

ANGEWANDTE CHEMIE

87. Jahrgang 1975
Heft 17
Seite 603–638

Heterocyclische Systeme mit acht π -Elektronen. Synthese, Eigenschaften, Bedeutung^[1]

Von Richard R. Schmidt^[*]

Die Begriffe „aromatisch“ und „antiaromatisch“ haben in den letzten Jahren ein breites Interesse gefunden. Unabhängig von der häufig geführten Diskussion um Worte bleibt als Tatbestand: Der Energieinhalt ist bei planaren Systemen mit cyclischer Elektronendelokalisation von der Zahl und von der Orbitalwechselwirkung der beteiligten Elektronen abhängig. Diesem Fortschrittsbericht liegt der Gedanke zugrunde, daß die elektronische Destabilisierung von Systemen mit acht π -Elektronen bei sechsgliedrigen Ringen aus sterischen und elektronischen Gründen besonders ausgeprägt sein sollte. Dabei kommen vor allem anionische, aber auch neutrale Heterocyclen mit Heteroringgliedern, welche in das π -System delokalisierbare Elektronenpaare besitzen, in Betracht. Die Erzeugung und Reaktivität solcher Systeme wird untersucht und ihre biologische Bedeutung diskutiert.

1. Einleitung

1.1. Aromatische und antiaromatische Systeme

Die neueren theoretischen Konzepte lehren, daß Zahl und Orbitalwechselwirkung der cyclisch delokalisierten Elektronen für die Stabilität von Molekülgrundzuständen und den Energieinhalt von Übergangszuständen von großer Bedeutung sind. Die Hückel-Regel und die Woodward-Hoffmann-Regeln, durch viele Beispiele experimentell belegt, bestätigen diese Konzepte in eindrucksvoller Weise.

So ergeben Berechnungen der Resonanzenergie pro π -Elektron bei Annulen und $1H$ -1-Azaannulen (s. Abb. 1), bezogen auf die entsprechenden nichtcyclischen, konjugierten, planaren Systeme, daß $(4n+2)\pi$ -Systeme durch Resonanz stabilisiert und die entsprechenden, im Rahmen dieser Arbeit interessierenden $4n\pi$ -Systeme destabilisiert werden^[2].

Untersuchungen an Cyclobutadien^[3] und an Cyclopropenyl-Anionen^[4, 5] (4π -Systeme) zeigen, daß diesen Systemen tatsächlich ein hoher Energieinhalt zukommt, der über dem vergleichbarer offenkettiger Systeme liegt. *Breslow*^[5] und *De-*

war^[6] schlagen deshalb vor, für dieses Phänomen des alternierenden Energieinhalts formal verwandter Systeme die Begriffe „aromatisch“ und „antiaromatisch“ zu verwenden und das

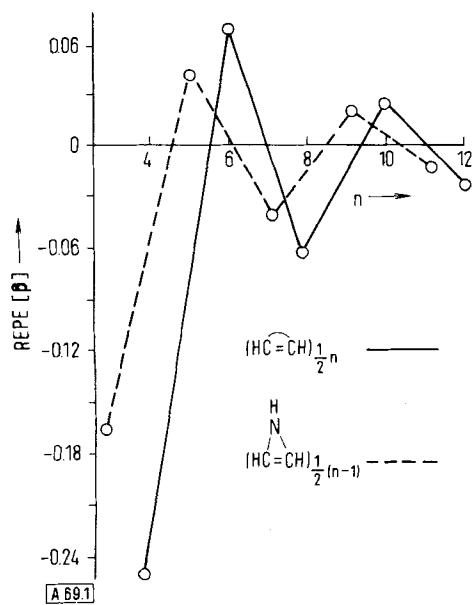


Abb. 1. Resonanzenergie pro π -Elektron (REPE) bei Annulen (—) und $1H$ -1-Azaannulen (---). n = Anzahl der Ringglieder [2].

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der
Universität
7 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55

entsprechende nichtcyclische Referenzsystem als „nicht aromatisch“ zu klassifizieren. So definiert, geben diese Begriffe eine qualitative Beschreibung für ein wichtiges, ordnendes Prinzip in der Chemie cyclisch konjugierter Systeme und sind von theoretischem und praktischem Nutzen. Da die wichtige Frage nach dem Referenzsystem nicht in allen Fällen eindeutig zu beantworten ist, wird einer formalistischen und kritiklosen Anwendung der Begriffe „aromatisch“ und „antiaromatisch“ immer wieder entgegengetreten^[7-9].

1.2. 8π-Systeme bei Heterocyclen

Die beim Cyclobutadien beobachtete Übereinstimmung der Rechnung mit dem experimentellen Befund ist bereits beim Cyclooctatetraen (1) nicht mehr vorhanden; es wird ein typisch olefinischer Charakter festgestellt^[10]. Ursache ist die Molekül-Geometrie. Eine wichtige Voraussetzung für die Elektronendelokalisation ist nicht erfüllt – die Planarität des Gerüsts. Das cyclische 8π-System ist der π-Konjugation und damit der elektronischen Destabilisierung durch ein abgewinkeltes Gerüst entzogen. Der Diederwinkel zwischen den π-Bindungsebenen beträgt etwa 90°^[11]; es liegen lokalisierte π-Bindungen vor.

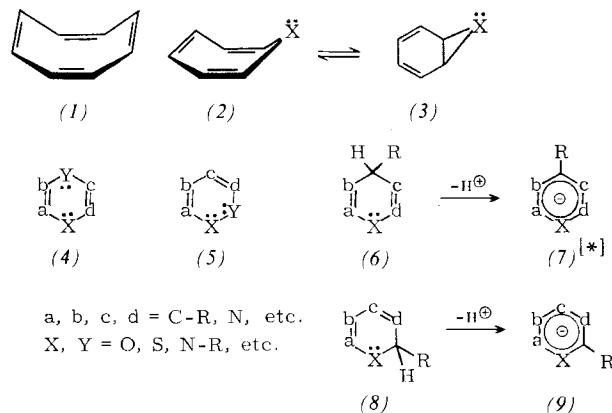
Ersetzt man im Cyclooctatetraen (1) eine Äthylengruppe durch ein Heteroatom mit freiem Elektronenpaar, so erhält man die siebengliedrigen Heterotropilidene (Hetero-π-homobenzole) (2), also ebenfalls potentielle 8π-Elektronen-Systeme^[12, 13] mit antiaromatischem Charakter (s. Abb. 1). Diese Systeme sind ebenfalls nicht planar^[14]. Die mehr oder weniger stark ausgeprägte Valenzisomerisierung zu den Hetero-σ-homobenzolen (3) hat wenigstens drei Ursachen: a) Sterische Gründe; die Nichtplanarität führt zur räumlichen Nähe der Atome, die die neue σ-Bindung bilden. – b) Die unterschiedliche Festigkeit der neuen σ-Bindung; sie kann nach Hoffmann^[15] und Günther^[16] mit Hilfe des Walsh-MO-Modells erklärt werden: Danach ist die neue σ-Bindung umso fester, je elektronegativer das Heteroatom X ist. – c) Die bislang weniger diskutierte elektronische Destabilisierung des 8π-Systems^[12, 17]. Beim Vergleich des Hetersystems mit Cyclooctatetraen und Cycloheptatrien ist diese Destabilisierung offensichtlich; sie zeigt sich in einer erhöhten Reaktivität, die sich in Valenzisomerisierungen, Umlagerungs- und Additionsreaktionen äußert^[12, 13].

Ersetzt man im Cyclooctatetraen zwci Äthylengruppen durch je ein Heteroatom mit freiem Elektronenpaar, so erhält man die sechsgliedrigen potentiellen 8π-Systeme (4) und (5), die im wesentlichen planar sein sollten, mit Bindungswinkeln von ca. 120°. Nach MO-Rechnungen^[18, 19] sind dies besonders vorteilhafte Modelle mit elektronischer Destabilisierung. Verbindungen dieses Typs zeigen in der Tat ein bemerkenswertes Reaktionsverhalten^[1, 20].

Noch reaktionsfähigere potentielle cyclische 8π-Systeme sollten beim Ersatz von X oder Y bei (4) oder (5) durch ein Carbanion-Zentrum wie bei (7) und (9) entstehen; die Tendenz zur Stabilisierung der negativen Ladung erhöht die elektronische Destabilisierung. Solche Systeme sind durch Deprotonierung geeigneter Dihydroheterocyclen wie (6) bzw. (8) zugänglich^[11, 20].

Die Bedeutung der Heterotropilidene wie (2) ist vor allem durch die Arbeiten von Vogel, Hafner, Prinzbach und deren Mitarbeitern^[12, 13] unterstrichen worden. In diesem Fortschrittsbericht sollen insbesondere Erzeugung und Eigenschaften

ten sechsgliedrige anionische und auch neutraler potentieller 8π-Systeme erörtert werden, Systeme, denen vor allem im biologischen Bereich eine große Bedeutung zukommt. Darüber hinaus soll kurz auf siebengliedrige anionische Systeme eingegangen werden.

