

# Probing the reactivity of 1,4-Arene biradicals

**Doctoral Thesis****Author(s):**

Schottelius, Marc Justus Georg

**Publication date:**

1997

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001892214>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

# Probing the Reactivity of 1,4-Arene Biradicals

DISSERTATION

submitted to the

EIDGENÖSSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE  
ZÜRICH

for the degree of

Doctor of Natural Sciences

presented by

Marc Justus Georg Schottelius

Diplom-Chemiker

born July 16, 1964

in Heidelberg, Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Chen, examiner

Prof. Dr. Bernhard Jaun, co-examiner



Zürich, 1997

# ABSTRACT

## PART I

The chemistry of 1,4-arene biradicals, structurally related to *p*-benzyne (1,4-didehydrobenzene), has recently become the target of renewed activity following the realization that these stabilized biradicals are intermediates in the biological activity of the enediyne group of antitumor antibiotics. While there have been numerous labeling, trapping, and kinetic experiments which implicate *p*-benzyne as a transient intermediate in the Bergman cycloaromatization of enediynes, no direct observation of the biradical in solution has been reported in the literature. We report here the first experimental determination of absolute rates of hydrogen abstraction by the 9,10-didehydroanthracene biradical (**2**), which is closely related to the *p*-benzyne-based DNA-cleaving natural drugs. Biradical **2** was prepared cleanly by the photodissociation of propellane **1** in solution. Trapping products characteristic of biradicals, e.g. anthracene-*d*<sub>2</sub>, are found. The rates of hydrogen abstraction by biradical **2** from acetonitrile and isopropyl alcohol are extracted from the total decay rates of the transient (which are measured directly by flash photolysis/transient absorption spectroscopy) combined with the trapping product ratios, giving second-order rate constants of  $k_{\text{MeCN, abstr.}} = (1.1 \pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  and  $k_{i\text{-PrOH, abstr.}} = (6.5 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  at room temperature. These rates are 100 - 200 times lower than the corresponding rate constants for phenyl or 9-anthryl radical.

A second decay route for biradical **2** is found, and assigned, based on thermochemical, kinetic, and trapping arguments, to a retro-Bergman reaction that converts the 9,10-dehydroanthracene biradical **2** into the ring-opened 3,4-benzocyclodeca-3,7,9-triene-1,5-diyne (**3**). Although the retro-Bergman reaction is found to be relatively fast,  $k \approx 4 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  at room temperature, it is competitive with hydrogen abstraction by the biradical only because the hydrogen abstraction is slower than expected. Through-bond coupling of the two radical centers effecting the singlet-triplet gap in 1,4-arene biradicals is discussed as a rationalization for the 100- to 200-fold reduction in the abstraction rate. An *ab initio* investigation of the ring-opening **2**→**3** at moderate levels of theory strongly supports the notion of the formation of **3** in solution at room temperature by a retro-Bergman cycloaromatization from **2**.

## PART II

While the natural enediyne drugs are exceedingly potent cytotoxins with demonstrated activity against tumors, they are simply too toxic for practical use in cancer

