

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

79. JAHRGANG

NR. 21 · SEITE 913–952

7. NOVEMBER 1967

Hydratation von C=N-Bindungen in Heteroaromaten^[**]

VON A. ALBERT^[*]

Viele aromatische N-Heterocyclen lagern Wasser an die C=N-Doppelbindungen an. Methoden zum Nachweis und zur Lokalisierung dieser Hydratation, zur Berechnung der Ionisationskonstanten von instabilen (hydratisierten oder wasserfreien) Verbindungen, zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstante der Hydratation und zur Konzentrationsbestimmung der hydratisierten und wasserfreien Formen im Gleichgewichtszustand werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Diskutiert werden außerdem die Faktoren, welche die Bildung stabiler, hydratisierter Moleküle erlauben. Die Veröffentlichungen aus den Jahren 1965 und 1966 werden vor allem im Hinblick auf neue Erscheinungen wie Doppelhydratation und intramolekulare Hydratationsverschiebung besprochen.

1. Einleitung

1952 versuchten wir vergeblich, die UV-Spektren und Ionisationskonstanten von Chinazolin und einigen Pteridinen mit der konventionellen Formulierung dieser Verbindungen in Einklang zu bringen. Nachdem wir Ringöffnungen und andere einfache Erklärungen ausschließen konnten, bewiesen wir 1955, daß Wasser an die C=N-Doppelbindung der Neutralform oder einer ionisierten Form der untersuchten Moleküle angelagert wird^[1, 2]. Zum Beispiel ist neutrales Chinazolin (1) wasserfrei, doch als Kation ist es nur hydratisiert (2) beständig. Das heißt, unmittelbar nach der

Bildung des Kations in verdünnten Säuren wird Wasser zur hydratisierten Form (2) angelagert. Im Gegensatz dazu wird das Anion von 6-Hydroxypteridin (3) beim Neutralisieren zu (4) hydratisiert.

Bevor die Arbeiten über die Hydratation heteroaromatischer Moleküle besprochen werden, sollen die wichtigsten Methoden referiert werden, die zum Nachweis und zur quantitativen Untersuchung der C=N-Hydratation dienen.

2. Beweise für die kovalente Hydratation; Feststellung des Hydratationsortes

Eine hartnäckige Retention von Wasser in einer Analysenprobe ist selbstverständlich kein Beweis für eine kovalente Hydratation, sondern ist oft nur ein Hinweis auf Kristallwasser, welches von Gitterkräften und nicht von kovalenten Bindungen festgehalten wird. Eine kovalente Hydratation wird bei der Elementaranalyse meist nicht erkannt, weil nur selten die hydratisierte ionische Spezies zur Analyse gegeben wird; dies traf bis 1961 auch auf Chinazolin zu.

Anomale, als pK_a -Werte gemessene Ionisierungskonstanten sowie ungewöhnliche UV-, IR- und Kernresonanzspektren sind die besten Hinweise auf eine kovalente Hydratation. Von diesen sind, zumindest am Anfang der Untersuchung, die Ionisierungskonstanten und die UV-Spektren am wertvollsten, weil hier ein großer Wasserüberschüß zur Ausnutzung der Massenwirkung und zur Reproduktion biologischer Bedingungen nicht schadet.

[*] Prof. Dr. A. Albert
Department of Medical Chemistry, The John Curtin School of Medical Research, Australian National University
Canberra (Australien)

[**] Vorgetragen auf dem 1. Deutschen Heterocyclen-Symposium am 5. Oktober 1966 in Stuttgart.

[1] A. Albert, J. chem. Soc. (London) 1955, 2690; A. Albert, D. J. Brown u. H. C. S. Wood, ibid. 1956, 2066; A. Albert, Special Publ., chem. Soc. (London) 3, 138 (1955).

[2] D. J. Brown u. S. F. Mason, J. chem. Soc. (London) 1956, 3443.

Da bei der Wasseranlagerung eine Doppelbindung aufgehoben wird, werden Basen im allgemeinen verstärkt und Säuren abgeschwächt. Diese Änderung ist auffällig: die anomale Konstante unterscheidet sich gewöhnlich um den Faktor 1000 von der Norm, welche die Konstante eines *C*-Methylderivates oder ein berechneter Wert^[3] sein kann. Manchmal findet man den anomalen pK_a -Wert in Tabellen; er läßt sich meist mit einfachen Methoden^[4] bestimmen. Bei langsamer Hydratation sollte während einer potentiometrischen Titration eine Hysteresis zu erkennen sein.

In den UV-Spektren kovalent hydratisierter Substanzen verschiebt sich die Absorption wegen der Aufhebung einer Doppelbindung nach kürzeren Wellenlängen. (Normalerweise ändert sich das langwellige Maximum im Spektrum einer Substanz um höchstens 10 nm, wenn aus einer Neutralform ein Ion entsteht.) Weiterhin gleicht nach der Regel von *R. Norman Jones*^[5] das UV-Spektrum des hydroxygruppenhaltigen Anions dem Spektrum der Neutralform des entsprechenden primären Amins. Wenn eine Hydratation einer Neutralform vermutet wird, sollten die Spektren in Wasser und Hexan miteinander verglichen werden: Meistens ist das Spektrum in Hexan je nach der Stärke der Wasserbindung weniger oder überhaupt nicht anomalo. Wenn die Hydratation eines Kations vermutet wird, vergleicht man die Spektren in verdünnter und in konzentrierterer Mineralsäure miteinander, denn in der konzentrierten Säure ist die thermodynamische Aktivität des Wassers viel geringer als in der verdünnten Säure^[6, 7].

In den IR-Spektren sollten keine NH_2 - und CHO -Banden zu finden sein, die auf eine Ringöffnung hinweisen würden. Man kann auch versuchen, eine Aldehydgruppe mit *p*-Nitrophenylhydrazin nachzuweisen, welches bis zu $\text{pH} = 3,8$ hinunter wirksam ist.

Verwertbare NMR-Spektren können meistens nicht von der neutralen Form erhalten werden, weil sich diese selten gut genug in Wasser löst und in anderen Lösungsmitteln nicht oft eine vollständige Hydratation möglich ist. NMR-Spektren von Anionen und Kationen sollten ein für Aliphaten typisches Signal bei höherem Feld, etwa bei $\tau = 4$ zeigen, wenn eine Hydratation stattgefunden hat.

Die zuverlässigste Methode, die Hydratation innerhalb des Moleküls zu lokalisieren, ist die Untersuchung einer homologen Verbindung mit einer Methylgruppe

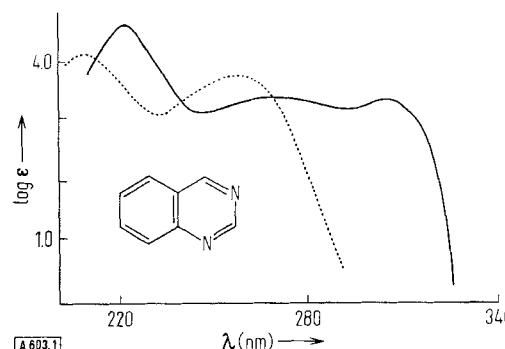


Abb. 1. UV-Spektren von Chinazolin in Wasser; —: Neutralform;: Kation.

[3] *J. Clark u. D. D. Perrin*, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 18, 295 (1964); *G. B. Barlin u. D. D. Perrin*, ibid. 20, 75 (1966).

[4] *A. Albert u. E. P. Serjeant*: Ionization Constants of Acids and Bases, A Laboratory Manual. Methuen and Co. Ltd., London 1962.

[5] *R. Norman Jones*, J. Amer. chem. Soc. 67, 2127 (1945); *A. Albert*, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 6, 197 (1952).

[6] Für diesen Zweck eignet sich 50-proz. Schwefelsäure [7]; eine nützliche Alternative ist die Verwendung von wasserfreier Dicloressigsäure mit einer Hammettschen Säurefunktion (H_0) von -0,9 [7]. Auch hier bildet sich kein Dikation.

[7] *A. Albert, W. L. F. Armarego u. E. Spinner*, J. chem. Soc. (London) 1961, 2689, 5267.

an demjenigen Kohlenstoffatom, das die Hydroxygruppe aufnehmen soll. Alle zuvor genannten Anomalien beim Versuch der Wasseraddition müssen dann ausbleiben.

