

Dichlormethan, selektiv zur 12,13-Dihydroverbindung hydriert, die nach Chromatographie an Kieselgel in gelblichen Kristallen erhalten wird [Fp = 38 °C (aus Methanol); Ausb. 30%]. Das Produkt erwies sich als nahezu einheitliches π -Homoacenaphthen **10**, was bedeutet, daß die Hydrierung von **9** unter Absättigung der *peri*-Doppelbindung mit einer vollständigen Umlenkung des Bisnorcaradien-1,6-Methano[10]annulen-Gleichgewichts verbunden ist. Die drastische Gleichgewichtsverschiebung gibt sich in charakteristischen Änderungen im ^1H -NMR-Spektrum, insbesondere in der Tieffeldverschiebung der Signale von H-3,4,5,7,8,9 um $\Delta\delta = 0.88$ (Mittelwert) und der annähernden Angleichung von $^3J_{3,4}$ und $^3J_{4,5}$ zu erkennen, manifestiert sich jedoch am eindrucksvollsten in den ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Verbindungen (Tabelle 1). Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, werden die Signale von C-1,6 und C-11 beim Übergang von **9** nach **10** so stark zu tiefem Feld verschoben, daß sie nunmehr fast mit den entsprechenden Signalen von **12**, das als optimale [10]Annulen-Referenzverbindung für **10** betrachtet werden kann, zusammenfallen. Wichtige physikalische Daten der neuen Verbindungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Der Unterschied zwischen **9** und **10** im Strukturtyp^[15] spiegelt sich auch im chemischen Verhalten der beiden Verbindungen, vor allem hinsichtlich der Neigung, bei der Thermolyse die „Norcaradien-, „Walk“-Umlagerung^[16] einzugehen, wider. Die durch den homolytischen Bruch der Cyclopropanbindung C-6-C-11^[17] eingeleitete „Walk“-Umlagerung von **9** findet bereits bei 120 °C [ΔG^\ddagger (^1H -NMR-spektroskopisch ermittelt) = 33.0 kcal mol⁻¹ in Benzol] statt, während die entsprechende Isomerisierung von **10** Temperaturen um 250 °C [$E_A = 41.7 \pm 0.5$ kcal mol⁻¹, lgA = 14.3 ± 0.2 (Gasphase)] erfordert. Eine Erhöhung der Aktivierungsbarriere der Umlagerung bei **10** entspricht der Erwartung, da hier der Wanderung der CH₂-Brücke die endotherme Bildung des Bisnorcaradiens **11** vorgelagert ist^[18].

Ein eingegangen am 27. September 1990 [Z 4209]

