



Heterocyclen

Wintersemester
2001/2002

Th. Ziegler

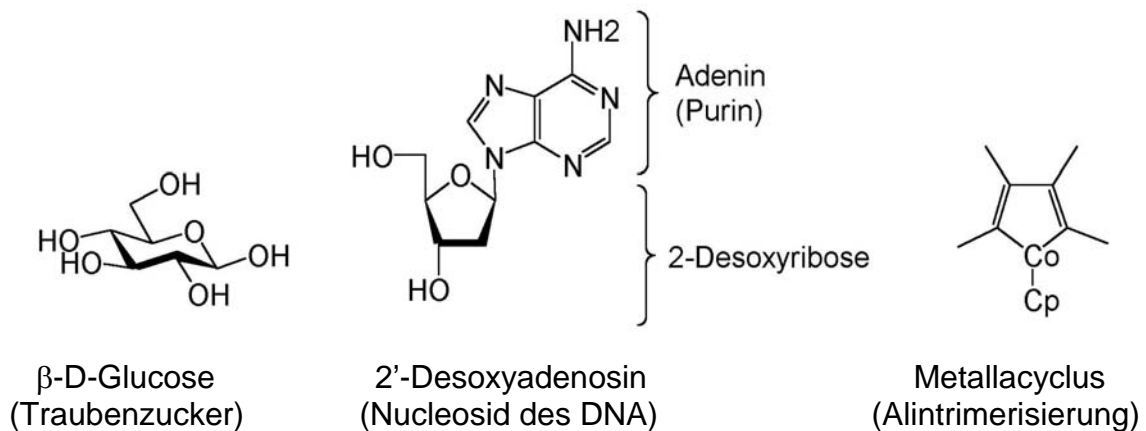
Inhalt:

1. Einleitung:
 - 1.1. Literatur
 - 1.2. Einteilung der Heterocyclen (gesättigte, ungesättigte, aromatische Heterocyclen)
 - 1.3. Nomenklatur der Heterocyclen
 - 1.3.1. Trivialnamen
 - 1.3.2. Ersetzungsnomenklatur ("A"-Nomenklatur)
 - 1.3.3. Hantzsch-Widmann-Patterson-Nomenklatur
2. Heteroaromaten
 - 2.1. Eigenschaften (Aromatizität, Bindungslängen, Resonanzenergie)
 - 2.2. Basizität und Tautomerie (Protonierung, Substituenteneinflüsse, Spektren)
 - 2.3. Antiaromaten (Azirin, 4-Ringe, Azepin, Oxepin, 1,3-Oxazin)
3. Synthesestrategien
 - 3.1. Klassische Synthesep Prinzipien
 - 3.2. Cyclisierung (Baldwin-Regeln, Halolactonisierung)
 - 3.3. Cycloaddition (1,3-dipolare Cycloaddition, Hetero-Diels-Alder, [2+2])
4. Spezielle 6-Ring-Heterocyclen
 - 4.1. Pyridin (homologe Synthesen, Reaktionen, Naturstoffe)
 - 4.2. Pyriliumsalze (Synthesen, Reaktionen, Naturstoffe)
 - 4.3. Diazine, Triazine, Tetrazine
 - 4.4. Pteridine, Chinoline
5. Spezielle 5-Ring-Heterocyclen
 - 5.1. Pyrrol, Furan, Thiophen (Synthese, Eigenschaften, Reaktionen)
 - 5.2. Indole
 - 5.3. 5-Ringe mit 2 und mehr Heteroatomen
 - 5.4. Purine

1. Einleitung:

- Von den heute ca. 20 Millionen organischer Verbindungen, die in *Chemical Abstracts* beschrieben sind, sind ca. 50% Heterocyclen.
- Heterocyclen sind allgemeine ringförmige Verbindungen mit mindestens einem Heteroatom (meist N, S, O, aber auch z.B. Übergangsmetalle)

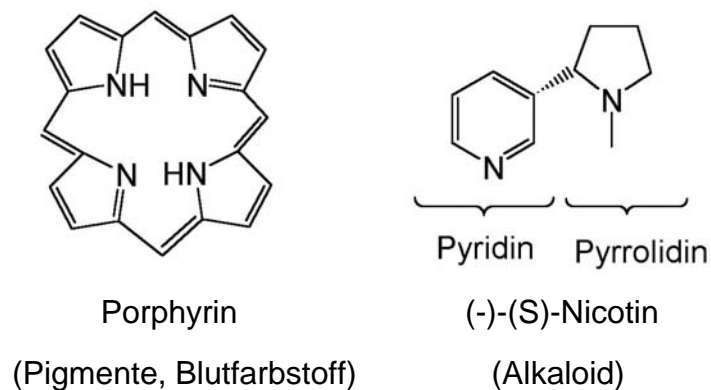
Beispiel HC:



- Heterocyclen sind in der Natur weit verbreitet und bilden z.T. eigene Naturstoffklassen.

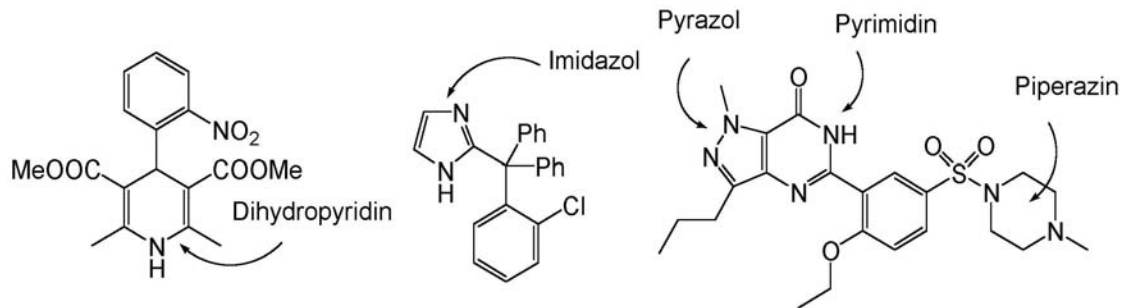
Beispiele Naturstoffe: Wichtige Klassen:

- Kohlenhydrate
- Alkaloide
- Nucleinsäuren
- Porphyrine



- Heterocyclen werden oft als Pharmazeutika verwendet:

Beispiele Arzneistoffe:



Nifedipin

(Blutdrucksenker)

Clotrimazol

(Antibiotikon)

Sildenafil (Viagra)

1.1. Literatur (Lehrbücher)

- Hans Beyer, Lehrbuch der Organischen Chemie
Abschnitt III, V, VI, VII
- J. A. Joule, G. F. Smith, Heterocyclic Chemistry
- T. Eicher, S. Hauptmann, Chemie der Heterocyclen
- D. Hellwinkel, Nomenklatur der Organischen Chemie
- G. Habermehl, P. E. Haumann, Naturstoffchemie

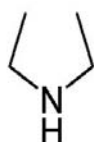
1.2. Einteilung der Heterocyclen

- Gesättigte Heterocyclen: Cyclische Analoga von Ethern und Aminen, die sich chemisch ähnlich den offenkettigen Verbindungen verhalten

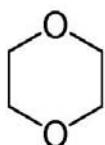


Pyrrolidin

basisch
wie:

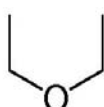


Diethylamin



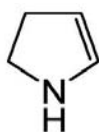
1,4-Dioxan

gutes LM
Grignard



Diethylether

- Ungesättigte Heterocyclen: Mit wenigstens einer Doppelbindung, aber nicht aromatisch



Pyrrolin

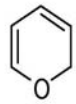
- Aromatische Heterocyclen: Meist 5-Ringe oder 6-Ringe mit "aromatischem" Charakter wie Benzol (Pyrrol ist nicht mehr basisch, da freies e^- Paar zum aromatischen System gehört).

1.3. Nomenklatur

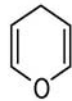
Die Nomenklatur von Heterocyclen ist recht kompliziert und soll hier nur kurz besprochen werden (siehe Hellwinkel, Nomenklatur der Organischen Chemie).

1.3.1. Trivialnamen

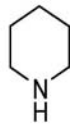
Aus historischen Gründen sind bei vielen Heterocyclen die Trivialnamen beibehalten worden und müssen für die folgenden Heterocyclen immer verwendet werden.



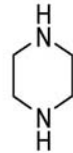
2H-Pyran



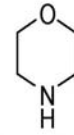
4H-Pyran



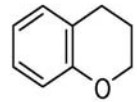
Piperidin



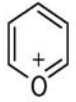
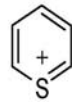
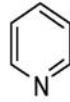
Piperazin



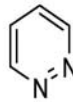
Morpholin



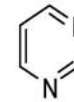
Chroman

Pyrylium-
KationThiopyrylium-
Kation

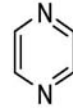
Pyridin



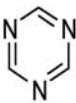
Pyridazin



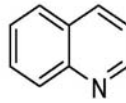
Pyrimidin



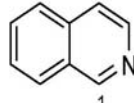
Pyrazin



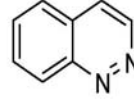
1,3,5-Triazin



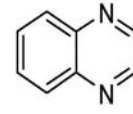
Chinolin



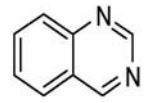
Isochinolin



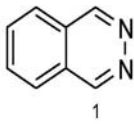
Cinnolin



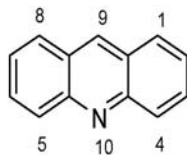
Chinoxalin



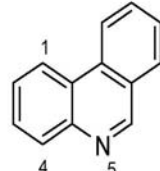
Chinazolin



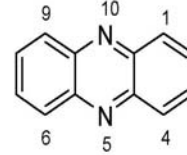
Phthalazin



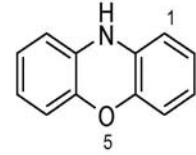
Acridin



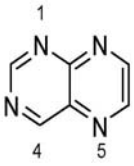
Phenanthridin



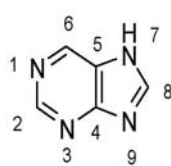
Phenazin



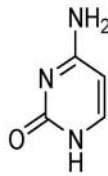
Phenoxazin



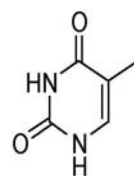
Pteridin



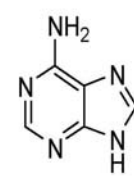
Purin



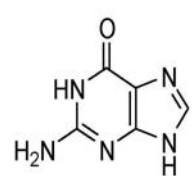
Cytosin (DNA)



Thymin (DNA)



Adenin (DNA)



Guanin (DNA)



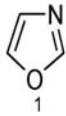
Furan



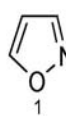
Thiophen



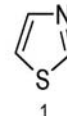
Pyrrol



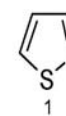
Oxazol



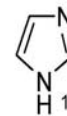
Isoxazol



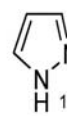
Thiazol



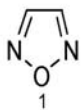
Isothiazol



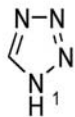
Imidazol



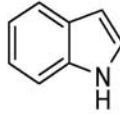
Pyrazol



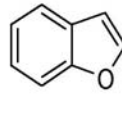
Furazan



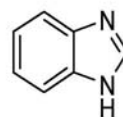
1H-Tetrazol



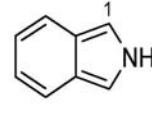
Indol



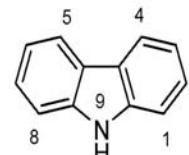
Benzofuran



Benzimidazol



Isoindol



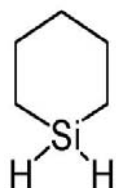
Carbazol

1.3.2. Ersetzungsnomenklatur ("A"-Nomenklatur)

Dieses Nomenklatorsystem wird konsequent nur bei Ringgrößen >10 und bei "anorganischen" Heterocyclen angewendet

Name = HA – Präfix + "a" + Kw-Stamm

Beispiele:

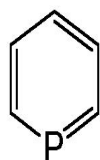


Heteroatom: Silizium

HA-Präfix: Sil

Kw-Stamm: Cyclohexan

→ "Sil" + "a" + "Cyclohexan" = Silacyclohexan

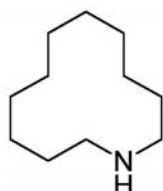


Heteroatom: Phosphor

HA-Präfix: Phosph

Kw-Stamm: Benzol

→ "Phosph" + "a" + "Benzol" = Phosphabenzol



Heteroatom: Stickstoff

HA-Präfix: Az

Kw-Stamm: Cyclododecan

→ "Az" + "a" + "Cyclododecan" = Azacyclododecan

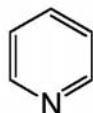
1.3.3. Hantzsch-Widmann-Patterson-Nomenklatur

(*Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 409-416)

Systematische Nomenklatur für alle heterocyclischen Verbindungen. Der Name einer Verbindung wird im HWP-System nach festgelegten Regeln konstruiert, die der Reihe nach abgearbeitet werden, bis ein Name gefunden ist.

- Regel 1: Falls vorhanden, hat Trivialname Vorrang (siehe Tabelle)

Beispiel:



nicht: Azin (systematisch nach HWP)
sondern: Pyridin

- Regel 2: Monocyclische Systeme

Der Name eines monocyclischen Heterocyclus wird folgendermaßen konstruiert:

Name = HA-Präfix + Stammname des Rings

HA-Präfixe werden aus folgender Tabelle gewählt und bei mehreren HA im Ring nach Priorität geordnet.

Tabelle HA-Präfixe:

J	O	S	Se	Te	N	P	As	Sb	B
Jod	Ox	Thi	Selen	Tellur	Az	Phosph	Ars	Stib	Bor
höchste Priorität							→	niedrigste Priorität	

Stammnamen des Rings werden aus folgender Tabelle gewählt:
Bei 6-Ringen entscheidet HA niedrigster Priorität, welcher Stamm (in, inin, an, inan) ausgewählt wird.

Tabelle Stammnamen:

Ringgröße (Atomsorte)	ungesättigt (mind. eine Doppelbindung oder max. ungesättigt)		gesättigt (keine Doppelbindung vorhanden)	
	N-frei	N-haltig	N-frei	N-haltig
3	iren	irin	iran	iridin
4		et	etan	etidin
5		ol	olan	olidin
6 (O, S, Se, Te, Bi, Hg)		in		an
6 (N, Si, Ge, Sn, Pb)		in		inan
6 (B, F, Cl, Br, J, P, As, Sb)		inin		inan
7		epin		epan
8		ocin		ocan
9		onin		onan
10		ecin		ecan

- Regel 3: Bei mehreren HA im Ring werden HA-Präfixe nach Priorität sortiert und so nummeriert, dass HA möglichst kleine Ziffern bekommt (HA höchster Priorität ist Nummer 1).
- Regel 4: Folgt einem Präfix ein Konsonant, wird "a" angehängt.

Beispiele:

Präfix: N → Az

Stamm: ungesättigt, N-haltig, 4-Ring → et

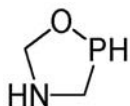
Name: Azet



Präfixe: N → Az; As → Ars / Priorität N > As

Stamm: gesättigt, N-haltig, 4-Ring → etidin

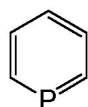
Name: 1,3,2-Diazasetidin



Präfixe: O → Ox; N → Az; P → Phosph / Priorität O > N > P

Stamm: gesättigt, N-haltig, 5-Ring → olidin

Name: 1,4,2-Oxazaphospholidin



Präfix: P → Phosph

Stamm: ungesättigt, N-frei, P-haltig, 6-Ring → inin

Name: Phosphinin

- Regel 5: Kondensierte Systeme

Der Name kondensierter Systeme wird aus einem Heterocyclen-Präfix (HC-Präfix) plus einer Verknüpfungsangabe in eckigen Klammern plus einem Heterocyclen-Stamm (HC-Stamm) konstruiert.

Name = HC-Präfix [Verknüpfung] HC-Stamm

- Regel 6: Das HC-Präfix wird aus den Heterocyclen-Namen durch Anhängen von "o" gebildet: z.B. Azet → Azeto

<u>Ausnahme:</u>	Thiophen	→	thieno
	Furan	→	furo
	Pyridin	→	pyrido
	Pyrimidin	→	pyrimido
	Imidazol	→	imidazo
	Chinolin	→	chino
	Isochinolin	→	isochino
	Benzol	→	benzo

- Regel 7: Festlegung des HC-Stamms

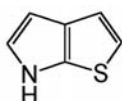
Der Stamm HC wird nach folgenden Regeln bestimmt (Regeln der Reihe nach abgearbeitet bis Entscheidung getroffen werden kann):

- a) HC ist Stamm
- b) N-haltiger Ring ist Stamm
- c) Ring mit HA höchster Priorität ist Stamm
- d) größter Ring ist Stamm
- e) höchste Anzahl beliebiger HA bestimmt Stamm
- f) größte Vielfalt an HA bestimmt Stamm
- g) niedrigste Bezifferung der HA in getrennten Systemen bestimmt Stamm
- h) HA, das beiden Ringen angehört, wird im Namen beider Ringe berücksichtigt

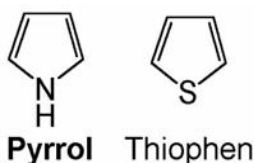
- Regel 8: Festlegung der Verknüpfung in eckiger Klammer

Wenn der Stamm HC bestimmt ist (Regel 7), wird der Name konstuiert (Regel 2) und die Bindungen nach der Numerierung im "getrennten" System buchstabiert. Im Präfix HC wird numeriert ("getrenntes" System). Der Stamm legt die Ableserichtung im Präfix fest.

Beispiel:



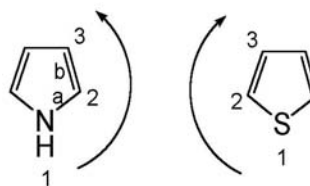
a) trenne System: →



b) finde Stamm: Regel 7b) → Pyrrol ist Stamm
→ Thiophen ist Präfix → thieno

c) buchstabiere Bindungen im Stamm

d) nummeriere Atom in Präfix

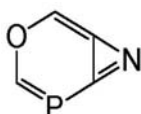


e) Stamm legt Ableserichtung im Präfix fest (siehe Pfeil)

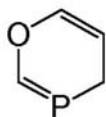
→ Name: Thieno[2,3-b]pyrrol

Beispiel:

a) trennen:



b) Name der Monocyclen konstruieren



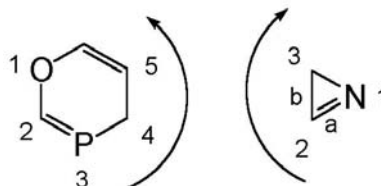
1,3-Oxaphosphinin



Azirin

c) Stamm finden: → Azirin
Bindungen buchstabieren

d) Präfix → 1,3-Oxaphosphinino
Bindungen numerieren



e) Name konstruieren

→ [1,3]Oxaphosphinino[4,5-b]azirin

- Regel 9: Bestimmung der Kranzbezeichnung
 - a) größte Ringzahl in Horizontale in Achsenkreuz legen
 - b) maximale Ringzahl oben rechts
 - c) minimale Ringzahl unten links
 - d) Bezifferung im Uhrzeigersinn, beginnend an linkerster Position des oberen rechten Rings, die keine Verschmelzungsposition ist
 - e) Verschmelzungen erhalten a, b, c, usw. an Nummer des vorherigen Atoms
 - f) HA möglichst kleine Ziffern
 - g) Priorität der HA entscheidet
 - h) Verschmelzungsatome erhalten kleine Ziffern
 - i) indizierter Wasserstoff erhält kleine Ziffer
 - j) zusammengesetzte Namen erhalten akzentuierte Nummern und Buchstaben

2. Heteroaromaten

Daten zur Historie von aromatischen Verbindungen:

1825: Entdeckung des Benzols durch Faraday



1865: Strukturvorschlag für Benzol von Kekulé



1866: Erlenmeyer bezeichnet alle Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften wie Benzol als „Aromaten“



1931: Hückel-Regel: $4n+2$ π -Elektronen als Kriterium für Aromatizität



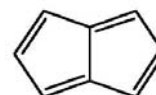
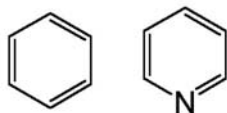
1965: diamagnetischer Ringstrom im NMR

2.1. Eigenschaften von Heteroaromaten

Allg. Aromaten
(z.B. Benzol
Pyridin)

Antiaromaten
(z.B. Cyclobutadien)
(4n) π -Elektron

Pseudoaromaten
(spez. Systeme)
Pentalen

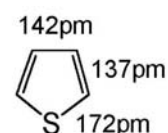
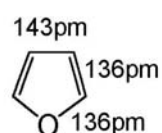
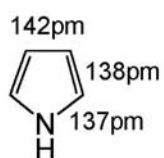
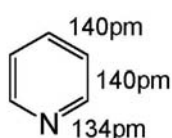
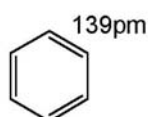
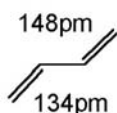


- Bindungslängen: Bei Aromaten zwischen Einfach- und Doppelbindung

Tabelle: Typische Bindungslängen

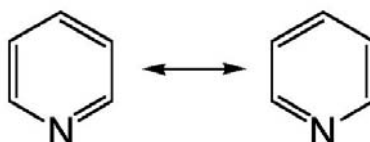
C-C	148 pm	C=C	134 pm
C-N	145 pm	C=N	127 pm
C-O	136 pm	C=O	122 pm
C-S	175 pm	C=S	164 pm
N-N	141 pm	N=N	123 pm

- Bindungslängen in typischen aromatischen Systemen



- Resonanzenergie

Die Resonanzenergie ist ein Maß der Delokalisierung der Elektronen in aromatischen Systemen (Resonanzstrukturen in Lewis-Formeln)



Die Resonanzenergie kann über die Bestimmung der Verbrennungsenthalpien oder Hydrierwärmern bestimmt werden:

Diagramm: Hydrierwärmern (berechnet, gefunden)

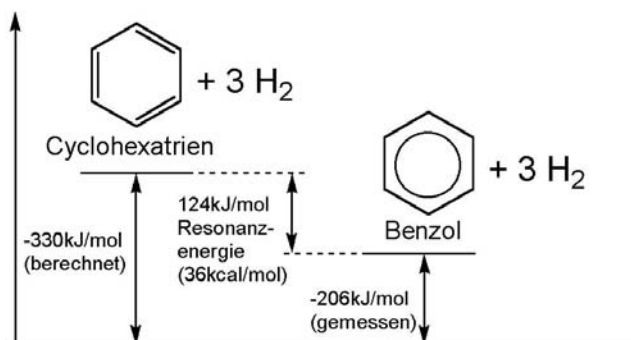


Tabelle: Resonanzenergien aus Hydrierwärmern

	kcal/mol	kJ/mol
Benzol	35.9	150
Pyridin	27.9	117
Chinolin	48.4	200
Pyrrol	21.6	90
Indol	46.8	196
Thiophen	29.1	122
Furan	16.2	68