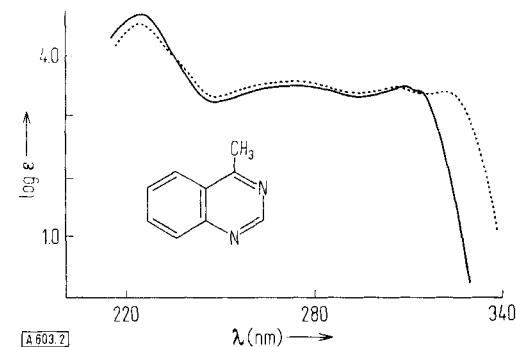


Abb. 2. UV-Spektren von 4-Methylchinazolin in Wasser; —: Neutralform;: Kation.

Abbildung 1 zeigt, daß das UV-Spektrum von Chinazolin sich bei der Kationbildung nach kürzeren Wellenlängen verschiebt, während sich das Spektrum des Kations von 4-Methylchinazolin normal verhält (Abb. 2). Dies bedeutet, daß Chinazolin an C-4 hydroxyliert wird, was andere Untersuchungen bestätigen^[7]. Eine andere wertvolle Methode ist die vorsichtige Oxidation der Hydroxy- zur Carbonylgruppe und der Vergleich des Produktes mit Verbindungen bekannter Konstitution^[2]. Bei Zimmertemperatur haben sich Wasserstoffperoxid in 1 N Schwefelsäure, Kaliumpermanganat und alkalisches Kaliumhexacyanoferrat(III) dafür bewährt. Weitere Hinweise auf den Ort der Hydratation bringen die NMR-Spektren und der Vergleich der UV-Spektren mit UV-Spektren bekannter Dihydroderivate.

3. Kinetische Methoden und Gleichgewichtsmethoden

Abbildung 3 zeigt die am Hydratationsprozeß beteiligten Gleichgewichtsreaktionen. Die Ionisationsgleichgewichte zwischen der wasserfreien neutralen Form A und dem wasserfreien Kation AH^{\oplus} sowie zwischen der hydratisierten neutralen Form B und dem hydratisierten

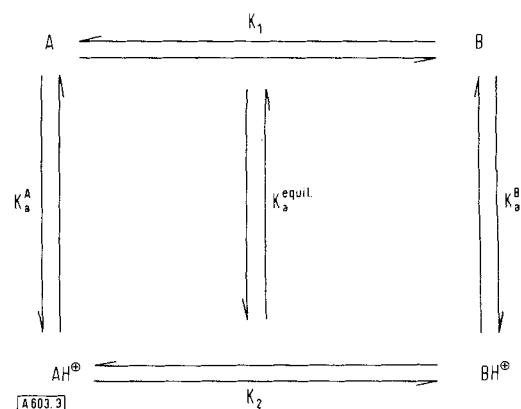


Abb. 3. Gleichgewichte bei der kovalenten Hydratation.
A wasserfreie Form, B hydratisierte Form, AH^{\oplus} Kation der wasserfreien Form, BH^{\oplus} Kation der hydratisierten Form.

ten Kation BH^+ sind dabei am wichtigsten. Diese Gleichgewichte stellen sich praktisch sofort ein (in etwa 10^{-6} sec). Außerdem gibt es zeitabhängige Gleichgewichte zwischen A und B sowie zwischen AH^+ und BH^+ mit Halbwertszeiten von 0,01 bis 4000 sec. Normalerweise sind A und BH^+ stabil, während B und AH^+ instabil sind, das heißt, sie verlieren Wasser schnell oder lagern es schnell an. Bei der Anwendung des Mischgerätes für schnelle Reaktionen nach *Chance* (Abb. 4) [8] ist es möglich, UV-Spektren der instabilen Formen zu erhalten, und ebenso können die vier Gleichgewichtskonstanten berechnet werden, die in Abbildung 3 außen stehen. Wenn ein konventionelles Gerät zur Bestimmung der pK_a -Werte benutzt wird, mit dem die Beobachtungen mindestens 20 min erfordern, erhält man K_a^{equil} , das sich aus K_a^A , K_a^B , K_1 und K_2 zusammensetzt. K_a^{equil} ist keine wirkliche Konstante, aber trotzdem manchmal wertvoll. Das in Abbildung 4 schematisch gezeigte Mischgerät (apparative Einzelheiten s. [9]) genügt zur Verfolgung von Reaktionen mit Halbwertszeiten von mindestens einer Sekunde.

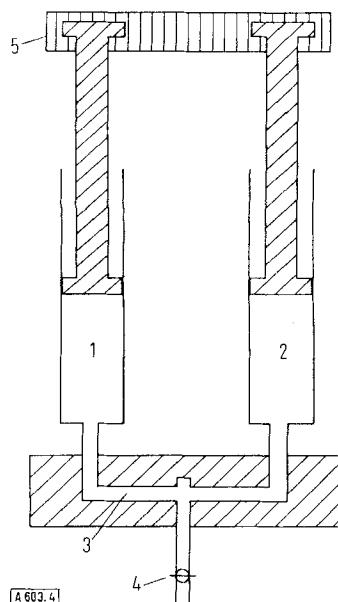


Abb. 4. Schema des Mischgerätes nach *Chance* [8,9] zum Studium schneller Reaktionen. 1,2: Vorratsgefäß; 3: Mischkammer (Quarzküvette); 4: Hahn; 5: Handgriff zum Herabdrücken des Stempels.

Zylinder 1 des Mischgerätes wird mit der Lösung einer Zustandsform (z.B. der Neutralform) gefüllt, während Zylinder 2 eine Pufferlösung mit einem pH-Wert enthält, bei dem eine andere Form (z.B. das Kation) in Freiheit gesetzt wird. Wenn der Hahn geöffnet und der Griff am oberen Ende des Mischgerätes gleichmäßig heruntergedrückt wird, vermischt sich der Inhalt von 1 und 2 in der Quarzküvette 3. Nun kann das Spektrum der freigesetzten Form mit einem automatischen Instrument registriert werden, ehe sich ein Gleichgewicht einstellt.

Um den pK_a -Wert der instabilen Form zu erhalten, wird eine Serie von Puffern nacheinander in Zylinder 2 gefüllt und die

[8] B. *Chance*, J. Franklin Inst. 229, 455, 613, 737 (1940); in S. *Friess* u. A. *Weissberger*: *Rates and Mechanisms of Reactions, Technique of Organic Chemistry*. Interscience, New York 1953, Band 8, S. 690.

[9] D. D. *Perrin*, *Advances heterocyclic Chem.* 4, 43 (1965); Y. *Inoue* u. D. D. *Perrin*, *J. physic. Chem.* 66, 1689 (1962).

gemessene optische Dichte bei einer einzigen Wellenlänge gegen den Puffer-pH-Wert wie in Abbildung 5a aufgetragen [10]. Die Senkrechte vom Wendepunkt der Kurve auf die pH-Achse schneidet diese Achse im pK_a -Wert. Die Mittelung von Einzelwerten ergibt recht genaue pK_a -Werte. Wenn die Spektren sich so schnell ändern, daß verlässliche Werte für eine Kurve wie in Abbildung 5a nicht gemessen werden können, läßt sich das gewünschte Ergebnis doch noch – wenn auch nicht so schnell – erhalten. Dazu wird die Änderung der optischen Dichte mit der Zeit für eine Pufferlösung registriert. Die resultierende Gerade wird, wie in Abbildung 5b, auf die Zeit 0 extrapoliert und gibt dann einen der nötigen Dichte-Werte, aus denen der pK_a -Wert berechnet werden kann. (Weitere Dichte-Werte werden ähnlich unter Benutzung anderer Pufferlösungen gewonnen.)

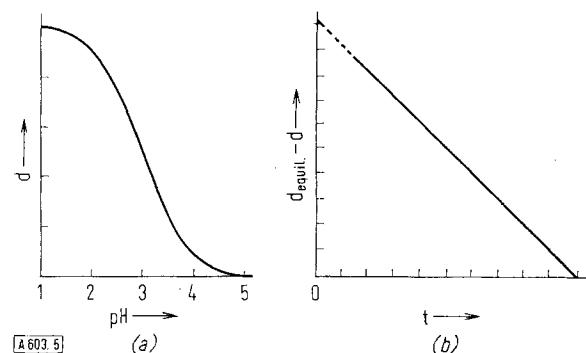


Abb. 5. (a) Abhängigkeit der optischen Dichte d vom pH-Wert einer kontinuierlich fließenden Mischung (zur Bestimmung der Ionisationskonstanten einer instabilen Ionenform). (b) Abhängigkeit der optischen Dichte $d_{\text{equil.}} - d$ von der Zeit in einer stationären Mischung.