therapy. Our hydrogen abstraction reactivity model for 1,4-arene biradicals predicts an antiproportional relation between the singlet-triplet gap and the hydrogen abstraction ability, which is for the first time experimentally confirmed in Part I. Based on that model we suggest structural changes in the natural drugs which may allow the synthetic chemist to tune the reactivity of biradical-based DNA-cleavage agents. Greater toxicity of a modified enediyne drug (as the biradical precursor) in tumor cells versus normal cells can be achieved if the intracellular pH is used as a “trigger” for the reactivity of the biradical. Means to lower the pH selectively in tumor cells relative to normal cells do exist. We discuss aza-substitution within 1,4-arene biradicals as a possibility to couple the singlet-triplet gap and hence the hydrogen abstraction reactivity to the pH of the medium. From *ab initio* calculations on the 2,5-dehydropyridine biradical (accessible from 3-aza-*cis*-hexa-1,5-diyne-3-ene by a Bergman cycloaromatization) we found the unprotonated biradical to have a higher singlet-triplet gap leading to a lower hydrogen abstraction ability compared to *p*-benzyne. In the protonated case the situation is reversed. To test these predictions we attempted the synthesis of an azaenediyne by three different routes. Unfortunately none of them finally led to the formation of the target molecule. However, interesting findings, e.g. characterization of the previously unknown alkynylisocyanates together with their usefulness in organic synthesis, a new access to dehydroamino acids and the unexpected formation of substituted 1,3-oxazoles are described and discussed in the experimental section. From a computational investigation of 2,5-dehydropyridine we obtained the activation energy for the ring-opening to the azaenediyne. The calculations also show that the other possible ring-opening to the nitrile does not only have a much lower activation energy but is practically irreversible due to the lower energy of the product. The so obtained one-dimensional reaction coordinate is discussed and compared with that of a wholly protonated and the parent *p*-benzyne system. The requirements needed with respect to a real azaenediyne drug to apply the conclusions from the computations to an *in vitro* and later to an *in vivo* situation are discussed based on simple kinetic and thermodynamic estimates. Parallel to this work the first azaenediyne synthesis appeared in the literature and both, the results of the investigation in the latter publication and preliminary results from within this group are in very good agreement with the *ab initio* investigation presented here.

# ZUSAMMENFASSUNG

## Teil I

Das chemische Verhalten von aromatischen 1,4-Biradikalen, Verwandten des 1,4-Didehydrobenzols, ist erst vor kurzem zum Ziel erneuter Forschungsaktivität geworden, als man erkannte, dass diese stabilisierten Biradikale Zwischenprodukte in der Kette der biologischen Wirksamkeit der Endiin-Antitumor-Antibiotika sind. Obwohl es bereits zahlreiche Markierungs- und Abfangexperimente sowie Experimente zum kinetischen Verhalten gibt, mit deren Hilfe indirekt auf 1,4-Didehydrobenzol als Zwischenprodukt in der Bergman-Zyklisierung der Endiine geschlossen werden kann, so ist bisher kein direkter Nachweis eines Biradikals in Lösung bekannt. Wir berichten hier über die erste absolute Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten der Wasserstoff-Abstraktion durch das 9,10-Didehydroanthracen-Biradikal (**2**). Durch Belichten einer Lösung von Propellan **1** konnte Biradikal **2** sauber dargestellt werden. Es ist ein enger Verwandter der natürlichen, die DNA angreifenden Wirkstoffe, die im aktiven Zustand als wirksames Strukturelement ein 1,4-Didehydrobenzol-Biradikal besitzen. Typische Abfangprodukte für Biradikale, z.B. Anthracen- $d_2$ , wurden nachgewiesen. Die Wasserstoff-Abstraktionsgeschwindigkeit von Biradikal **2** in Acetonitril and Isopropanol wurde aus den folgenden zwei Messgrößen ermittelt: (i) der Abnahme der Transienten Absorption von **2** und (ii) den Produktverhältnissen der Abfangreaktionen. Die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung bei Raumtemperatur sind  $k_{\text{MeCN, Abst.}} = (1.1 \pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  und  $k_{i\text{-PrOH, Abstr.}} = (6.5 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Diese Werte sind etwa 100 - 200 mal kleiner als die entsprechenden Werte des Phenyl- oder 9-Anthryl-Radikals.

Ein zweiter Weg, nach dem Biradikal **2** in Lösung abreagieren kann, wurde als eine Retro-Bergman-Reaktion identifiziert, bei der **2** in 3,4-Benzocyclodeca-3,7,9-trien-1,5-diin (**3**) übergeht. Thermochemische und kinetische Argumente sowie die Produkte der Abfangreaktionen, die alle indirekt diese Retro-Bergman-Reaktion belegen, werden im Text erörtert. Obwohl bei Raumtemperatur die Retro-Bergman-Reaktion relativ schnell abläuft ( $\sim 4 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ), kann sie nur deshalb mit der Wasserstoff-Abstraktion des Biradikals konkurrieren, weil letztere langsamer ist als erwartet. Die Kopplung der beiden Radikalzentren durch die  $\sigma$ -Bindungen im Molekülgerüst bestimmt den Singlet-Triplet-Energieunterschied des Biradikals. Genau dieser Energieunterschied ist die Erklärung für die 100 - 200-fach verringerte Geschwindigkeit der Wasserstoff-Abstraktion. Auch *ab initio*-Berechnungen, mit denen wir eine mögliche Ringöffnung **2**→**3** untersucht haben, bekräftigen unsere Schlussfolgerung, dass **3** bei Raumtemperatur tatsächlich aus **2** entsteht.