- [1] E. Vogel, H. D. Roth, *Angew. Chem.* **76** (1964) 145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **3** (1964) 228; E. Vogel, *Spec. Publ. Chem. Soc.* **21** (1967) 113; *Pure Appl. Chem.* **20** (1969) 237.
- [2] a) Röntgenstrukturanalysen: M. Dobler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **48** (1965) 1429; R. Bianchi, T. Pilati, M. Simonetta, *Acta Crystallogr. Sect. B* **36** (1980) 146; T. Pilati, M. Simonetta, *ibid.* **32** (1976) 1912; b) ^1H -NMR: H. Günther, Z. Naturforsch. B**20** (1965) 948; c) ^{13}C -NMR: H. Günther, H. Schmidkler, H. Königshofen, K. Recker, E. Vogel, *Angew. Chem.* **85** (1973) 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 243; A. V. Kemp-Jones, A. J. Jones, M. Sakai, C. P. Beaman, S. Masamune, Can. J. Chem. **51** (1973) 767; d) ESR: F. Gerson, E. Heilbronner, W. A. Böll, E. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **48** (1965) 1494; e) UV VIS: H.-R. Blattmann, W. A. Böll, E. Heilbronner, G. Hohlneicher, E. Vogel, J.-P. Weber, *ibid.* **49** (1966) 2017; f) Photoelektronenspektrum: R. Boschi, W. Schmidt, J.-C. Gfeller, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4107; g) Dipolmoment: W. Bremser, H. T. Gründel, E. Heilbronner, E. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **50** (1967) 84; h) Bindungsenthalpie: W. Bremser, R. Hagen, E. Heilbronner, E. Vogel, *ibid.* **52** (1969) 418; W. R. Roth, M. Böhml, H.-W. Lennartz, E. Vogel, *Angew. Chem.* **95** (1983) 1011; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 1007.
- [3] Zur σ,π -Nomenklatur siehe Fußnote (1) in H. W. Whitlock, Jr., P. F. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 3837.
- [4] a) D. Cremer, B. Dick, *Angew. Chem.* **94** (1982) 877; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 865; b) L. Farnell, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 7650; c) R. C. Haddon, K. Raghavachari, *ibid.* **107** (1985) 289.
- [5] M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 7791; H. Frauenrath, M. Kapon, M. B. Rubin, *Isr. J. Chem.* **29** (1989) 307.
- [6] H. Günther, H. Schmidkler, W. Bremser, F. A. Straube, E. Vogel, *Angew. Chem.* **85** (1973) 585; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 570; H. Günther, H. Schmidkler, *Pure Appl. Chem.* **44** (1975) 807.
- [7] R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2907; H. Günther, *ibid.* **1970**, 5173.
- [8] E. Vogel, T. Scholl, J. Lex, G. Hohlneicher, *Angew. Chem.* **94** (1982) 878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 869; R. Bianchi, T. Pilati, M. Simonetta, *Acta Crystallogr. Sect. C* **39** (1983) 378.
- [9] E. Ciganek, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 652; *ibid.* **89** (1967) 1454; C. J. Fritchie, *Acta Crystallogr.* **20** (1966) 27.
- [10] W. R. Roth, O. Adamczak, F. Bauer, H.-W. Lennartz, unveröffentlicht (wir danken Herrn Prof. Roth für die Überlassung des Programms). Auch nach AM 1-Rechnungen ist das Bisnorcaradien **9** stabiler als das valenztautomere [10]Annulen **8** (mit C_s -Symmetrie), während für **10** eine höhere Stabilität als für **11** ermittelt wird; zur Methode siehe M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3902.
- [11] H. J. Bestmann, R. Armsen, H. Wagner, *Chem. Ber.* **102** (1969) 2259.
- [12] E. Vogel, W. A. Böll, M. Biskup, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1569.
- [13] **12** (Tabelle 2) wurde durch Reduktion von 2,10-(1-Oxopropano)-1,6-methano[10]annulen [K. Nakasui, M. Katada, I. Murata, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2515; R. Nendlein, H. Zeiner, *Chem. Ber.* **115** (1982) 3353] mit LiAlH₄/AlCl₃, gewonnen, J. Pinger, *Diplomarbeit*, Universität Köln 1983.
- [14] E. Vogel, W. Wiedemann, H. D. Roth, J. Eimer, H. Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **759** (1972) 1; H. Schmidkler, *Dissertation*, Universität Köln 1974.
- [15] Nach einer Röntgenstrukturanalyse liegt **10** auch im Kristall als [10]Annulen-Valenztautomer vor. Die Analyse macht darüber hinaus deutlich, daß die aus Modellen von **10** zu folgernde Deformation des Annulenrings und Reduzierung des C1-C6-Abstands den geometrischen Gegebenheiten des Moleküls entsprechen (C1-C6: 2.121 Å im Vergleich zu 2.235 Å in **1**). Im übrigen stellt man bei **10** eine durch die *peri*-Brücke hervorgerufene Unsymmetrie in den Längen der C-C-Bindungen sowohl in der CH₂-Brücke (Verkürzung von C1-C11 auf 1.45 Å und Verlängerung von C6-C11 auf 1.51 Å bezogen auf die C1-C11 C6-C11-Bindungslänge von 1.485 Å in **1**) als auch im Annulenring fest; geringfügige Abweichungen von der erwarteten C_s -Symmetrie des Moleküls dürfen auf Packungseffekte zurückzuführen sein (nach Untersuchungen mit J. Lex). Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55354, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.
- [16] Übersicht: F.-G. Klärner, *Top. Stereochem.* **15** (1984) 1.
- [17] Ausführliche Diskussion der „Walk“-Umlagerungen von **9** und **10**: R. Arnz, *Dissertation*, Universität Köln 1989.
- [18] Außer dem erwähnten Enthalpie-Effekt ist für den Reaktivitätsunterschied von **9** und **10** der noch unbekannte Einfluß der *peri*-Doppelbindung auf die Dissoziationsenergie der C6-C11-Bindung in **9** zu berücksichtigen. Anders als bei **9** findet bei **10** auch die durch Bruch der C1-C11-Bindung eingeleitete „Walk“-Umlagerung statt [$E_A = 43.5 \pm 1.9$ kcal mol⁻¹; lgA = 14.4 ± 0.8 (Gasphase)].
- [19] Alternative Synthese von **4**: H. Klenk, W.-D. Stohrer, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **109** (1976) 777.