Eine graphische Darstellung wie in Abbildung 5b ist auch für das Studium der Kinetik dieser Reaktionen benutzt worden [9, 11], die nach erster Ordnung bei konstantem pH-Wert verlaufen und sowohl von Alkali als auch von Säure katalysiert werden. Die Halbwertszeit dieser Reaktionen wird aus Gl. (1) erhalten,

$$t_{1/2} = 0,301/K_{\text{obs}} \quad (1)$$

in der K_{obs} die beobachtete Geschwindigkeitskonstante unter Verwendung von dekadischen Logarithmen ist. Anschließend werden die mikroskopischen Geschwindigkeitskonstanten für die Hydratation und die Dehydratation getrennt berechnet. Die pH-Abhängigkeit dieser Konstanten erlaubt dann die Aufstellung von pH-Geschwindigkeitsprofilen. Die Kurven der Hydratations- und Dehydratationsgeschwindigkeit einer Verbindung haben danach unterschiedliche pH-Maxima und schneiden sich bei niedrigeren pH-Werten [11].

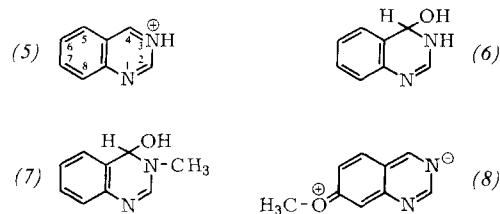
Weil viele Ionisierungskonstanten für wasserfreie Formen klein sind und daher in einem Bereich mit unkontrollierbar schneller Wasserstoffionenkatalyse gemessen werden müssen, wurde ein Gerät benötigt, das für Halbwertszeiten bis hinunter zu 0,03 Sekunden benutzt werden kann. Eine Quarzkapillare dient hierbei als Küvette. Ein Strahl monochromatischen Lichts durchläuft zylindrische Quarzlinsen vor und hinter der Küvette und fällt auf einen Photomultiplier; der

[10] Diese Messungen werden bei einer Wellenlänge durchgeführt, die man aus dem UV-Spektrum der instabilen Spezies erhält; d.h. eine Wellenlänge von 230 nm eignet sich für das wasserfreie Kation von Chinazolin, das notwendigerweise fast das gleiche Spektrum wie 4-Methylchinazolin hat (s. Abb. 2).

[11] Y. *Inoue* u. D. D. *Perrin*, *J. chem. Soc. (London)* 1963, 2648, 3936, 4803, 5166.

erregte Strom wird in einem einzigen Durchlauf in einem Kathodenstrahlzoszillographen eingeführt und die erhaltenen Kurven in kurzen Intervallen photographisch registriert. Bei mechanischem Kolbenantrieb verstreichen nicht mehr als 3 Millisekunden zwischen dem Zeitpunkt des Mischens und der Ankunft der Mischung in der Meßküvette^[12].

Mit diesem neuen Apparat ergab sich ein pK_a -Wert von 1,95 für wasserfreies Chinazolin^[12], d.h. für das Gleichgewicht (1) \rightleftharpoons (5), während der pK_a -Wert für die hydratisierten Formen, also für das Gleichgewicht (2) \rightleftharpoons (6), 7,77 beträgt. Dieser Wert von 7,77 kann noch bequem mit dem älteren Gerät gemessen werden, da die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen pH 4 und pH 10 nicht zu groß ist^[7]. Diese beiden Konstanten (1,95 und 7,77) unterscheiden sich sehr von dem bis dahin akzeptierten Wert von 3,51 für Chinazolin, der nur einem Gleichgewicht entsprach. Die Konstante 1,95 für wasserfreies Chinazolin stimmt mit dem Wert gut überein, den man aus dem gemessenen pK_a -Wert von 2,52 für nahezu völlig wasserfreies 4-Methylchinazolin nach Abzug des normalen Anteiles von 0,7 für eine α -Methylgruppe erhält. Der Wert 7,77 für hydratisiertes Chinazolin ist ebenfalls verständlich, weil 4-Hydroxy-3-methyl-3,4-dihydrochinazolin (7), welches



kein Methanol verliert, einen pK_a -Wert von 7,64 hat. Alle diese Ionisierungskonstanten wurden bei 20 °C in Wasser bestimmt [7].

In den zahlreichen Fällen, bei denen wie beim Chinazolin das Kation stark hydratisiert ist, kann das Verhältnis der hydratisierten (B) zu den wasserfreien Molekülen (A) der Neutralform im Gleichgewichtszustand nach Gl. (2) berechnet werden.

$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{K_a^B}{K_a^{\text{equil}} - K_a^B} \quad (2)$$

$$K_a^B = \frac{[H^+] [B]}{[BH^+]} \quad (3)$$

$$K_a^{\text{equil}} = \frac{[H^+]([A] + [B])}{[AH^+] + [BH^+]} \quad (4)$$

(2) leitet sich direkt aus Gl. (3) und (4) durch Weglassen des Ausdrucks $[\text{AH}^+]$ her, den man streichen kann, weil die Konzentration des wasserfreien Kations sehr klein ist. Einige der so erhaltenen Verhältniszahlen für neutrale Formen sind in Tabelle 1 angegeben. Man erkennt, daß die Hydratation klein ist, aber mit der Zahl der doppelt gebundenen Stickstoffatome steigt. Auch das Verhältnis von wasserfreien und hydratisierten Kationen läßt sich berechnen [9].

[12] *J. Bunting u. D. D. Perrin, J. chem. Soc. (London) B 1966, 433, 436.*

Tabelle 1. Verhältnis der hydratisierten (B) zu wasserfreien Neutralformen (A) bei einigen Azanaphthalinen (Gleichgewichtszustand, in Wasser bei 20 °C).

Azanaphthalin	[B] : [A]
1,3-Di- (Chinazolin)	1:10000
1,3,5-Tri-	1:200
1,3,7-Tri-	1:50
1,3,8-Tri-	1:500
1,3,5,8-Tetra- (Pteridin)	1:4

Eine C-Methylgruppe unterdrückt die Hydratation nur, wenn sie an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das hydroxyliert werden soll. Dieser Effekt ist zwar hauptsächlich sterisch, doch zum Teil auch elektro-nisch bedingt (s. Abschnitt 7). Eine stark mesomere (+M)-Gruppe kann jedoch auch über eine Distanz hinweg die Hydratation unterdrücken. So erniedrigt eine Methoxy-, Amino- oder Hydroxygruppe an C-7 des Chinazolins [z.B. (8)] die Hydratation des Kations von 100 auf 22 %^[13].

4. Die Ursachen der Hydratation

Bis 1965 waren die Polyazanaphthaline die einzigen Verbindungen, bei denen eine kovalente Hydratation bekannt war, so daß die Gesetzmäßigkeiten der Hydratation zunächst an diesen Substanzen erarbeitet werden mußten. Tabelle 1 zeigt, daß die Hydratation von neutralen Formen mit der Zahl der Stickstoffatome im Gerüst ansteigt. Kationen sind stärker hydratisiert als neutrale Formen, doch auch bei ihnen gibt es diesen Anstieg. Es scheint, daß die Hydratation das Vorhandensein eines so starken elektronenanziehenden Zentrums voraussetzt, daß die π -Elektronenwolke, von der die normale aromatische Stabilität abhängt, an Elektronen verarmt. Dabei entsteht eine stark polarisierte, von der Kekulé-Konjugation isolierte Doppelbindung, die typische Reaktionen derartiger Doppelbindungen eingehen kann. Ein doppelt gebundenes Stickstoffatom hat die gleiche elektronenanziehende Kraft wie eine Nitrogruppe. Mehrere doppelt gebundene Stickstoffatome in einem Ring können den aromatischen Charakter dieses Ringes schwächen, besonders wenn sie in 1,3-Stellung zueinander stehen, so daß ihre Einzeleffekte sich addieren. Wir fanden, daß viele nucleophile Reagentien wie Methanol, Malonsäuredinitril und Acetylaceton leicht an die 3,4-Doppelbindung von 2-Hydroxypteridin [14] und 2-Aminopteridin [15] angelagert werden können.

