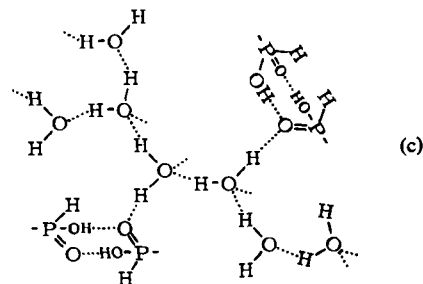


haben, assoziiert. Die Bande, die mit zunehmendem Hydratationsgrad bei 3390 (H_2O) bzw. 2490 cm^{-1} (D_2O) entsteht, entspricht hiernach der Valenzschwingung der OH- bzw. OD-Gruppen in den Wasserstoffbrücken der Wassermoleküle, über die diese mit O-Atomen der Säure-Gruppen oder untereinander verknüpft sind. Die Schulter um 3640 (H_2O) bzw. um 2680 cm^{-1} (D_2O) zeigt schließlich, daß es eine beträchtliche Anzahl freier OH- bzw. OD-Gruppen im Netzwerk der Hydratstruktur gibt, das folglich insbesondere bei der Polystyrol-phosphinsäure merklich zerrissen ist. Im Hinblick auf die kräftigen Wasserstoffbrücken zwischen den assoziierten Säure-Gruppen, die die Struktur verspannen, ist dies un-

mittelbar verständlich. Also liegt bei diesen beiden Säuren eine Hydratstruktur vor, wie sie schematisch in c) gezeigt ist.



Eingegangen am 25. Januar 1968, in veränderter Form am 23. September 1968

[A 707]

Heteroanaloga des Sesquifulvalens^[1]

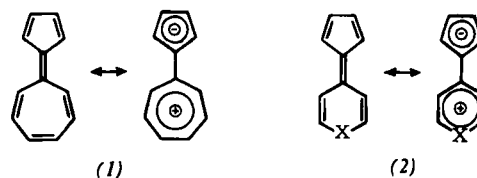
Von G. Seitz^[*]

Heterosesequifulvalene mit Schwefel oder Sauerstoff als Heteroatom lassen sich z.B. durch Kondensation von Cyclopentadienen und Thiopyronen bzw. Pyronen mit Acetanhydrid herstellen. N-haltige Heterosesequifulvalene sind aus diesen durch O,N-Austausch zugänglich. Der Grundzustand aller dieser Verbindungen wird vorwiegend durch die unpolare Grenzformel bestimmt.

1. Einleitung

Die zunehmende pharmakologische Bedeutung der Cyclopentadienylidene^[2], insbesondere aber ein reges theoretisch-chemisches Interesse gaben Anlaß zu neuen Synthesversuchen in der Reihe der Heterosesequifulvalene^[3]. Sie leiten sich formal vom Sesquifulvalen (1)^[4] her; eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppierung des carbocyclischen siebengliedrigen Ringes ist durch ein Heteroatom wie Sauerstoff^[5,4c], Schwefel^[5,4c] oder

Stickstoff^[6] ersetzt. Man erhält also Cyclopentadienyliden-pyrane, -thiopyrane bzw. -1,4-dihydropyridine. (1) und die Heteroanaloga (2) sind durch cyclische gekreuzt-konjugierte π -Bindungssysteme charakterisiert, die in erster Näherung durch eine kovalente und eine dipolare mesomere Struktur zu beschreiben sind.



X = O, S, N-R

Bei einem hohen Anteil der dipolaren Grenzformeln am Resonanzhybrid, begünstigt durch die Resonanzenergie zweier aromatischer 6π -Systeme, sollte man stabile Moleküle mit hohem Dipolmoment und verminderter Bindungsordnung der intercyclischen $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung erwarten. Diese durch einfache HMO-Näherungsrechnungen erhaltenen Voraussagen^[7] erwiesen sich für das Sesquifulvalen als unzutreffend^[4a],

[*] Doz. Dr. G. Seitz

Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität
355 Marburg, Marbacher Weg 6

[1] Auszug aus der Habilitationsschrift G. Seitz, Universität Marburg 1968, zugleich 4. Mitteilung über Cyclopentadienylidene. — 3. Mitteilung: Tetrahedron Letters 1968, 2305.