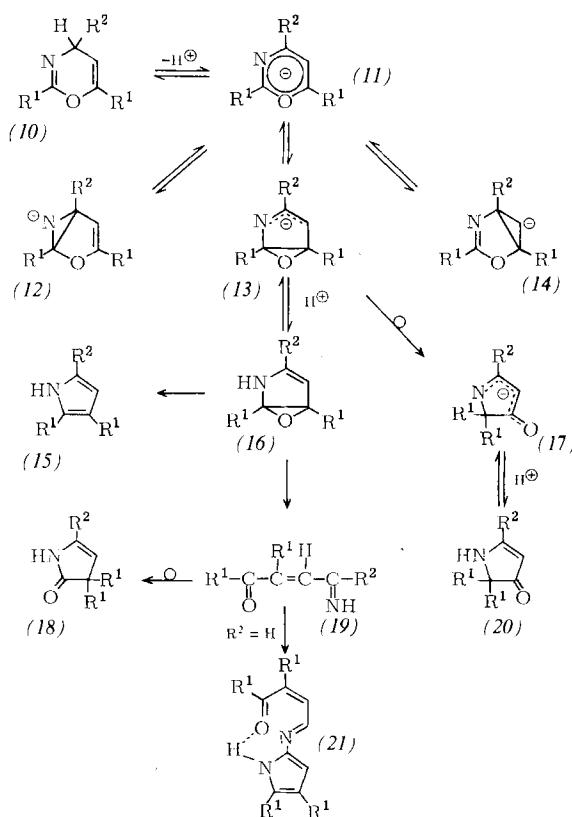


2. Sechsgliedrige heterocyclische Systeme mit acht π-Elektronen

2.1. Oxepinanaloge Systeme

2.1.1. 1,3-Oxazinyl-Anionen

Unsere Arbeiten an sechsgliedrigen, anionischen 8π-Systemen begannen mit der Untersuchung von 4H-1,3-Oxazinen (10)^[21, 22], welche durch polare Cycloaddition^[23, 24] bequem zugänglich sind. Die Umsetzung von (10), R¹=R²=Aryl,



Schema 1

[*] Anionische Systeme mit acht delokalisierbaren π-Elektronen werden in dieser Form geschrieben.

mit starken Basen bis -120°C in THF ergibt eine tiefblaue Lösung. Diese Farbe kommt dem 1,3-Oxazinyl-Anion (11) zu (Schema 1). Das rasche Verschwinden der Farbe läßt jedoch vermuten, daß (11) so energiereich ist, daß es noch bei -120°C rasch in einen ringgespannten, valenzisomeren Bicyclus übergeht.

Das Oxazinyl-Anion (11) hat ambivalenten Charakter und kann unter Bildung einer neuen σ -Bindung auf Kosten von zwei π -Elektronen zu den Oxaazabicyclo[3.1.0]hexenyl-Anionen (12)–(14) valenzisomerisieren. Die Theorie über die Valenzisomerisierung der Heterotropilidene ($2 \rightleftharpoons 3$)^[15, 16] begünstigt eindeutig das „Pyrroloid“-Anion (13), in welchem die negative Ladung nicht im dreigliedrigen Ring lokalisiert ist und das außerdem das recht stabile 1-Azaallyl-Anion-System ausbildet^[22]. Dieser Sachverhalt wird durch eine Analyse der Molekülorbitale des Edukts (11) und der Produkte (12)–(14)^[22] sowie durch eine Berechnung des Energieprofils der Valenzisomerisierungen bestätigt. Die Reaktionssimulierung führt zu dem in Abb. 2 angegebenen Kurvenverlauf. Demzufolge erfordert die Valenzisomerisierung von (11) zu (13) nicht nur eine geringere Aktivierungsenergie als die Valenzisomerisierung von (11) zu (12) oder (14), sondern das Anion (13) ist auch energetisch bedeutsamer als die Anionen (11), (12) und (14); d. h., kinetische und thermodynamische Gesichtspunkte sprechen für die Bildung von (13).

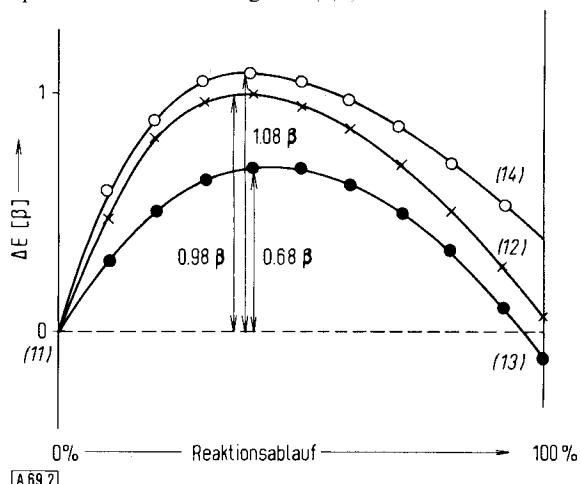


Abb. 2. Elektrocyclische Ringverengung des 1,3-Oxazinyl-Anions (11). Energieprofil-Berechnung durch Reaktionssimulierung.
[A 697]

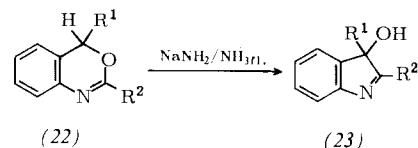
Durch Basenbehandlung von (10) werden schwachgelbe, in protonischem Medium labile Verbindungen erhalten, denen aufgrund spektroskopischer Befunde und der genannten Molekülorbital-Rechnungen die Pyrroloid-Struktur (16) zukommt. Eine wichtige Stütze dieser Struktur sind außerdem die Folgereaktionen (s. Schema 1)^[22]. Mit Triäthylphosphit und Triphenylphosphan wird (16) in das Pyrrol (15) übergeführt. In protonischem Medium wird eine rasche Cycloreversion von (16) zum Iminoketon (19) beobachtet. Durch Erhitzen geht diese Verbindung in das 2-Pyrrolin-5-on (18) über^[25]; (18) läßt sich thermisch direkt aus (16) erhalten, dabei wird nach UV-Befunden das Iminoketon (19) durchlaufen.

Das Anion (13) lagert sich oberhalb von 0°C in das Anion (17) um^[22]. Dabei dürfte die Delokalisierung der negativen Ladung über fünf Zentren zu einem Resonanzsystem mit elektronegativen Zentren an den Enden ausschlaggebend sein. Durch Protonierung werden die weniger bekannten 2-Pyrrolin-4-one (20) erhalten^[26].

Die geringe Aktivierungsenergie der genannten thermischen Reaktionen läßt vermuten, daß es sich um symmetrie-erlaubte, synchrone, pericyclische Prozesse handelt^[27]. Die Intramolekulärheit der Umlagerungen (19) \rightarrow (18) und (13) \rightarrow (17) sowie die geringe Abhängigkeit der Cycloreversion (16) \rightarrow (19) vom pH-Wert und von Substituenteneinflüssen stützen diese Annahme ebenfalls^[22, 28].

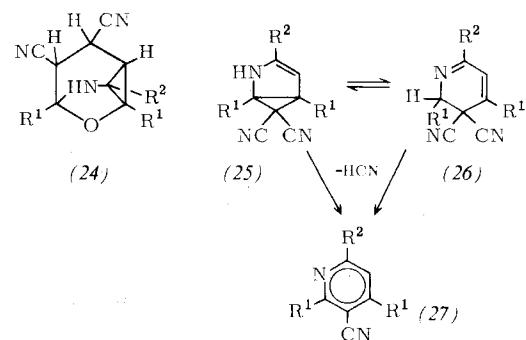
In 4-Stellung unsubstituierte Oxazine (10), $\text{R}^2 = \text{H}$, liefern über die Pyrroloide (16) durch protonisch katalysierte Ringöffnung instabile Aldiminoketone (19). Unter Dimerisierung und Dehydratisierung entstehen Azamerocyanine (21) ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$; $\lg \epsilon = 3.82$)^[29].

4H-3,1-Benzoxazine (22) gehen durch Basenbehandlung in *3H*-Indol-Derivate (23) über^[30]; diese Reaktion hat mit der Umlagerung (13) \rightarrow (19) die Öffnung der C—O-Bindung gemeinsam. Eine intramolekulare Umlagerung des Restes R^2 findet, energetisch bedingt durch die Benzoanellierung, nicht statt.



Versuche, das Oxazinyl-Anion (11) oder die Valenzisomeren (12)–(14) durch anionische polare Cycloaddition^[23, 31] mit elektronenarmen Olefinen abzufangen, führen zu interessanten Reaktionen. Setzt man (10) oder (16) in Anwesenheit von Butyllithium/THF mit Fumarsäuredinitril um, dann erhält man Verbindungen, denen aufgrund spektroskopischer Befunde die tricyclische Struktur (24) zukommt^[28]. Sowohl (11) als (14) kommen als Ausgangskomponenten für die anionische Cycloaddition in Frage.

Mit Tetracyanäthylen erhält man unter den gleichen Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute 2-Azabicyclohexene (25), die, in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, mit den 2,3-Dihydro-pyridinen (26) im Gleichgewicht stehen^[29]. Dieser ungewöhnlichen Reaktion des Tetracyanäthylyens^[32] geht möglicherweise eine Oxidation zum Tetracyanäthylenoxid voraus, wobei das Anion (13) als Oxidationsmittel wirkt; die Pyrroloid-Anionen reagieren dann mit dem Tetracyanäthylenoxid unter formalem Verlust von Mesoxalsäuredinitril zu den Verbindungen (25) und/oder (26), welche beim Erhitzen Blausäure abspalten und quantitativ in 3-Pyridincarbonitrile (27) übergehen^[29].

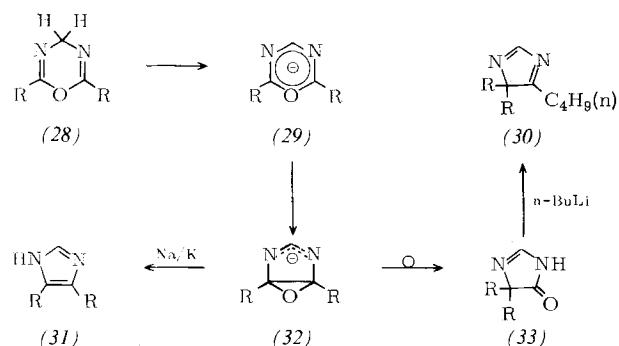


Die genannten Reaktionen vermitteln eine Vorstellung vom hohen Energieinhalt des Oxazinyl-Anions (11), das unter Protonierung schrittweise in die vier thermodynamisch stabileren Isomeren (16), (18), (19) und (20) umwandelbar ist.

Der hohe nucleophile Charakter des 8π -Systems (11) wird auch durch einen Zweielektronentransfer aufgehoben. Diese Elektronenübertragung wurde bei der Einwirkung von (11) auf Benzaldehyd beobachtet. Neben der durch die Base katalysierten Cannizzaro-Reaktion wird ein Überschuß an Benzylalkohol und nach wäßriger Aufarbeitung das Hydrolyseprodukt des 1,3-Oxazinium-Salzes erhalten^[24, 28].