Hückel-Molekül-Orbital-Theorie (HMO-Theorie)

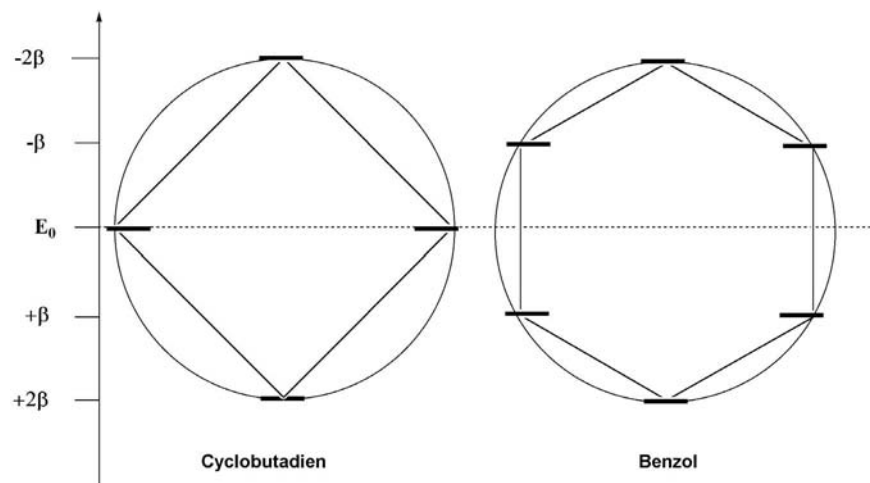
Näherungsverfahren für konjugierte Systeme

Voraussetzungen (Annahmen): ebenes Molekül, π -System ist unabhängig vom δ -System; Wellenfunktion (ψ) der π -Elektronen als Linearkombination sämtlicher p_z -Orbitale; Schrödinger-Gleichung

$$\psi = C_1 A O_1 + C_2 A O_2 + \dots \quad (0 < c_i < 1)$$

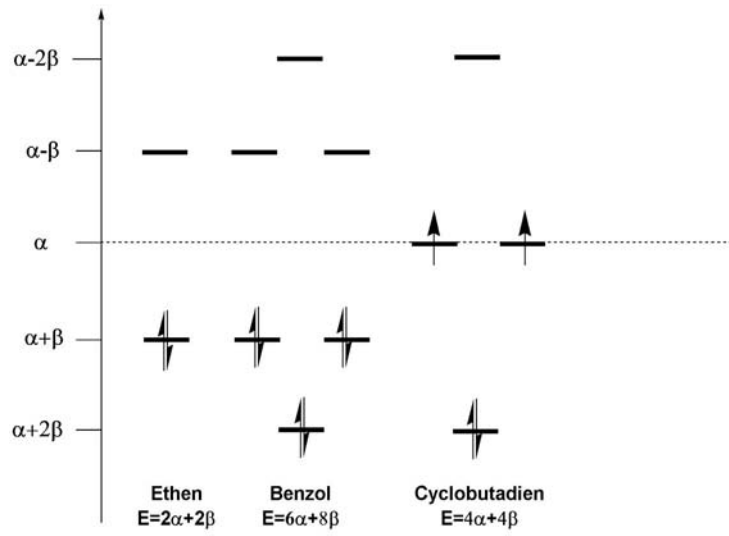
$$H\psi = E \psi$$

- ➔ Olefine mit alternierenden Doppelbindungen haben symmetrische MOs mit Energie: $E = \alpha + \beta$ (α = Coulombintegral; β = Resonanzintegral)
- ➔ bei cyclischen Kohlenwasserstoffen gilt:
 - ($4n + 2$) π -Elektronen: aromatisch; alle bindenden MOs besetzt
 - ($4n$) π -Elektronen: antiaromatisch; zwei Elektronen in nicht bindenden MO

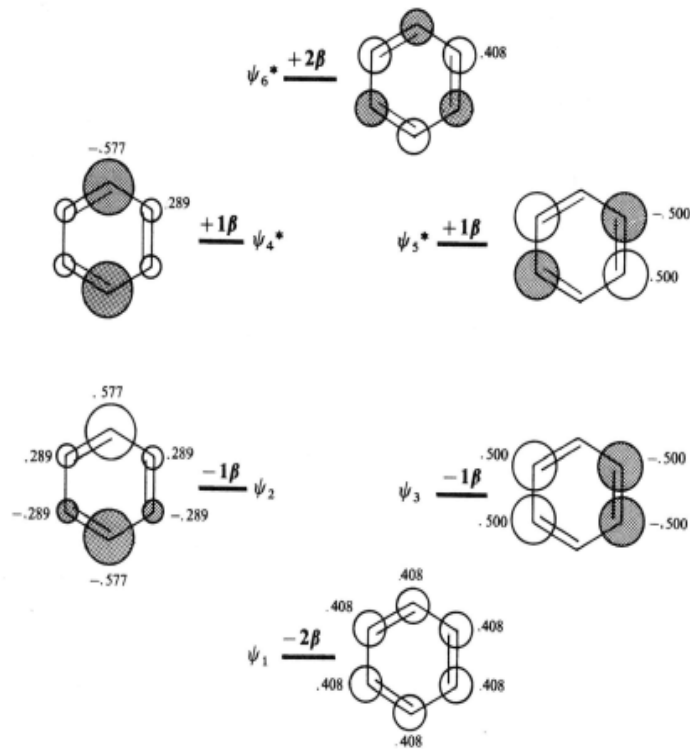


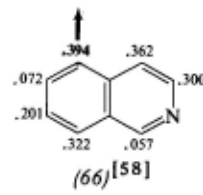
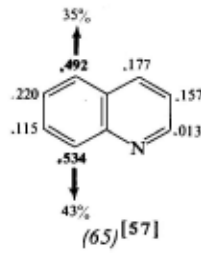
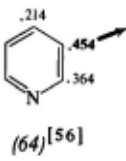
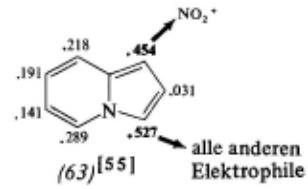
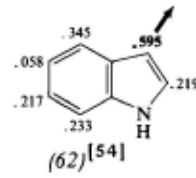
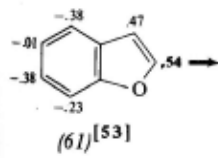
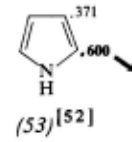
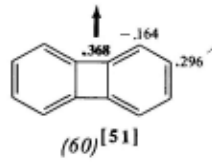
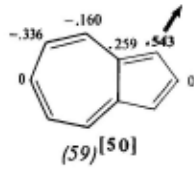
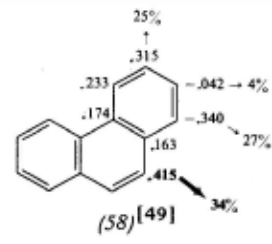
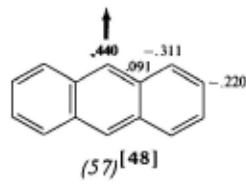
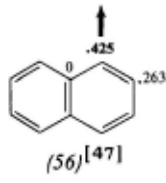
Ermittlung der Lage der MOs auf Energieskala: Frost-Musulin-Diagramm

Regelmäßiges n -Eck mit „Spitze“ nach unten in einem Kreis mit Radius 2β legen. Mittelpunkt des Kreises bei E_0



Grenzorbitale: (Anteile der AOs an den MOs)
 Bei Pyridin wird die Symmetrie der MOs aufgehoben





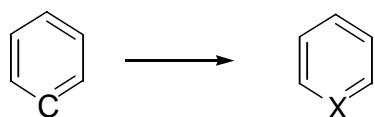
2.2 Basizität und Tautomerie

Aromatische Heterocyclen (allg. Eigenschaften). Merke: gesättigte HC verhalten sich wie die „offenen“ Systeme (z.B. Pyrrolidin wie Diethylamin).

Formal kann im Benzol ein sp^2 Kohlenstoff durch ein Heteroatom X ersetzt werden (\rightarrow 6-Ring-Heterocyclen)

oder

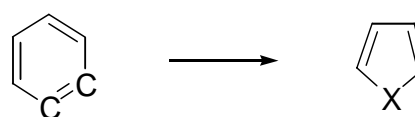
formal kann im Benzol eine Methyleneinheit ($C=C$) durch ein Heteroatom X ersetzt werden (\rightarrow 5-Ring-Heterocyclen)



6-Ring-Heterocyclen

X ersetzt $-C=$; X hat freies e-Paar

- 6 π -Elektronen sind auf 6 Atome verteilt
- Elektronegativität von X ist höher als vom substituierten C
- Heteroaromat ist elektronenärmer als Benzol
- π -Mangel-Aromat



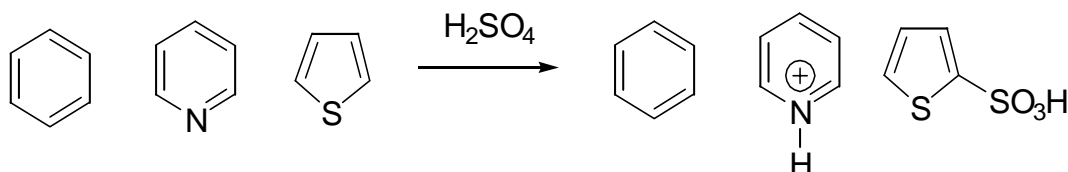
5-Ring-Heterocyclen

X ersetzt $-C=C-$; X hat freies e-Paar

- 6 π -Elektronen sind auf 5 Atome verteilt
- freies e-Paar von X ist am aromatischen System beteiligt
- Heteroaromat ist elektronenreicher als Benzol
- π -Überschuß-Aromat

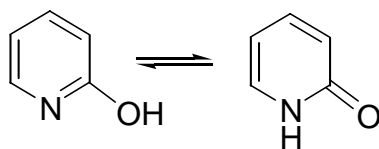
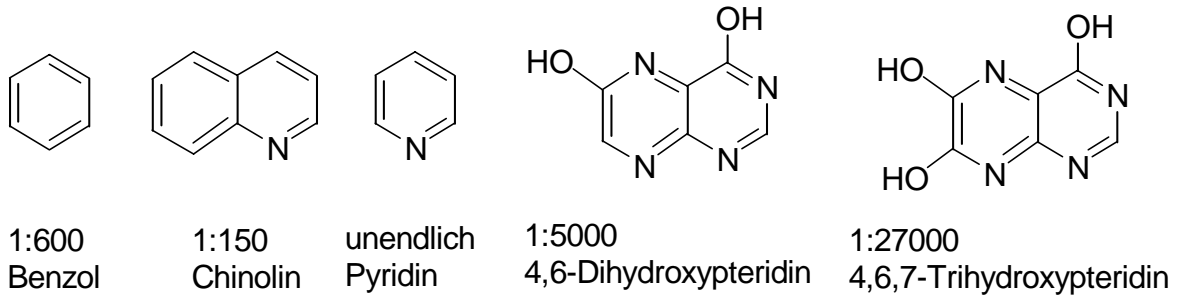
Demnach ist Pyridin zwar eine Base, kann aber nur schwer mit Elektrophilen reagieren. Thiophen kann dagegen leicht mit schwachen Elektrophilen reagieren.

Trennung von Benzol, Pyridin, Thiophen durch Schütteln mit Schwefelsäure (Reinigung von Benzol durch Abtrennen von Thiophen)

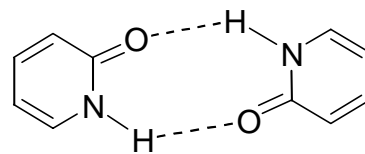


Löslichkeit in Wasser als Maß für die Polarität von Heterocyklen:

Generell gilt: polare Verbindungen sind besser wasserlöslich als unpolare



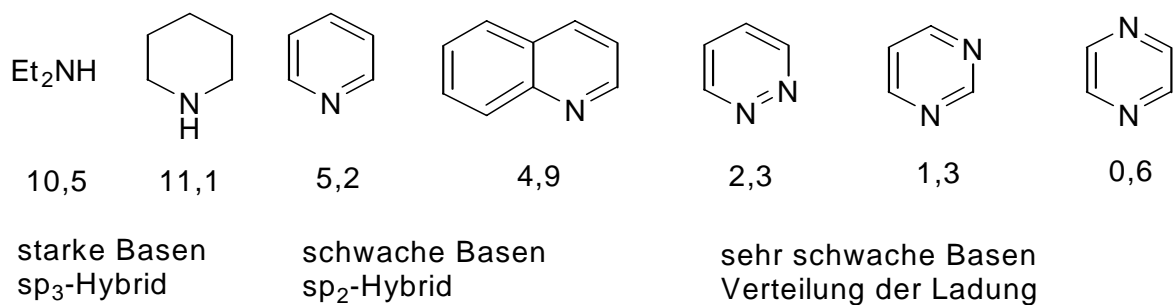
aber: 2-Pyridon 1:30



H-Brücken verringern Löslichkeit

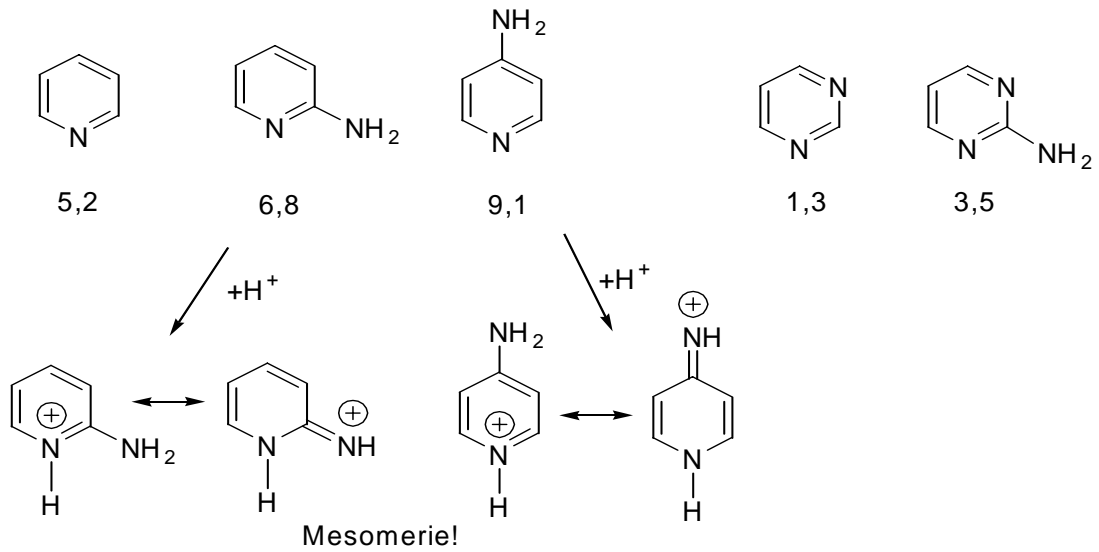
pK_a-Werte

$$\text{pK}_a = -\log K_a \quad \text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$



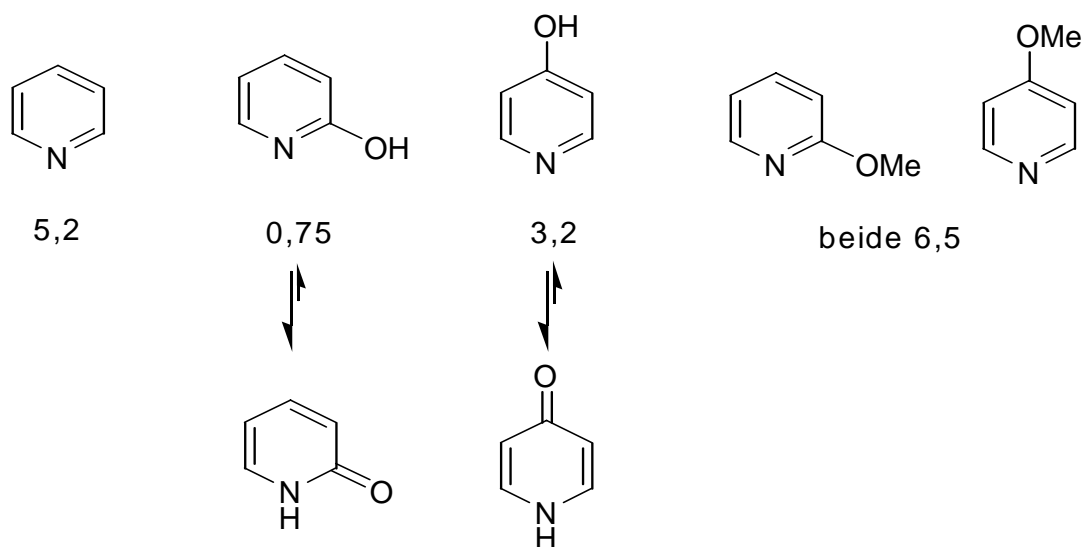
Sunstituenteneinflüsse

Aminogruppe in ortho- oder para-Stellung erhöht die Basizität



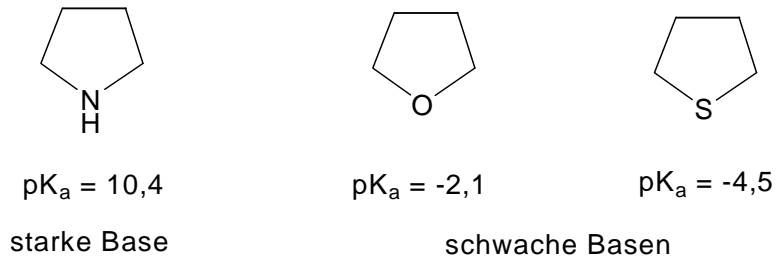
Hydroxygruppe in ortho- oder para-Stellung erniedrigt Basizität (Säureamid!)

Methoxygruppen erhöhen die Basizität (kein Säureamid mehr möglich!)



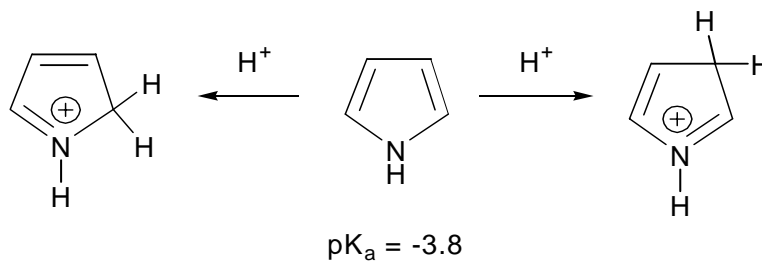
Fünfring-Heterocyclen

Bei den gesättigten Fünfringen ist nur Pyrrolidin eine starke Base

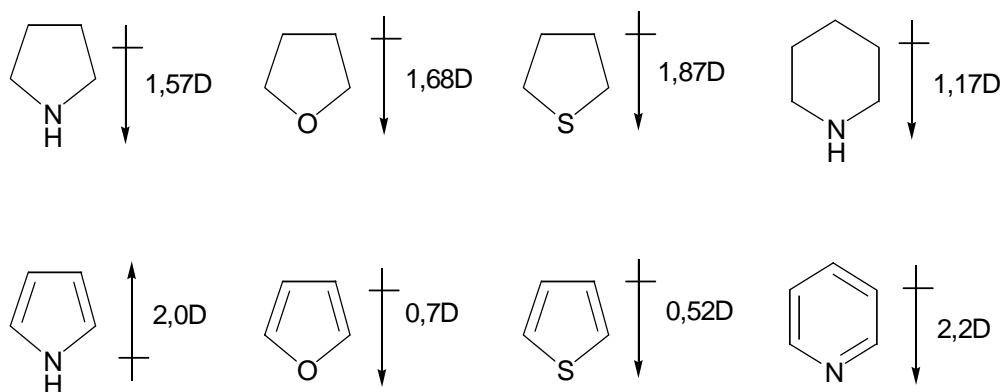


Pyrrrol ist sehr elektronenreich. Die protonierte Form ist eine starke Säure!

Stickstoff im Pyrrrol ist nicht mehr basisch; Protonierung an C-2 oder C-3!



Die Eigenschaften bei Protonierungen spiegeln sich in den Dipolmomenten wieder.



Spektren von Heterocyclen

UV-, IR- und NMR-Spektren von HC sind in guter Übereinstimmung mit ihrer Struktur. Aus Spektren lassen sich Rückschlüsse auf tautomere Formen gewinnen.