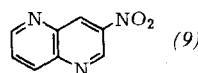
Wasser ist jedoch nicht so nucleophil wie diese Substanzen, und es wird ohne gleichzeitig wirkende andere Kräfte nicht stark gebunden werden. Eine solche zusätzliche Kraft ist die Mesomerie, welche die hydratisierten Formen stabilisiert. So kann kein Wasser an das 4-Nitroisochinolinkation angelagert werden, während das Chinazolinkation vollständig hydratisiert ist. Ebenso wird 3-Nitro-1,5-naphthyridin (9) nicht hy-

[13] *W. L. F. Armarego*, J. chem. Soc. (London) 1962, 561.

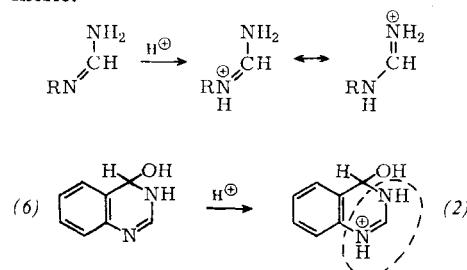
[14] A. Albert u. C. F. Howell, J. chem. Soc. (London) 1962, 1591.

[15] A. Albert u. J. J. McCormack, J. chem. Soc. (London) C 1966, 1117.

dratisiert, wohl aber 1,3,5-Triazanaphthalin. Bei Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Phthalazin und Chinoxalin konnte keine Hydratation festgestellt werden.

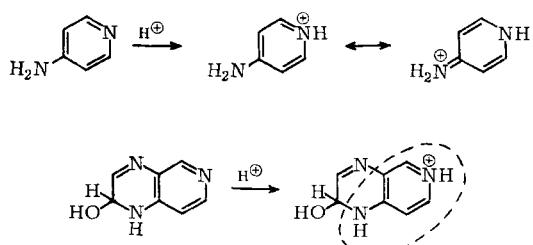


Die Stabilisierung des Kations von Chinazolin im hydratisierten Zustand wird der Amidiniummesomerie zugeschrieben, die nur in diesem Zustand möglich ist. Diese bei aliphatischen Amidinen gut bekannte Mesomerie ist in den Kationen viel stärker als in den neutralen Formen, weil in den Neutralformen eine destabilisierende Ladungstrennung auftritt^[16]. Der stark basische Charakter von Amidinen beruht auf dieser Mesomerie. Schema 1 zeigt die Amidiniummesomerie im hydratisierten Chinazolinkation. Diese Überlegungen lassen sich auch auf die höheren Azalogen und viele ihrer Derivate anwenden. Die Guanidinmesomerie in 2-Aminochinazolin ist eine erweiterte Amidiniummesomerie.



Schema 1. Das Amidiniumion (oben) als Modell für die Stabilisierung des hydratisierten Chinazolinkations (2).

Die 4-Aminopyridiniummesomerie, eine der interessantesten Hydratationsstabilisatoren, ist eine vinyloge Amidiniummesomerie. Die im Vergleich zur Neutralform weit größeren Mesomeriemöglichkeiten des Kations machen 4-Aminopyridin zur einer 10000-mal stärkeren Base als Pyridin^[17]. Die Stärke der 4-Aminopyridiniummesomerie beruht auf der Energiegleichheit einer *p*-chinoiden und einer benzoiden Konjugation. Das einfachste hydratisierte Azanaphthalin mit dieser Konjugation ist 1,4,6-Triazanaphthalin (Schema 2). Das Hydrat von 6-Hydroxypteridin ist aufgrund dieser Mesomerie ebenfalls stabilisiert. Auch eine 2-Aminopyridiniummesomerie ist bekannt; sie ist aber



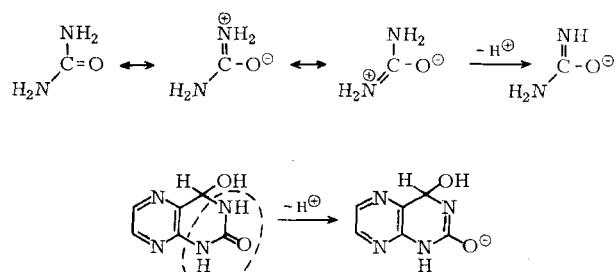
Schema 2. Das 4-Aminopyridiniumion als Modell für die Stabilisierung des hydratisierten 1,4,6-Triazanaphthalinkations.

[16] G. E. K. Branch u. M. Calvin: The Theory of Organic Chemistry. Prentice-Hall, New York 1944.

[17] A. Albert, R. Goldacre u. J. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1948, 2240.

schwächer. Die Amidinianionmesomerie, welche das Anion von Pteridin stabilisiert, wird später besprochen.

Die Harnstoffmesomerie hat hauptsächlich in Neutralformen Bedeutung. Sie ist im Anion praktisch unwirksam, weil eine der beiden möglichen kanonischen Formen eine negative Ladung am Stickstoff tragen müßte und daher nicht der Form äquivalent ist, welche die Ladung am sehr viel stärker elektronegativen Sauerstoff trägt. Schema 3 zeigt die Harnstoffmesomerie am Beispiel von 2-Hydroxypteridin, dessen hydratisierte Neutralform derart stabilisiert ist.



Schema 3. Das Harnstoffmolekül als Modell für die Stabilisierung der hydratisierten Neutralform von 2-Hydroxypteridin.

5. Neuere Ergebnisse an anderen Systemen

Es wurde versucht, hydratisierte Purine (10) herzustellen, um die kovalente Wasserbindung auch bei anderen Systemen als den Azanaphthalinen zu untersuchen, und um Substanzen zu erhalten, an denen die vermutete Wirksamkeit der hydratisierten Purine als Enzymsubstrate geprüft werden kann^[18]. Nachdem tabellierte Ionisationskonstanten und UV-Spektren bekannter Purine keine Anomalien aufwiesen, wurden Purine mit einem elektronenanziehenden Substituenten an C-8 und teilweise mit einer Hydroxygruppe an C-2 synthetisiert.

Wenn überhaupt, dann sollten diese Purinderivate hydratisiert sein, eine Annahme, die sich jedoch nicht bestätigte^[19]. Das Kation von 8-Azapurin (11) ist allerdings wie seine 2-Amino-, 2-Hydroxy- und 2-Mercaptoderivate stark hydratisiert. Diese Hydratation wurde mit Hilfe der Ionisationskonstanten und der UV-Spektren gefunden. Die Hydroxygruppe des Wassers wird an C-6 angelagert: bei vorsichtiger Oxidation entsteht 6-Hydroxy-8-azapurin. Eine Methylgruppe an C-6, jedoch nicht an C-2, verhindert das Auftreten anomaler pK_a -Werte und UV-Spektren^[20]. Eine zusätzliche und überraschende Entdeckung war, daß eine Methylgruppe an N-9 die Hydratation des Kations verhindert. Dies wird dem antagonistischen



[18] F. Bergmann, H. Kwiecny, G. Levin u. D. J. Brown, J. Amer. chem. Soc. 82, 598 (1960).

[19] A. Albert, J. chem. Soc. (London) B 1966, 438.

[20] A. Albert, J. chem. Soc. (London) B 1966, 427.

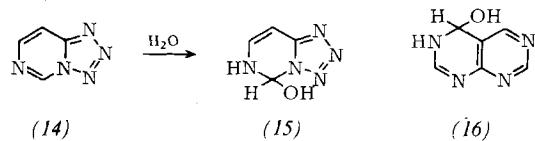
induktiven Effekt dieser Gruppe auf N-8 zugeschrieben^[21]. Die NMR-Spektren der Azapurine lieferten die gleichen Ergebnisse. Gleichgewichtskonstanten und die Kinetik wurden mit dem zuvor beschriebenen Schnellreaktionsgerät (Abb. 4) untersucht^[12].