2.1.2. 1,3,5-Oxadiazinyl-Anionen

Grundsätzlich vergleichbare Ergebnisse werden bei der Anion-Bildung aus den durch polare Cycloaddition^[23] bequem zugänglichen $4H$ -1,3,5-Oxadiazinen (28) erhalten (Schema 2)^[28]. Mit n-Butyllithium in THF bei -80°C entstehen über das 1,3,5-Oxadiazinyl-Anion (29) und das Anion (32), welches sich aufgrund der 1,3-Diazaallyl-Anion-Struktur besonders rasch bildet, die umgelagerten Imidazolinone (33) oder daraus durch Einwirkung von überschüssigem n-Butyllithium das $4H$ -Imidazol (30); bei der Umsetzung von (28) mit Na/K-Legierung wird (32) auch zum $1H$ -Imidazol (31) reduziert^[28]. Das zusätzliche Stickstoffatom begünstigt somit die Ringverengung von (29) zu (32) und außerdem die Folgereaktionen, obwohl sich im Anion (29) die Ladungsdichten von C² und C⁶ nicht unterscheiden.

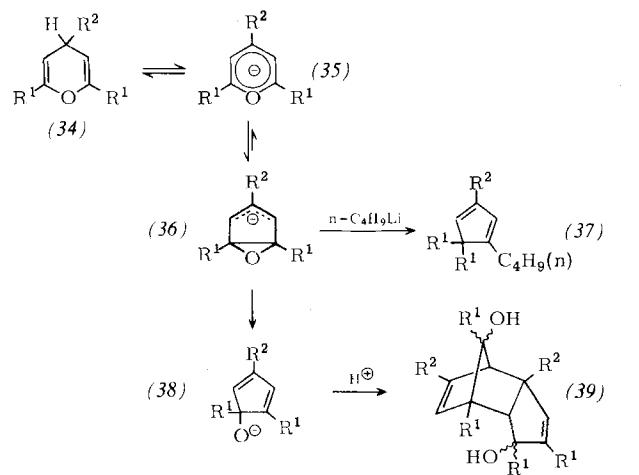


Scheme 2

2.1.3. Pyranyl-Anionen

Wie wirkungsvoll die Bicyclen mit 1-Azaallyl-Anion- bzw. 1,3-Diazaallyl-Anion-Systemen die negative Ladung stabilisieren (s. Schema 1 und 2), wird durch das Verhalten der $4H$ -Pyrane (34) gegenüber starken Basen unterstrichen^[33] (Schema 3). Mit Butyllithium/THF entsteht aus (34a) bei -80 bis -120°C nur in geringem Umfang (unter 3 %) das Pyranyl-Anion (35a) als stabile blauviolette Lösung. Mit einem großen Überschuß an Butyllithium wird, vermutlich über das Anion (36a), in geringem Umfang das Cyclopentadien-Derivat (37a) gebildet. Erst mit Lithiumdiisopropylamid als Base entsteht im Gleichgewicht, nachweisbar durch Deuterierung, das Anion (35a). Daraus läßt sich für das triphenylierte Pyran (34a) ein pK_a -Wert von 37 ± 2 ableiten^[34, 73]. – Das 2,6-diphenylierte $4H$ -Pyran (34b) liefert zwar mit Lithiumdiisopropylamid noch das blaue Anion (35b), nach Deuterierungsversuchen sind aber weniger als 5% (35b) im Gleichgewicht mit (34b). Beim unsubstituierten $4H$ -Pyran (34c) konnte eine Anionbildung auch UV-spektroskopisch nicht beobachtet werden.

Dieses Ergebnis zeigt sehr deutlich die geringe Tendenz der $4H$ -Pyrane (34), in anionische Systeme mit formal acht π -Elektronen überzugehen. Dieses Phänomen ist deshalb so ausgeprägt, weil die Valenzisomerisierung von (35) zu (36)



(a), $R^1 = R^2 = C_6H_5$; (b), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$; (c), $R^1 = R^2 = H$; Schema 3

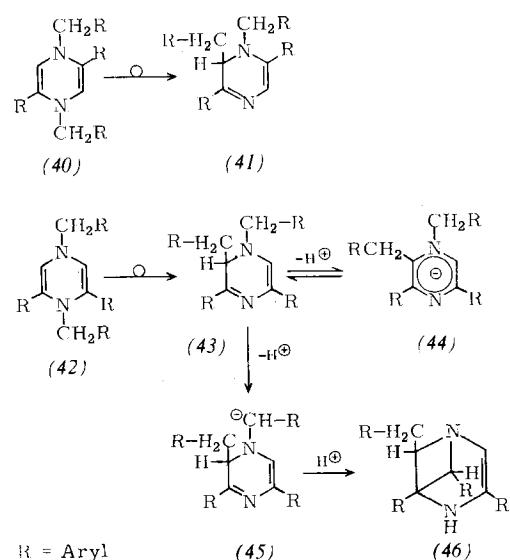
aufgrund der Ringspannung und der Ausbildung eines Allyl-Anion-Systems^[35] keinen energetischen Ausweg bietet. Erst bei -30°C und darüber genügt die Aktivierungsenergie für irreversible Folgereaktionen ausgehend von (35a) und (35b). Dabei werden über (38) die Cyclopentadien-Dimeren (39a) bzw. (39b) erhalten.

Somit wird offensichtlich, daß diese oxepinanalogen anionischen Systeme, wenn nicht besondere strukturelle^[36] und damit energetische Verhältnisse vorliegen, eine geringe Bildungstendenz und hohe Reaktivität aufweisen. Valenzisomerisierungen zu benzoloxidanalogen Systemen werden von elektronegativen Ringgliedern oder entsprechenden Liganden gesteuert.

2.2. Azepinanaloge Systeme

2.2.1. 1,4-Dihdropyrazine und Dihdropyrazinyl-Anionen

1,4-Dihdropyrazin ist isoelektronisch mit Cyclooctatetraen und $1H$ -Azepin. Bereits 1893 glaubten *Mason* und *Winder*^[37], die *N,N'*-dibenzylierten 1,4-Dihdropyrazine (40) und (42) synthetisiert zu haben (Schema 4). *Chen* und *Fowler*^[38] konnten jedoch zeigen, daß 1,2-Dihdropyrazine (41) bzw. (43)



R = Aryl

Schema 4

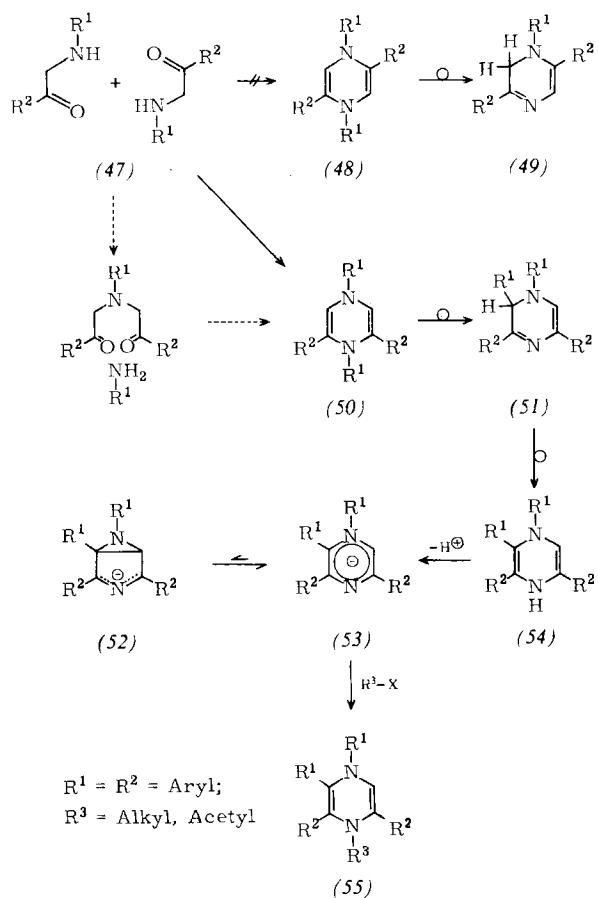
vorgelegen hatten. Offensichtlich wird die elektronische Destabilisierung der 1,4-Dihydropyrazine durch eine 1,3-Umlagerung aufgehoben^[39]. Die große Wanderungstendenz der Benzylgruppe dürfte diesen Vorgang erleichtern.

Die umgelagerten Verbindungen (41) und (43) sollten durch Baseneinwirkung unter Abspaltung des Protons am quartären Ring-C-Atom in anionische 8π-Systeme übergeführt werden können. Tatsächlich erhält man mit Butyllithium z. B. aus (43) über eine tiefrote Lösung eine mit dem Ausgangsstoff isomere, gelbe Verbindung, welcher jedoch die Diazabicycloheptenstruktur (46) zukommt^[40].

Die Farbe der Reaktionslösung kann als Indiz dafür herangezogen werden, daß das erwartete Dihydropyrazinyl-Anion (44) in geringem Umfang erzeugt wird. Eine weitere Umgruppierung tritt jedoch nicht ein, weil die negative Ladung in einem Folgeprodukt nicht vorteilhaft delokalisiert werden kann. Vielmehr entsteht im Gleichgewicht ein Benzyl-Anion-System (45), das nach intramolekularer nucleophiler Addition zu (46) die negative Ladung in einem 1-Azaallyl-Anion stabilisiert.

Um die Bildung der Benzyl-Anionen (45) zu verhindern, wurde versucht, analog durch dimerisierende Kondensation der Arylaminoketone (47) über die 1,4-Dihydropyrazine (48) zu den 1,2-Dihydropyrazinen (49) zu gelangen (Schema 5). Überraschenderweise werden dabei jedoch in Abhängigkeit von den Arylsubstituenten entweder die 1,4-Dihydropyrazine (50) oder durch doppelte Substituentenverschiebung mit (51) als wahrscheinlicher Zwischenstufe die 1,4-Dihydropyrazine (54) erhalten^[40–42].