UV-Spektren:

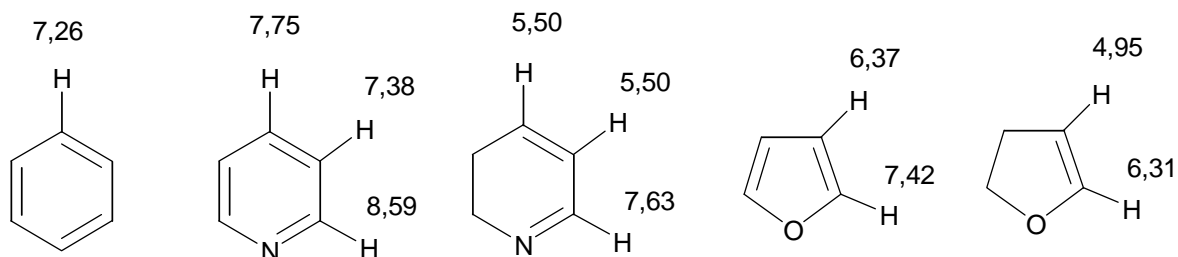
Meist 2 Banden bei Heteroaromaten der Azine (n,π^* und π,π^* Banden); eine Bande (n,π^*) bei 5-Ring Heteroaromaten)

	n,π^* (nm)	π,π^* (nm)
Pyridin	270	195, 251
Pyrazin	328	260
Pyrimidin	298	243
Pyridazin	340	246
Pyrrol	210	
Furan	200	
Thiophen	235	
Imidazol	206	

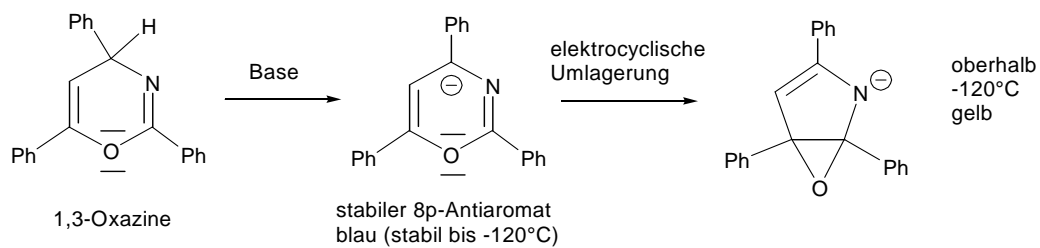
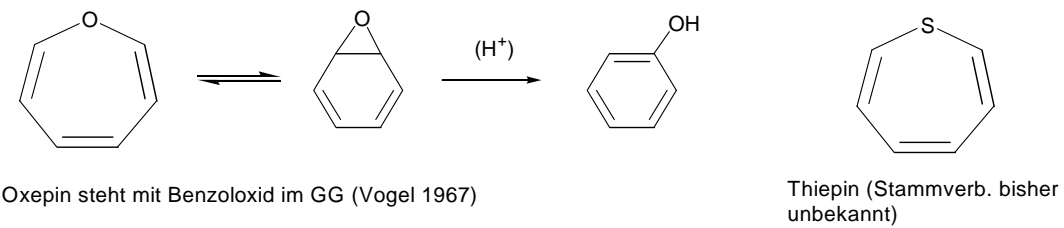
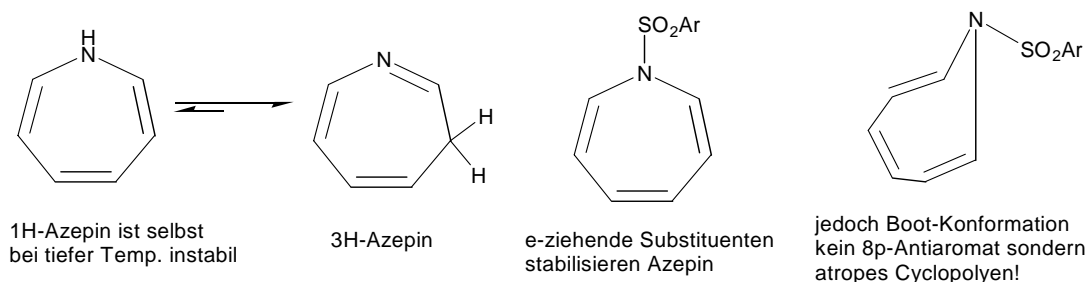
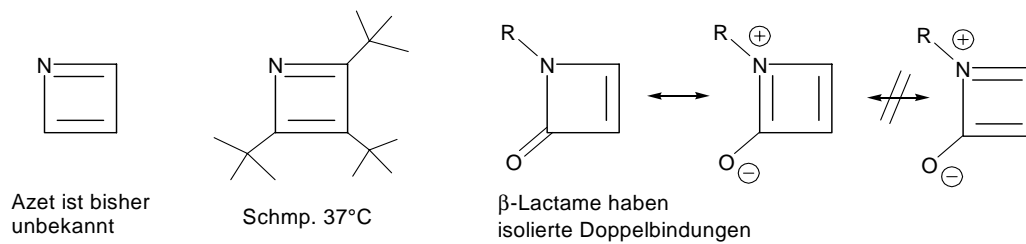
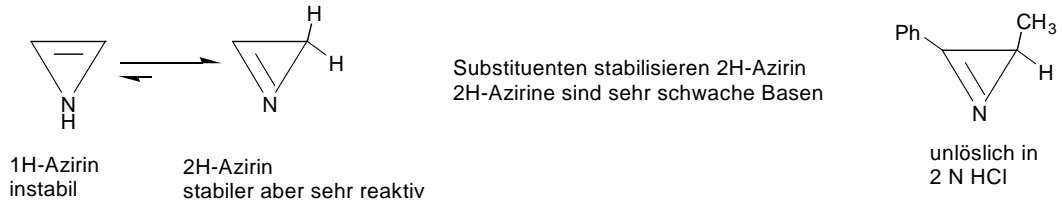
NMR-Spektren:

Heteroaromaten verhalten weitestgehend wie Benzolderivate im NMR
Chemische Verschiebung der Protonen ist größer (tieferes Feld) als bei analogen acyclischen Verbindungen (Entschirmung).

Einfluß des Heteroatoms auf Entschirmung kann sehr unterschiedlich ausfallen.



2.3 Antiaromaten ($4n \pi$ -Elektronen)



3. Synthesestrategien

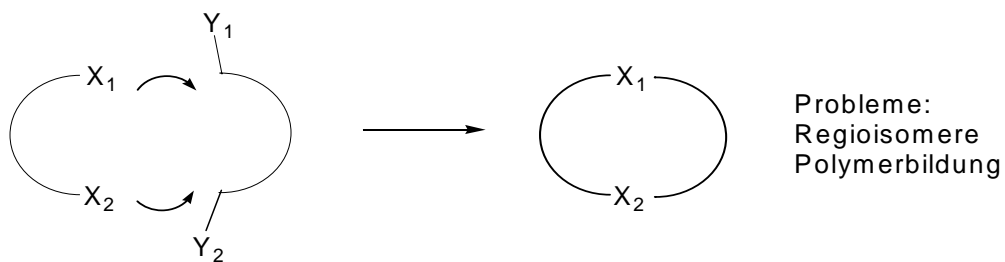
Im Gegensatz zu Bezolderivaten werden Heteroaromaten meist durch Ringaufbauende Synthesen dargestellt (vergl. Substitution an Benzolen, Ringschlußreaktionen bei Carbocyclen).

3.1. Klassische Synthesemethoden

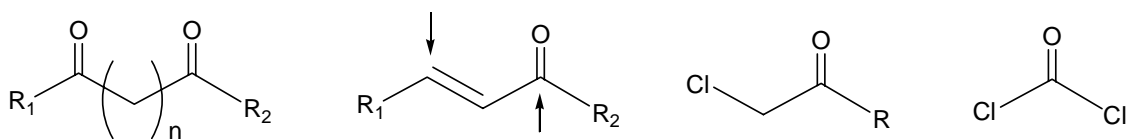
Allg.: meist wird die C-X Bindung in Heterocyclen durch klassische Substitutions- oder Additionsreaktionen gebildet; seltener werden C-C-Bindungen geknüpft.

Retrosynthese: Formaler Schnitt an der C-X Bindung oder „daneben“
 Oxidationsstufen beachten
 Substitutionsmuster im HC beachten
 Stereochemie beachten

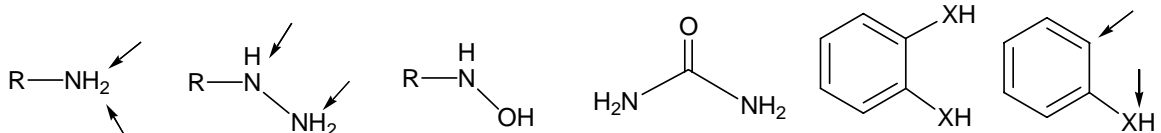
3.1.1 Bis-Elektrophil + Bis-Nucleophil



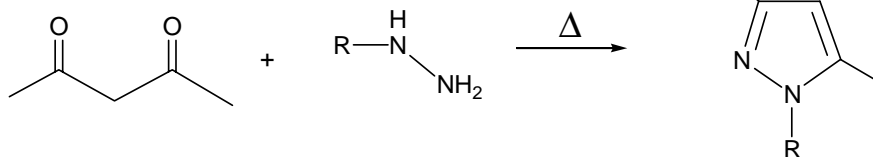
Bis-Elektrophile:



Bis-Nucleophile:



Beispiel:

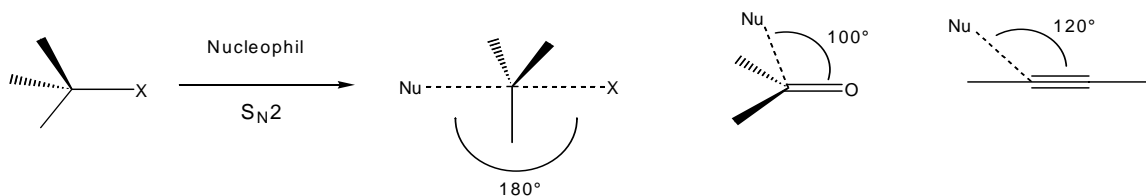


3.2 Cyclisierungen

3.2.1 Baldwin-Regeln:

Die allgemeine Geometrie des Übergangszustands entscheidet über die Reaktion

Bürgi-Dunitz-Winkel:



Nomenklatur bei Baldwin:

tet = tetraedrisch (S_N2)

trig = trigonal ($C=O$)

dig = digonal ($C\equiv C$)

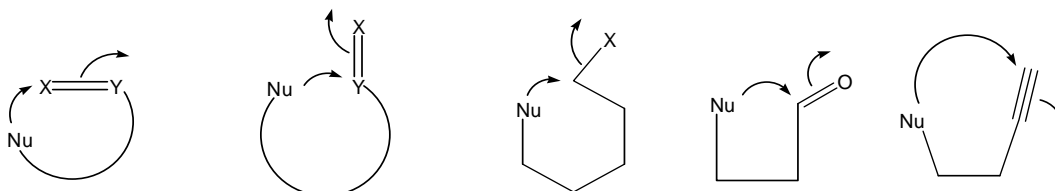
endo =
in den Ring

exo =
aus dem Ring

6-exo-tet

4-exo-trig

5-endo-dig

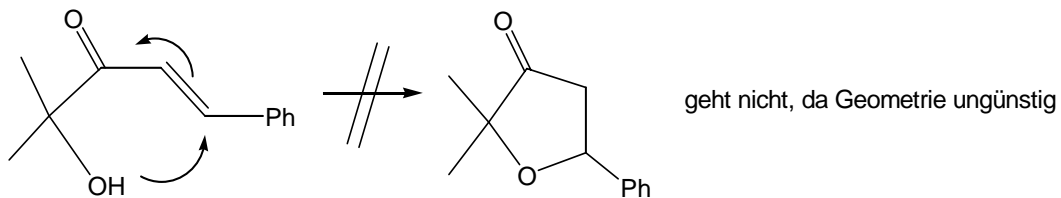
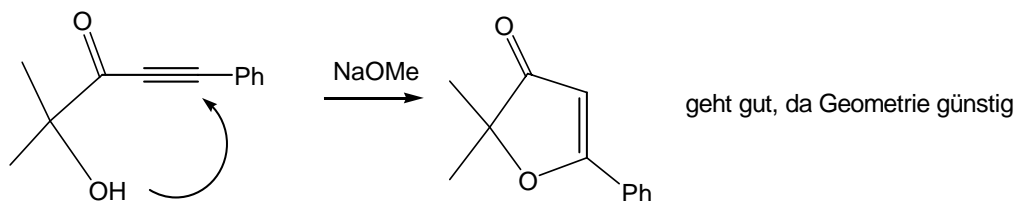
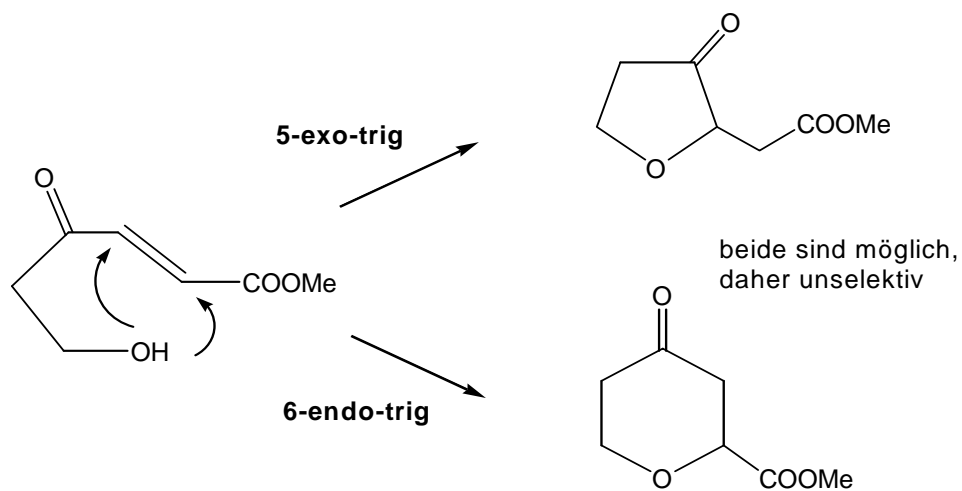
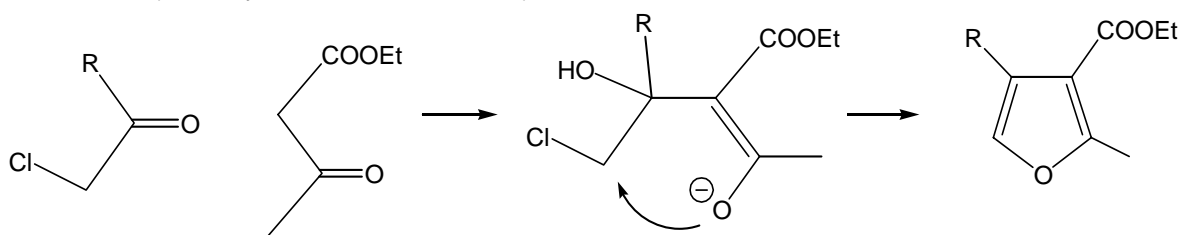


Bevorzugte Reaktionen:

	3	4	5	6	7
tet	exo	exo	exo	exo	exo
trig	exo	exo	exo	exo (endo)	exo (endo)
dig	endo	endo	endo (exo)	endo (exo)	endo (exo)

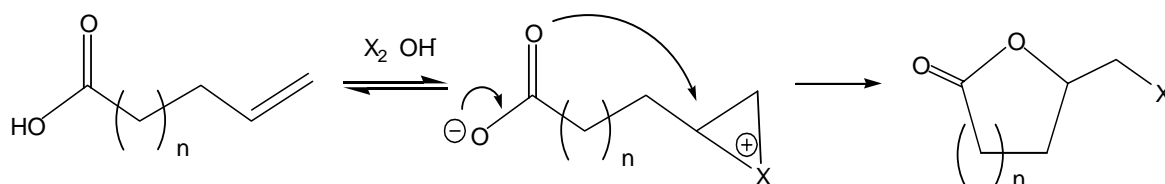
gilt streng nur für Elemente der 1. Achterperiode: C N O

Beispiele für die Anwendung der Baldwin-Regeln:

5-endo-trig**5-endo-dig****5-exo-tet** (Furan Synthese nach Feist-Benari)

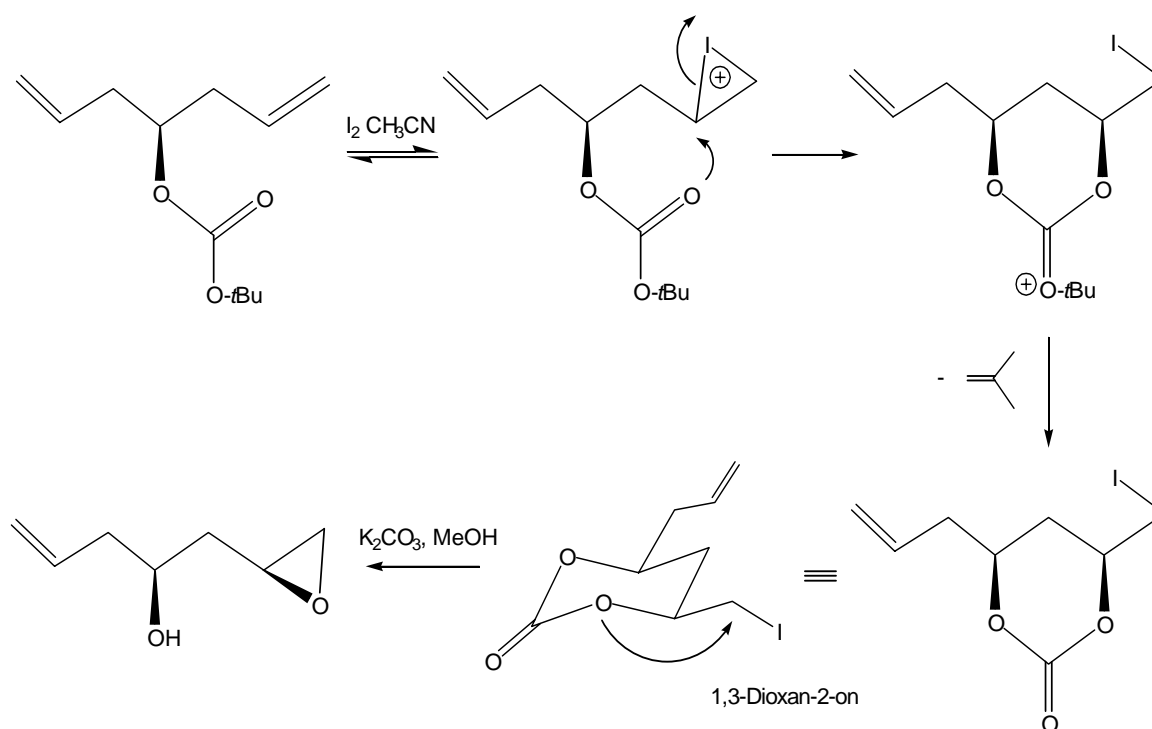
Halolactonisierung

Lactonisierung in wässriger Lösung:



Beachte: kinetische/thermodynamische Kontrolle

Beispiel (6-exo-tet):



3.3 Cycloadditionen (pericyclische Reaktionen)

Ringbildung über cyclischen Übergangszustand unter strikter stereoelektronischer Kontrolle.

WICHTIG: Woodward-Hoffmann-Regeln (Hückel-Möbius, Grenzorbitale)

Siehe: Ian Fleming: Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen (Verlag Chemie)

R.B. Woodward, R. Hoffmann: Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie (Verlag Chemie)

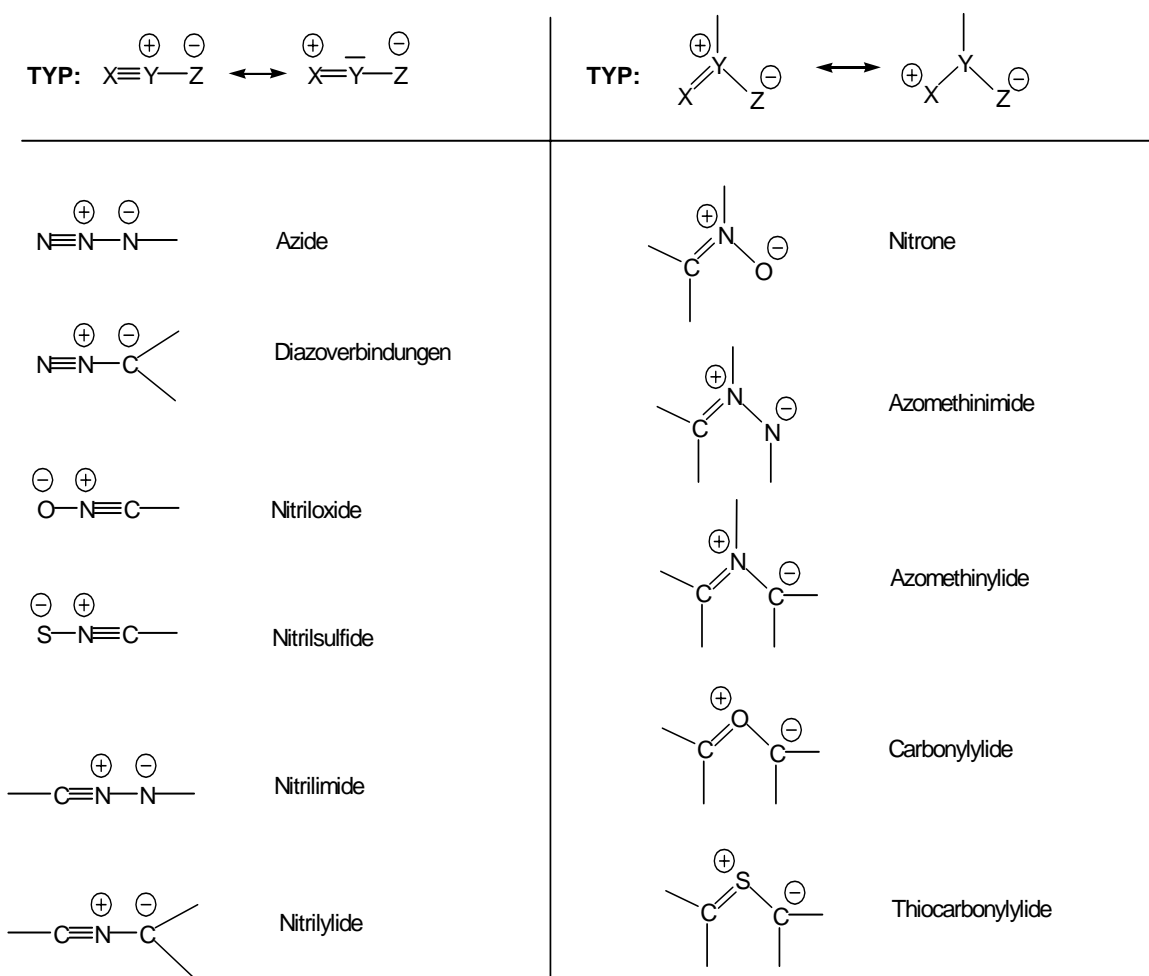
Für Heterocyclen sind die folgenden Cycloadditionsreaktionen wichtig:

- A) 1,3-dipolare Cycloaddition (5-Ringe)
- B) Hetero-Diels-Alder-Reaktionen (6-Ringe)
- C) [2+2]-Cycloadditionen (4-Ringe)
- D) Chelotrope Reaktionen (3 bis 7-Ringe)

A) 1,3-dipolare Cycloadditionen

1,3-Dipole sind dreiatomige Systeme mit 4 π -Elektronen. Es können keine Resonanzstrukturen ohne „Ladungen“ formuliert werden.