Chemoenzymatische Synthesen von D- ω -Ureidoaminosäuren **

Von Karlheinz Drauz*, Matthias Kottenthaler, Kyriakos Makryaleas, Herbert Klenk und Michael Bernd Professor Heinz A. Staab zum 65. Geburtstag gewidmet

Aminosäuren der D-Reihe haben große Bedeutung bei der Herstellung von Wirkstoffen. Verbindungen wie D-Phenylglycin und das entsprechende 4-OH-Derivat, D-Serin, D-Thienylglycin sind Bestandteile der Seitenketten wichtiger β -Lactamantibiotika^[11]; D-Valin ist Ausgangsprodukt des Pyrethroids Fluvalinate^[21]. Insbesondere der rasche Fortschritt bei der Entwicklung von Peptid-Wirkstoffen erfordert die Bereitstellung einer Vielzahl strukturell unterschiedlicher D-Aminosäuren^[3]. Man verwendet dazu die D-Enantiomere der proteinogenen, anderer natürlicher oder nicht in der Natur vorkommender Aminosäuren.

In letzter Zeit wurden Therapiekonzepte auf der Basis der Beeinflussung der Bildung von Releasing-Hormonen ent-

[*] Dr. K. Drauz, Dr. M. Kottenthaler, Dr. K. Makryaleas, Dr. H. Klenk Degussa AG, Fachbereich Organische und Biologische Chemie Postfach 1345, W-6450 Hanau 1

Dr. M. Bernd
Asta Pharma AG, Abteilung CFW

[**] Aminosäuretransformation 7. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von Recordati-De Bi., Mailand, (Überlassung der *Agrobacterium-radiohacter*-Biomasse) gefördert. - 6. Mitteilung: K. Drauz, U. Groeger, M. Schäfer, H. Klenk, *Chem. Ztg.* **115** (1991), im Druck.

Tabelle 1. LH-RH-Agonisten und -Antagonisten [a]. Die Tabelle zeigt einige der bisher durchgeföhrten Variationen an der Peptidsequenz.

LH-RH	1 Glp	2 His	3 Trp	4 -	5 Ser	6 Tyr	7 -	8 Gly	9 Leu	10 Arg	11 -	12 Pro	13 -	14 Gly	15 NH ₂
<i>Agonisten</i>															
Buserelin						D-Ser (tBu)									
Naferelin						D-2-Nal									
Lutrelin						D-Trp N-MeLeu								Pro-NHC ₂ H ₅ (1-9) [b]	
Leuprolide						D-Leu									
Tryptorelin						D-Trp								Pro-NHC ₂ H ₅ (1-9) [b]	
Goserelin						D-Ser(tBu)									
Histrelin						D-His(Bzl)								Pro-NHC ₂ H ₅ (1-9) [b]	
<i>Antagonisten</i>															
SB-075	Ac-D-(2-Nal)-D-Cl-D-Phe-D-(3-Pal)					D-Cit									
Antide	Ac-D-(2-Nal)-D-Cl-D-Phe-D-(3-Pal)					D-Lys(Nic)									
Hoe 2013	Ac-D-(2-Nal)-D-Cl-D-Phe-D-Trp					D-Ser(Rha)								D-Ala-NH ₂	
														Azagly-NH ₂	