Ursache der Entstehung von (50) ist die Diphenacylanilinbildung aus (47). Die Ursache der zweifachen Umlagerung



Schema 5

(50) → (54) konnte bislang nicht geklärt werden. Vermutlich sind sterische Gründe maßgebend. Die Rückbildung des 1,4-Dihydropyrazinsystems (54) aus (51) zeigt jedoch, daß Bildungstendenz und thermische Stabilität der erhaltenen 1,4-Dihydropyrazine (50) und (54) recht groß sind. Dies wird auch durch die Synthese weiterer 1,4-Dihydropyrazine bestätigt. So konnten Chen und Fowler^[43] durch elektronenziehende Substituenten, Sulzbach und Iqbal^[44] durch Trimethylsilylsubstituenten und Lown und Akhtar^[45] vor allem durch weniger umlagerungsfreudige Alkylreste an den beiden Stickstoffatomen Derivate des 1,4-Dihydropyrazins erhalten. Diese Arbeitsgruppe konnte kürzlich auch zeigen, daß die 1,3-Umlagerung in die Klasse der antara-suprafacinalen [1,3]-sigmatropen Verschiebungen einzuordnen ist^[46, 47].

Ursache dieser unerwarteten Stabilität konnte nur eine besondere Konformation sein, die der cyclischen Delokalisation der acht Elektronen entgegensteht. Dies wurde durch die Röntgen-Strukturanalyse einer Verbindung der Struktur (50) bestätigt^[48] (s. Abb. 3).

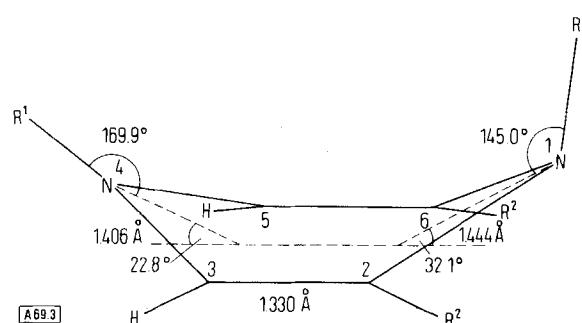
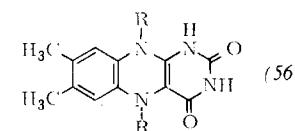


Abb. 3. Daten aus der Röntgen-Strukturanalyse von 1,4-Bis(4-chlorophenyl)-2,6-diphenyl-1,4-dihydropyrazin (50), R¹ = 4-Chlorphenyl, R² = Phenyl [48].

Nach Abb. 3 bilden die vier C-Atome des 1,4-Dihydropyrazin-Gerüsts eine Ebene, während die beiden Stickstoffatome (N¹, N⁴) unterschiedlich weit oberhalb dieser Ebene angeordnet sind; damit erhält das Gesamtgerüst eine Quasiwannenform. Die Abweichungen von der Planarität des Gerüsts sind aber nicht so einschneidend, daß eine Delokalisation der π- und n-Elektronen weitgehend unterbunden wäre^[49]. Die Position des Arylliganden an N¹ führt jedoch zu einer Separation des Elektronensystems in ein delokalisiertes, möglicherweise homoaromatisches System aus sechs π-Elektronen (C², C³, N⁴, C⁵, C⁶) und ein dazu nahezu orthogonales freies Elektronenpaar an N¹. Dieser strukturelle Befund gibt zur Vermutung Anlaß, daß sechsgliedrige, formal antiaromatische Ringsysteme der elektronischen Destabilisierung durch Liganden-Konformationen begegnen können, welche die Delokalisation der acht π-Elektronen deutlich vermindert oder aufhebt. Damit wird annähernd ein Zustand herbeigeführt, wie er bei den achtgliedrigen Ringen allein durch Abwinkelung des Gerüsts erreichbar ist. Diese Ligandensteuerung der Stabilität der 1,4-Dihydropyrazine^[1, 42] dürfte entscheidender sein als die diskutierte Abweichung des Ringgerüsts von der Planarität^[47, 50]. Dieses Ergebnis wird durch Untersuchungen der Konformation und der Stickstoffinversion bei 1,5-Dihydroisoalloxazinen (56) – Modellen für das Dihydroflavin – bestätigt.



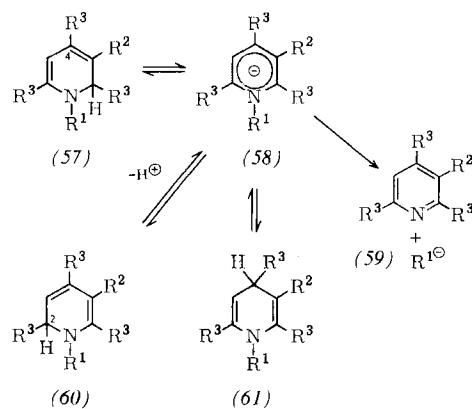
tigt und ist nicht Folge sterisch anspruchsvoller Liganden am Pyrazingerüst^[51] (s. dazu auch Abschnitt 4).

Die zweifach umgelagerten *N*-Aryl-1,4-dihydropyridine (54) (s. Schema 5) eignen sich für die Anionbildung. Die mit starken Basen bei tiefen Temperaturen erhaltenen Anionen sind tiefrot. Sie erfahren jedoch keine Umlagerung oder Valenzisomerisierung zu (52). Die Bildung eines 2-Azaallyl-Anion-Systems und die Tatsache, daß die neue σ -Bindung – entsprechend den Ergebnissen beim Azepin^[15, 16, 52] – instabil ist, lassen diesen Befund erwarten. Die Dihydropyrazinyl-Anionen (53) werden bereits bei tiefen Temperaturen *N*-alkyliert und *N*-acyliert; dabei entstehen die 1,4-Dihydropyrazine (55).

2.2.2. Dihydropyridyl- und Dihydrochinolyl-Anionen

Die Ergebnisse bei den Pyranen (s. Abschnitt 2.1.3) ließen erwarten, daß Dihydropyridine^[53], welche keine negative Ladungen stabilisierenden Liganden besitzen, aufgrund der geringeren Elektronegativität des Ringstickstoffatoms keine große Neigung zur Anionbildung zeigen. Dies wurde auch beobachtet (Schema 6). Das triphenylierte Dihydropyridin (57a) konnte mit Lithiumdiisopropylamid bei tiefen Temperaturen nicht nachweisbar ins Anion (58) übergeführt werden^[54]; d. h. der pK_a -Wert von (57a) ist größer als 40. Vergleichbar gering acid ist die *N*-Dimethylaminoverbindung (57b); ab -20°C zerfällt sie jedoch über das Anion (58b) irreversibel in Lithiumdimethylamid und das Pyridin-Derivat (59b).

Unter energischen Reaktionsbedingungen werden die C-unsubstituierten Dihydropyridine (57c), (57d), (61c) und (61d) mit Kalium-tert.-butanolat in DMSO bei erhöhter Temperatur ins Gleichgewichtsgemisch übergeführt^[54, 55]. Möglicherweise läuft jedoch diese Reaktion unter Beteiligung des DMSO-Anions in einem Mehrzentrenprozeß ab^[56]. Überraschenderweise lässt sich *N*-Phenyl-1,2-dihydropyridin (57d) auch in THF mit Lithiumdiisopropylamid bei tiefen Temperaturen in geringem Umfang an der Methylengruppe deprotonieren. Vermutlich spielt der Phenylligand dabei eine wichtige Rolle.

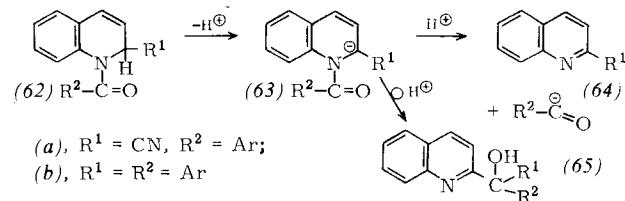


	R ¹	R ²	R ³
(a)	CH ₃	H	C ₆ H ₅
(b)	N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
(c)	CH ₃	H	H
(d)	C ₆ H ₅	H	H
(e)	CH ₃	CN	H
(f)	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	H

Schema 6

Durch Benzoanellierung wird die Acidität des Dihydropyridinsystems deutlich erhöht^[57]. Ganz besonders ausgeprägt

sollte diese Acidifizierung bei den Reissert-Verbindungen (62a) durch *N*-Acyl- und 2-Cyangeruppe sein (Schema 7). Die Tendenz zur Rückbildung des Chinolinsystems (64) [s. dazu die Spaltung von (57b)] macht die Anionen (63) zu Reagentien für die nucleophile Acylierung. Der einfachste Fall wäre die Synthese von Aldehyden mit Protonen. Aldehyde oder Derivate konnten bei der Anionbildung in protonischem Medium zwar nicht nachgewiesen werden^[58], beobachtet wurde jedoch eine intramolekulare nucleophile Acylierung. Dabei werden aus (62b) die Chinolymethanole (65b) erhalten^[59].



Schema 7

Neben der Acidifizierung durch Benzoanellierung und durch elektronenabziehende Liganden an den im Anion negative Ladung kumulierenden Zentren 2, 4 und 6 sollten, wie die Ergebnisse bei den 1,3-Oxazinen und 1,3,5-Oxadiazinen gezeigt haben (Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2), elektronenabziehende Liganden in Position 3 und 5 die Anionbildung insbesondere dann fördern, wenn sich eine Valenzisomerisierung zu einem Bicyclo[3.1.0]hexenyl-Anion anschließt. Da die Natur im NADH zur Wasserstoffübertragung ein solches System verwendet, lag es nahe zu prüfen, ob neben dem allseits anerkannten Hydridübertragungsmechanismus^[60] die Möglichkeit diskutiert werden muß, daß Deprotonierung und Elektronenübertragung als Alternative in Betracht kommen.

Zu diesem Zweck wurden die Dihydropyridine (57e), (60e), (60f), (61e) und (61f) mit Lithiumdiisopropylamid behandelt (Schema 6) und durch Deuterierung und Alkylierung Lithiumsalzbildung nachgewiesen^[54]. Diese Lithiumsalze sind jedoch nicht, wie zweifelsfrei gezeigt werden konnte, durch Deprotonierung an der Methylengruppe und Prototropie entstanden, sondern bei (60e), (60f), (61e) und (61f) erfolgte ein direkter Austausch von H² und bei (57e) ein direkter Austausch von H⁴ gegen Lithium. Die Nachbarstellung der Nitril- oder der Carbamidgruppe fördert diesen Vorgang durch Komplexierung – ein Phänomen, das auch an anderen Systemen beobachtet wurde^[61]. Dadurch wird ein weiteres Argument für den Hydridübertragungsmechanismus^[60] geliefert. Die geringe Neigung zur Valenzisomerisierung zu einem Bicyclus, welche bei den Dihydropyridyl-Anionen (58) aufgrund der negativen Ladung und der größeren Ringspannung noch ausgeprägter ist als bei den Azepinen, dürfte Hauptursache für die geringe Tendenz zur Bildung von (58) sein.