Das erste Beispiel eines hydratisierten einkernigen Heterocyclus ist das 5-Nitropyrimidinkation [22]. Im allgemeinen werden einkernige Substanzen nicht hydratisiert, weil sie dabei die gesamte heteroaromatische Mesomerie verlieren. Das 5-Nitropyrimidiniumion kann jedoch statt dessen an einer *p*-Nitroanilinresonanz

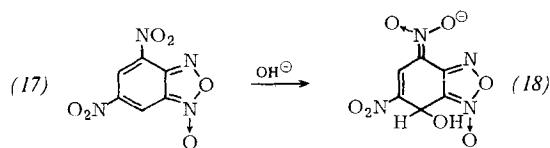


(12) \leftrightarrow (13) teilhaben. Trotz der ähnlichen Elektronenanordnung ist diese Stabilisierung beim 1,3,5-Triazin nicht möglich, welches in kaltem Wasser sofort zu Formamid hydrolysiert [23].

Kürzlich wurde gefunden, daß die Neutralform von Tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidin (14) Feuchtigkeit aus der Luft aufnimmt und dabei 5-Hydroxy-5,6-dihydro-tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidin (15) in einer Reaktion bildet, die nur schlecht reversibel ist^[24]. Eine Hydratation zu Verbindungen vom Typ (16) wurde auch bei einigen Derivaten von Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin nachgewiesen^[25].



Der Pyrimidinring ist für die Hydratation nicht notwendig, wie die leichte Hydratation von 1,4,5- und 1,4,6-Triazanaphthalinen^[26] sowie von 3-Nitro- und 8-Nitro-1,6-naphthyridin^[27] zeigt (vgl. auch weiter unten 1,4,5,8-Tetraazanaphthalin). Es wurde jetzt auch nachgewiesen, daß 4,6-Dinitrobenzofuran⁽¹⁷⁾, welches allgemein als heteroaromatisch angesehen wird, durch Alkali in das hydratisierte Anion⁽¹⁸⁾ übergeht^[28].



[21] Dieser Effekt wird an 7- und 8-Methyl-8-azapurinen nicht beobachtet. *A. Albert*, unveröffentlicht.

[22] *D. J. Brown u. T.-C. Lee*, persönliche Mitteilung (1966).

[23] C. Grundmann u. A. Kreutzberger, J. Amer. chem. Soc. 76, 5646 (1954).

[24] C. Temple, R. McKee u. J. Montgomery, J. org. Chemistry 30, 829 (1965).

[25] E. C. Taylor in (W. Pfleiderer u. E. C. Taylor: Pteridine Chemistry. Pergamon Press, Oxford 1964, S. 126.

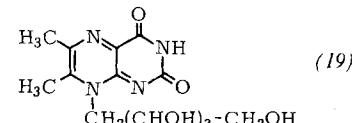
[26] A. Albert u. G. B. Barlin, J. chem. Soc. (London) 1963, 5156, 5737.

[27] *A. Albert u. W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London)*
1963, 4237.

[28] *N. E. Brown* u. *R. T. Keyes*, *J. org. Chemistry* 30, 2452 (1965); *W. P. Norris* u. *J. Osmundsen*, *J. org. Chemistry* 30, 2407 (1965).

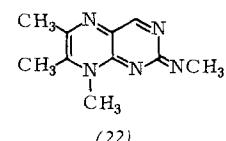
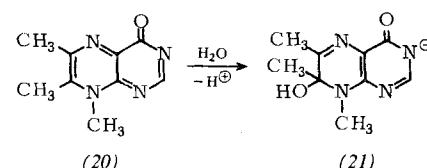
6. Neuere Ergebnisse an 8-substituierten Pteridinen

Seitdem *Masuda*^[29] zeigte, daß 6,7-Dimethyl-8-ribityllumazin (19) ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese des Vitamins Riboflavin ist, versuchte man vergeblich, das UV-Spektrum dieser wichtigen Substanz mit den Spektren anderer 6,7,8-Trialkyllumazine und 3,6,7,8-Tetraalkyllumazine in Einklang zu



bringen. Es stimmen nicht nur die Spektren der Neutralformen der Modellverbindungen mit dem Spektrum des Zwischenproduktes (19) nicht überein; die Spektren zeigen darüber hinaus bei Alkalizusatz eine überraschende, veränderliche hypsochrome Verschiebung^[30]. Als die Ionisationskonstanten bestimmt wurden, um die UV-Spektren einer einzigen Ionenform zuordnen zu können, fand man, daß auch diese Konstanten sich in einer homologen Reihe sehr unterscheiden^[31]. Die scheinbaren Widersprüche wurden schließlich durch die Untersuchung der kovalenten Hydratation geklärt. Zunächst sollen 8-Alkylpteridine mit nur einem polaren Substituenten besprochen werden.

Bereits 1956 hatten *Brown* und *Mason* festgestellt, daß 6,7,8-Trimethyl-4,8-dihydro-4-pteridon (20) (eine Säure mit $pK_n = 9,5$, die in Alkali Hypsochromie zeigt) ein Anion (21) durch 3,7-Hydratation und folgendem



Protonenverlust bildet [2]. Jacobsen führte diese Arbeiten unter Anwendung aller diagnostischer Hilfsmittel einschließlich der Schnellreaktionstechniken an 8-Methylpteridinen mit einem Oxo-, Thioxo- oder Iminosubstituenten in 2- oder 4-Stellung weiter [32]. In den meisten Fällen ist es nicht möglich, Derivate ohne Methylgruppen an C-6 und C-7 zu erhalten, weil solche Derivate polymerisieren.

[29] T. Masuda, Chem. pharmac. Bull. (Japan) 4, 375 (1956).

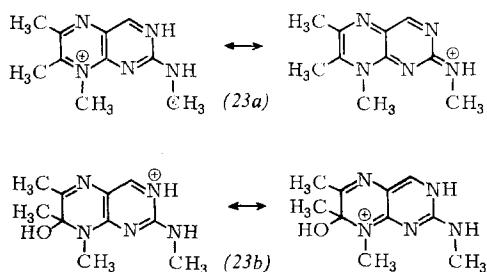
[30] *W. E. Fidler u. H. C. S. Wood*, J. chem. Soc. (London) 1957, 3980; *W. Pfleiderer u. G. Nübel*, Chem. Ber. 93, 1406 (1960); *C. H. Winestock u. G. W. Plaut*, J. org. Chemistry 26, 3445 (1961).

[31] G. Nübel, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, 1960.

[32] N. Jacobsen, J. chem. Soc. (London) C 1966, 1065.

Angew. Chem. | 79. Jahrg. 1967 | Nr. 21

Die Neutralform, z.B. 6,7,8-Trimethyl-2-methylimino-2,8-dihydropteridin (22), ist analytisch wasserfrei und zeigt sowohl in Cyclohexan als auch in Wasser das gleiche UV-Spektrum mit einem Maximum bei 350 nm. Das wasserfreie Kation, welches sich nach Säurezusatz bildet, hat in Wasser ein ähnliches Spektrum ($\lambda_{\max} = 336$ nm), das sich aber innerhalb von 20 min vollständig ändert. Es erscheinen nun Maxima bei kürzeren Wellenlängen, obwohl die ursprünglichen Maxima im Gleichgewichtszustand nicht um mehr als 75 % abnehmen. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Kation (23a) zu (23b) hydratisiert ist [(23a):(23b) = 1:3]. Schema 4 zeigt die Mischung der Kationen, ebenso die Resonanzstrukturen, die den beiden Kationen etwa die gleiche Stabilität verleihen. Wenn die Mischung der Kationen alkalisch gemacht wird, bildet sich die wasserfreie Neutralform innerhalb 20 min vollständig zurück. Das UV-Spektrum des wasserfreien Kations in Cyclohexan/Dichloressigsäure ($\lambda_{\max} = 336$ nm) verändert sich nicht; eine Ringöffnung wurde sorgfältig ausgeschlossen.



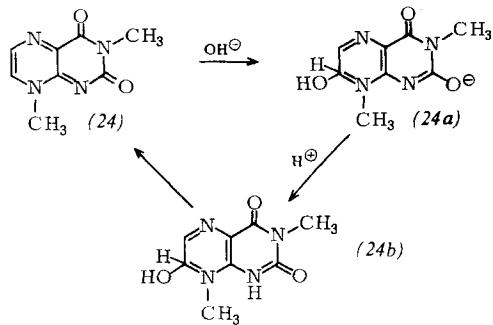
Schema 4. Die beiden Mesomeriestrukturen, die das 2-Methylimino-6,7,8-trimethylpteridiniumion sowohl in der wasserfreien (23a) als auch in der hydratisierten Form (23b) etwa gleich gut stabilisieren.