[a] Glp = Pyroglutaminsäure, 2-Nal = 2'-Naphthylalanin, 3-Pal = 3'-Pyridylalanin, Nic = Nicotinoyl, Rha = Rhamnosyl. [b] (1-9) bedeutet Verkürzung der Aminosäuresequenz auf neun Aminosäuren, Position 10 entfällt.

wickelt. Ein prominentes Beispiel hierfür ist das Decapeptid LH-RH (Luteinizing Hormon Releasing Hormon oder Gonadorelin), das zur Gruppe der Liberine gehört und im Hypothalamus gebildet wird. LH-RH setzt in der Hypophyse die Gonadotropine, d. h. die geschlechtsunspezifischen Sexualhormone Folliotropin (FSH) und Luotropin (LH) frei.

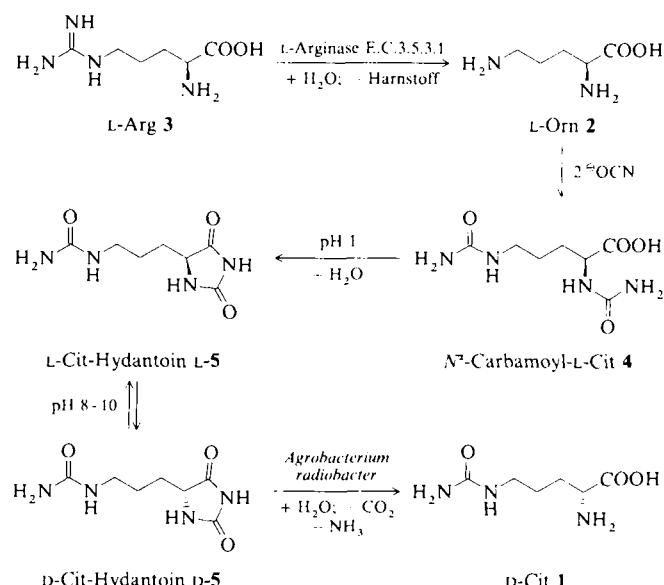
Mit potenten LH-RH-Agonisten oder -Antagonisten ist es daher möglich, sexualhormonabhängige Krankheitsbilder wie Mamma- und Prostata-Karzinome sowie Endometriose zu therapieren^[4]. Insbesondere in jüngster Zeit wurden LH-RH-Antagonisten entwickelt, die sofort nach Beginn einer Therapie durch die Blockierung der LH-RH-Rezeptoren die Freisetzung von LH und FSH vermindern. Die Präparate der ersten Generation waren wegen ihrer starken Histaminfreisetzen und damit allergischen Aktivität nicht geeignet. Durch Variation der Peptidsequenz, vor allem durch den Einbau nichtproteinogener D-Aminosäuren an verschiedenen Positionen, wurde eine deutliche Absenkung der Nebenreaktionen erzielt. In Tabelle 1 sind die wichtigsten LH-RH-Agonisten und -Antagonisten zusammengefaßt.

Bei der Synthese des sich in klinischer Entwicklung befindenden Releasing-Hormon-Antagonisten SB-075 wird D-Citrullin (D-Cit) **1** benötigt, eine nicht natürliche D-ω-Ureidoaminoäure^[5]. Die Gewinnung von D-Cit in einer asymmetrischen Synthese erscheint problematisch; eine klassische enzymatische Racematspaltung würde einen guten Zugang zum racemischen Citrullin voraussetzen, das nur schwierig und mit erheblicher Nebenproduktbildung aus L-Cit oder anderen Vorstufen erhalten werden kann. Deshalb galt unsere Suche nach einer möglichst einfachen Herstellung für D-Cit, ausgehend von einer preiswerten, chiralen Aminosäure.