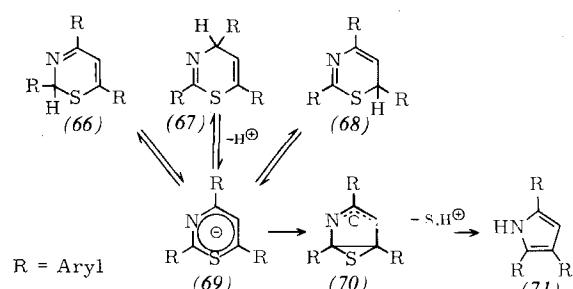
2.3. Thiepinanaloge Systeme

2.3.1. 1,3-Thiazinyl-Anionen

Besonderes Interesse beanspruchen thiepinanaloge, sechsgliedrige 8 π -Systeme, denn durch sie sollten weitere Informationen über Stabilität und Synthesemöglichkeiten der schwer zugänglichen Thiepine^[62] zu gewinnen sein. Mit den Thiepinen isoelektronische Systeme können durch Einwirkung von starken Basen auf die 1,3-Thiazine (66)–(68) bei -80°C in Form der 1,3-Thiazinyl-Anionen (69) als sehr instabile tiefviolette

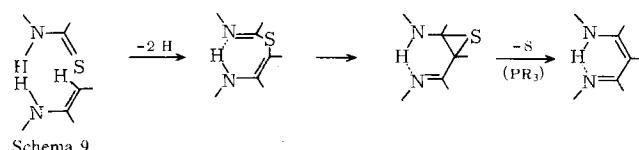
Lösungen erhalten werden; als deren Reaktionsprodukt wird jedoch nicht das Anion (70), sondern das Pyrrol (71) erhalten (Schema 8)^[40, 63]. Analog werden aus 4H-3,1-Benzothiazinen durch Baseneinwirkung Indole gebildet^[64].

Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen. Beim Übergang vom 1,3-Oxazinyl- (s. Abschnitt 2.1.1) zum 1,3-Thiazinyl-Anion sollte die elektronische Destabilisierung wegen der geringeren Elektronegativität des Schwefelatoms zunehmen, vorausgesetzt der Schwefel trägt nicht in besonderer Weise zur Stabilisierung der negativen Ladung bei^[65]. Der damit verbundene hohe Energieinhalt von (69) und die geringe Stabilität der Episulfidbindung im Anion (70) führen bereits bei sehr tiefen Temperaturen zu einer raschen irreversiblen Schwefelabspaltung. Offensichtlich verhalten sich die Thiazinyl-Anionen (69) wie die Thiepine, deren Synthese eben wegen dieser raschen Entschwefelung besondere Schwierigkeiten bereitet.



Schema 8

Die Ladungsdichteverteilung (s. Abb. 4) erklärt teilweise die leichte intramolekulare Knüpfung einer neuen CC-Bindung. Vergleicht man jedoch die formal nahe Verwandtschaft dieser Reaktion mit der wichtigen Methode von *Eschenmoser*^[66] zur Knüpfung von CC-Bindungen (Schema 9), die eines Phosphans und im allgemeinen höherer Temperatur bedarf, so wird der Reaktionsablauf fördernde hohe Energieinhalt von (69) offensichtlich.



Die Thiazinyl-Anionen (69) können unterhalb von -100°C als im wesentlichen stabile Lösungen erhalten werden. Sie lassen sich bei -100°C quantitativ deuterieren, alkylieren und acylieren^[28, 41, 63]. Ihre Stabilität und ihr ambivalenter Charakter sind jedoch neben dem Basenverhältnis^[40, 63, 67] von Salzzusätzen und vor allem von zugesetzten Komplexbildnern für die Kationen abhängig. Ursache ist das Vorliegen von mehr oder weniger engen Ionenpaaren oder freien Ionen.

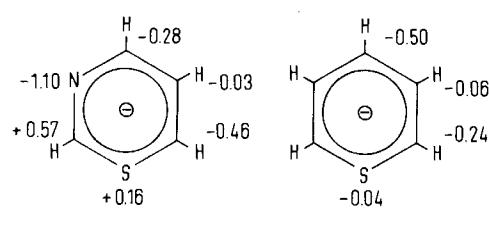


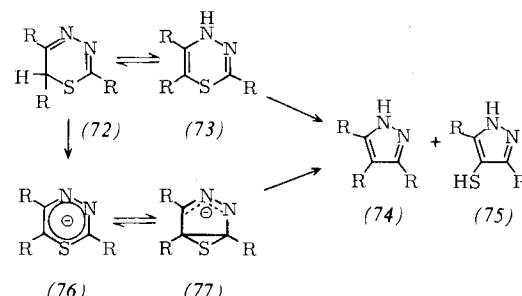
Abb. 4. Ladungsdichteberechnungen des 1,3-Thiazinyl-Anions (69) und des Thiopyranyl-Anions („Thiabenzol-Anions“) (80) [68].

In Übereinstimmung mit der Ladungsdichtevertteilung (Abb. 4) wird jedoch bei allen Reaktionen überwiegend das 6-substituierte 6H-Thiazin (68) erhalten. Beim Zusatz von Kronenäthern zur Kationen-Komplexierung werden die freien Anionen (69) im allgemeinen quantitativ in die 6-substituierten 6H-Thiazine (68) übergeführt. Dies ist für die Heranziehung von (69) für synthetische Methoden von besonderer Bedeutung^[1].

2.3.2. Thiadiazinyl-Anionen

Die säurekatalysierte Ringverengung der 6H-1,3,4-Thiadiazine (72) benötigt im allgemeinen erhöhte Temperaturen; dabei werden schwefelfreie Pyrazole (74) sowie 4-Pyrazolthiole (75) erhalten (Schema 10)^[69]. Als Zwischenstufen treten die energiereichen 4H-1,3,4-Thiadiazine (73) auf^[70].

Ein analoges Ergebnis kann durch Bildung des Anions (76) bei wesentlich tieferer Temperatur erzielt werden^[70]. Temperaturvariationen zeigen, daß die 1,3-Thiazinyl-Anionen (69) durch Einführung des zusätzlichen Stickstoffatoms in Position 4 nicht zum 8π-Anion (76) stabilisiert werden, obwohl MO-Berechnungen von (69) (s. Abb. 4) diesem Zentrum eine große partielle negative Ladung zuweisen. Die Anionbildung ist vielmehr geschwindigkeitsbestimmend; die Valenzisomerisierung zu (77) und die Schwefelabspaltung bzw. Episulfid-Ringöffnung zu (74) und (75) schließen sich rasch an. Die unterschiedlichen Bedingungen bei der Pyrazolbildung unter Einwirkung von Säuren und Basen zeigen, daß die 1,3,4-Thiadiazinyl-Anionen (76) sehr energiereich sind.



Schema 10

Ebenso glatt können aus 4H-1,3,5-Thiadiazinen über die entsprechenden Anionen Imidazole synthetisiert werden^[71].

2.3.3. Thiopyranyl-Anionen („Thiabenzol-Anionen“)

Die Thiopyranyl-Anionen (80) besitzen im Gegensatz zu den Thiazinyl- und Thiadiazinyl-Anionen – abgesehen vom Schwefelatom – kein elektronegatives Element zur Übernahme und Stabilisierung der negativen Ladung. Ebenso fehlt eine Ladungsdichteverchiedenheit (s. Abb. 4) an C² und C⁶, welche die Bildung einer neuen CC-Bindung zum Anion (81) fördert. Die irreversible Schwefel-Eliminierung aus (81) zum energiearmen Cyclopentadien (82) sollte dennoch diesen Reaktionsablauf begünstigen.

Die Thiopyranyl-Anionen (80) zeigen jedoch ein gänzlich neues Reaktionsverhalten (Schema 11)^[72, 73]. Ausgehend z. B. vom triphenylsubstituierten Thiopyran (78) oder (79), R = C₆H₅, wird bereits mit mäßig starken Basen eine bei Raumtemperatur tiefrote, in inerter Atmosphäre stabile Lösung des ambivalenten Anions (80) erhalten. Daraus läßt sich ein pK_a-Wert von 19.5 ± 1 ableiten (s. Tabelle 1)^[73]. Erst unter der Einwirkung von Triphenylphosphoran bei erhöhter Temperatur kann daraus das schwefelfreie Cyclopentadien

(82) erzeugt werden. Glatt verläuft die Deuterierung zum 2-Deuterothiopyran (83), $R^1 = D$, und ebenso die Alkylierung und Acylierung, wobei im allgemeinen 4-substituierte Thiopyrane (85) isoliert werden^[72]. Mit „harten“ Alkylierungsmitteln (Diphenyljodoniumsalzen, Methylfluorosulfat) entstehen insbesondere bei tieferer Temperatur stabile rote Lösungen, die nach UV-Messungen einen hohen Anteil 1 λ^4 -Thiabenzol (84) enthalten^[28, 73].

Thiabenzole wurden von Price et al.^[74], Hortmann et al.^[75] und Mislow et al.^[76] bereits auf anderem Wege erzeugt. Möglicherweise führt die Umsetzung von (80) mit Elektrophilen auch in anderen Fällen intermedient zu den umlagerungsfreudigen Thiabenzolen (84). Berechnungen der Ladungsverteilung (s. Abb. 4) und Untersuchungen am Phosphabenzol-Anion^[74, 75] könnten als Stütze eines solchen Reaktionsverlaufs herangezogen werden.

Der unerwartet hohen Acidität des Thiopyrans, die auch beim 2H-Thiochromen und beim Phosphacyclohexadien beobachtet wird^[77–79], und dem Ausbleiben der spontanen

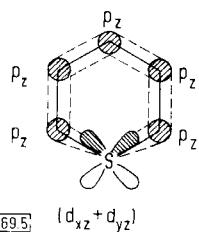
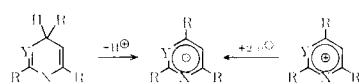


Abb. 5. Modell für die Elektronenkonfiguration des Thiabenzols nach Dewar [80].