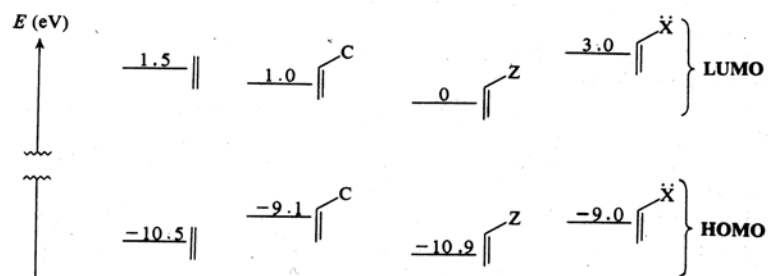
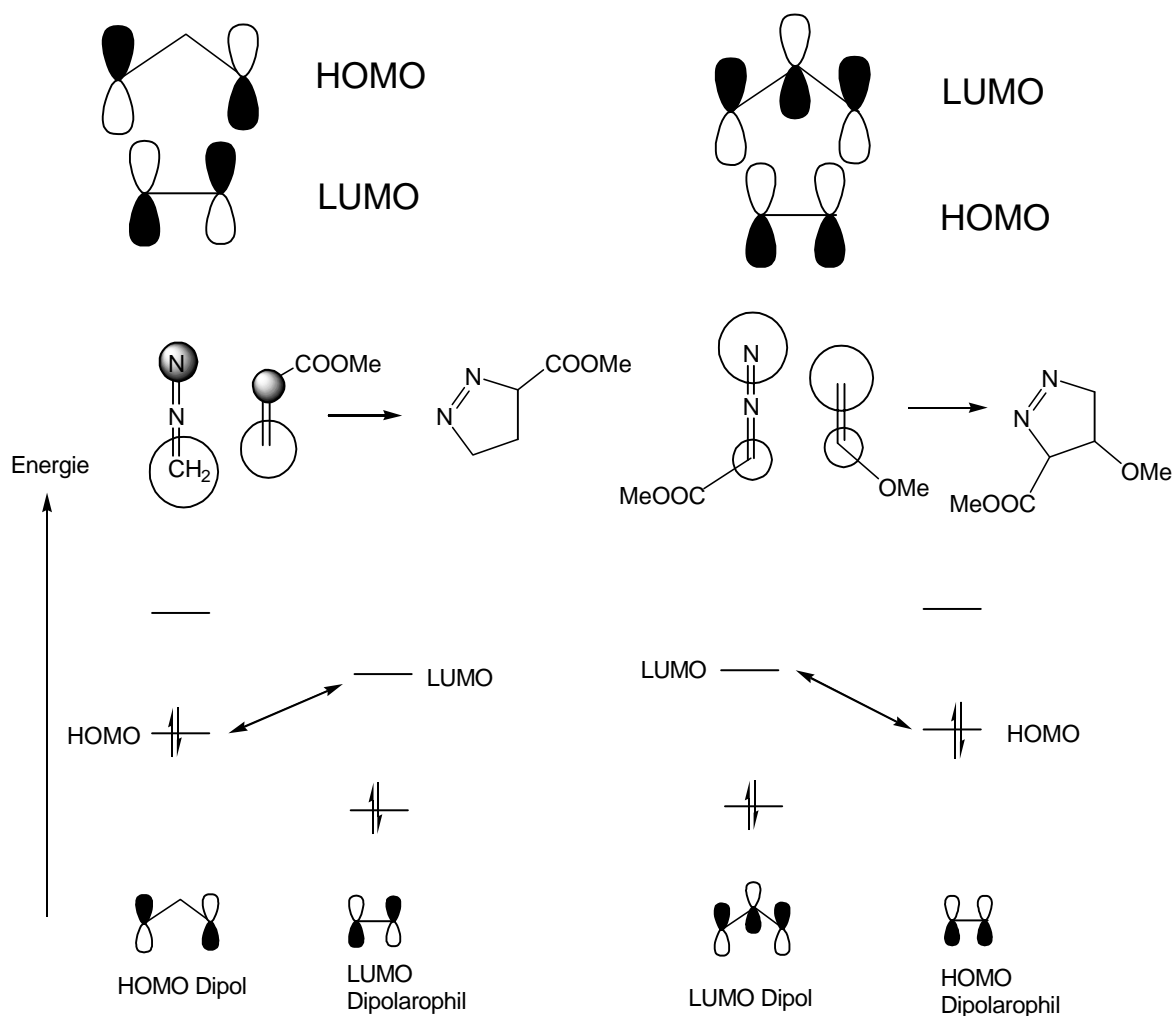
WICHTIGE 1,3-DIPOLE:



Reaktivität:

1,3-dipolare Cycloadditionen verlaufen für gewöhnlich „konzertiert“, d.h. ohne erkennbare Zwischenstufe. Der cyclische Übergangszustand bildet sich durch suprafacial-suprafacial Anlagerung der beiden Komponenten (Dipol, Olefin oder Alkin).

Grenzorbitalbetrachtung

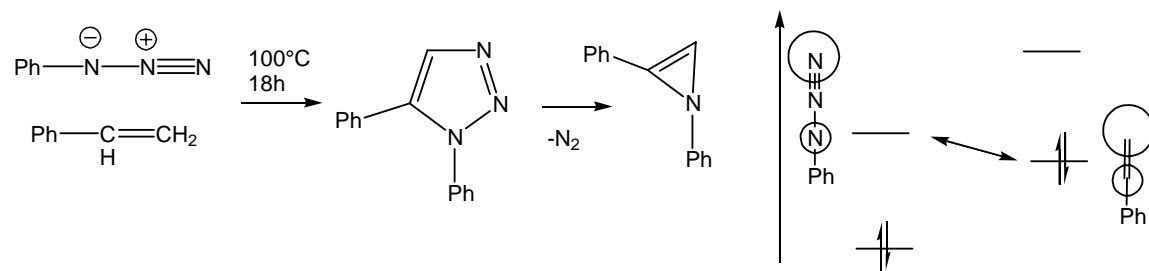
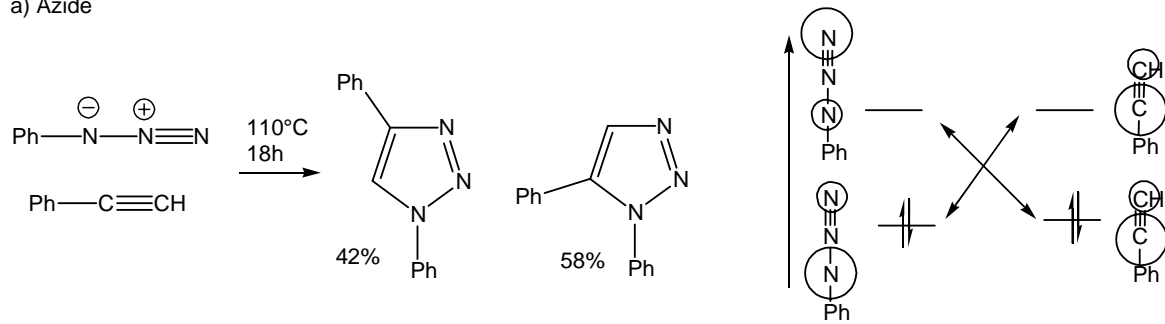


Energien der Grenzorbitale von Dienophilen. C = Vinyl oder Phenyl; Z = CHO, CN, NO₂ etc; X = CH₃O, (CH₃)₂N, CH₃ etc. Die Energien (in eV) sind typische Werte für jede Klasse von Dienophilen (1 eV = 96.5 kJ = 23 kcal).

Energien und Koeffizienten von 1,3-Dipolen (nach [231]).

Dipol	Energie ^b	HOMO (cβ) ² /15 ^c	Energie ^b	LUMO ^a (cβ) ² /15 ^c
Nitrilylide PhC≡N ⁺ -CH ₂ ⁻	-7.7 -6.4	HC≡N ⁺ -CH ₂ ⁻ 1.07 1.50	0.9 0.6	HC≡N ⁺ -CH ₂ ⁻ 0.69 0.64
Nitrilimine PhC≡N ⁺ -N ⁻ Ph	-9.2 -7.5	HC≡N ⁺ -N ⁻ H 0.90 1.45	0.1 -0.5	HC≡N ⁺ -N ⁻ H 0.92 0.36
Nitriloxide PhC≡N ⁺ -O ⁻	-11.0 -10.0	HC≡N ⁺ -O ⁻ 0.81 1.24	-0.5 -1.0	HC≡N ⁺ -O ⁻ 1.18 0.17
Diazoalkane	-9.0	H ₂ C=N ⁺ =N ⁻ 1.57 0.85	1.8	H ₂ C=N ⁺ =N ⁻ 0.66 0.56
Azide PhN=N ⁺ =N ⁻	-11.5 -9.5	HN=N ⁺ =N ⁻ 1.55 0.72	0.1 -0.2	HN=N ⁺ =N ⁻ 0.37 0.76
Distickstoffoxid	-12.9	O ⁻ -N ⁺ ≡N 1.33 0.67	-1.1	O ⁻ -N ⁺ ≡N 0.19 0.96
Azomethinylide Ar ROOCCH=N ⁺ -CHCOOR	-6.9 -7.7	H ₂ C=N ⁺ -CH ₂ ⁻ 1.28 1.28	1.4 -0.6	H ₂ C=N ⁺ -CH ₂ ⁻ 0.73 0.73
Azomethinimine PhCH=N ⁺ -N ⁻ Ph	-8.6 -5.6	H ₂ C=N ⁺ -N ⁻ H 1.15 1.24	-0.3 -1.4	H ₂ C=N ⁺ -N ⁻ H 0.87 0.49
H ₂ C=N ⁺ -N ⁻ COR	-9.0		-0.4	
Nitrone H ₂ C=N ⁺ -O ⁻	-9.7 -8.7	H ₂ C=N ⁺ -O ⁻ 1.11 1.06	-0.5 0.3	H ₂ C=N ⁺ -O ⁻ 0.98 0.32
PhHC=N ⁺ -O ⁻	-8.0		-0.4	
Carbonylylide Ar(CN)C=O ⁺ -C ⁻ (CN)Ar	-7.1 -6.5	H ₂ C=O ⁺ -CH ₂ ⁻ 1.29 1.29	0.4 -0.6	H ₂ C=O ⁺ -CH ₂ ⁻ 0.82 0.82
(NC) ₂ C=O ⁺ -C ⁻ (CN) ₂	-9.0		-1.1	
Carbonylimine H ₂ C=O ⁺ -N ⁻ H	-8.6	H ₂ C=O ⁺ -N ⁻ H 1.04 1.34	-0.2	H ₂ C=O ⁺ -N ⁻ H 1.06 0.49
Carbonyloxide H ₂ C=O ⁺ -O ⁻	-10.3	H ₂ C=O ⁺ -O ⁻ 0.82 1.25	-0.9	H ₂ C=O ⁺ -O ⁻ 1.30 0.24
Ozon	-13.5		-2.2	

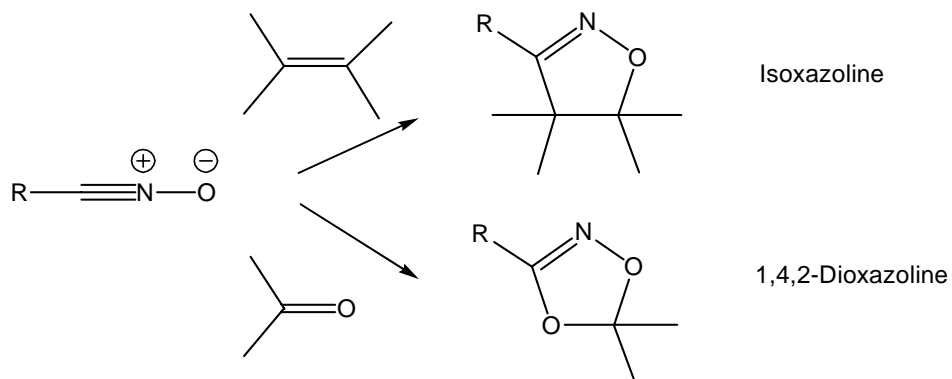
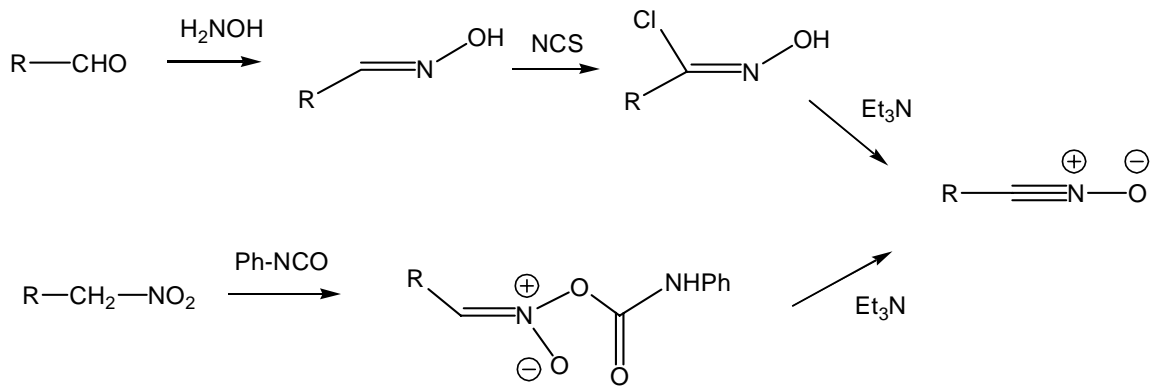
a) Azide

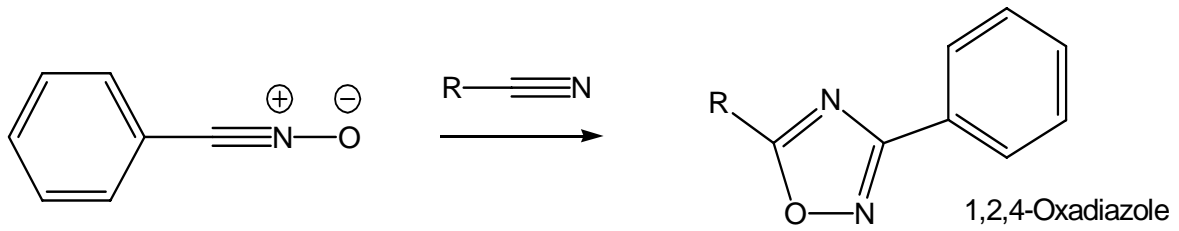


b) Nitriloxide

reaktive Verbindungen, die in situ hergestellt werden müssen (stabil nur mit sperrigen Substituenten)

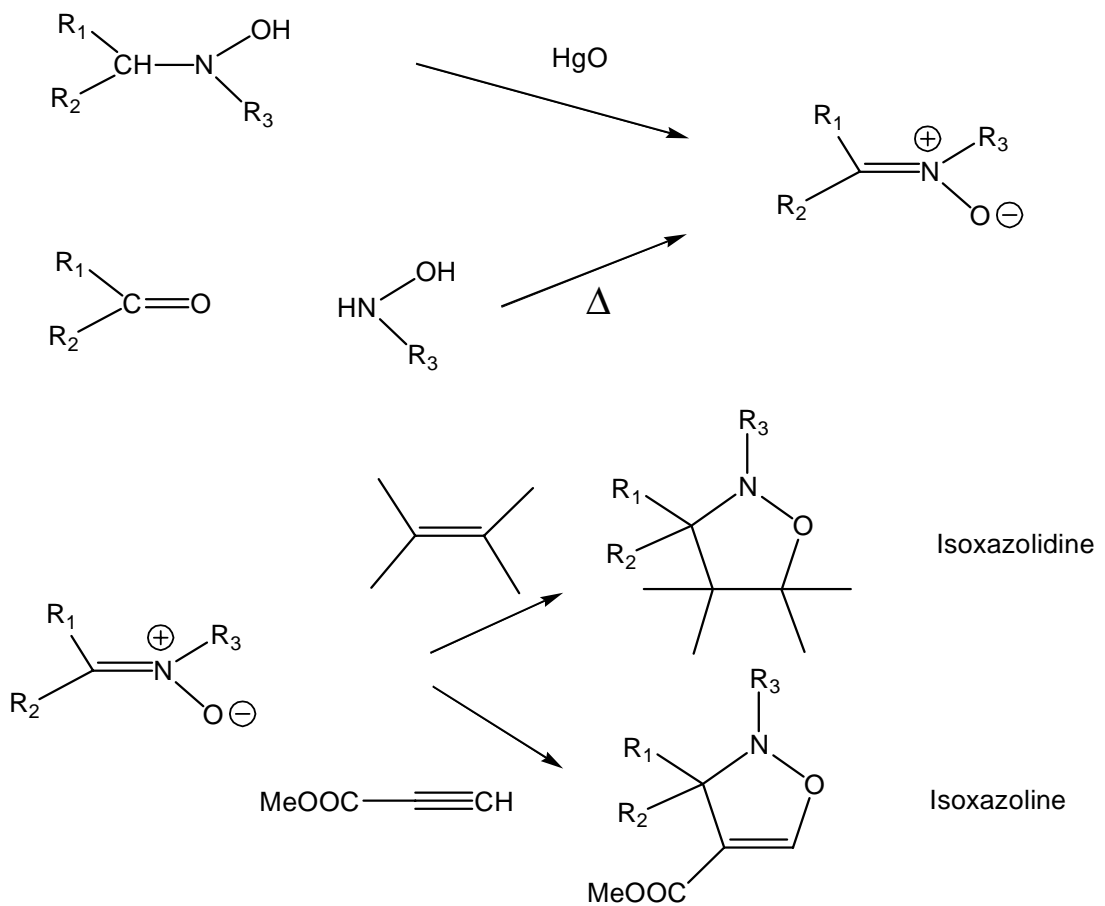
Darstellung:



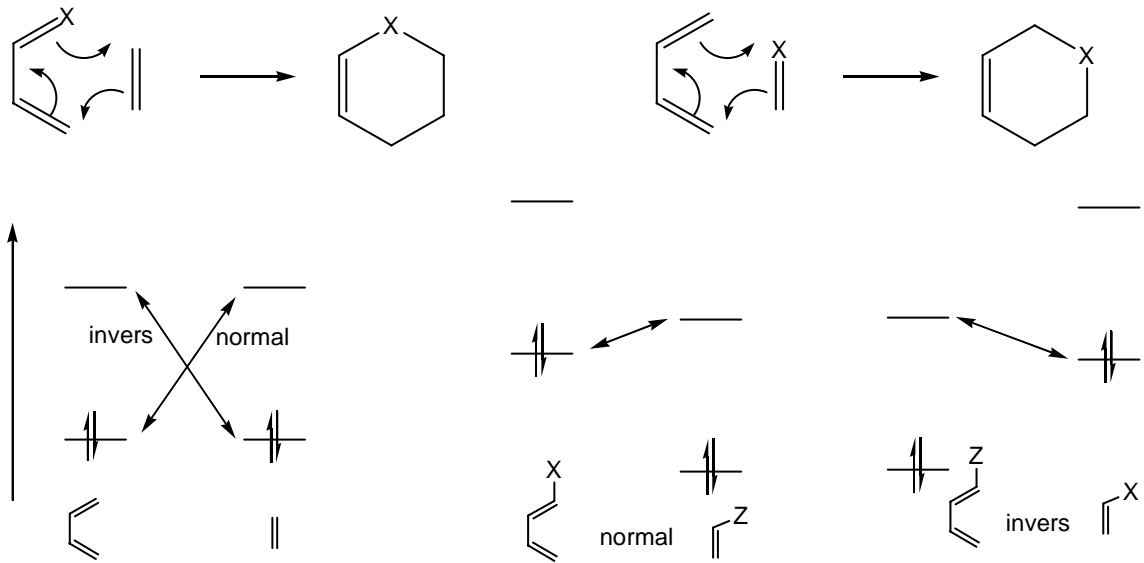


c) Nitrone (mit Arylsubstituenten mäßig stabil)

Darstellung:

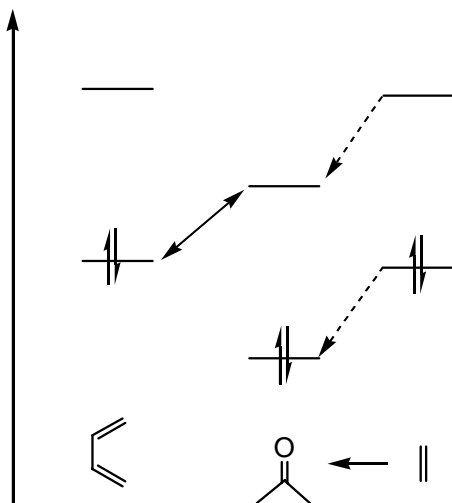


B) HETERO-DIELS-ALDER-REAKTIONEN



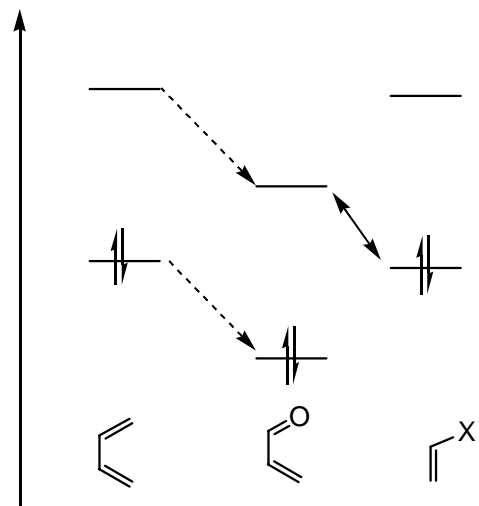
Normaler Elektronenbedarf: HOMO Dien / LUMO Dienophil
 Inverser Elektronenbedarf: LUMO Dien / HOMO Dienophil

HA im Dienophil (Carbonyl)



NORMAL:
 elektronreiches Dien
 elektronarmes Carbonyl

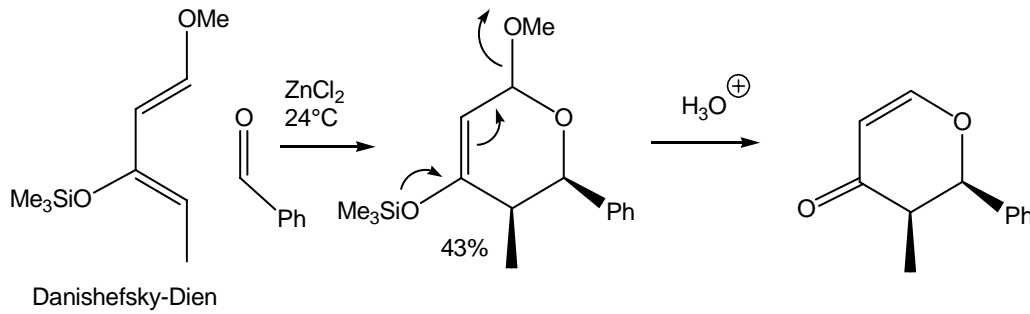
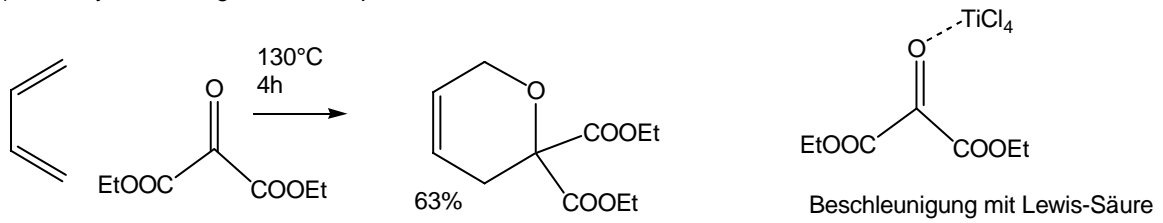
HA im Dien