Literaturbekannt ist, daß man racemische Aminosäurehydantoine durch ein D-Hydantoinase-/Carbamoylase-System praktisch quantitativ in D-Aminosäuren umwandeln kann^[6]. Im In-vivo-Stoffwechsel liegt die Bedeutung der Hydantoinasen im Abbau von Nucleinsäuren. Deshalb wurden diese Enzyme als Dihydropyrimidin-Amidohydrolasen (E.C. 3.5.2.2) klassifiziert. Die Hydantoinase-/Carbamoylase-Systeme wurden bislang technisch bei der Produktion von D-Phenylglycin und D-p-Hydroxyphenylglycin eingesetzt, da sich mit ihnen aromatische und einfache aliphatische D-Aminosäuren gewinnen lassen. Über die Substratspezifität gegenüber in der Seitenkette aminofunktionalisierten Hydantoinen gibt es keine Angaben^[7].

Für die Gewinnung von D-Cit wählten wir ebenfalls dieses Synthesekonzept. Die von D-Cit ableitbare L-Aminosäure gleicher C-Zahl ist L-Ornithin **2**, die durch enzymatische Spaltung der preiswerten proteinogenen Aminosäure L-Aarginin **3** zugänglich ist (Schema 1). Setzt man **2** mit zwei

Äquivalenten Cyanat um, entsteht die α,ω-Bisureidoverbindung **4**, die auch aus L-Cit und einem Äquivalent Cyanat erhalten werden kann. **4** wird unter sauren Bedingungen in das 5-(3-Ureidopropyl)hydantoin (Citrullinhydantoin) **5** umgewandelt. Dieses Substrat wird überraschenderweise von unserem Hydantoinase-/Carbamoylase-System aus dem Stamm *Agrobacterium radiobacter* akzeptiert^[8] und liefert in guten chemischen und optischen Ausbeuten D-Citrullin. Bei dieser Umwandlung racemisieren Hydantoine mit ausreichender Acidität unter den alkalischen Reaktionsbedingungen chemisch. In Anwesenheit von Racematen kann die Reaktion auch enzymatisch katalysiert ablaufen. Somit sind D-Aminosäuren aus L-Hydantoinen zu erhalten, eventuell eine prinzipielle Methode zur Konfigurationsumkehr.



Schema 1.

Darüber hinaus wollten wir prüfen, inwieweit bei vorgegebenem Biokatalysator das Substratspektrum variiert werden kann.

Aus einigen einfach zu erhaltenden racemischen oder L-α,ω-Diaminocarbonsäuren wurden die zu **5** analogen Hydantoine hergestellt^[9] und in die Biotransformation eingesetzt (Tabelle 2). So lassen sich eine Reihe interessanter D-konfigurierter ω-Ureidoaminoäuren gewinnen, die fermentati-

Tabelle 2. Gewinnung von D- ω -Ureidoaminosäuren.

Hydantoin	D-Aminosäure	Ausb. [%] [a]	α [%] [b]
n = 1	D-Albiziin [10]	69	> 99
n = 2	D-4-Ureido-2-amino-buttersäure [11]	73	98 99.8
n = 3	D-Citrullin [12]	79	96 - 99.8
n = 4	D-Homocitrullin [13]	70	60
	D- ω -Ureido-AEC [c]	71	98 99.8
m = 1			
m = 2	D- ω -Carbamoylthialysin [14]	78	98 99.8

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Gehalt an D-Enantiomer, bestimmt durch Vergleich mit Literaturdaten oder chromatographisch bestimmt mit racemischem Vergleichsmaterial [10 - 14], in einer Bandbreite bei verschiedenen Ansätzen. [c] AEC = S-Aminoethylcystein.

tativ nicht und rein synthetisch nur unter großem Aufwand zu erhalten sind. Diese Beispiele zeigen die Vorteile der Kombination chemischer und enzymatischer Verfahrensschritte bei der Gewinnung enantiomererreiner, nicht natürlicher Aminosäuren.