Bei diesem Modell (s. Abb. 5) werden zwei orthogonale d-Orbitale des Schwefels in das π -System delokalisiert. Es entsteht so ein Cyanin-Anion-System, dessen Enden im Schwefelatom liegen. Andere Modelle sind mit den erwähnten Beobachtungen weniger gut in Einklang zu bringen^[74, 75]. Die Bildung von Thiabenzolen (84) aus den Thiabenzol-Anionen (80) ist mit der von Hortmann et al.^[75] und Mislow et al.^[76] abgeleiteten Ylid-Struktur (84b) für die Thiabenzole nur begrenzt zu vereinbaren.

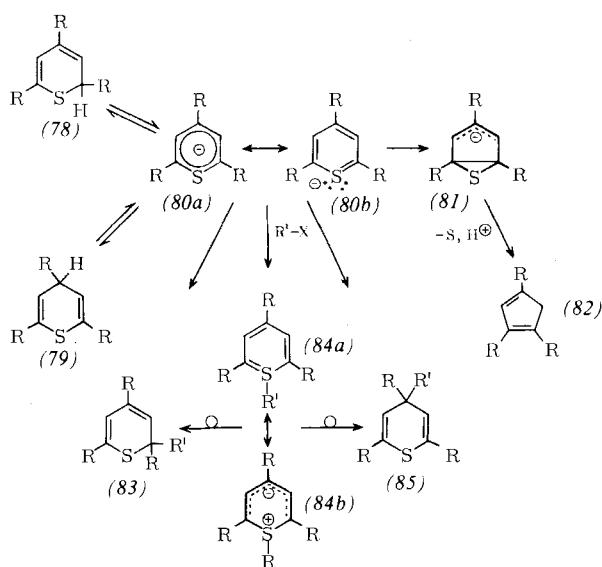
Tabelle 1. pK_a -Werte (in THF)^[73] und polarographisch ermittelte Halbstufenpotentiale (Bezugselektrode: Kalomelektrode (gesättigt); Lösungsmittel: Acetonitril; Leitsalz: Tetramethylammoniumtetrafluoroborat) [28].



Anion	R	X	Y	pK_a	$E_{1/2}^{1/2}$ [V]	$E_{1/2}^{1/2}$ [V]
(58a)	C ₆ H ₅	N—CH ₃	CH	>40 [a]	—	—
(35a)	C ₆ H ₅	O	CH	37 ± 2 [a]	-0.336	-1.51
Typ (11)	C ₆ H ₅	O	N	—	-0.015	[c]
Typ (80a)	C ₆ H ₅	S	CH	19.5 ± 1 [a, b]	-0.231	-1.31
Typ (69)	C ₆ H ₅	S	N	22.5 ± 1 [b]	+0.050	-1.37
Typ (80a)	H	S	CH	32 ± 1 [b]	—	—

[a] Thermodynamische Acidität; [b] kinetische Acidität; [c] auch durch cyclische Voltammetrie konnte kein reversibles Redoxpotential erhalten werden [84].

Ringverengung zum Cyclopentadien dürfte folgender Tatbestand zugrunde liegen: Thiopyranyl-Anionen (80) sind nicht cyclische 8π -, sondern cyclische 6π -Systeme, wie es die Resonanzstruktur (80b) mit Elektronendezett und negativer Ladung am Schwefel zeigt, d. h. (80) ist besser als Thiabenzol-Anion zu beschreiben^[72]. Nach Dewar^[80] ist das Thiabenzol-System nicht aromatisch; es liegt in der Energieskala zwischen den aromatischen 6π - und den antiaromatischen 8π -Systemen.



Die pK_a -Werte und die Halbstufenpotentiale in Tabelle 1 zeigen deutlich den anion-stabilisierenden Einfluß von Schwefelatomen, der verschieden interpretiert wird. Möglicherweise sind es energetisch tiefliegende d-Orbitale^[81] oder antibindende σ -Orbitale^[82], welche das überzählige Elektronenpaar übernehmen. Da das Sauerstoff- und das Stickstoffatom solche Orbitale nicht aufweisen, ist hier das anionische cyclische 8π -System energiereicher.

Eine Differenz von ca. 17 pK_a -Einheiten zwischen dem analogen Sauerstoff- und Schwefelsystem ist jedoch so außergewöhnlich^[65, 83], daß man den beiden Systemen – wie vorgeschlagen – verschiedene Elektronenkonfigurationen zuweisen muß. Dabei ist das Konzept mehr oder weniger ausgeprägter cyclischer Delokalisation von acht π -Elektronen bei den Systemen mit Ringgliedern aus der ersten Achterperiode nach allen Befunden der entscheidende Gesichtspunkt. Die Tatsache, daß das Thiazinsystem weniger acid ist und daß das zweite Halbstufenpotential negativer ist als beim entsprechenden Thiopyran-System, obwohl das elektronegativere Stickstoffatom Ringglied ist, entspricht allerdings nicht den Erwartungen.

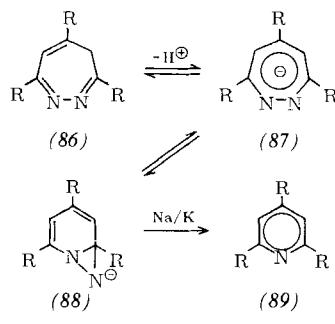
3. Siebengliedrige anionische Systeme mit acht π -Elektronen

Aus sterischen und elektronischen Gründen wird bei siebengliedrigen 8π -Systemen eine wesentlich geringere elektro-

nische Destabilisierung erwartet als bei sechsgliedrigen 8π -Systemen (s. Abschnitt 1.1). Das Cycloheptatrienyl-Anion^[85] und sein Heptaphenylderivat^[86] wurden schon vor etlichen Jahren erzeugt; sie erwiesen sich als thermisch unbeständig^[12]. Außerdem ist unsubstituiertes Cycloheptatrien mit einem pK_a -Wert von +36 wesentlich weniger acid als Cyclopentadien mit $pK_a = +18$ ^[85, 87].

Am Beispiel der 4H-1,2-Diazepine (86), die keine Valenzisomerisierung eingehen^[88], zeigt sich ebenfalls, daß die Überführung in 1,2-Diazepinyl-Anionen (87) merklich erschwert ist^[17]. So werden mit n-Butyllithium und tert.-Butyllithium bei tiefen Temperaturen aus (86) nicht die erwarteten Anionen (87), sondern Addukte an die C³N²-Doppelbindung erhalten. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf die geringe Acidität der 4H-1,2-Diazepine (86). Erst mit dem sterisch stark gehinderten Lithiumdiisopropylamid gelingt eine partielle Anionbildung; daraus kann abgeleitet werden, daß der pK_a -Wert der Verbindungen (86) größer als +30 ist.

Bei der Anionbildung konnte in Übereinstimmung mit der Theorie von Hoffmann^[15] und Günther^[16] keine Valenzisomerisierung zu (88) beobachtet werden. Erst wenn als irreversible Folgereaktion die Bildung des Pyridins (89), z. B. durch Umsetzung mit Na/K-Legierung, angeschlossen wird, kann die Valenzisomerisierung intermediär erzwungen werden. Die 1,2-Diazepinyl-Anionen (87) schließen sich somit in ihrem Reaktionsverhalten an die C-unsubstituierten 1H-1,2-Diazepine an, die erst beim Erhitzen vergleichbare irreversible Veränderungen erfahren^[89, 90]. Demzufolge ist der Einfluß der elektronischen Destabilisierung auf die Anionen (87) nicht vernachlässigbar.

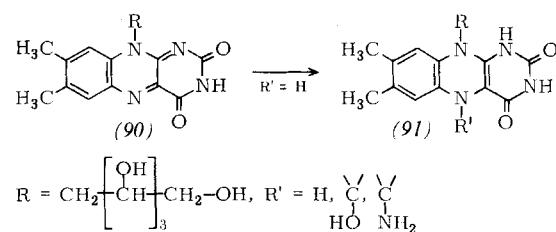


Neben diesen Reaktionen beobachtet man bei siebengliedrigen Heterocyclen, insbesondere auch bei den intensiv bearbeiteten Benzodiazepinen, zahlreiche interessante Valenzisomerisierungen und Umlagerungsreaktionen^[91], für deren Ablauf die cyclische Delokalisation von acht π -Elektronen einen entscheidenden energetischen Beitrag liefern muß.

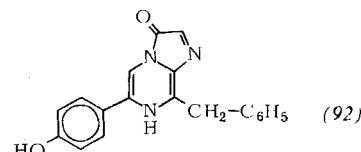
4. Biologische Bedeutung

Die Frage der Stabilität von sechsgliedrigen Heterocyclen, welche acht delokalisierbare π -Elektronen enthalten, hat über das rein chemische Interesse hinaus auch erhebliche biologische Bedeutung, denn bei der Übertragung eines formalen Hydridäquivalentes vom CH-Substrat auf heteroaromatische Coenzyme wie Flavin (90) und Nicotinamidadenindinucleotid (NADH) und deren Zerlegung in zwei Einclektronen-Äquivalente muß notwendigerweise eine formale 8π -Zwischenstufe durchlaufen werden^[42, 92].

Die Flavin-Coenzym-katalysierte Wasserstoffübertragung aus Substraten CH-aktiver Hydroxy- und Aminoverbindungen führt zu Additionsprodukten an das 1,4-Diazadien-System des oxidierten Flavins (90). Dabei wird im Dihydroflavin (91) intermedial ein 1,4-Dihydropyrazin-System gebildet, das durch Dehydrierung in oxidiertes Flavin und Carbonylverbindung übergeht^[92]. Die Stabilität von (91) hängt wie bei den 1,4-Dihydropyrazinen (Abschnitt 2.2.1) entscheidend von der Planarität und insbesondere der Lage^[51, 93] der N- und N'-Liganden ab. Dadurch wird – was von besonderer biologischer Bedeutung ist – der weite Potentialsspielraum der Flavoproteine gesteuert^[51, 92]. Außerdem deutet sich auch eine mögliche Erklärung für die überraschend hohe O₂-Affinität solcher potentiell antiaromatischer Systeme an: Bekanntlich ist die Reaktion organischer Singulett-Verbindungen mit Triplett-Sauerstoff spinverboten und daher langsam, sofern sie nicht über Radikale läuft. Radikale wurden jedoch bei der biologischen, flavinabhängigen O₂-Aktivierung nie beobachtet^[92, 94].

