Cheng RKY, Cheng CC (1978) J Med Chem 21: 291
- [26] Murdock KC, Child RG, Fabio PF, Angier RB, Wallace RE, Durr FE, Citarella RV (1979) J Med Chem 22: 1024
- [27] Potts KT, Bhattacharjee D, Walsh EB (1984) J Chem Soc Chem Commun: 114
- [28] Kelly TR, Gillard JW, Goerner RN, Lyding JM (1977) J Amer Chem Soc 99: 5513
- [29] Inhoffen HH, Muxfeldt H, Schaefer H, Kramer H (1957) Croat Chem Acta 29: 329
- [30] Muxfeldt H (1962) Angew Chem 74: 825
- [31] Powell VH (1970) Tetrahedron Lett: 3463. Birch AJ, Powell VH. *ibid*: 3467
- [32] Kelly TR (1978) Tetrahedron Lett: 1387. Kelly TR, Montury M. *ibid*: 4311
- [33] Boeckman RK, Dolak TM, Culos KO (1978) J Amer Chem Soc 100: 7098
- [34] Del Bene J, Jaffe HH (1968) J Chem Phys 48: 1807
- [35] Fabian W (1985) Z Naturforsch 40 a: 279
- [36] Fabian W (1985) J Mol Struct 121: 287
- [37] Rozeboom MD, Tegmo-Larsson I-M, Houk KN (1981) J Org Chem 46: 2338
- [38] Salem L (1968/1969) J Amer Chem Soc 90: 543, 553. Devaquet A, Salem L, *ibid* 91: 3793
- [39] Fukui K, Fujimoto H (1968) Bull Chem Soc Jap 41: 1989
- [40] Sauer J, Sustmann R (1980) Angew Chem 92: 773
- [41] Gleiter R, Böhm MC (1983) In: Watson WH (Hrsg) Stereochemistry and reactivity of systems containing  $\pi$ -electrons. Verlag Chemie International, Deerfield Beach, S 105
- [42] Fleming I (1976) Frontier orbitals and organic chemical reactions. Wiley, Chichester, 1986
- [43] Herndon WC (1972) Chem Rev 72: 157
- [44] Pitea D, Gastaldi M, Orsini F, Pelizzoni F, Mugnoli A, Abbondanti E (1985) J Org Chem 50: 1853
- [45] Lit [42] S 150
- [46] Streitwieser A (1961) Molecular orbital theory for organic chemists. Wiley, New York, S 15
- [47] Danishefsky S, Kitahara TK (1974) J Amer Chem Soc 96: 7807
- [48] Laatsch H (1985) Liebigs Ann Chem: 251
- [49] Birch AJ, Butler DN, Siddall JB (1964) J Chem Soc: 2941
- [50] Katritzky AR, Dennis N, Chaillet M, Larrieu C, El Mouhadi M (1979) J Chem Soc Perkin Trans 1: 408