## Teil II

Obwohl die natürlich vorkommenden Endiine vielversprechende Wirkstoffe mit nachgewiesener Antitumor-Aktivität sind, sind sie doch zu toxisch, um in der Krebs-Therapie unverändert eingesetzt werden zu können. Das Wasserstoff-Abstraktions-Reaktivitätsmodell sagt für aromatische 1,4-Biradikale eine umgekehrte Proportionalität zwischen Singlet-Triplet-Energieunterschied und Wasserstoff-Abstraktionsfähigkeit voraus. In Teil I dieser Arbeit wird dieses Modell erstmalig experimentell bewiesen. Auf diesem Modell basierend schlagen wir Strukturveränderungen in den natürlich vorkommenden Wirkstoffen vor, die es dem Synthetiker ermöglichen sollen, die Reaktivität dieser die DNA angreifenden Stoffe zu beeinflussen. Eine grössere Toxizität modifizierter Endiine in Tumorzellen verglichen mit gesunden Zellen kann dadurch erreicht werden, dass man den pH-Wert zur Beeinflussung der Reaktivität nutzbar macht. Möglichkeiten, wie man gezielt den pH-Wert in Tumorzellen senken kann, sind in der Literatur beschrieben. Wir schlagen den Einbau von Stickstoff in aromatische 1,4-Biradikale vor, um den Singlet-Triplet-Energieunterschied und damit die Wasserstoff-Abstraktionsfähigkeit über den pH-Wert zu beeinflussen. Von den *ab initio*-Berechnungen über das 2,5-Didehydropyridin-Biradikal wissen wir, dass das unprotonierte Biradikal einen höheren Singlet-Triplet-Energieunterschied hat und damit eine geringere Wasserstoff-Abstraktionsfähigkeit besitzt als 1,4-Didehydrobenzol. Nach Protonierung sollte es sich genau umgekehrt verhalten. Um diese Voraussage experimentell zu belegen, haben wir versucht, auf drei verschiedenen Wegen ein substituiertes Azaendiin zu synthetisieren. Wenn auch das Zielmolekül nicht dargestellt werden konnte, so sind doch im experimentellen Teil einige interessante Ergebnisse beschrieben, z.B. die Charakterisierung einiger Vertreter der in der Literatur nicht beschriebenen Stoffklasse der Alkinisocyanate. In der organischen Synthese eröffnen sie einen neuen Zugang zu Dehydroaminosäuren sowie zu substituierten 1,3-Oxazolen. Von der *ab initio*-Berechnung des 2,5-Didehydropyridin-Biradikals kennen wir auch die Aktivierungsenergie für die Ringöffnung zum Azaendiin. Die Berechnungen zeigen ferner, dass die andere mögliche Ringöffnung (zum Nitril) eine wesentlich niedrigere Barriere besitzt und aufgrund der niedrigeren Energie des Produktes praktisch irreversibel verläuft. Die auf diese Weise erhaltene eindimensionale Reaktionskoordinate wird zu einem System, bei dem alle Moleküle protoniert vorliegen, und zum System des 1,4-Didehydrobenzols in Beziehung gesetzt. Aufgrund einfacher kinetischer und thermodynamischer Abschätzungen zeigen wir auf, welche Veränderungen in einem Azaendiin-Antitumor-Wirkstoff vorgenommen werden müssen, um ihn *in vitro* und dann *in vivo* testen zu können. Parallel zu dieser Arbeit wurde die Synthese eines Azaendiins von einer anderen Forschungsgruppe veröffentlicht, und sowohl die Beschreibung der Reaktivität des Azaendiins in jener Veröffentlichung als auch vorläufige Ergebnisse innerhalb unserer Arbeitsgruppe lassen sich sehr gut mit unseren theoretischen Voraussagen in Einklang bringen.