[2] C. T. Bahner, H. Kinder, D. Brotherton, J. Spiggle u. L. Gutmann, J. med. Chem. 8, 390 (1965); P. W. Thies, Dtsch. Apotheker-Ztg. 107, 1411 (1967).

[3] Neuere Zusammenfassungen s. D. Lloyd: Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic Compounds. Elsevier, Amsterdam 1966; E. D. Bergmann, Chem. Reviews 68, 41 (1968).

[4] a) H. Prinzbach, Angew. Chem. 73, 169 (1961); H. Prinzbach, D. Seip, L. Knothe u. W. Faisst, Liebigs Ann. Chem. 698, 34 (1966); b) Y. Kitahara, I. Murata u. S. Katagiri, Angew. Chem. 77, 345 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 353 (1965); c) G. Seitz, Angew. Chem. 79, 96 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 82 (1967); d) E. Koerner v. Gustorf, M. C. Henry u. P. V. Kennedy, Angew. Chem. 79, 616 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 627 (1967).

[5] D. Lloyd u. F. J. Wasson, Chem. and Ind. 1963, 1559; J. chem. Soc. (London) C 1966, 1086.

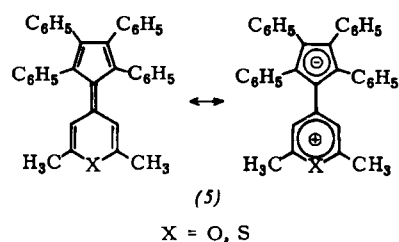
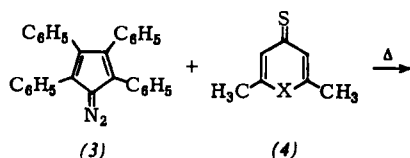
[6] a) F. Kröhnke, K. Ellegast u. E. Bertram, Liebigs Ann. Chem. 600, 176 (1956); D. N. Kursanov, N. K. Baranetskaja u. V. N. Setkina, Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect. (engl. Übers.) 113, 191 (1957); J. A. Berson, E. M. Evleth u. Z. Hamlet, J. Amer. chem. Soc. 87, 2887 (1965); b) G. V. Boyd u. L. M. Jackman, J. chem. Soc. (London) 1963, 548.

[7] J. D. Roberts, A. Streitwieser u. C. M. Regan, J. Amer. chem. Soc. 74, 4579 (1952).

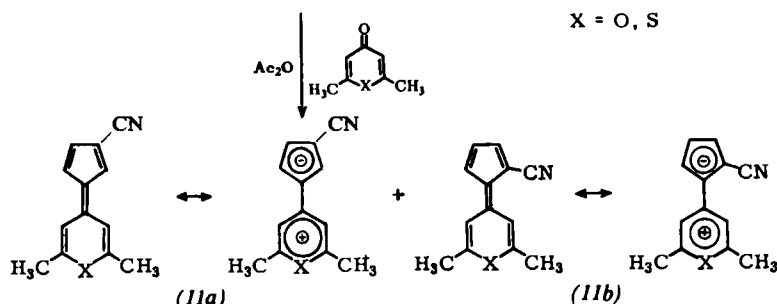
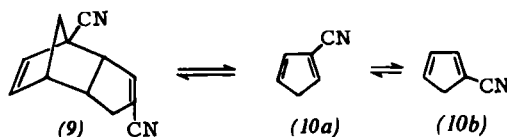
das als sehr instabile Verbindung eher die Eigenschaften eines reaktiven Polyolefins als die eines Aromaten hat. Im Gegensatz dazu sind die azalogen Heterosquisifulvalene (2) mit $X = N-R$ [6] relativ beständig. Interessant schien nun die Frage nach dem chemischen Verhalten der Sauerstoff- und Schwefelanaloga. Über ein einfaches Syntheseverfahren sowie einige chemische und physikalische Eigenschaften dieser Heterosquisifulvalene soll hier berichtet werden.

2. Synthesen von Heterosquisifulvalenen mit Sauerstoff und Schwefel als Heteroatome

Zwei Methoden zur Darstellung von Cyclopentadienyliden-pyranen und -thiopyranen sind bisher bekannt geworden. Die erste ist auf phenylsubstituierte



Cyclopentadiene beschränkt und beruht auf der Reaktion von Diazocyclopentadienen (3) mit 4-Thiopyronen (4) bei erhöhter Temperatur (in Xylol) zu (5) [5].