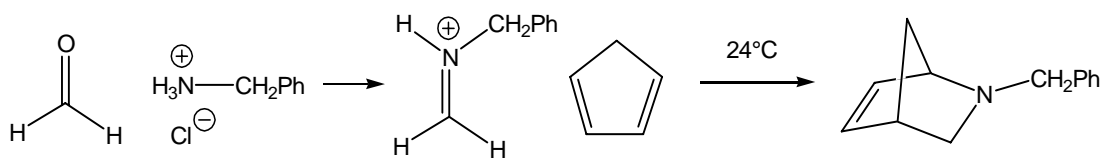
NORMAL:
 elektronarmes Dien
 elektronreiches Dienophil

BEISPIELE

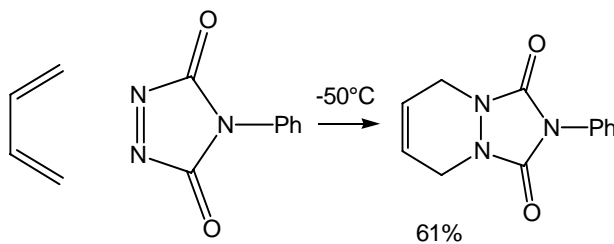
a) Carbonylverbindungen als Dienophile



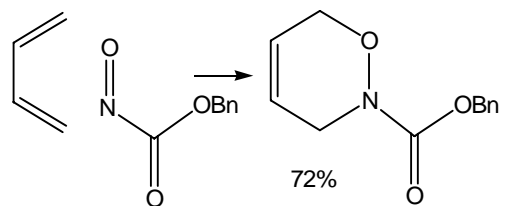
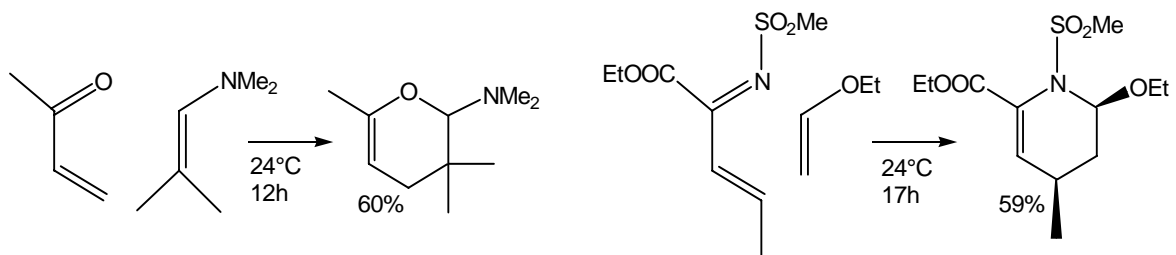
b) Iminiumsalze als Dienophile (reaktiver als Carbonylverbindungen)



c) Azoverbindungen

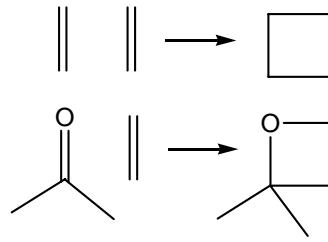


d) Nitrosoverbindungen

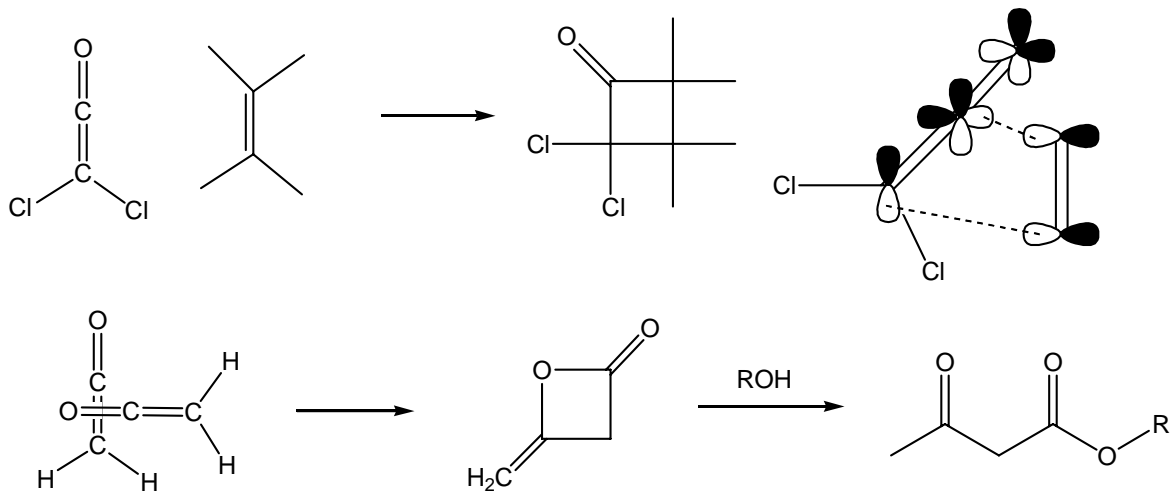
e) α,β -ungesättigte Carbonyle

C) [2+2]-CYCLOADDITIONEN

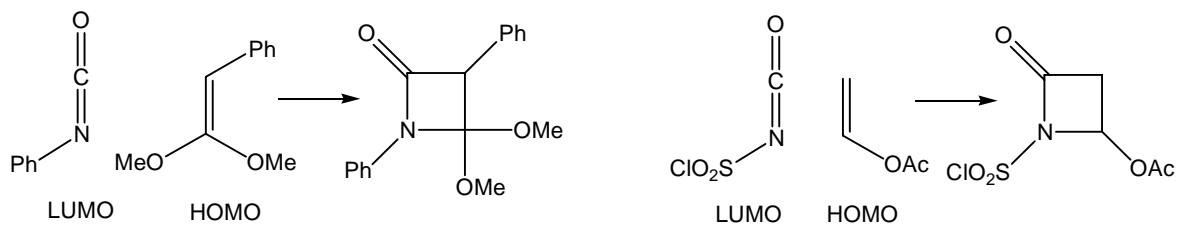
klassischer Fall: photochemisch erlaubt
mit HA als Paterno-Büchi-Reaktion



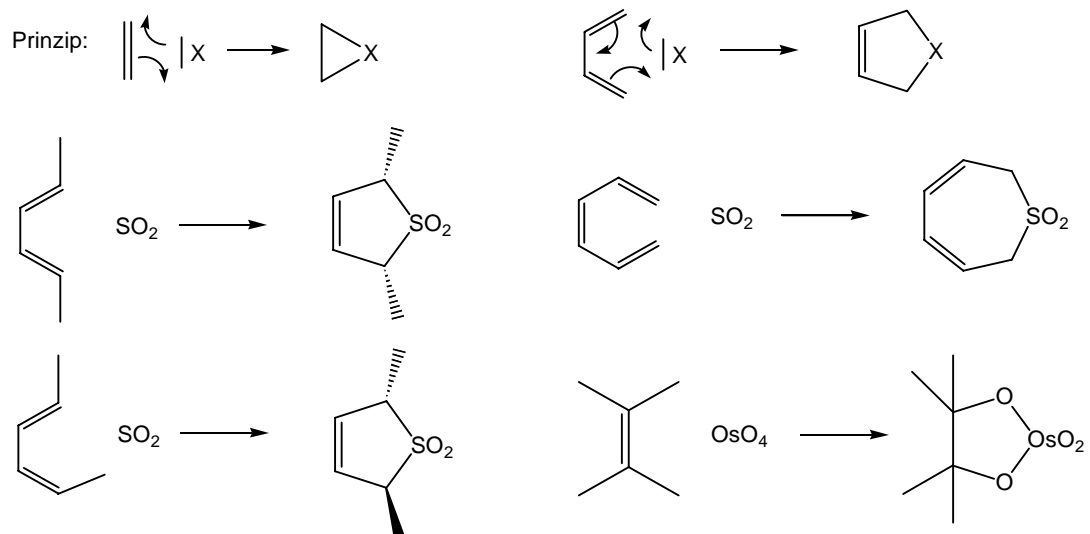
a) thermisch erlaubt bei sp-hybridisiertem Kohlenstoff



b) Isocyanate



D) CHELOTROPE REAKTIONEN



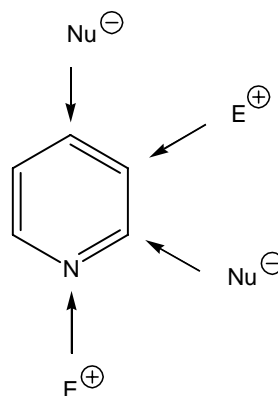
4. SPEZIELLE 6-RING-HETEROCYCLEN

4.1 PYRIDIN

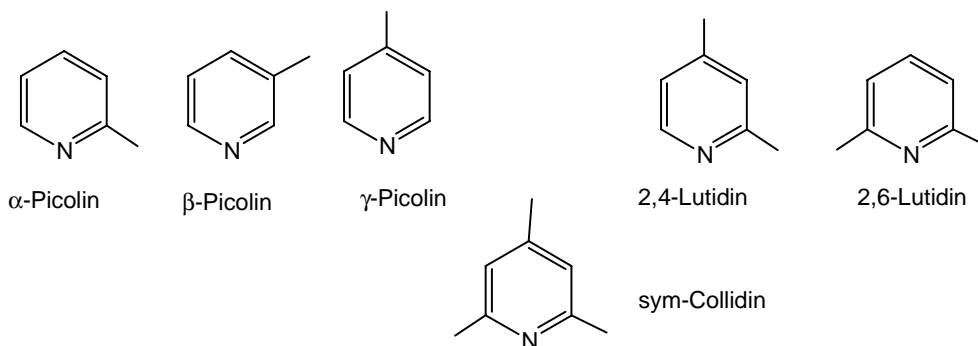
Vorkommen: Steinkohleteer (ca 0,2%)
 Entdeckung: 1711 an Geruch
 Verwendung: Base, polares Lösungsmittel, Donorligand

Allgemeine Eigenschaften

elektronenarmer Aromat (ähnlich Nitrobenzol)
 elektrophile Substitution geht schlecht
 nucleophile Substitution geht hervorragend



Derivate: Methylpyridine (besser für elektr. Subst.)

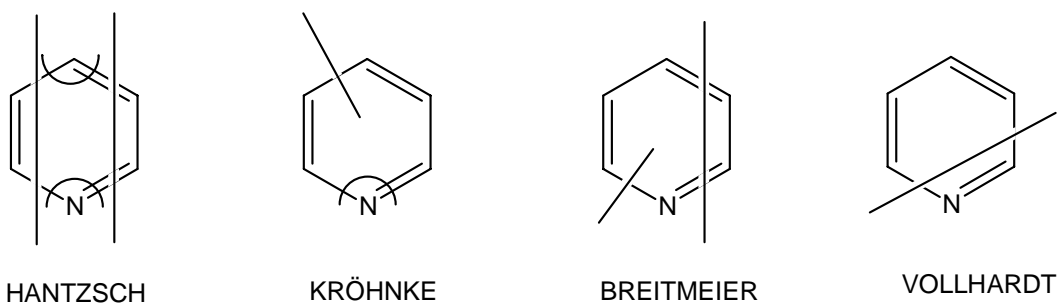


DARSTELLUNG

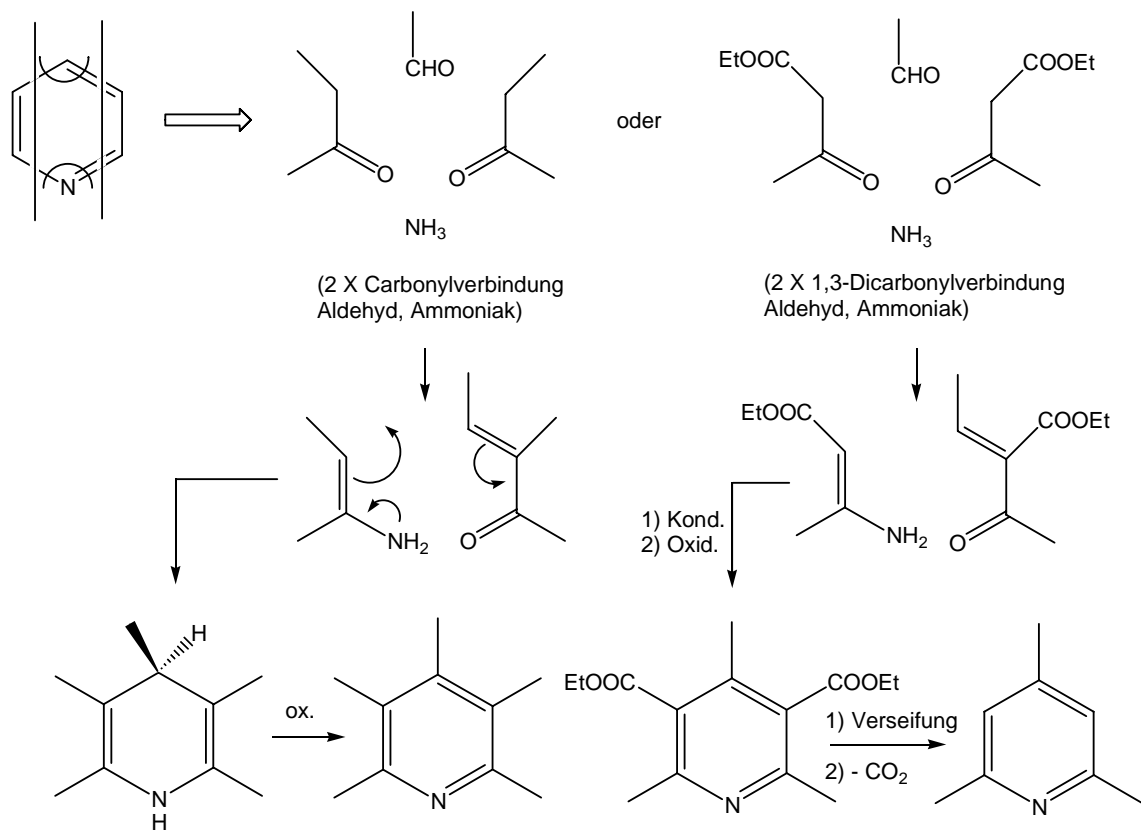
technisch: $\text{H}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_3\text{C}-\text{CHO} + \text{NH}_3$ oder Acetylen + NH_3 Δ an Heterogenkatalysator

im Labor: über Kondensationsreaktionen oder Cycloadditionen (Ringschlußreaktionen)

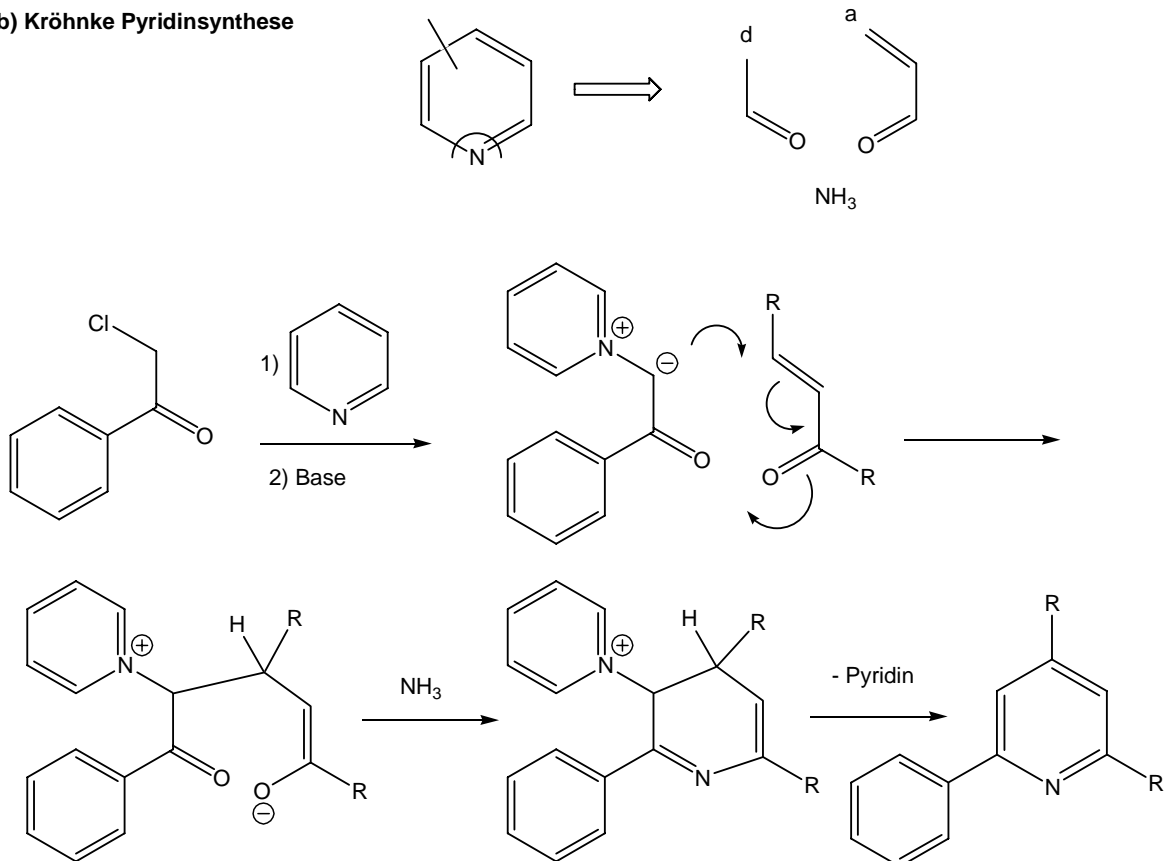
prinzipielle Möglichkeiten:



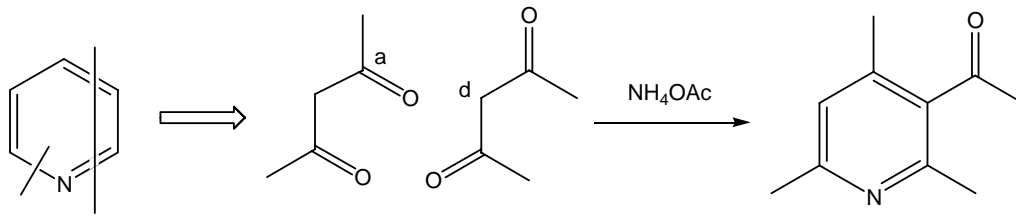
a) Hantzsche Pyridinsynthese (3-Komponenten-Reaktion) 1882