Daß die Hydroxygruppe trotz der sterischen Hinderung durch die Methylgruppe tatsächlich an C-7 gebunden wird, kann durch Oxidation mit Kaliumpermanganat in Essigsäure bei 20 °C bewiesen werden. Dieses Reagens spaltet Methan ab und liefert 6,8-Dimethyl-2-methylamino-7,8-dihydro-7-pteridon. Die Reaktion eignet sich zur Feststellung des Hydratationsortes bei Azanaphthalinen^[32]; sie erinnert an die Oxidation von 1-Methylcyclohexanol zu Cyclohexan mit Kaliumpermanganat in Wasser bei Zimmertemperatur^[33]. In Zusammenarbeit zwischen der Arbeitsgruppe von *W. Pfleiderer* in Stuttgart und unserer Gruppe in Canberra wurden die Hydratisierungseigenschaften von 28 8-Alkyllumazinen untersucht^[34]. Zu Beginn wurde das ionisierbare Wasserstoffatom an N-3 durch eine Methylgruppe ersetzt. 3,8-Dimethylllumazin (24) mit oder ohne weitere Methylgruppen an C-6 und C-7 zeigt als Neutralform oder Kation keine anomalen pK_a -Werte oder UV-Spektren. Alkali erzeugt ein Monoanion ($pK_a^{\text{equil.}} = 10,4$), das sich von einer hydratisierten Form ableiten muß. Es hat wegen des Verlustes einer Doppelbindung ein UV-Maximum bei kürzeren Wellenlängen (Schema 5). Ein hydratisiertes Monoanion dieser Art wurde bereits, wenn auch nicht ganz zutreffend (siehe unten), für 8-Methylllumazin vorgeschlagen^[35]. Auf seine Beziehung zu einem Anion

[33] O. Philipow, J. prakt. Chem. 93, 162 (1916).

[34] W. Pfleiderer, J. Bunting, D. D. Perrin u. G. Nübel, Chem. Ber. 99, 3503 (1966).

[35] P. Hemmerich in *W. Pfleiderer u. E. C. Taylor: Pteridine Chemistry*. Pergamon Press, Oxford 1964, S. 143.



Schema 5. Die wasserfreie Neutralform (24), die hydratisierte Neutralform (24b) und das hydratisierte Anion (24a) von 3,8-Dimethylllumazin. [(24), $\lambda_{\max} = 394$ nm; (24a), $\lambda_{\max} = 306$ nm; (24b), $\lambda_{\max} = 308$ nm].

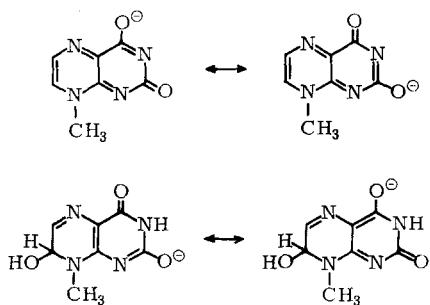
($pK_a = 11,2$), das aus Pteridin in Alkali entsteht, soll hingewiesen werden^[1,36]. Dieses Anion wird durch die Mesomerie (25) \leftrightarrow (26) stabilisiert. Im 3,8-Dimethylllumazin akzeptiert der elektronegative Sauerstoff die negative Ladung leichter als das Stickstoffatom im Pteridin anion.



Bei der Neutralisation der alkalischen Lösung von 3,8-Dimethylllumazin bildet sich die instabile Neutralform (24b). Sie hat ein UV-Maximum bei 308 nm, ist also hydratisiert und entspricht somit dem hydratisierten Anion (24a). (24b) wandelt sich in der neutralen Lösung bei Zimmertemperatur in die wasserfreie Neutralform (24), das Ausgangsmaterial, um. Untersuchungen mit dem Schnellreaktionsgerät zeigten, daß beim Gleichgewicht auf 5360 Moleküle der wasserfreien Neutralform eines der hydratisierten Neutralform kommt. Durch NMR-Spektroskopie wurde bestätigt, daß es sich hierbei nicht um eine dihydratisierte Form handelt.

Bei 8-Alkyllumazinen mit einem Wasserstoffatom an N-3 zeigen die Neutralformen und die Kationen keine Anomalien, doch sind die Spektren in alkalischer Lösung gegenüber kleinen Veränderungen der Alkylgruppen in 6-, 7- und 8-Stellung sehr empfindlich. Diese Variabilität geht auf die Bildung einer Gleichgewichtsmischung aus einem hydratisierten und einem wasserfreien Monoanion sowie einem Dianion zurück. Dieses Dianion entspricht in seinen NMR- und UV-Spektren dem Monoanion (24a), doch sein pK_a -Wert liegt infolge der coulombischen Abstoßung höher, etwa bei 12 (pK_a von (24a): 6,7). Die beiden Monoanionen von 8-Methylllumazin liegen im Gleichgewicht in etwa gleichen Mengen vor; sie werden beide durch eine wirkungsvolle Mesomerie stabilisiert (s. Schema 6). Man kann das wasserfreie Anion ($pK_a = 10,1$) durch vorsichtiges Erhöhen des pH-Wertes einer Lösung der Neutralform im Schnellreaktionsgerät erzeugen und seine Hydratationsgeschwindigkeit messen. Die hydratisierten Anionen (pK_a -Werte 6,4 und 12,4) sind auf ähnliche Weise durch leichtes Erniedrigen des pH-Wertes der Lösungen des Mono- bzw. Dianions nachweisbar^[34].

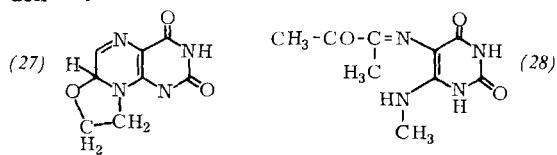
[36] D. D. Perrin, J. chem. Soc. (London) 1962, 645.



Schema 6. Mesomeriestrukturen, welche die beiden Monoanionen von 8-Methylumazin sowohl im wasserfreien als auch im hydratisierten Zustand gleich gut stabilisieren.

Das Verhältnis des Hydrates der Neutralform von 8-Methylumazin zur wasserfreien Form beträgt 1:5700. Zwei Methylgruppen an C-6 und C-7 setzen die Hydratation herab, während zwei Isopropylgruppen sie auf 1:86 verstärken. Die beiden Isopropylgruppen müssen sich demnach in ihrer Rotation behindern, was zu einer innermolekularen Spannung führt. Diese sterische Spannung wird durch die Hydratation aufgehoben. Zwei Phenylgruppen zeigen einen ähnlichen, jedoch nicht so ausgeprägten Effekt [34]. Ähnliche Einflüsse 6,7-ständiger Substituenten wurden auch von Jacobsen gefunden [32]. Kinetische Untersuchungen zeigten, daß die Neutralform von 6,7-Diisopropyl-8-methylumazin etwa 20000-mal langsamer als die Neutralform von 8-Methylumazin hydratisiert wird, obgleich das 6,7-Derivat schließlich im Gleichgewicht einen höheren Anteil an Hydrat zeigt.

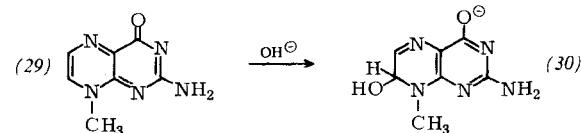
Lumazine mit einer β -Hydroxyäthylgruppierung an N-8, zu denen auch die Riboflavinvorstufe (19) gehört, stehen nicht mit einem Hydrat, sondern mit einer Form im Gleichgewicht, in welcher wie in (27) die β -Hydroxygruppe das C-Atom 7 angegriffen hat. Diese wasserfreien Substanzen haben ähnliche Spektren wie die Hydrate. Der Angriff der β -Hydroxyäthylgruppe auf die 7-Stellung ist etwa 2000-mal schneller als der Angriff von Wassermolekülen auf 8-Methylanaloge. Bei diesen β -Hydroxyäthylverbindungen wird der Pyrazinring bei längerem Einwirken von Alkali langsamer als bei den Analogen ohne die β -Hydroxygruppe geöffnet. Die Ringöffnungsprodukte, z.B. (28), sind durch die Absorption bei 360 nm charakterisiert und können durch die Abhängigkeit der Ringöffnung von der Ionenstärke der Pufferlösungen identifiziert werden [34].