Das zweite Syntheseprinzip gründet sich auf den Befund, daß Substituenten mit -M- oder -I-Effekt die Reaktivität des Cyclopentadiens (6) erhöhen und Kondensationen mit Ketonen des Typs (7), $X = O, S$ oder $-CH=CH-$, in Acetanhydrid erlauben [1,4c]. Tabelle 1 faßt einige der nach der „Anhydridmethode“ [8] dargestellten Heterosquisifulvalene (8a)–(8e) zusammen.

[8] Über Kondensationsreaktionen anderer CH-acider Verbindungen mit 4-Pyronen vgl. L. L. Woods, J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958); F. Elden, Angew. Chem. 71, 747 (1959); Arch.

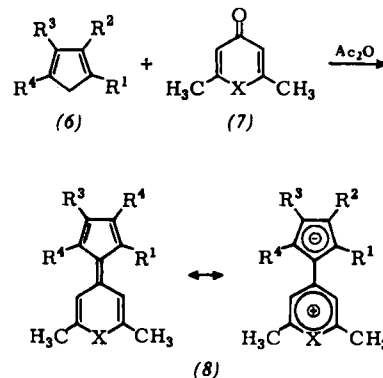


Tabelle 1. Cyclopentadienyliden-pyranen und -thiopyranen nach der „Anhydridmethode“.

(8)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Fp (°C)	Ausb. (%)
(a)	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	O	227	52
(b)	Cl	Cl	Cl	Cl	O	> 150 (Zers.)	45
(c)	CO ₂ CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	S	171	12
(d)	CN	CN	H	H	O	> 260 (Zers.)	25
(e)	CN	H	H	H	S	168	19

Selbst die durch Retro-Diels-Alder-Reaktion bei erhöhter Temperatur gebildeten Cyclopentadiene mit nur einem aktivierenden Substituenten sind genügend reaktiv und lassen sich aus dem Gleichgewicht (9) \rightleftharpoons (10a) \rightleftharpoons (10b) durch zugesetztes Pyron oder Thiopyron abfangen. Die gebildeten monosubstituierten Heterosquisifulvalene (11a) und (11b) sind ebenfalls stabil. Durch präparative Schichtchromatographie läßt sich (11b) aus dem Isomerengemisch als Hauptprodukt abtrennen.

Zur Synthese von Indenyliden-pyranen und -thiopyranen (13), $X = O, S$ [9], Heteroanaloga des 9,10-Benzosquisifulvalens [10], eignet sich die Anhydrid-

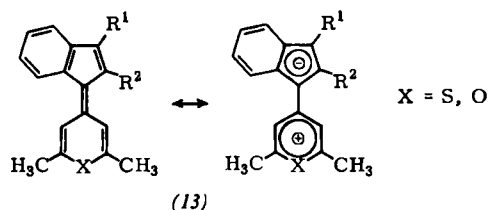
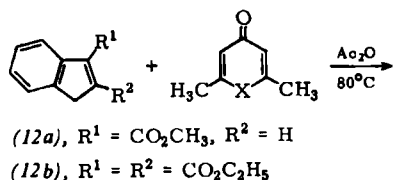
methode, wenn das Indensystem (12) durch Elektronenacceptorgruppen substituiert ist.

Das Gelingen dieser Versuche rechtfertigte die Erwartung, daß ebenso wie die heterocyclischen Ketone auch das iso- π -elektronische Tropon (14) mit aktivierten Cyclopentadienen

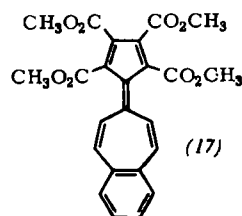
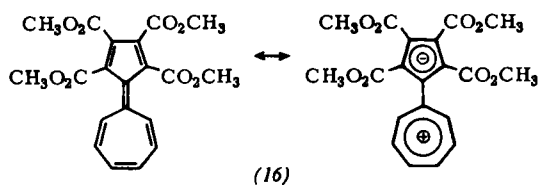
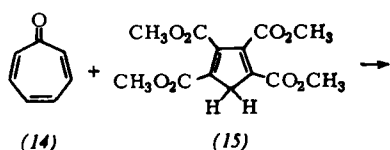
Pharmaz. 293, 404 (1960); M. Ohta u. H. Kato, Bull. chem. Soc. Japan 32, 707 (1959); J. Kelemen u. R. Wizinger, Helv. chim. Acta 45, 1908 (1962).