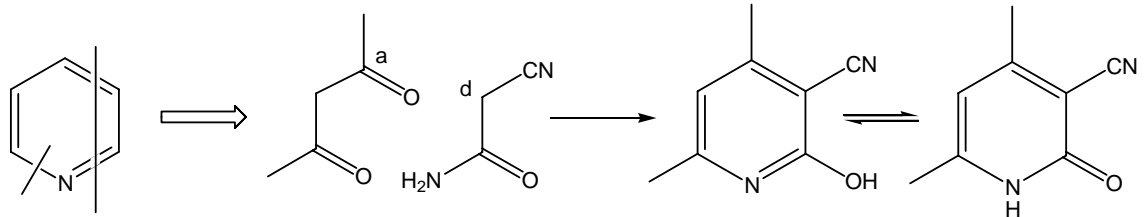
b) Kröhnke Pyridinsynthese



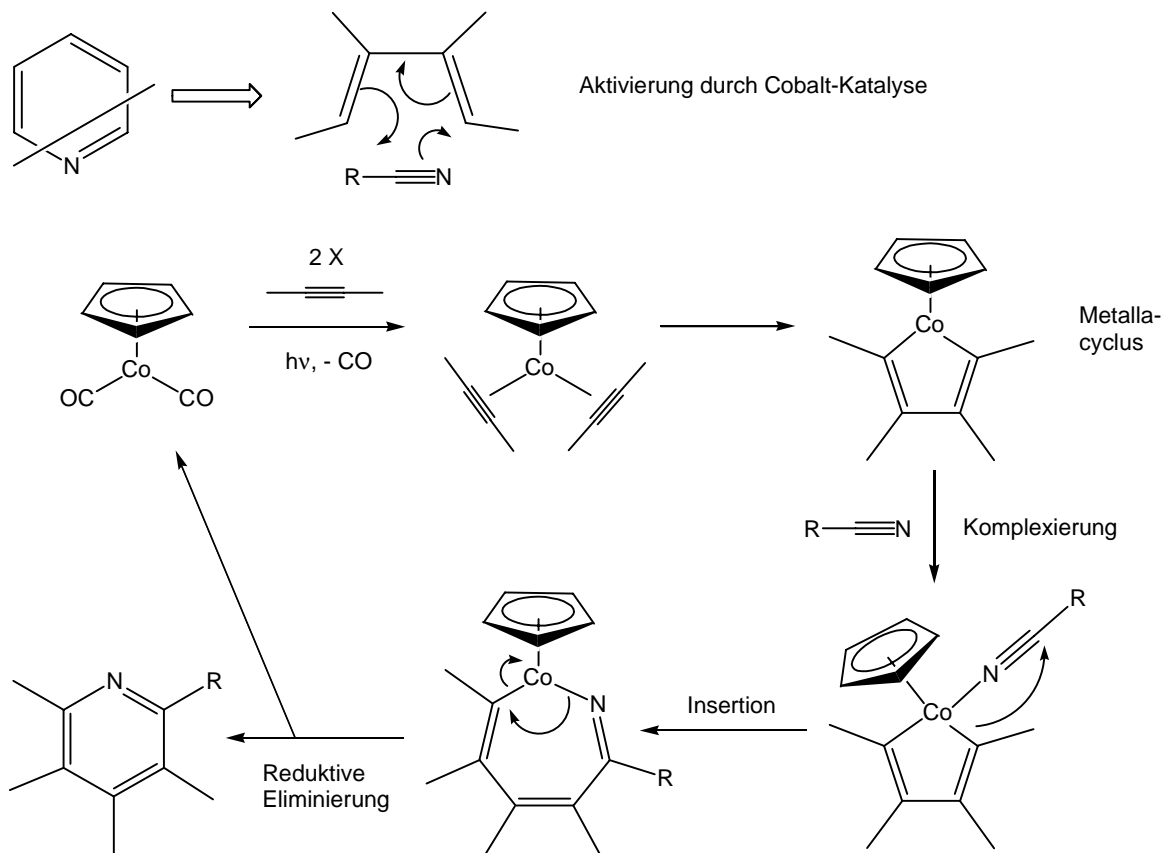
c) Breitmeier Pyridinsynthese



Guareschi-Thorpe Pyridinsynthese

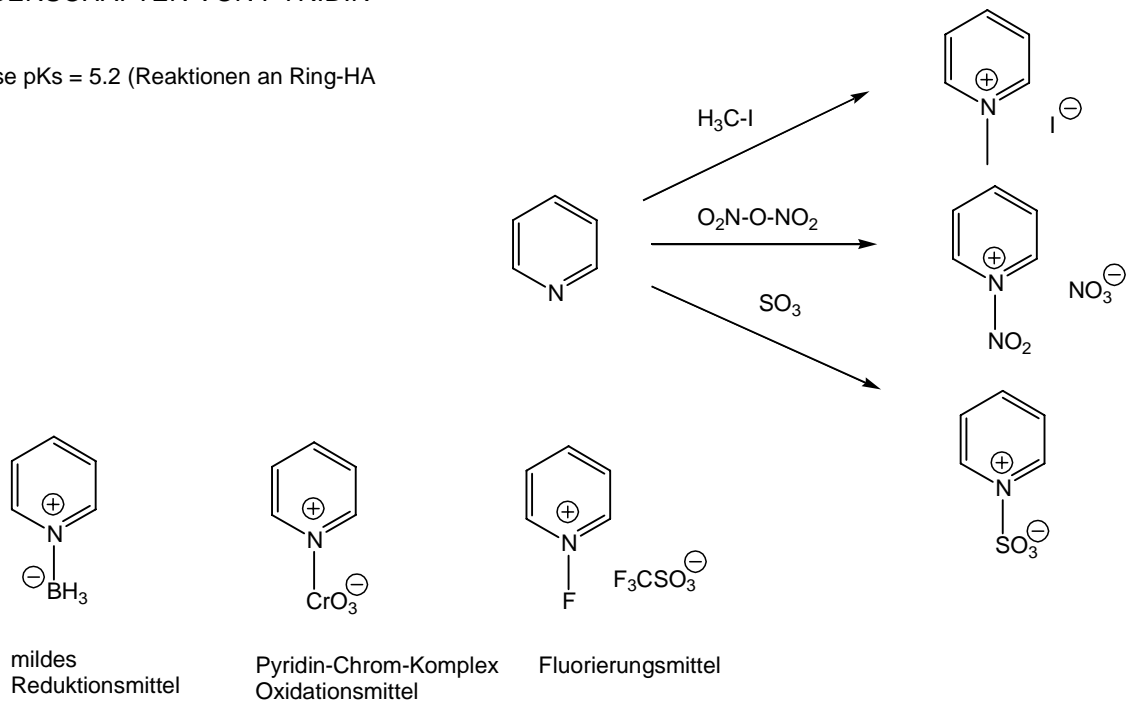


d) Vollhardt Pyridinsynthese



EIGENSCHAFTEN VON PYRIDIN

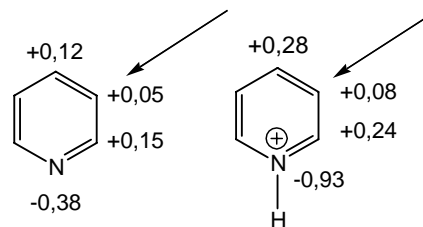
Base pKs = 5.2 (Reaktionen an Ring-HA)



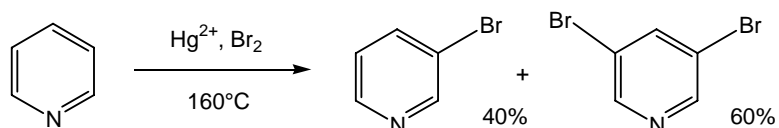
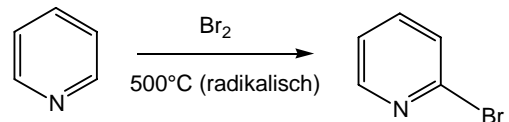
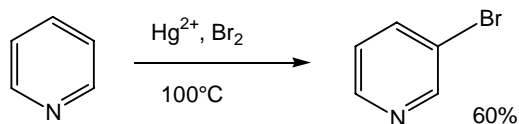
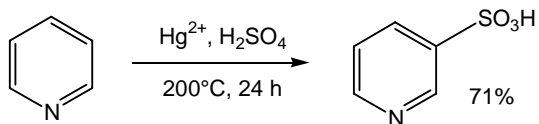
ELEKTROPHILE SUBSTITUTION VON PYRIDIN

Ladungsdichte rel. zu Benzol (+ = pos. Ladung, - = neg. Ladung)

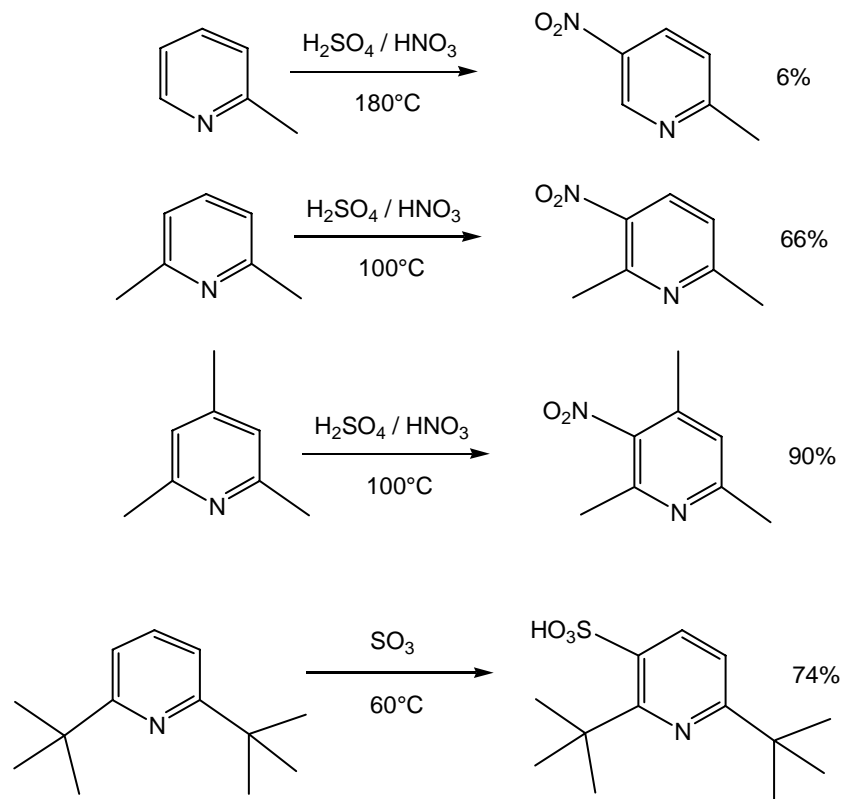
Elektrophil (LUMO) kann nur schlecht an Pyridin (HOMO) angreifen!



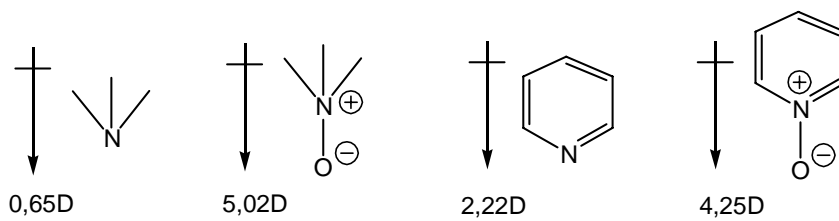
mögliche aromatische Substitutionen an Pyridin:



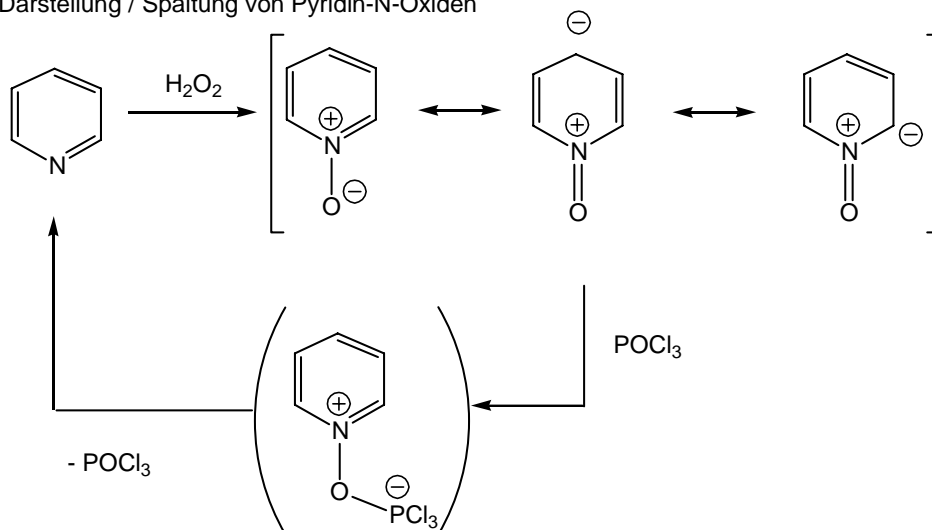
besser: Alkyl-substituierte Pyridine



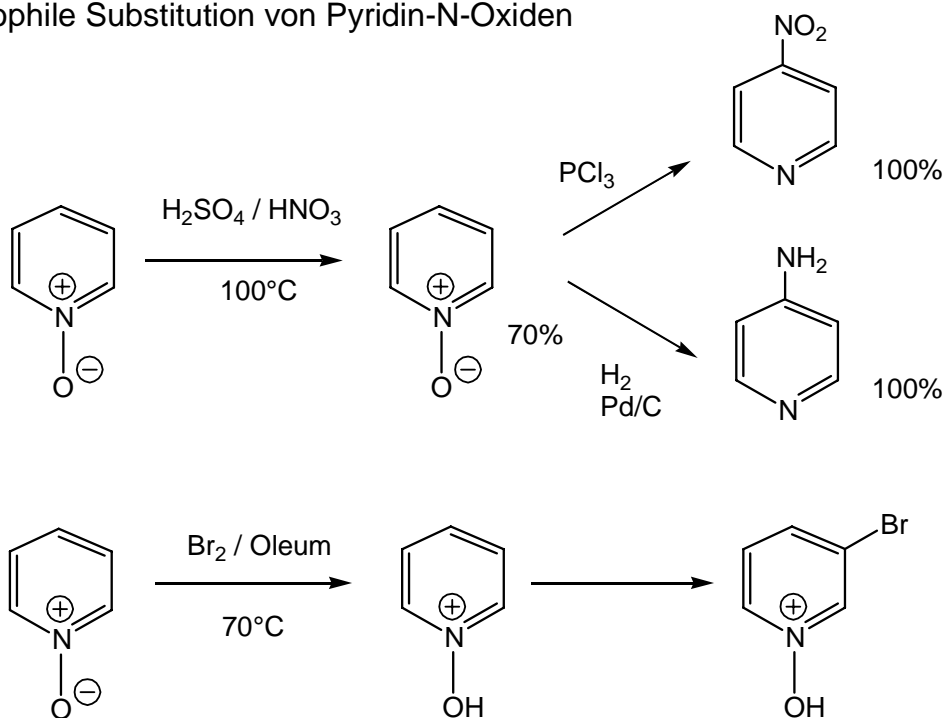
noch besser: Pyridin-N-Oxide



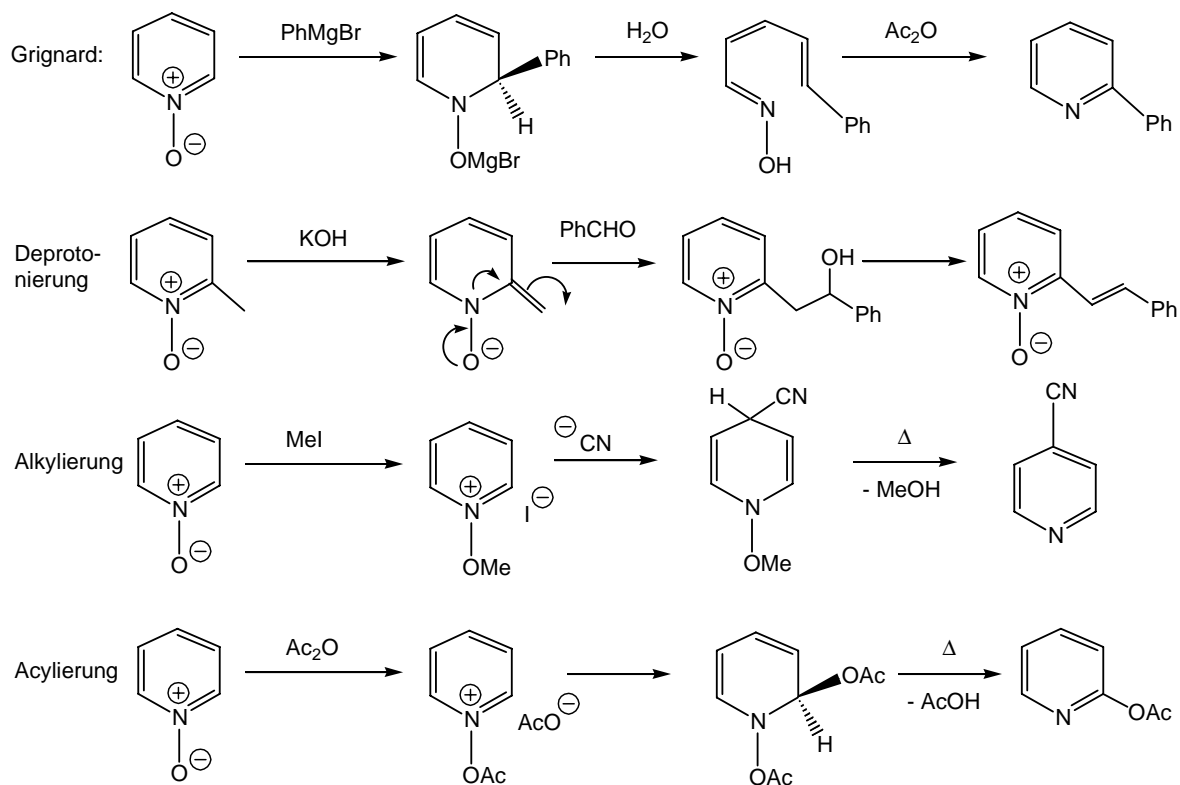
Darstellung / Spaltung von Pyridin-N-Oxiden



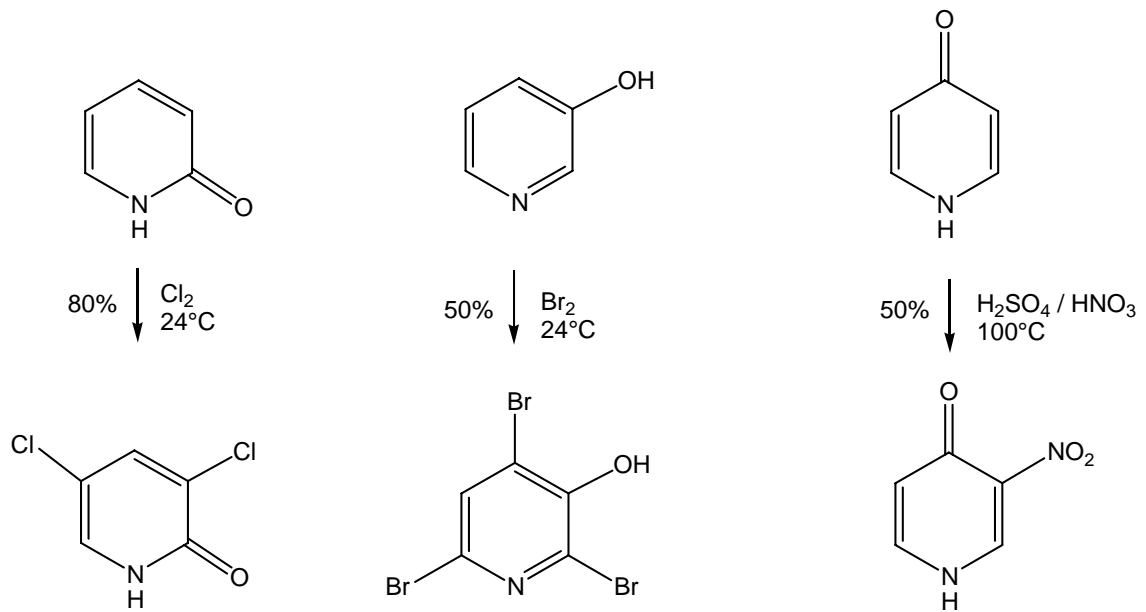
Elektrophile Substitution von Pyridin-N-Oxiden



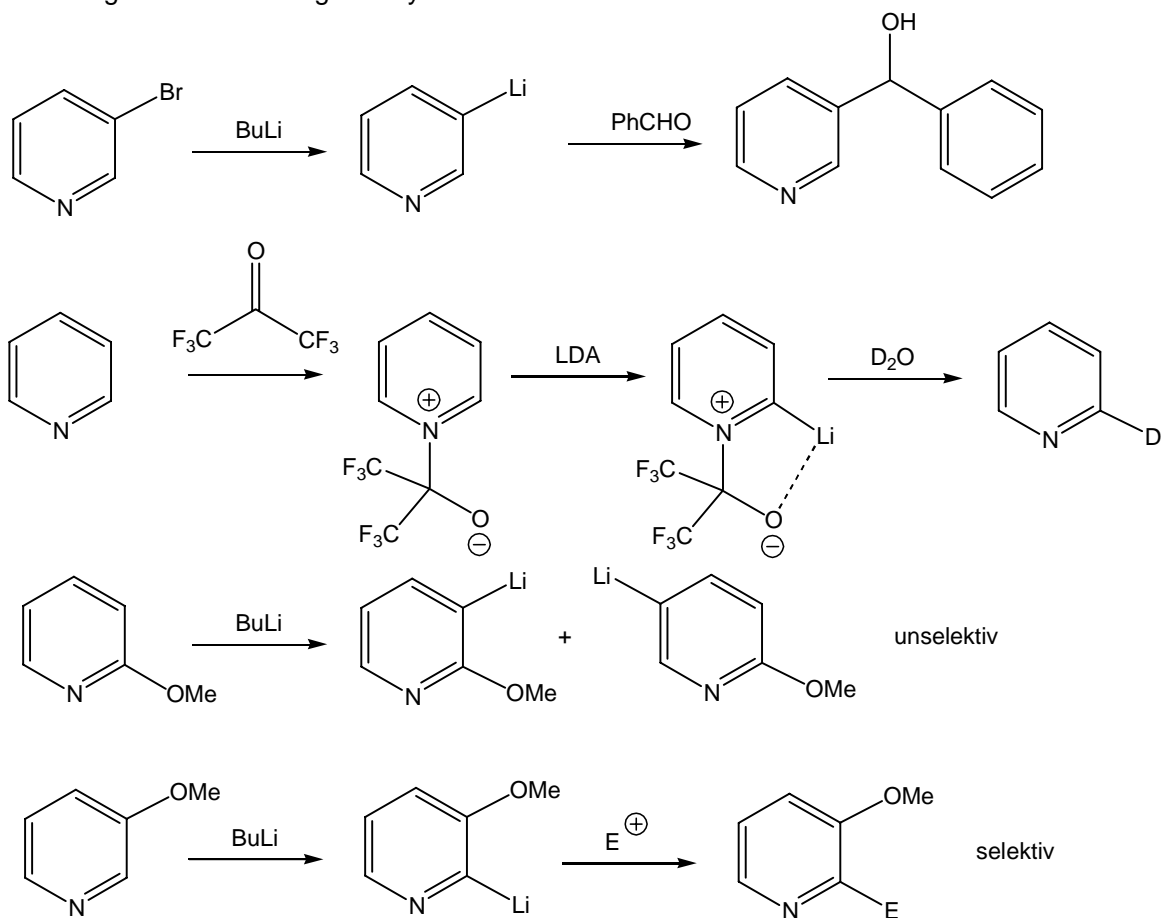
Spezielle Reaktionen von Pyridin-N-Oxiden



Elektrophile Substitution an Pyridonen

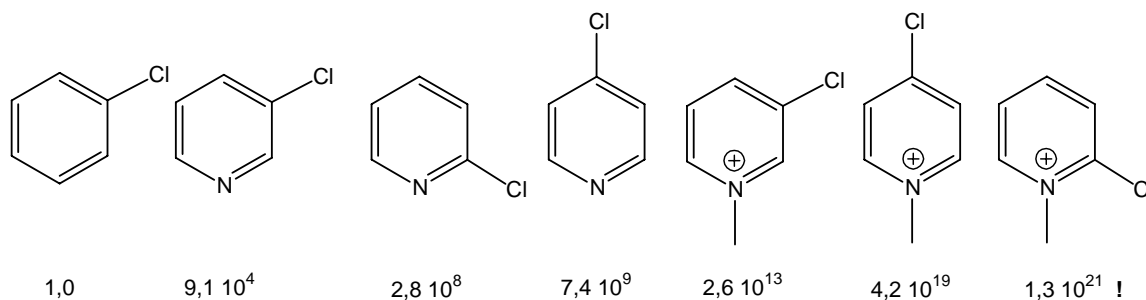


Lithiierung und Metallierung von Pyridinen

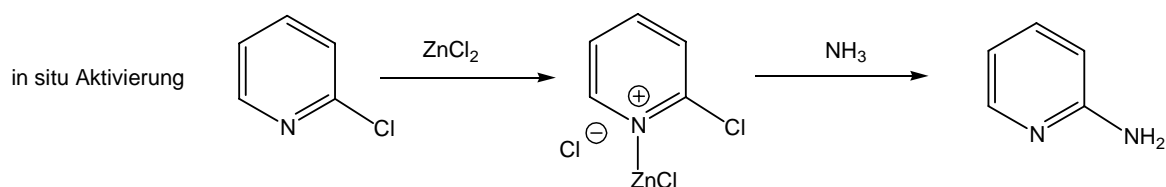
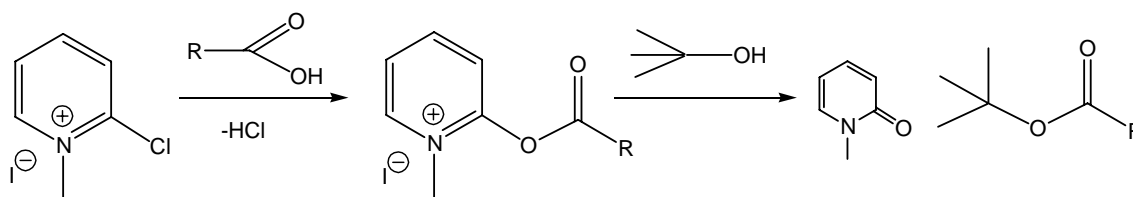