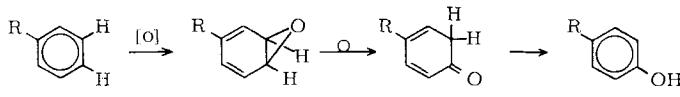


Biolumineszierende Organismen enthalten teilweise Luciferine, die formal cyclische 8π -Systeme aufweisen^[95]. Ein Beispiel ist das Luciferin (92) aus *Renilla reniformis*. Es ist hier allerdings nicht geklärt, ob dem Dihydropyrazinsystem über den erhöhten Elektronendonator-Charakter hinaus eine spezielle biologische Bedeutung für die Lumineszenz-Eigenschaft zu kommt.

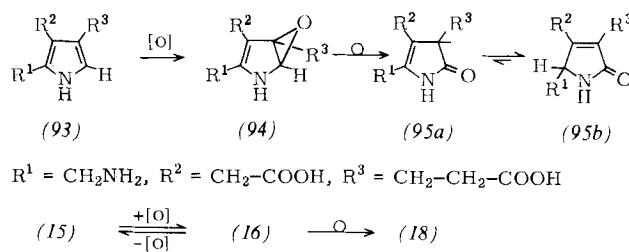


Das NADH besitzt im Dihydronicotinamid ein System, das unter Deprotonierung in ein anionisches cyclisches 8π -System übergehen könnte. Untersuchungen an Modellsubstanzen (s. Abschnitt 2.2.2) lassen jedoch vermuten, daß infolge der hohen Energie des Dihydropyridyl-Anions diese Reaktion ausbleibt und die direkte Hydrid-Übertragung auf das Substrat unter Bildung des NAD⁺ eindeutig begünstigt ist; d. h. die Carbamidgruppe in 3-Stellung stabilisiert das labile Dihydropyridin.

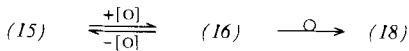
Die Benzoloxid-Oxepin-Untersuchungen erlangten eine neue Dimension, als man wußte, daß der oxidative Stoffwechsel von Arenen über Benzoloxid-Oxepin-Zwischenverbindungen abläuft (s. Schema 12)^[96, 97]. Kürzlich fanden nun Frydman et al.^[98, 99], daß die enzymatische Oxidation von Porphobilinogen (93), dem entscheidenden Zwischenprodukt der Porphyrin- und Corrin synthese, zu den tautomeren Pyrrolinonen (95a) und/oder (95b) führt. Vergleicht man diese Reaktion mit der enzymatischen Oxidation von Arenen, so ist die enge strukturelle Analogie offensichtlich. Der Schluß liegt nahe, daß das Pyrroloxid (94) Zwischenstufe der Reaktion ist^[100]. Eine Stütze dafür sind die beim 1,3-Oxazinyl-Anion (11) beobachteten Umlagerungen. Die leichte Umlagerung der Pyrrol-



Schema 12



$R^1 = \text{CH}_2\text{NH}_2$, $R^2 = \text{CH}_2\text{-COOH}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$



oxide (16) in das mit (95) verwandte Pyrrolinon (18) und die mögliche Reduktion von (16) zu Pyrrolen (15) verlaufen parallel (Abschnitt 2.1.1). Die große hydrolytische Labilität der Pyrroloxide (16) und (94) im Vergleich mit den Benzoloxiden wird den direkten Nachweis von (94) als Zwischenstufe der Porphobilinogen-Oxidation erschweren.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Das Tatsachenmaterial zeigt: Negativ geladene sechsgliedrige und vermutlich auch siebengliedrige cyclische 8π -Systeme sind durch Resonanz destabilisiert, wenn der Ring aus Atomen der ersten Achterperiode besteht. Die Destabilisierung zeigt sich in verminderter Acidität der Ausgangsstoffe und erhöhter Reaktivität der Anionen. Das Thiopyranyl- und das Phosphabenzol-Anion lehren, daß Ringglieder aus der zweiten Achterperiode das überzählige Elektronenpaar zumindest partiell in ein energetisch tiefliegendes Orbital übernehmen können. Das Gesamtsystem wird dadurch beträchtlich stabilisiert. Für die beobachteten Reaktionen spielen elektronenbeanspruchende Zentren im oder am Ring eine bedeutende Rolle. Insbesondere bei den ungeladenen sechsgliedrigen cyclischen 8π -Systemen, von denen hier nur das 1,4-Dihydropyrazin diskutiert wurde, ist voraussichtlich durch Ringdeformationen und besondere Ligandenkonformationen die elektronische Destabilisierung weniger ausgeprägt als bei den anionischen Systemen.

Der mehr oder minder erhöhte Energieinhalt dieser Systeme ermöglicht überraschende Valenzisomerisierungen, Umlagerungen, Fragmentierungen und Umsetzungen mit Elektrophilen bei sehr tiefen Temperaturen. Von den zahlreichen präparativen Möglichkeiten, die sich dadurch bieten, sind bislang nur wenige realisiert^[11]. Abgesehen davon wurde bei einigen erfolgversprechenden Systemen die Anionbildung und die Reaktivität dieser Anionen noch nicht untersucht. Ebenso wurde die mögliche Stabilisierung dieser Systeme durch Übergangsmetalle noch nicht bearbeitet. Bei der weiteren Untersuchung der spektroskopischen Eigenschaften dürfte das Auftreten besonderer Ringinversionsbarrieren^[51, 101] für die Diskussion bedeutend sein.

Einige Systeme sind hervorragende Modelle für biologisch relevante Systeme. Weitere Modelluntersuchungen sollten Fragen über Elektronentransfereigenschaften und Radikalbildungstendenz sowie über den Einfluß von Liganden und Konformationen auf Redoxeigenschaften, um nur einige zu nennen, beantworten helfen.

Mein herzlicher Dank gilt meinen in der Literaturzusammenstellung genannten Mitarbeitern für ihre Unterstützung bei den geschilderten Untersuchungen, Herrn Prof. R. Gleiter und Herrn Prof. P. Hemmerich für anregende Diskussionen sowie dem Vorstand der Gesellschaft Deutscher Chemiker für die Anerkennung dieser Arbeiten. Außerdem möchte ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung danken.

Eingegangen am 30. Dezember 1974 [A 69]

- [1] Nach einem Vortrag anlässlich der Chemiedozententagung, Universität Stuttgart, April 1974. – Heterocyclische 8π -Systeme, 9. Mitteilung. – 8. Mitteilung: [42].
- [2] B. A. Hess u. L. J. Schaad, J. Amer. Chem. Soc. 93, 305, 2413 (1971); J. Org. Chem. 36, 3418 (1971); L. J. Schaad u. B. A. Hess, J. Amer. Chem. Soc. 94, 3068 (1972); B. A. Hess, L. J. Schaad u. C. W. Holyoke, Tetrahedron 28, 3657, 5299 (1972).
- [3] G. Maier, Angew. Chem. 86, 491 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 425 (1974).
- [4] R. Breslow, Accounts Chem. Res. 6, 393 (1973); Pure Appl. Chem. 28, 111 (1971), und dort zit. Lit.
- [5] R. Breslow, Angew. Chem. 80, 573 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 565 (1968).
- [6] M. J. S. Dewar, Angew. Chem. 83, 859 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 761 (1971); M. J. S. Dewar, M. C. Kolm u. N. Trinajstić, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3437 (1971).
- [7] J. F. Labarre u. F. Crasnier, Fortschr. Chem. Forsch. 24, 33 (1971).
- [8] G. Binsch, Naturwissenschaften 60, 369 (1973).
- [9] E. Heilbronner, Vortrag anlässlich der Chemiedozententagung, Universität Stuttgart, April 1974.
- [10] R. A. Raphael in D. Ginsburg: Nonbenzenoid Aromatic Compounds. Interscience, New York 1959, S. 465; G. Schröder: Cyclooctatetraen. Verlag Chemie, Weinheim 1965.
- [11] I. L. Karle, J. Chem. Phys. 20, 65 (1952).
- [12] K. Hafner, Angew. Chem. 75, 1041 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 165 (1964).
- [13] Zusammenfassungen siehe: E. Vogel u. H. Günther, Angew. Chem. 79, 429 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 385 (1967); G. Maier, Angew. Chem. 79, 446 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 402 (1967); L. A. Paquette, Angew. Chem. 83, 11 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 11 (1971); H. Kessler in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1972, Bd. V/1, S. 305.
- [14] I. C. Paul, S. M. Johnson, L. A. Paquette, J. H. Barrett u. R. J. Haluska, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5023 (1968); L. A. Paquette in P. Snyder: Nonbenzenoid Aromatics. Academic Press, New York 1969, S. 259ff.
- [15] R. Hoffmann, Tetrahedron Lett. 1970, 2907; R. Hoffmann u. W. D. Stohrer, J. Amer. Chem. Soc. 93, 6941 (1971).
- [16] H. Günther, Tetrahedron Lett. 1970, 5173; H. Günther, J. B. Pawliczek, B. D. Tunggal, H. Prinzbach u. R. H. Levin, Chem. Ber. 106, 984 (1973).
- [17] R. R. Schmidt u. H. Vatter, Tetrahedron Lett. 1972, 4891.
- [18] H. U. Wagner, Universität München, persönliche Mitteilung, s. auch [15, 16].
- [19] W. D. Hobey, J. Org. Chem. 37, 1137 (1972).
- [20] Darüber wurde vom Autor in mehreren Vorträgen berichtet, zum erstenmal am 14. Juni 1971, Chemisches Kolloquium, Universität München.
- [21] R. R. Schmidt, Angew. Chem. 83, 622 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 572 (1971).
- [22] R. R. Schmidt, W. J. W. Mayer u. H. U. Wagner, Liebigs Ann. Chem. 1973, 2010.
- [23] R. R. Schmidt, Angew. Chem. 85, 235 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 212 (1973).
- [24] R. R. Schmidt, Synthesis 1972, 333.
- [25] R. Japp u. J. Klingemann, J. Chem. Soc. 57, 692 (1890).
- [26] G. Rio u. D. Masure, Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 4598.
- [27] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 781 (1969).
- [28] R. R. Schmidt, unveröffentlichte Untersuchungen.
- [29] R. R. Schmidt u. H. Huth, unveröffentlichte Untersuchungen.
- [30] D. Lednicer u. D. E. Emmett, J. Heterocycl. Chem. 7, 575 (1970).
- [31] Th. Kauffmann, Angew. Chem. 86, 715 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 627 (1974).
- [32] P. Laszlo, Tetrahedron Lett. 1972, 3625.
- [33] R. R. Schmidt u. R. Prewo, unveröffentlichte Untersuchungen.
- [34] Siehe dazu D. J. Cram: Fundamentals of Carbanion Chemistry. Academic Press, New York 1965.