[9] G. Seitz, Arch. Pharmaz. 300, 1016 (1967).

[10] H. Prinzbach, D. Seip u. G. Englert, Liebigs Ann. Chem. 698, 57 (1966).



in Acetanhydrid kondensierbar sei. Sowohl Tropon als auch Benzotropen ließen sich mit Cyclopentadien-tetracarbonsäure-tetramethylester^[11] (15) sehr glatt in die Sesquifulvalene (16) bzw. (17) überführen. Auch das Tetrachlorderivat [(16), Cl statt CO_2CH_3]^[12] soll auf diese Weise erhältlich sein.



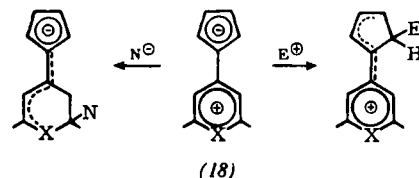
Die Synthese substituierter Heterosquifulvalene und einiger Heteroanaloge des 9,10-Benzosquifulvalens sowie die Kondensation von Tropon und Benzotropen belegen die Anwendungsbreite des Darstellungsverfahrens mit Acetanhydrid. Die Grenzen des Synthesepinzips zeigten sich bei den vergeblichen Versuchen, unsubstituiertes Cyclopentadien, Inden oder Fluoren mit Pyronen zu kondensieren.

3. Reaktivität der Heterosquifulvalene

Hohe Polarität des Grundzustandes im Sinne der dipolaren Formel (18) sollte auf einen amphoteren Charakter der Heterosquifulvalene schließen lassen und elektrophile Reaktionen im Fünf- und nucleophile Reaktionen im sechsgliedrigen Ring ermöglichen.

[11] G. Seitz, Angew. Chem. 78, 680 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 670 (1966).

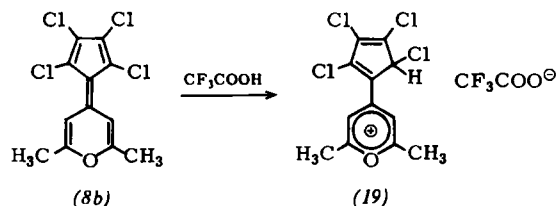
[12] E. D. Bergmann, Chem. Reviews 68, 74 (1968).



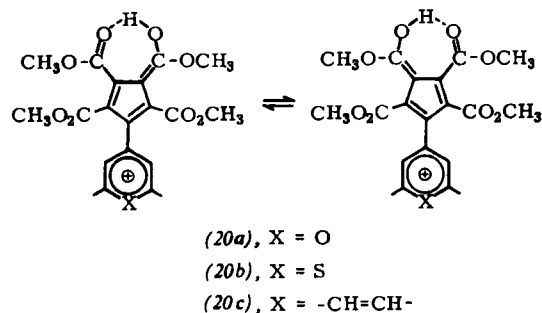
Beide Reaktionstypen sind realisierbar, wie an Beispielen demonstriert sei.

3.1. Elektrophile Addition

Heterosquifulvalene sind relativ starke „ π -Basen“. In starken Säuren wie Perchlorsäure oder Trifluoressigsäure wird z. B. (8b) quantitativ und stellungspezifisch zu (19) C-protoniert^[1,4a,5,6b,13] wie aus NMR- und UV-Spektren hervorgeht.



(8a), das Analogon mit $\text{X} = \text{S}$ und (16) werden ebenfalls einheitlich, jedoch an der Estercarbonylgruppe protoniert; NMR- und Elektronenspektren machen die Strukturen (20a), (20b) bzw. (20c) mit symmetrischer Wasserstoffbrücke wahrscheinlich^[4d].