Nucleophile Substitution (sehr gut bei Pyridinen da elektronenarm)

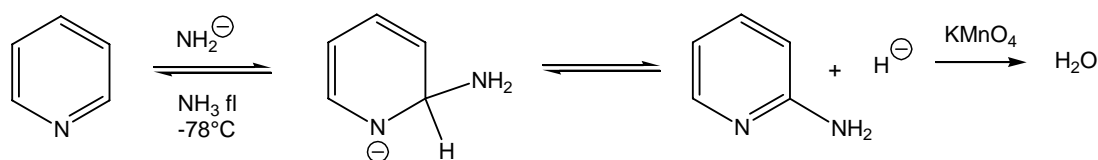
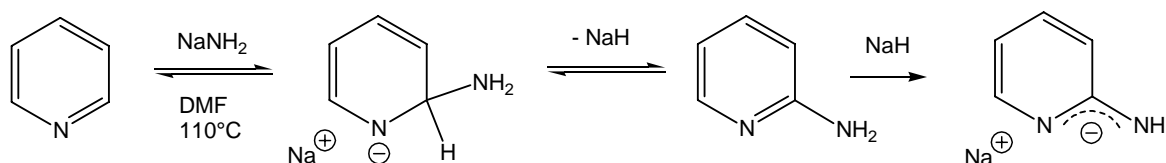
Vergleich der relativen Geschwindigkeit $\text{Ar-Cl} + \text{MeO}^- \rightarrow \text{Ar-OMe} + \text{Cl}^-$



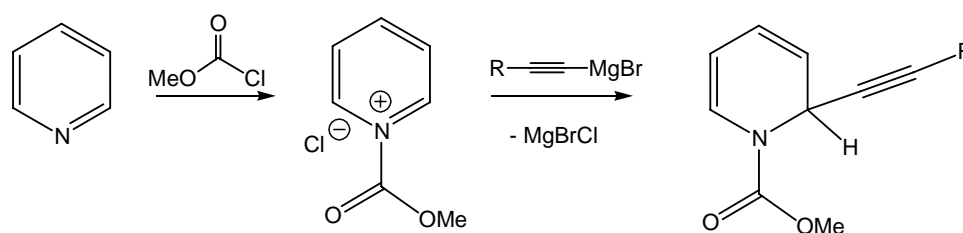
Anwendung von 2-Chlor-N-methyl-pyridiniumiodid: Mukaiyama Veresterung (1979)



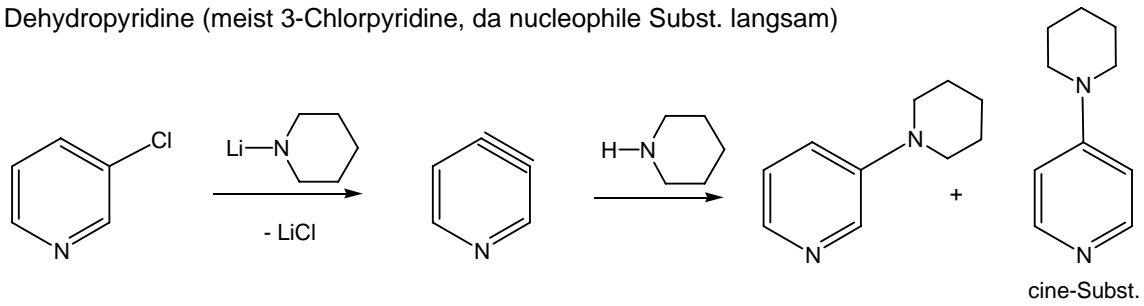
Tschitschibabin-Reaktion (Hydrid als Nucleofug)



Nucleophile Addition



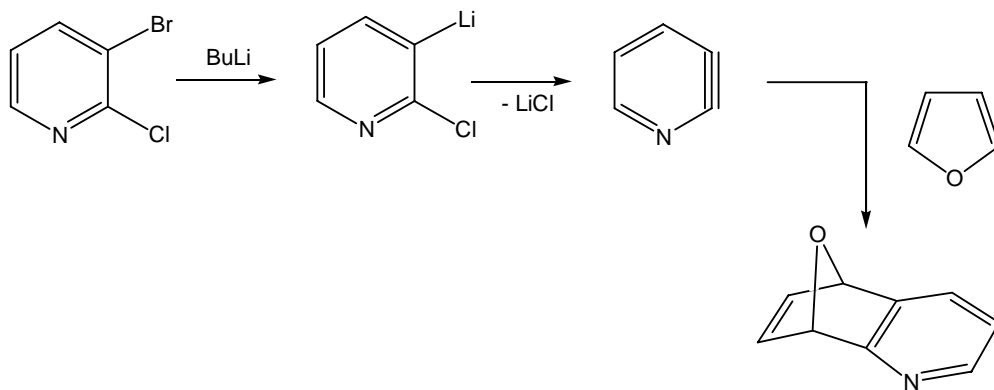
Dehydropyridine (meist 3-Chlorpyridine, da nucleophile Subst. langsam)



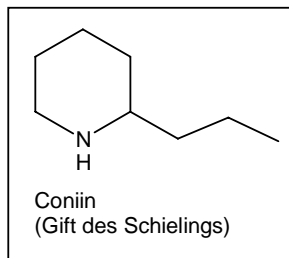
(cine-Substitution = Subst. an anderer Position als Austrittsgruppe)

Befund: Verhältnis der gebildeten Isomere ist vollkommen unabhängig von Austrittsgruppe

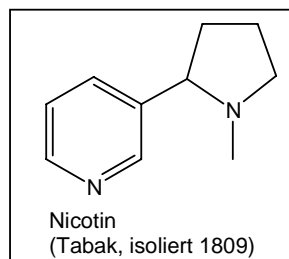
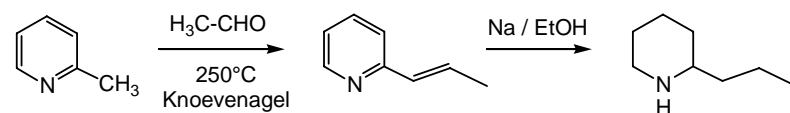
NACHWEIS von Dehydropyridinen:



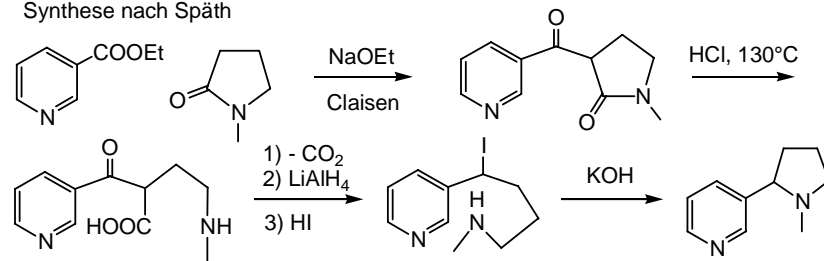
NATURSTOFFE



Synthese nach Ladenburg 1882

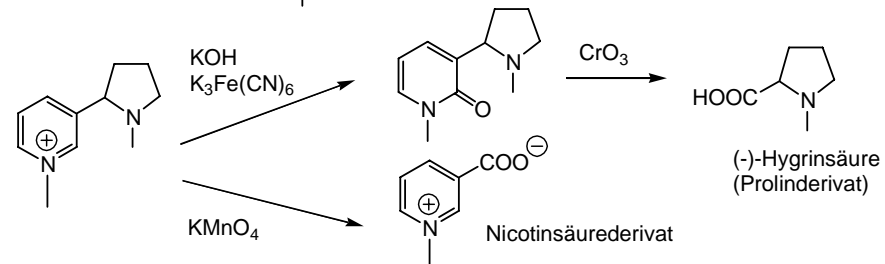


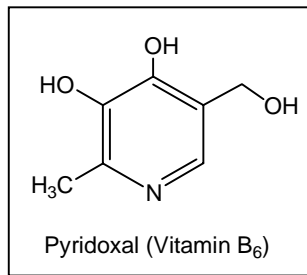
Synthese nach Späth



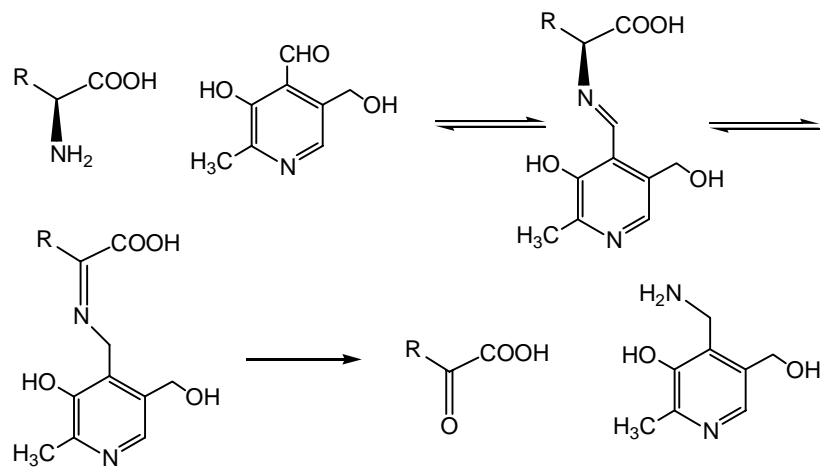
Struktur-
aufklärung

Mel

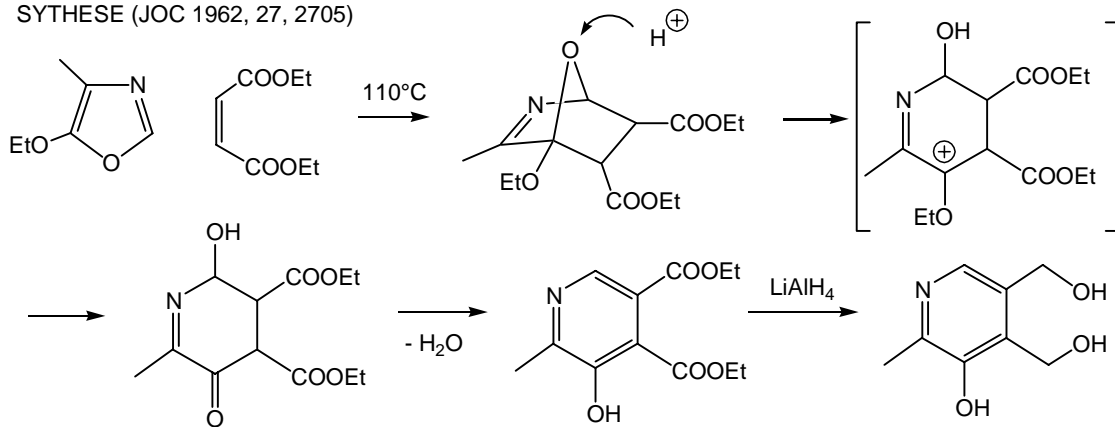




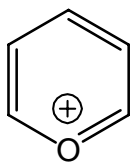
R=CH₂OH Pyridoxol
 R=CHO Pyridoxal
 R=CH₂NH₂ Pyridoxamin



SYNTHESE (JOC 1962, 27, 2705)

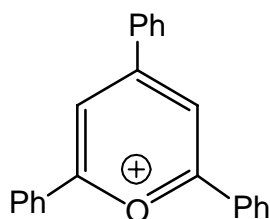
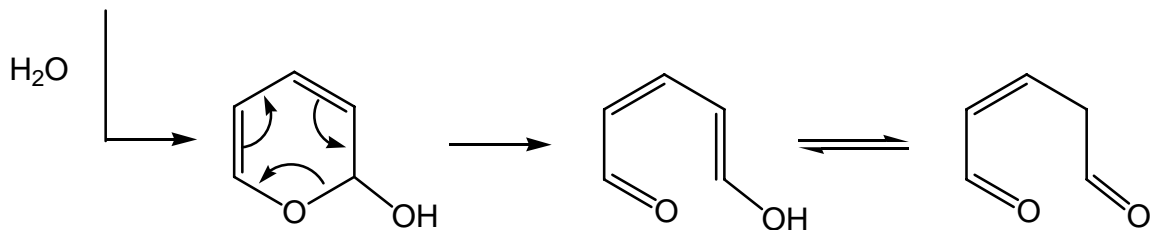


4.2. Pyriliumsalze



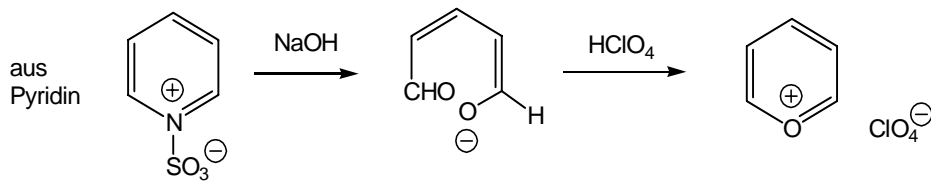
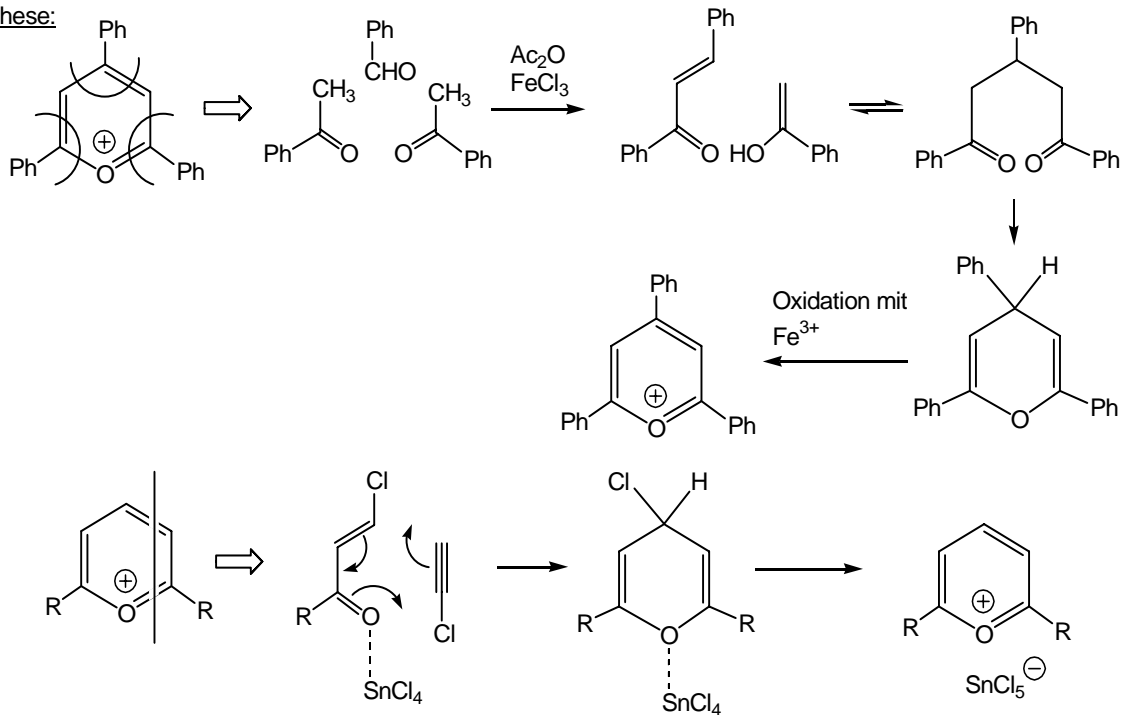
aromatisch, aber wegen Oxoniumion sehr reaktiv

Perchlorat: stabil bis 275°C, reagiert heftig mit Wasser!

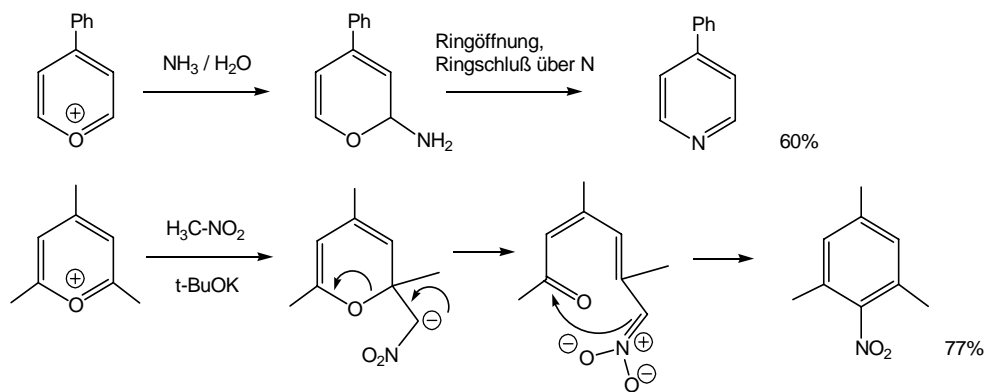


mit Substituenten wesentlich stabiler und unreaktiver!

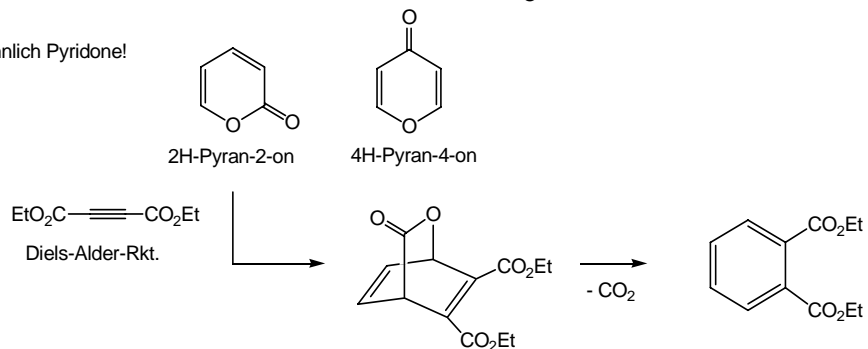
Synthese:

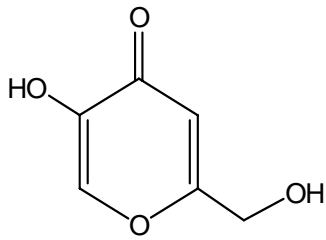


Reaktionen: hauptsächlich mit Nucleophilen (Angriff an Position 2 des Pyryliumsalzes)

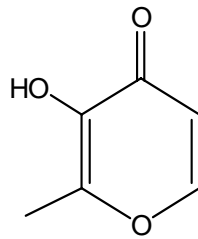


Pyrone: ähnlich Pyridone!

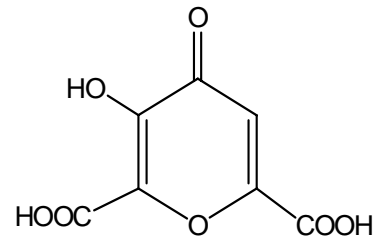


NATURSTOFFE: hauptsächlich Pyrone

Kojisäure
(aus Zucker durch Bakterien)



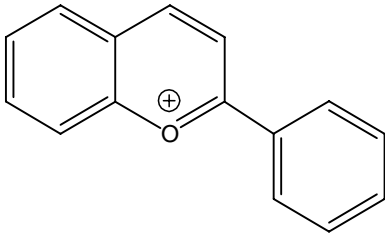
Maltol
(aus Lärchenrinde)



Mekonsäure
(meist an Opium gebunden)

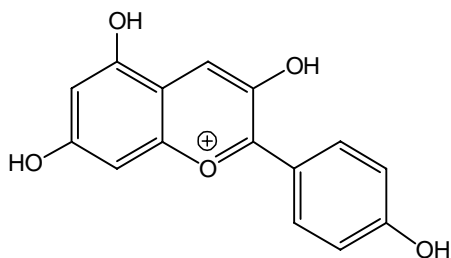
Benzopyryliumsalze

(Anthocyane, Flavylumfarbstoffe, Blütenfarbstoffe)



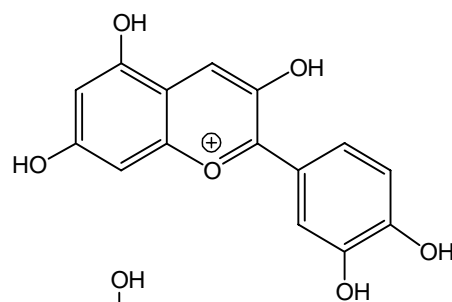
Farbe wird durch verschiedene Substituenten (OH-Gruppen, Zucker) bestimmt.