Damit dürften die Probleme, die das Riboflavinzwischenprodukt (19) und die anderen 8-Alkyllumazine aufgaben, gelöst sein.

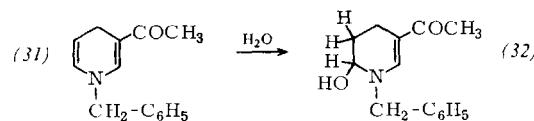
Bei 8-Alkyl-2-aminopteridin-4-onen, z.B. (29), sind die Kationen stärkere Basen als die entsprechenden Kationen der Lumazine, und sie sind ebenfalls wasserfrei. Die Neutralformen sind im allgemeinen auch wasserfrei, doch kann man hydratisierte Neutralform durch Säurezugabe zum Anion (30) herstellen, weil die 2-Amino-pteridin-4-one im Gegensatz zu den Lumazinen kein bewegliches Wasserstoffatom am Stickstoff haben. Wie die 8-Alkyllumazine zeigen die hydratisierten Formen ein UV-Maximum bei etwa

300 nm (wasserfreie Formen bei etwa 400 nm). Die Kinetik der Hydratation spricht für Reaktionen erster Ordnung, die sowohl von Wasserstoff- als auch von Hydroxidionen katalysiert werden. Die Kinetik der Ringöffnung und des Ringschlusses einiger 6,7-Dimethyllderivate – Neutralformen, salzkatalysiert – wurde ebenfalls untersucht [37].



7. Neuere Ergebnisse über Mehrfachhydratation und Hydratationsverschiebung

Bei den meisten bisher besprochenen Beispielen wird nur ein Molekül Wasser addiert, doch kann die Hydratation durchaus weitergehen. Weil die Monohydratation dem Ringsystem eine elektronenliefernde Gruppe gibt ($-NH-$), werden die π -Elektronen nicht mehr beansprucht, und es wird kaum eine Hydratation des noch intakten heteroaromatischen Ringes stattfinden. Doch der bereits hydratisierte Ring besitzt jetzt eine stark polarisierte Doppelbindung, welche trotz der beträchtlichen Stabilisierung durch die Konjugation mit dem heteroaromatischen oder aromatischen Ringsystem ein zweites Molekül Wasser aufnehmen kann. Dies ist nicht überraschend, denn im Gegensatz zu aromatischen Heterocyclen bilden Heterocyclen mit aliphatischen Doppelbindungen leicht Hydrate. Zum Beispiel addiert 3-Acetyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridin (31) in verdünnter Säure bei 25 °C Wasser zum kristallinen 5,6-Hydrat (32), welches in 93 % Ausbeute isoliert werden kann [38].

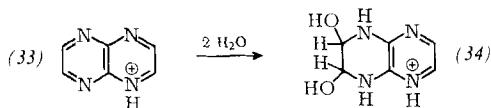


Das Kation von 1,4,5,8-Tetraazanaphthalin (33) kann auf diese Weise ein Dihydrat (34) bilden. In wasserfreier [D]-Trifluoressigsäure enthält das NMR-Spektrum des Kations nur ein nicht aufgespaltenes Signal bei $\tau = 0,51$ (33 °C; 60 MHz), das von den vier äquivalenten aromatischen Protonen verursacht wird. Eine Lösung des Kations in 1 N DCl (in D_2O) zeigt zwei scharfe Singulets gleicher Intensität, eines bei $\tau = 2,48$ – aromatische Protonen – und eines bei $\tau = 4,63$ – aliphatische Protonen –, ein Verhalten, das auf eine im zeitlichen Mittel symmetrische Form (34) deutet. Dieses Dihydrat ist durch die 2-Aminopyridiniumresonanz stabilisiert. Vorsichtige Oxidation mit saurem Wasserstoffperoxid liefert 2,3-Dihydro-1,4,5,8-tetraazanaphthalin [39].

[37] W. Pfeiderer, J. Bunting, D. D. Perrin u. G. Nübel, Chem. Ber., im Druck.

[38] A. G. Anderson u. G. Berkelhammer, J. Amer. chem. Soc. 80, 992 (1958).

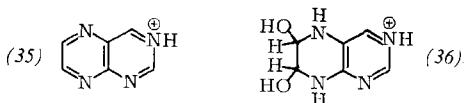
[39] T. J. Batterham, J. chem. Soc. (London) C 1966, 999.



Die Einführung von Methylgruppen erschwert diese Hydratation. So ist das Kation von 2,3,6-Trimethyl-1,4,5,8-tetraazanaphthalin^[40] in wäßriger Lösung nicht hydratisiert; in D₂O zeigt H-7 ein scharfes NMR-Signal bei $\tau = 0,78$. Ähnlich läßt sich nachweisen, daß das Kation von 1,4,6-Triazanaphthalin im Pyrazinring dihydratisiert ist, während das Kation von 1,4,5-Triazanaphthalin fast wasserfrei bleibt. Diese Dihydrate werden durch Alkali schnell in die wasserfreien neutralen Formen umgewandelt^[39].

Für eine zeitabhängige intramolekulare Hydratationsverschiebung sind einige Beispiele bekannt geworden. So nimmt die Neutralform von 2,6-Dihydroxypteridin zunächst Wasser in 3,4-Stellung auf, das sich nach etwa einer Stunde restlos in 7,8-Stellung befindet. Die 3,4-Stellung hat also nur eine kleine Affinität für Wasser, dafür liegt aber bei ihr die Energieschwelle niedrig, so daß das Wasser in einem kinetischen Prozeß addiert wird. Die 7,8-Stellung hingegen hat eine hohe Affinität für Wasser, besitzt aber eine hohe Energieschwelle, so daß das Wasser schließlich in einem thermodynamisch kontrollierten Prozeß dorthin transferiert wird^[41]. Beide Hydrate enthalten aber, wie bei den zuvor erwähnten Beispielen, noch einen intakten heteroaromatischen Ring.

Vor kurzem wurde gefunden, daß auch im Kation (35) von Pteridin Wasser auf diese Weise transferiert wird. Das NMR-Spektrum der Neutralform von Pteridin enthält zwischen $\tau = 0,2$ und $0,7$ Signale für alle vier Protonen. Beim Ansäuern einer Lösung in D₂O mit DCl auf pH = 2 entsteht schnell das Kation des 3,4-Hydrats, in dessen Spektrum das Signal für H-4 nach $\tau = 3,2$ verschoben ist. Eine vorsichtige Oxidation in diesem Zeitpunkt liefert 4-Hydroxypteridin. Wenn die saure Lösung von (35) bei 33 °C stehen gelassen wird, erscheinen neue Signale, und das Spektrum kann schließlich als das einer Gleichgewichtsmischung aus den Kationen des 3,4-Monohydrats und des 5,6,7,8-Dihydrats (36) interpretiert werden^[42]. Das UV-Spektrum von (36) ist fast identisch mit dem Spektrum des Kations von 5,6,7,8-Tetrahydropteridin.



Die fast vollkommene Äquivalenz der beiden Mesomerien – 4-Aminopyridiniumstabilisierung der 7,8-Hydratation und Amidiniumstabilisierung der 3,4-Hydratation – im Pteridinkation ließen es interessant erscheinen, Substituenteneffekte in diesem äquilibrierten System zu untersuchen. Nur drei andere Substanzen konnten gefunden werden, bei denen eine 3,4-Hydratation eine 3,4-Hydratation vorausgeht: 2-Methyl-, 7-Methyl- und 2-Amino-4-methylpteridin.

[40] W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London) 1963, 4304.

[41] A. Albert, Y. Inoue u. D. D. Perrin, J. chem. Soc. (London) 1963, 5151.

[42] A. Albert, T. J. Batterham u. J. J. McCormack, J. chem. Soc. (London) B 1966, 1105.

Im Gegensatz dazu bleibt das angelagerte Wasser bei 6,7-Dimethyl-, 2-Amino-, 2-Amino-6-methyl- und 2-Amino-7-methylpteridin in der 3,4-Stellung. Fünf Substanzen mit anscheinend direkter 5,6,7,8-Dihydratisierung wurden ebenfalls gefunden: 4-Methyl-, 2-Methoxy-, 2-Chlor-, 2-Methylthio- und 4-Methylthiopteridin. Eine eingehende Prüfung zeigte jedoch, daß die Mehrzahl der Pteridinkationen weder einer Dihydratation noch einer Hydratationsverschiebung unterliegt^[42].