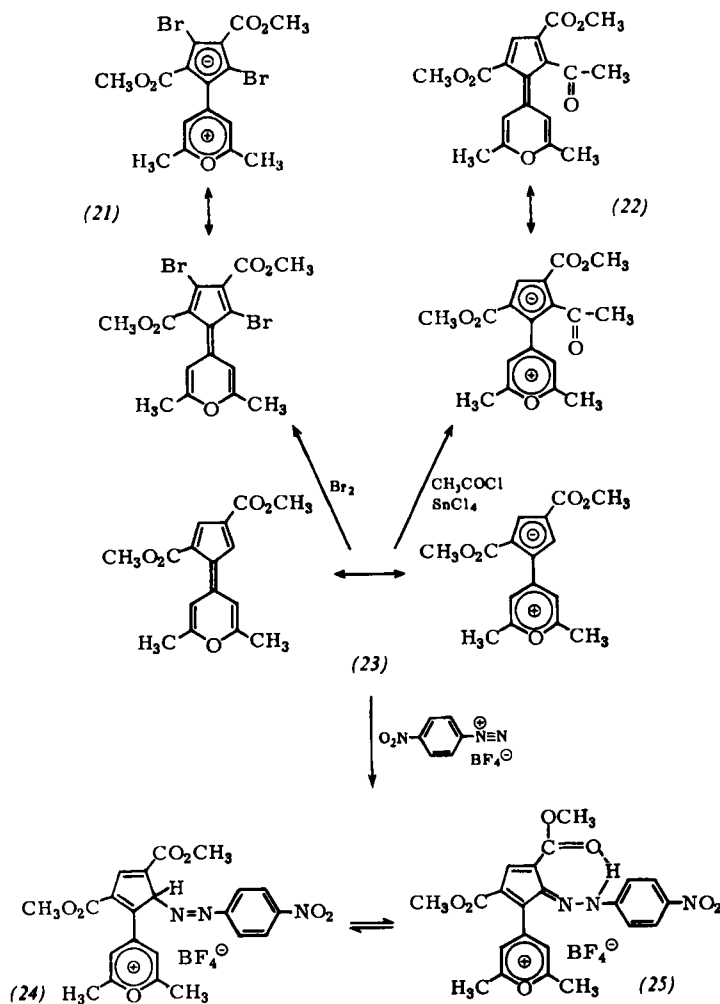
3.2. Elektrophile Substitution

Elektrophile Substitutionen verlaufen schon bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten. Durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Acetylchlorid/ SnCl_4 gelingt aus (23) die Synthese der monoacylierten Verbindung (22). Überschüssiges Brom überführt (23) in das Dibromderivat (21), während mit p-Nitrobenzoldiazoniumfluoroborat vermutlich das mit (24) tautomere Phenylhydrazon (25) entsteht.

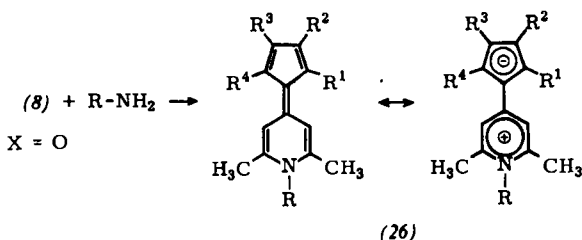
3.3. Nucleophile Reaktionen

Pyrone und Pyranilydenverbindungen lassen sich bekanntlich sehr leicht mit primären Aminen in Pyridinderivate überführen^[5,14]. In Analogie dazu sollte auch bei Cyclopentadienyliden-pyranen ein Austausch des Sauerstoffs gegen Stickstoff möglich sein. Unab-

[13] E. D. Bergmann u. I. Agron, Tetrahedron 22, 1275 (1966).



hängig von den Substituenten im fünfgliedrigen Ring können die Heterosquifulvalene mit Sauerstoff als Heteroatom durch aliphatische Amine nahezu quantitativ in die azalogen Verbindungen (26) umgewandelt werden. Diese nucleophile Substitution ist eine gute Ergänzung der bekannten Synthesen für unsubstituierte oder anellierte Stickstoffanaloga des Sesquifulvalens.