Experimentelles

Kurzbeschreibung der Gewinnung von D-Citrullin I ($C_6H_{13}N_3O_3$, $M = 175.19$) [15]: Eine Lösung von 5 (analog [9] hergestellt) (4 g, 22.8 mmol) in Wasser (55 mL) wird mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 8.4 eingestellt. Die Lösung wird nun in einem Schüttelgefäß bei 40 °C etwa 10 min entgast, mit Biomasse (*Agrobacterium radiobacter*, 0.5 g) unter N_2 -Atmosphäre versetzt, nochmals entgast und mit N_2 belüftet. Das Gefäß wird 24 h bei 40 °C und 6 bar Überdruck N_2 , danach 24 h bei 40 °C unter Normaldruck geschüttelt, anschließend abgekühlt und auf pH 9 gebracht. Mit einer Zentrifuge werden die Feststoffanteile der Biomasse abgetrennt, die verbleibende Lösung mit Aktivkohle geklärt. Ausbeute in Lösung 95 %. Zur Isolierung wird durch einen stark sauren Ionenaustauscher (Merck, IR 120) filtriert und das *Deftau* verworfen. Es wird mit 5 proz. wäßrigem NH₃ eluiert, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst und durch Zusatz von Ethanol ausgefällt. 3.4 g (85 %). Fp = 215 - 218 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{20} + 22$ ($c = 2$ in 1 N HCl); ¹H-NMR (250 MHz, D₂O): $\delta = 3.73$ (m, 1 H, H₂), 3.1 (m, 2 H, H₇), 1.4 - 2.0 (2 x m, je 2 H, H₆ + H₇).

Eingegangen am 14. Februar 1991 [Z 4441]

CAS-Registry-Nummern:

1, 312-75-8; L-5, 133906-52-2; L-5 (L-Albiziin statt L-Cit), 133833-85-9; L-5 (L-4-Ureido-2-aminobuttersäure statt L-Cit), 133833-86-0; L-5 (L-Homocitrullin statt L-Cit), 133906-53-3; D- ω -Ureido-AEC, 40379-77-9; L-5-(4-Ureidoethylthiomethyl)hydantoin, 133833-81-1; L-5-(5-Ureidoethylthioethyl)hydantoin, 133833-82-2; D-Albiziin, 1483-07-4; D-4-Ureido-2-aminobuttersäure, 1190-47-2; D-Homocitrullin, 1190-49-4; D- ω -Carbamoylthialysin, 133833-89-3.

- [1] A. Kleemann, J. Engel: *Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen*, Band 5, 2. Aufl. sowie Ergänzungsband 1982 - 1987, Thieme, Stuttgart 1982 bzw. 1987; A. Kleemann, H. J. Roth: *Arzneistoffgewinnung*, Thieme, Stuttgart 1983; H. J. Roth, A. Kleemann: *Arzneistoffsynthese*, Thieme, Stuttgart 1982.
- [2] C. A. Henrik, B. A. Garcia, G. B. Staal, D. C. Cerf, R. J. Anderson, K. Gill, H. R. Chinn, J. N. Labovitz, M. M. Leippe, S. L. Woo, R. L. Carney, D. C. Gordon, G. K. Kohn: *Pestic. Sci.* 11 (1980) 224; R. J. Anderson, K. G. Adams, C. A. Henrik, *J. Agric. Food Chem.* 33 (1985) 508.
- [3] B. W. Bycroft, *Amino Acids Pept. Proteins* 7 (1976) 333; J. S. Davies, *ibid.* 20 (1989) 129, zit. Lit.
- [4] A. S. Dutta, *Drugs of the Future* 13 (1988) 43.
- [5] S. Bajusz, V. J. Csernus, T. Janaky, L. Bokser, M. Fekete, A. V. Schally, *Int. J. Pept. Protein Res.* 32 (1988) 425.
- [6] A. Möller, C. Syldatk, M. Schulze, F. Wagner, *Enzyme Microb. Technol.* 10 (1988) 613; C. Syldatk, A. Läufer, H. Höke, F. Wagner, *Forum Mikrobiol.* 11 (1988) 224; C. Syldatk, D. Cotoras, A. Möller, F. Wagner, *Biotech Forum* 3 (1986) 10.
- [7] C. Syldatk, A. Läufer, R. Müller, H. Höke, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 41 (1990) 29.
- [8] R. Olivieri, E. Fascetti, L. Angelini, L. Degen, *Enzyme Microb. Technol.* 1 (1979) 201.