Zwei neuere Untersuchungen erweiterten unser Verständnis der 3,4-Hydratation von Chinazolin und sind von allgemeiner Bedeutung. Obgleich elektronenanziehende Substituenten (–NO₂ oder –CF₃) am Benzolring von Chinazolin die Hydratation durch ihren induktiven Effekt (–I) erleichtern^[13], erschweren die gleichen Substituenten an C-2 die Hydratation. Dies war zu erwarten, denn die Hydratation benötigt eine polarisierte 3,4-Doppelbindung wie in (37). Wenn ein –I-Substituent an C-2 Elektronen vom N-3 abzieht, wird die hydratationserleichternde Polarisation verringert^[43].

Der hydratationshemmende Effekt einer 4-Methylgruppe im Chinazolinkation ist hauptsächlich sterisch und nur zu einem kleineren Teil induktiv bedingt. Eine kinetische Untersuchung von 4-Carbamoylchinazolin zeigte, daß der sterische Effekt von –CO–NH₂ die Gleichgewichtseinstellung von weniger als einer Sekunde auf mehrere Stunden verlangsamt, doch bei der Wasseranlagerung in 3,4-Stellung begünstigt wahrscheinlich der induktive Effekt (–I) die Hydratation. Dies deutet darauf hin, daß der +I-Effekt der Methylgruppe etwas mehr für den wasserfreien Zustand des Kations von 4-Methylchinazolin im Gleichgewicht verantwortlich ist als ursprünglich angenommen wurde^[44]. Die frühere Betonung der sterischen Rolle dieser Methylgruppe wurde von der Tatsache her abgeleitet, daß das 4-Chlor- und das 4-Sulfochinazolin wasserfreie Kationen bilden, die jedoch wegen der Hydrolyse nicht länger als einige Minuten beobachtet werden konnten.



Kürzlich wurde gezeigt, daß das Monokation von 2-Hydroxypteridin in starkem Alkali ein Dianion bildet (38); 6-Hydroxypteridin bildet ebenfalls ein Dianion, dessen pK_a-Werte und UV-Spektren registriert werden konnten^[45]. Im Schnellreaktionsgerät wurden die basischen pK_a-Werte von dreizehn wasserfreien Chinazolinen und vier wasserfreien Triazanaphthalinen zum ersten Mal bestimmt^[12]. Aus diesen Ergebnissen wurde der pK_a-Wert von wasserfreiem Pteridin zu –1,1 berechnet. Ein derart negativer Wert ist wegen des starken katalytischen Effektes der Wasserstoffionen bei niedrigen pH-Werten experimentell nicht zugänglich.

[43] W. L. F. Armarego u. J. J. C. Smith, J. chem. Soc. (London) C 1966, 234.

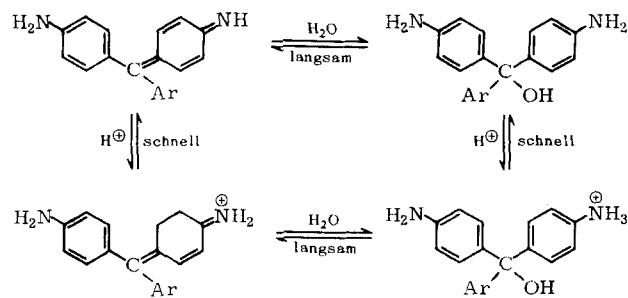
[44] W. L. F. Armarego u. J. J. C. Smith, J. chem. Soc. (London) B 1967, 449.

[45] J. Bunting u. D. D. Perrin, Austral. J. Chem. 19, 337 (1956).

8. Schluß

Die kovalente Hydratation kommt nicht nur bei heteroaromatischen Substanzen vor. Daß sie bei Heterocyclen mit olefinischen Doppelbindungen eine Selbstverständlichkeit ist, wurde in Abschnitt 7 erwähnt. Bei der Hydratation von Äthylen und der Dehydratation von Äthanol müssen derart hohe Energieschwellen überwunden werden, daß sie nicht mit den Methoden, die in diesem Aufsatz (Abschnitt 2 und 3) besprochen wurden, untersucht werden können. Diese oder ähnliche Methoden dienten jedoch zur Untersuchung der Hydratation von Aldehyden zu α,α -Diolen (Methylen-glykolen)^[46] und von Aminotriphenylmethanfarbstoffen zu den Gleichgewichten gemäß Formelschema 7^[47]. Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und zeigen interessante Parallelen zu den Ergebnissen an Heteroaromaten.

[46] R. P. Bell u. B. Darwent, Trans. Faraday Soc. 46, 34 (1950).



Schema 7. Hydratationsgleichgewichte von Aminotriphenylmethanfarbstoffen.

Das weitverbreitete Vorkommen der kovalenten Hydratation, die nur eine niedrige Energieschwelle zu überwinden hat, sollte den Chemiker veranlassen, bei seinen eigenen Arbeiten auf dieses Phänomen zu achten.

Eingegangen am 2. Januar 1967 [A 603]
Übersetzt von Dr. G. Scheuerbrandt, Darmstadt

[47] R. Cigén, Acta chem. scand. 12, 1456 (1958); C. G. Ekström, ibid. 20, 444 (1966).

Über Nitrene und die Zersetzung von Carbonylaziden

von W. LWOWSKI [*]

Herrn Professor Dr. Karl Freudenberg in Dankbarkeit gewidmet

Die Zersetzung organischer Carbonylazide kann Nitrene liefern. Bei der photolytischen und thermischen Zersetzung des Äthyl-azidoformiats sowie bei der α -Eliminierung von N-(*p*-Nitrobenzolsulfonyloxy)urethan entsteht Äthoxycarbonylnitren. Beide der möglichen elektronischen Zustände dieses Nitrens beteiligen sich an intermolekularen Reaktionen. Das Singulett-Nitren entsteht rein bei der α -Eliminierung des Urethans und bei der thermischen Zersetzung des Äthyl-azidoformiats. Es geht aber so rasch in das Triplett-Nitren über, daß man die Reaktionen beider nebeneinander beobachtet. Das Singulett-Äthoxycarbonylnitren schiebt sich selektiv und stereospezifisch in C-H-Bindungen ein und lagert sich stereospezifisch an Olefine an. Triplett-Äthoxycarbonylnitren reagiert nicht unter Einschiebung mit C-H-Bindungen und lagert sich an Olefine unter völligem Verlust der geometrischen Konfiguration an. Durch quantitatives Verfolgen der Stereospezifität der Anlagerungsreaktion sowie durch selektives Abfangen des Triplett- und des Singulett-Nitrens läßt sich zeigen, daß die Photolyse von Äthyl-azidoformiat direkt ein Drittel des Nitrens im Triplett-Zustand liefert. Aryl- und Alkyl-carbonylazide (Säure-azide) lagern sich bei der thermischen Zersetzung (Curtius-Umlagerung) synchron mit der Abspaltung des Stickstoffs in Isocyanate um. Nur die Photolyse liefert hier Nitrene. Diese lagern sich an Doppelbindungen an und schieben sich mit großer Selektivität in C-H-Bindungen ein, gehen aber nicht mit meßbarer Geschwindigkeit in Isocyanate über. Auch die photolytische Curtius-Umlagerung ist eine Synchronreaktion.

1. Einleitung

Das Studium elektronenarmer, ungeladener Zwischenstufen hat in den letzten 15 Jahren einen großen Aufschwung genommen: Die Carbene werden besonders intensiv untersucht, aber auch ihre Stickstoff-Analo-

gen finden mehr und mehr Interesse. Sie enthalten ein Stickstoffatom mit nur sechs Elektronen in der Valenzschale. Zwei dieser Elektronen stellen die Bindung mit dem einzigen Liganden her, die vier anderen können auf zweierlei Art angeordnet sein. Entweder befinden sich zwei Elektronenpaare an einem Stickstoffatom, das dann ein leeres Orbital niedriger Energie besitzt (Singulett-Nitren), oder das Stickstoffatom trägt ein Elektronenpaar plus zwei Elektronen mit parallelen

[*] Prof. Dr. W. Lwowski
New Mexico State University, Research Center
Las Cruces, N.M. 88001 (USA)