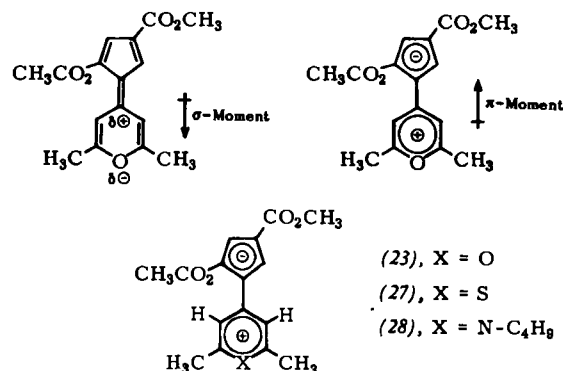
4. Polarität und Elektronenverteilung

Aus NMR-Daten ließen sich keine eindeutigen Informationen über die Abschirmung der Protonen am fünf- und am sechsgliedrigen Ring der Heterosquifulvalene entnehmen; Anisotropieeffekte der Substituenten ließen direkte Rückschlüsse aus der chemischen Verschiebung über die π -Elektronendichteverteilung nicht zu. Dagegen sollten Solvatochromie-

[14] K. Dimroth, Angew. Chem. 72, 331 (1960), dort weitere Literatur; F. Eiden, Naturwissenschaften 47, 60 (1960); Arch. Pharmaz. 295, 607 (1962).

effekte [15] zumindest qualitative Aussagen über die Polarität des Grundzustandes gestatten. Alle isolierten Heterosquifulvalene mit Sauerstoff oder Schwefel als Heteroatomen zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte positive Solvatochromie. Demnach ist der Grundzustand vorwiegend durch die unpolare Grenzformel bestimmt. Dipolmomentmessungen und die Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Rotation um die zentrale CC-Doppelbindung lieferten Hinweise für eine Beteiligung der dipolaren Grenzstruktur am Resonanzhybrid.

(23) zeigt ein Dipolmoment von 5.1 D (20 °C, Benzol). Dieser Befund ist umso bemerkenswerter als man berücksichtigen muß, daß das σ -Moment – abgesehen von dem schwer schätzbaren Einfluß der beiden Estergruppen auf das Gesamtdipolmoment – dem π -Moment entgegengerichtet ist [16].



Für die Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Rotation um die intercyclische Bindung eignen sich die im fünfgliedrigen Ring zweifach substituierten Heterosquifulvalene (23), (27) und (28), Abbildung 1 gibt einen Ausschnitt aus den NMR-Spektren wieder.

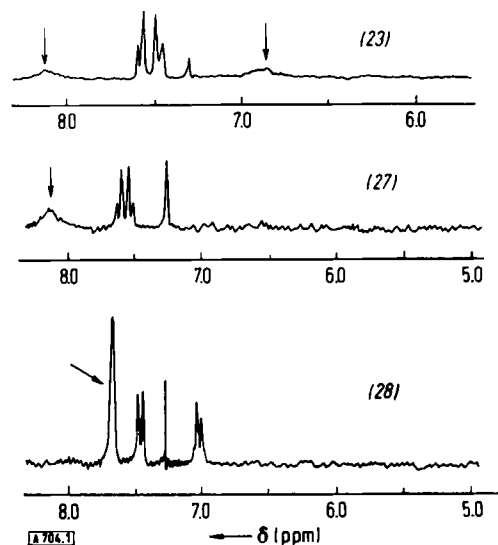


Abb. 1. Ausschnitt aus den NMR-Spektren (60 MHz) von (23), (27) und (28), gemessen bei 40 °C. Die Pfeile kennzeichnen die Signale der Pyranprotonen.

[15] Neuere Zusammenfassungen s. S. 336 in H. A. Staab: Einführung in die theoretische organische Chemie. 1. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1959; C. Reichardt, Angew. Chem. 77, 30 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 29 (1965).

[16] Vgl. hierzu A. Streitwieser: Molecular Orbital Theory. J. Wiley, New York 1962, S. 139 ff.

Zusätzlich wurde ΔG^\ddagger auch für das acylierte Produkt (22) und für (8e) ermittelt. Aus den Signalen der Pyranprotonen (durch Pfeile gekennzeichnet) läßt sich die unterschiedliche Rotationsgeschwindigkeit um die zentrale Bindung entnehmen. Gestalt und Lage der Signale sind temperaturabhängig (Abbildung 2).