[9] F. A. Hoppe-Seyler, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 214 (1933) 267, 268, 270.

[10] A. Kjaer, P. Olesen Larsen, G. Gmelin, *Experimentia* 15 (1959) 253.

[11] J. Rudinger, K. Poduska, M. Zaoral, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 25 (1960) 2022.

[12] A. C. Kurtz, *J. Biol. Chem.* 180 (1949) 1254.

[13] A. C. Kurtz, *J. Biol. Chem.* 180 (1949) 1261.

[14] G. Kalopissis, G. Manoussos, US-A 3 950 542 (1976), L'Oréal S.A.

[15] K. Makryaleas, K. Drauz, EP-Pat.-Anm. 0400 638 (1990), Degussa AG.

2,3,6,7-Tetramethoxythianthren-Dikation: Ein aromatisches π -System gibt seinen Geist auf**

Von Hans Bock *, Andreas Rauschenbach, Klaus Ruppert und Zdenek Havlas

Gewidmet Edgar Heilbronner zu seinem 70. Geburtstag

Vor mehr als einem halben Jahrhundert hat E. Hückel die $(4n + 2)\pi$ -Elektronen-Regel für cyclische π -Systeme vorgeschlagen. Dieses einfache und faszinierende Konzept^[1] stimulierte die Synthesen einer Vielfalt neuartiger Moleküle und Molekülionen, welche im Laborjargon häufig als „aromatisch“ (griech. *aromatikos* = würzig riechend) bezeichnet werden und sich nach umfangreichen Messungen und quantenchemischen Berechnungen durch energetisch günstige Elektronenverteilungen auszeichnen^[2]. Abweichungen von der jeweils optimalen Elektronenzahl sollten daher beträchtliche Störungen^[1] bewirken können, und es müssten, wie schon bei Redoxreaktionen anderer organischer Verbindungen^[3], überraschende Strukturänderungen zu beobachten sein.

Als Modellsubstanz haben wir 2,3,6,7-Tetramethoxythianthren TMT (Schema 1) gewählt^[4a,b], das im Gegensatz zum Kohlenwasserstoff-Analogen Anthracen mit 14 π -Elektronen nicht planar, sondern infolge der durch die Schwefel-Substitution um zwei erhöhte π -Elektronenzahl wie der un-

[*] Prof. Dr. H. Bock, Dipl.-Chem. A. Rauschenbach, Dipl.-Chem. K. Ruppert, Dr. Z. Havlas [*]
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, W-6000 Frankfurt am Main

[+] Ständige Adresse: Dr. Z. Havlas, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Flemingova Nam. 2, CS-16610 Prag 6 (Tschechoslowakei)

[**] Strukturen sterisch überfüllter und ladungsgestörter Moleküle, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Land Hessen, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Z.H.) gefördert. - 5. Mitteilung: H. Bock, I. Göbel, Z. Havlas, H. Oberhammer, S. Liedle, *Angew. Chem.* 103 (1991) 193; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 187.