- [35] Differenz der Resonanzenergie zwischen Allyl- und 1-Azaallyl-Anion: ca. 0.5β [22].
- [36] S. V. Kriun, S. N. Baranov u. O. F. Vozyanova, Zh. Obshch. Khim. 43, 359 (1973).
- [37] A. T. Mason u. G. R. Winder, J. Chem. Soc. 63, 1355 (1893).
- [38] S.-J. Chen u. F. W. Fowler, J. Org. Chem. 35, 3987 (1970).
- [39] Ein vergleichbarer Stabilisierungsprozeß wurde auch bei einem *N*-alkylierten Azepin beobachtet: K. Hafner, Technische Hochschule Darmstadt, persönliche Mitteilung.
- [40] M. Dimmler, Diplomarbeit, Universität Stuttgart 1971; R. R. Schmidt u. M. Dimmler, noch unveröffentlicht.
- [41] M. Dimmler, Dissertation, Universität Stuttgart 1974.
- [42] R. R. Schmidt, M. Dimmler u. P. Hemmerich, noch unveröffentlicht.
- [43] S.-J. Chen u. F. W. Fowler, J. Org. Chem. 36, 4025 (1971).
- [44] R. A. Sulzbach u. A. F. Iqbal, Angew. Chem. 83, 145 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 127 (1971).
- [45] J. W. Lown u. M. H. Akhtar, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 829; J. C. S. Perkin 1 1973, 683.
- [46] J. W. Lown u. M. H. Akhtar, J. C. S. Chem. Comm. 1973, 511.
- [47] J. W. Lown, M. H. Akhtar u. R. S. McDaniel, J. Org. Chem. 39, 1998 (1974).
- [48] J. Stezowski, Crystal Struct. Commun., im Druck.
- [49] E. Heilbronner u. H. Bock: Das HMO-Modell und seine Anwendung – Grundlagen und Handhabung. Verlag Chemie, Weinheim 1968, S. 285.
- [50] H. Kohn u. R. A. Olofson, J. Org. Chem. 37, 3504 (1972).
- [51] L. Tauscher, S. Ghista u. P. Hemmerich, Helv. Chim. Acta 56, 630 (1973).
- [52] W. D. Stohrer, Chem. Ber. 106, 970 (1973).
- [53] Übersicht über Dihydropyridine: U. Eisner u. J. Kuthan, Chem. Rev. 72, 1 (1972).
- [54] R. R. Schmidt u. G. Berger, noch unveröffentlicht.
- [55] F. W. Fowler, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5926 (1972).
- [56] Radikalanteile könnten ESR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden; s. dazu B. Schroeder, W. P. Neumann, J. Hollaender u. H. P. Becker, Angew. Chem. 84, 894 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 850 (1972).
- [57] R. R. Schmidt, J. Talbiersky u. H. von Benda, unveröffentlichte Untersuchungen.
- [58] F. D. Popp, Advan. Heterocycl. Chem. 9, 1 (1968).
- [59] C. E. Crawforth u. O. Meth-Cohn, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 865.
- [60] K. Wallenfels, W. Ertel u. K. Friedrich, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1663, und dort zit. Lit.
- [61] P. Puck, R. Gleiter u. G. Köbrich, Chem. Ber. 103, 1431 (1970), und dort zit. Lit.
- [62] L. Field u. D. L. Tulem in A. Weissberger u. E. C. Taylor: The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Wiley, New York 1972, Bd. 26, S. 574.
- [63] R. R. Schmidt u. M. Dimmler, Chem. Ber. 107, 3800 (1974).
- [64] D. Lednicer u. D. E. Emmert, J. Heterocycl. Chem. 8, 903 (1971).
- [65] Aufgrund der besonderen acidifizierenden Wirkung von zweibindigem Schwefel muß das jedoch in vielen Fällen angenommen werden; s. dazu D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 639 (1969); Synthesis 1969, 17.
- [66] Y. Yamada, D. Diljovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 343 (1969).
- [67] Die Pyrrolbildung wird durch nucleophilen Angriff der Base am Episulfid-Atom gefördert; s. dazu auch B. M. Trost u. S. D. Ziman, J. Org. Chem. 38, 933 (1973).
- [68] Berechnungen nach der erweiterten Hückel-Methode ohne 3d-Orbital-Beteiligung: R. Gleiter, Technische Hochschule Darmstadt.
- [69] H. Beyer, Z. Chem. 9, 361 (1969), und dort zit. Lit.; H. Beyer, H. Honeck u. L. Reichelt, Liebigs Ann. Chem. 741, 45 (1970).
- [70] R. R. Schmidt u. H. Huth, Tetrahedron Lett. 1975, 33.
- [71] C. Giordano, persönliche Mitteilung.
- [72] R. R. Schmidt u. U. Burkert, Tetrahedron Lett. 1973, 4355.
- [73] U. Burkert, Dissertation, Universität Stuttgart 1974.
- [74] M. Polk, M. Siskin u. C. C. Price, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1206 (1969), und dort zit. Lit.
- [75] A. G. Hortmann u. R. L. Harris, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1803 (1970).
- [76] G. H. Senkler, J. Stackhouse, B. E. Maryanoff u. K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc. 96, 5648 (1974), und dort zit. Lit.
- [77] G. Märkl u. A. Merz, Tetrahedron Lett. 1971, 1215.
- [78] K. Dimroth, Fortschr. Chem. Forsch. 38, 1 (1973).
- [79] I. Murata, T. Tatsuoka u. Y. Sugihara, Tetrahedron Lett. 1973, 4261; Angew. Chem. 86, 161 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, 142 (1974).
- [80] M. J. S. Dewar: The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry. McGraw-Hill, New York 1969, S. 430–436.
- [81] W. G. Salmon, Quart. Rev. (Chem. Soc.) 22, 253 (1968); R. Gleiter u. R. Hoffmann, Tetrahedron 24, 5899 (1968) und dort zit. Lit.
- [82] S. Wolfe, A. Rank u. I. G. Csizmadia, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1567 (1969); N. D. Epiotis, F. Bernardi u. S. Wolfe, VI International Symposium on Sulphur Chemistry, Bangor, Juli 1974.
- [83] S. Oae, W. Tagaki u. A. Ohno, Tetrahedron 20, 417 (1964); R. L. Slough u. E. Bergman, J. Org. Chem. 26, 3158 (1961); R. Breslow u. E. Mohacsi, J. Amer. Chem. Soc. 85, 431 (1963).
- [84] Für die Durchführung dieser Untersuchungen danken wir Herrn Professor Dr. S. Hüning, Universität Würzburg.
- [85] H. J. Daubens u. M. Rifi, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3041 (1963).
- [86] R. Breslow u. H. W. Chang, J. Amer. Chem. Soc. 84, 1484 (1962).
- [87] R. Breslow u. K. Balasubramanian, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5182 (1969); R. Breslow u. W. Chu, ibid. 92, 2165 (1970); 95, 411 (1973).
- [88] O. Buchardt, C. L. Pedersen, U. Svanholm, A. M. Duffield u. A. T. Balaban, Acta Chem. Scand. 23, 3125 (1969).
- [89] R. Allmann, A. Frankowski u. J. Streith, Tetrahedron 28, 581 (1972).
- [90] J. Streith, J. P. Luttinger u. M. Nastasi, J. Org. Chem. 36, 2962 (1971).
- [91] N. W. Gilman, J. F. Blount u. L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 37, 3201 (1972); A. Nabeya, K. Kurita u. J. A. Moore, ibid. 38, 2954 (1973), und dort zit. Lit.
- [92] P. Hemmerich u. M. Schumann-Jorns in: Enzymes: Structure and Function. FEBS-Symposia, Amsterdam, North Holland 1972, Vol. 29, S. 95.
- [93] R. Norrestam, M. von Glehn, L. O. Hagmann u. P. Kierkegaard, Acta Chem. Scand. 23, 2199 (1969), und dort zit. Lit.
- [94] V. Massey u. P. Hemmerich in P. D. Boyer: The Enzymes. 3. Aufl. Band über Oxidation und Reduktion. Academic Press, New York, im Druck.
- [95] W. Adam, Chem. Uns. Zeit 7, 182 (1973); K. Hori, J. E. Wampler u. J. M. Cornier, J. C. S. Chem. Comm. 1973, 492; F. McCapra u. M. J. Manning, ibid. 1973, 467.
- [96] H. J. Altenbach u. E. Vogel, Angew. Chem. 84, 985 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 937 (1972).
- [97] D. M. Jerina, H. Yagi u. J. W. Dally, Heterocycles 1, 267 (1973).
- [98] R. B. Frydman, M. L. Tomaro, A. Wanschelbaum u. B. Frydman, FEBS Lett. 26, 203 (1972); M. L. Tomaro, R. B. Frydman u. B. Frydman, Biochemistry 12, 5263 (1973).
- [99] R. B. Frydman, M. L. Tomaro, A. Wanschelbaum, E. M. Andersen, J. Awruk u. B. Frydman, Biochemistry 12, 5253 (1973).
- [100] R. R. Schmidt, Vortrag Chemisches Kolloquium, Universität Würzburg, November 1973; s. dazu [99].
- [101] C. J. Finder, D. Chung u. N. L. Allinger, Tetrahedron Lett. 1972, 4677.