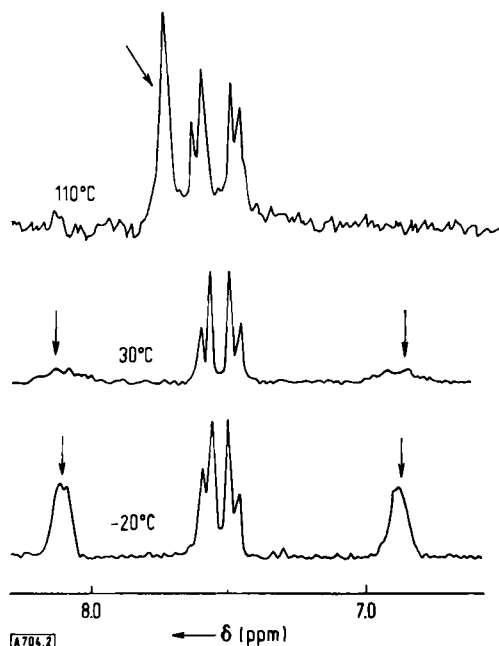


Abb. 2. Temperaturabhängigkeit der Signale für die Pyranprotonen (durch Pfeile gekennzeichnet) in (23).

Aus der Koaleszenztemperatur T_c und der maximalen Signalaufspaltung $\Delta\nu$ bei tiefer Temperatur ließen sich mit Hilfe der Eyring-Gleichung die ΔG_c^\ddagger -Werte berechnen, die in Tabelle 2 zusammengefaßt sind [17].

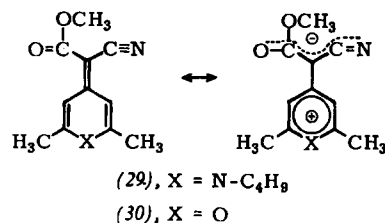
Die niedrigen Werte für ΔG^\ddagger deuten bei allen untersuchten Heterosquisfulvalenen auf eine Beteiligung

Tabelle 2. ΔG_c^\ddagger -Werte [17] (Lösungsmittel $CDCl_3$, für (8e) D_6 -DMSO).

Verb.	$\Delta\nu$ (Hz)	T_c (°K)	ΔG_c^\ddagger (kcal/mol)	X
(22)	47	279	13.7	O
(23)	73	339	16.5	O
(27)	48	280	13.8	S
(8e)	52	384	19.0	S

[17] Zur Berechnung vgl. J. A. Pople, W. G. Schneider u. H. J. Bernstein: High Resolution Nuclear Magnetic Resonanz. McGraw-Hill, New York 1959, S. 223; S. Glasstone, K. J. Laidler u. H. Eyring: The Theory of Rate Processes. McGraw-Hill, New York 1941, S. 194.

der dipolaren Struktur am Grundzustand hin. Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll die Abhängigkeit der Bindungsordnung der zentralen CC-Doppelbindung sowohl von der Zahl der Elektronenacceptorgruppen im fünfgliedrigen Ring als auch von der Donorfähigkeit des Heteroatoms. Der Stickstoff in (28) erweist sich als bester Elektronenlieferant; selbst bei $-50^\circ C$ ist die Rotation um die zentrale Bindung noch so schnell, daß die beiden Sechsringsprotonen in (28) nicht unterscheidbar sind. T_c und $\Delta\nu$ ließen sich also nicht ermitteln. Der Schwefel ist erwartungsgemäß stärker polarisierbar als der elektroneivere Sauerstoff. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß ΔG^\ddagger für (29) 17.7 kcal/mol beträgt, während für die entsprechende Sauerstoffverbindung (30) die Energiebarriere zu hoch liegt, sodaß selbst bei $160^\circ C$ in Dimethylsulfoxid keine Rotation stattfindet [18].



5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Anhydridmethode erweist sich in gewissen Grenzen als einfaches und erfolgreiches Darstellungsverfahren für substituierte Sesquifulvalene sowie für die iso- π -elektronischen Cyclopentadienylidenpyrane und -thiopyrane. Von den Reaktionsmöglichkeiten konnte hier nur eine Auswahl behandelt werden. Orientierende Versuche zeigten, daß nach dem gleichen Synthesprinzip auch andere, zum Tropon iso- π -elektronische Ketone mit mehr als einem Heteroatom zu Heterosquisfulvalenen kondensierbar sind. Gleichermäßen lassen sich auch die Benzotropon-analogen Furo-[3,4-d]tropon und Thieno[3,4-d]tropon in Heterosquisfulvalene überführen, die als Vinyloge der Cyclopentadienyliden-pyran- bzw. -thiopyran anzusehen sind.

Die in diesem Aufsatz erwähnten eigenen Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

Eingegangen am 4. Oktober 1968 [A 704]

[18] G. Seitz, unveröffentlichte Versuche.