3 verschiedene Gruppen:

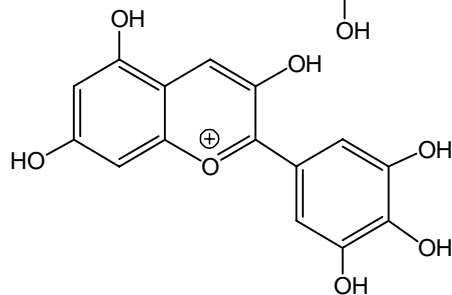


Pelargonidin (rot)

OH-Grp. können Zuckerreste tragen



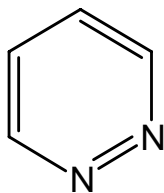
Cyanidin
(blau)



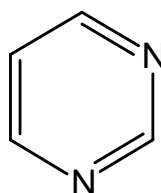
Delphinidin
(violett)

4.3. Diazine, Triazine, Tetrazine

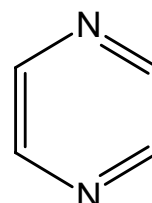
Diazine:



Pyridazin
pKs 2,3

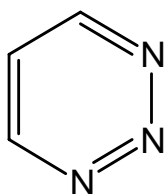


Pyrimidin
pKs 1,3

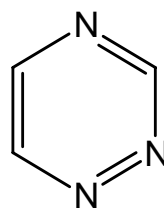


Pyrazin
pKs 0,5

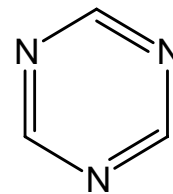
Triazine:



1,2,3-Triazin

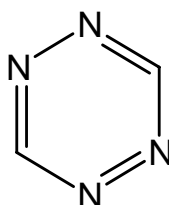


1,2,4-Triazin



1,3,5-Triazin

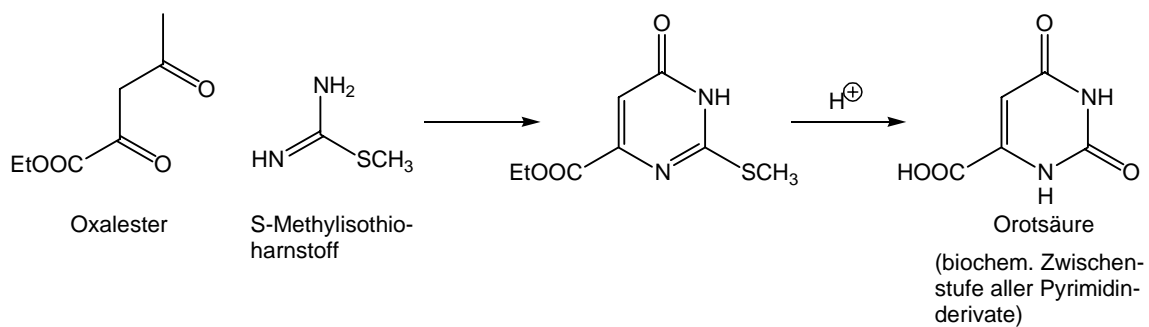
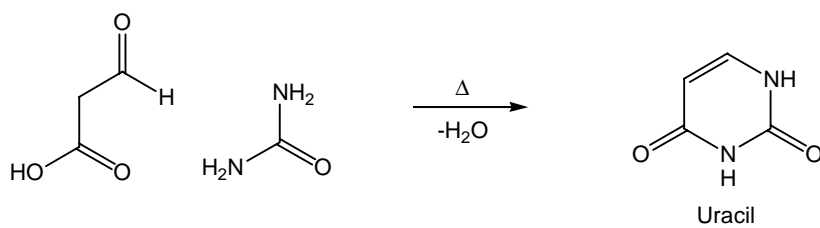
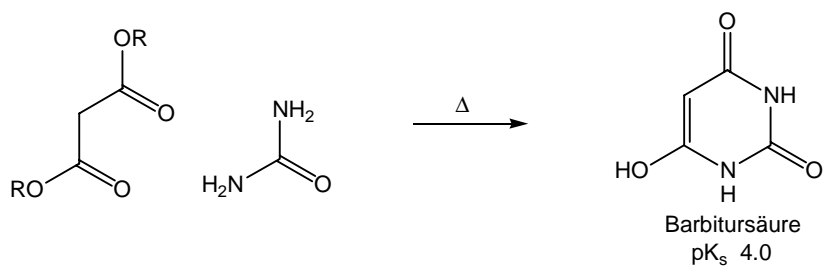
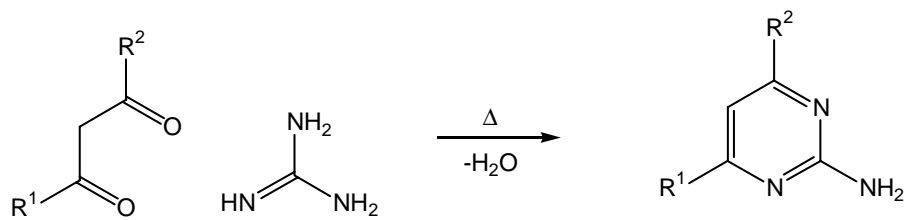
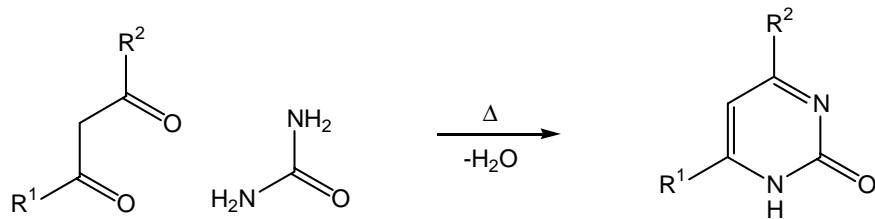
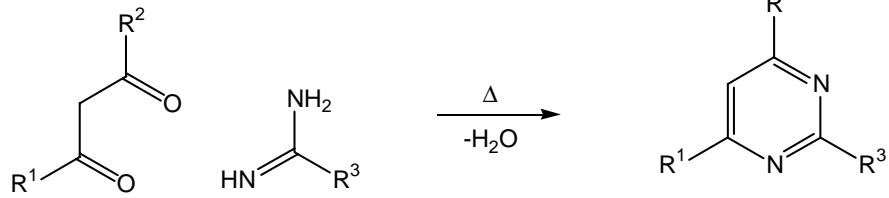
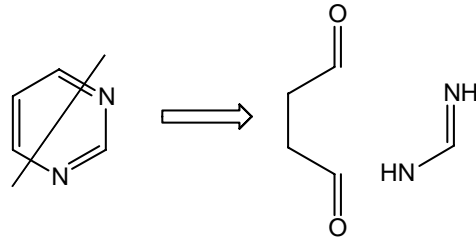
Tetrazin:



1,2,4,5-Tetrazin

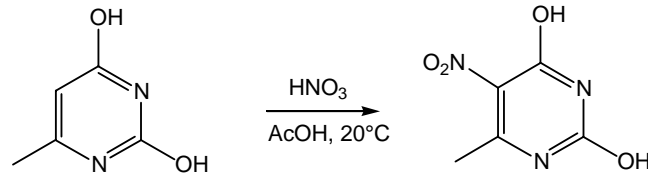
Pyrimidine

Wichtige Synthese: Pinner

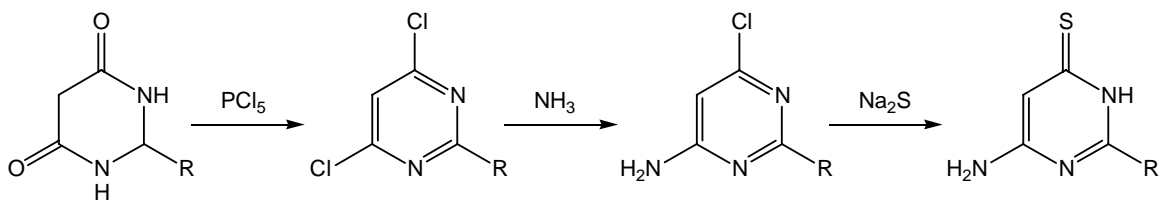
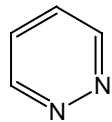


Reaktionen

- desakt. Aromat (wie 1,3-Dinitrobenzol)
- Stammverbindung macht keine S_E
- Substituenten erhöhen die Reaktivität

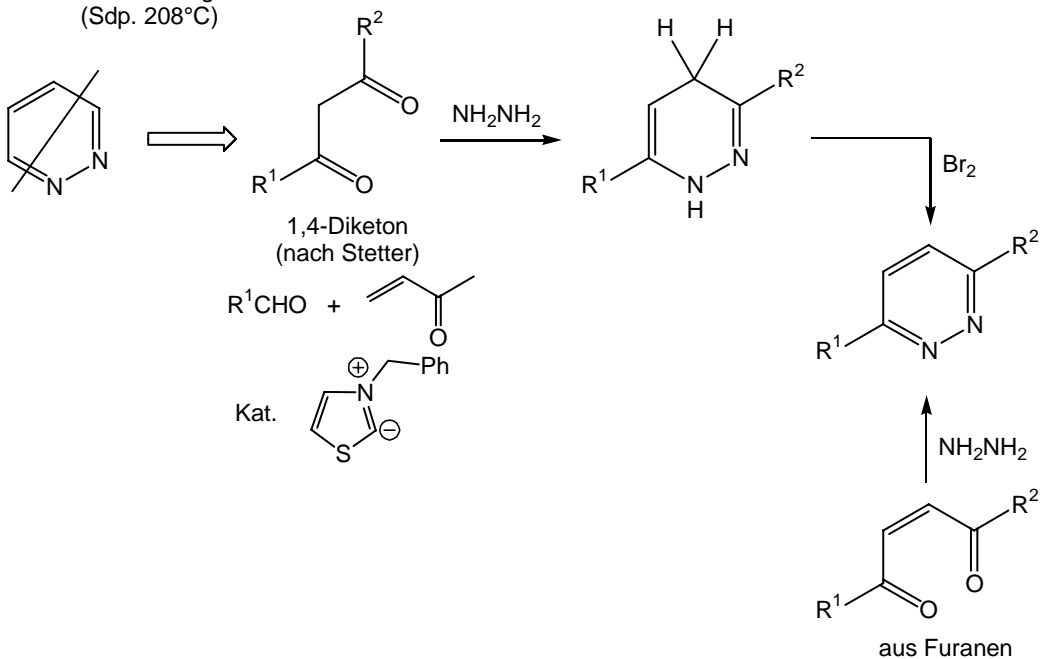


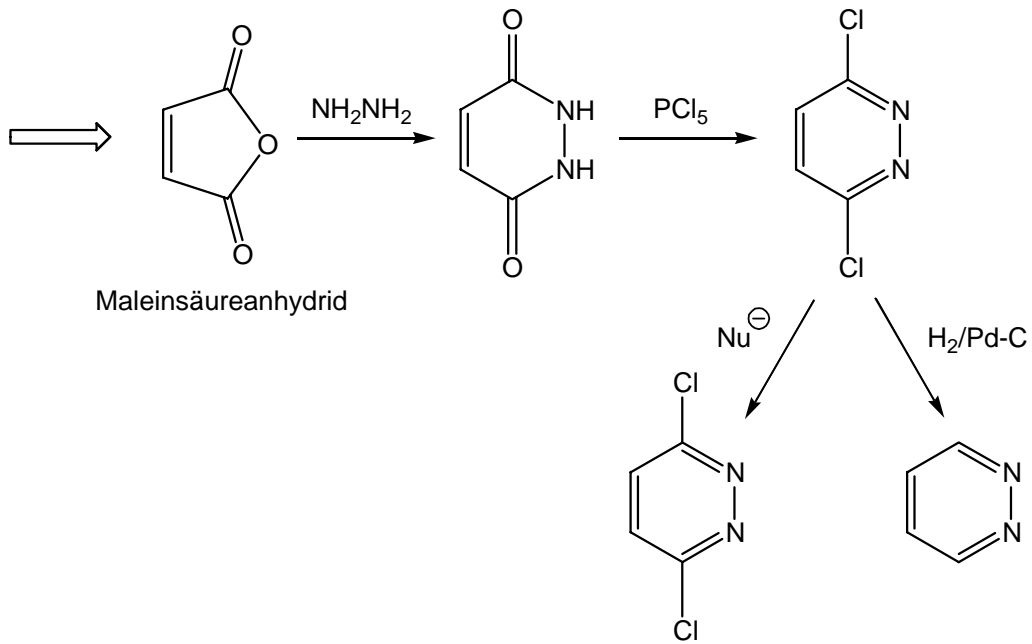
- Nucleophile Substitution besonders bei Halogenpyrimidinen (stufenweise)

Pyridazin

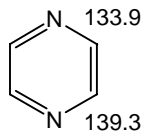
farblose Flüssigkeit
(Sdp. 208°C)

Synthese:

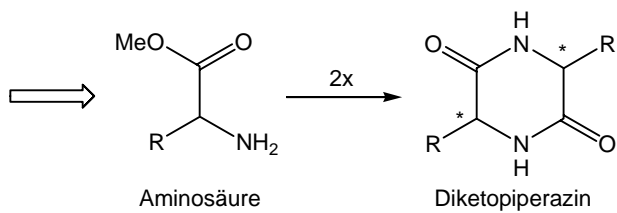
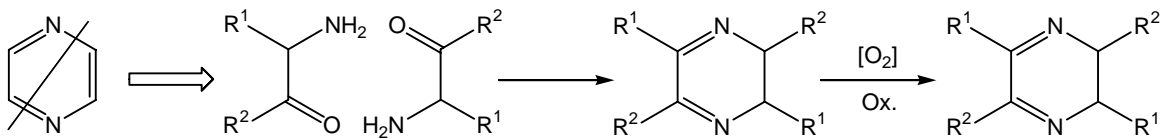
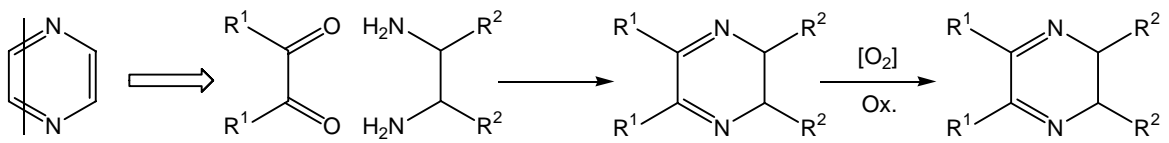


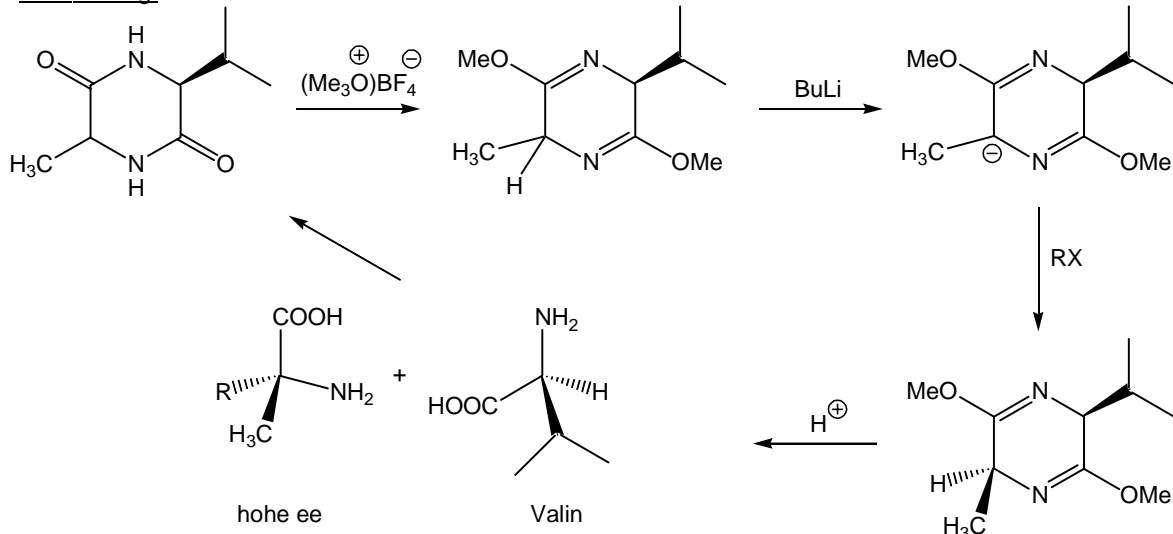


Pyrazin

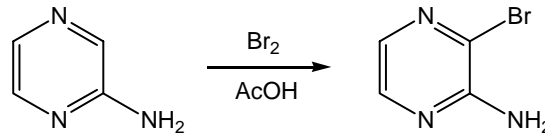
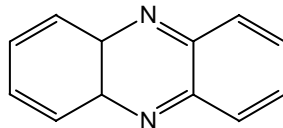


Synthese:



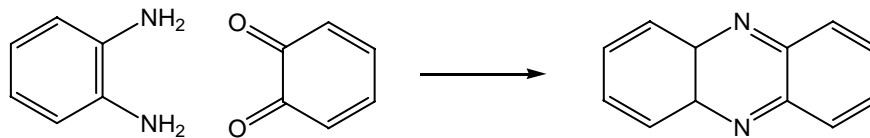
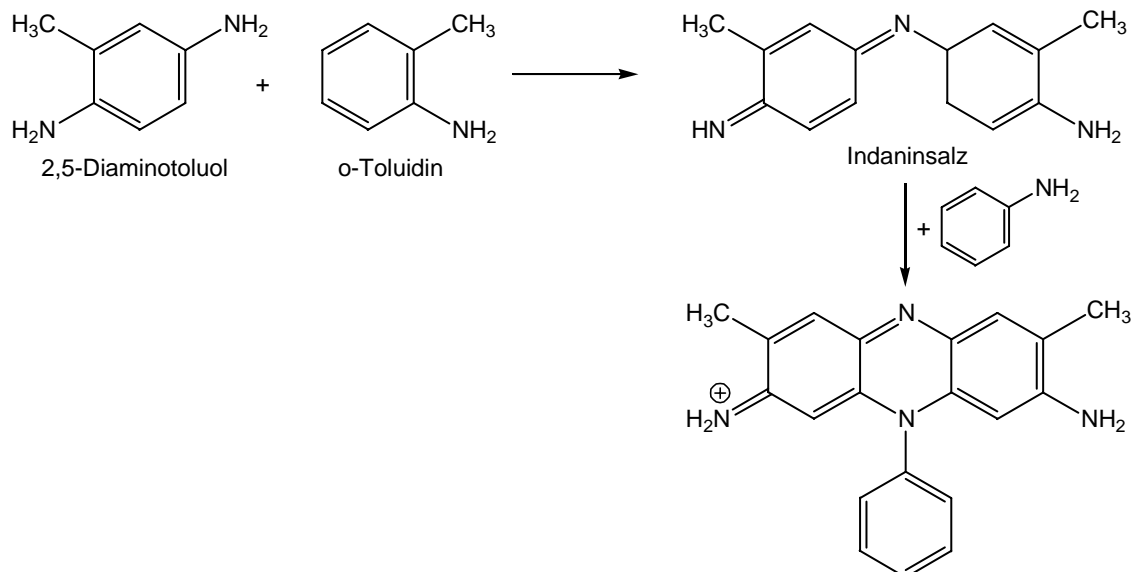
Verwendung:Reaktionen:

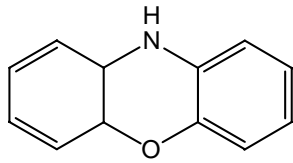
S_{E} nur bei aktivierten Pyrazinen

Phenazine

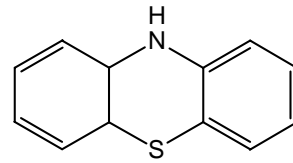
Grundkörper der Safranine
(Beizenfarbstoffe)

Smp. 171°C , pK_a 1.23

Synthese:Safranin T:

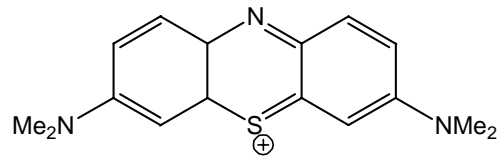
Analoga

Phenoxazin



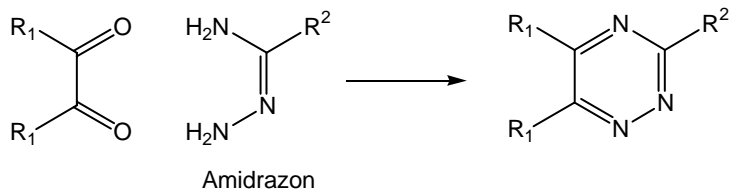
Phenothiazin

z.B. Methylenblau

Triazine

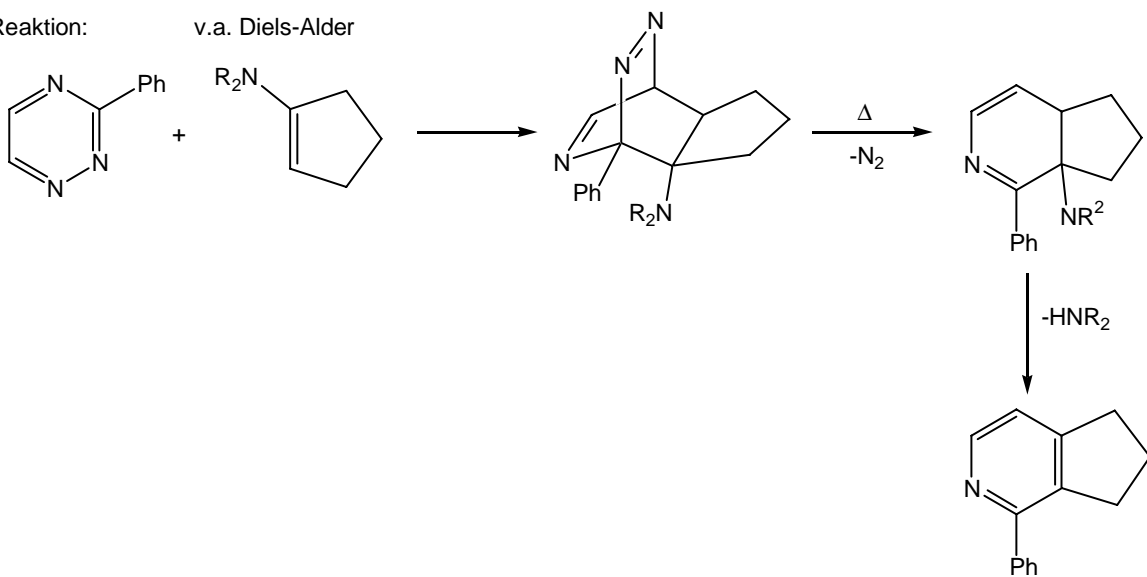
nur 1,3,5-Triazine von Bedeutung!

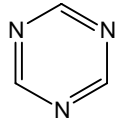
Synthese:



Reaktion:

v.a. Diels-Alder

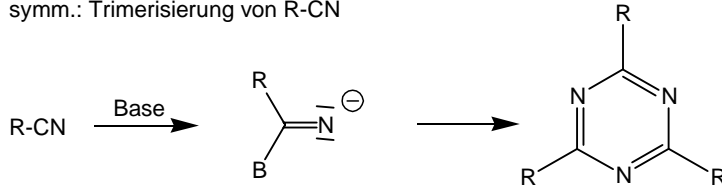


symm. Triazin

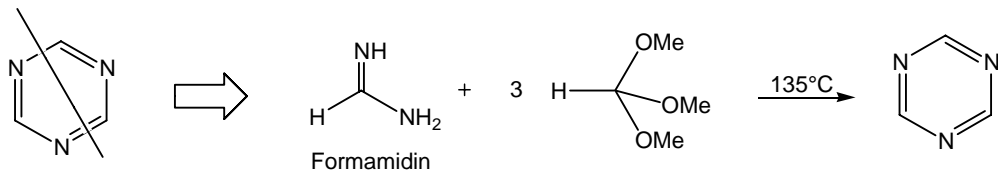
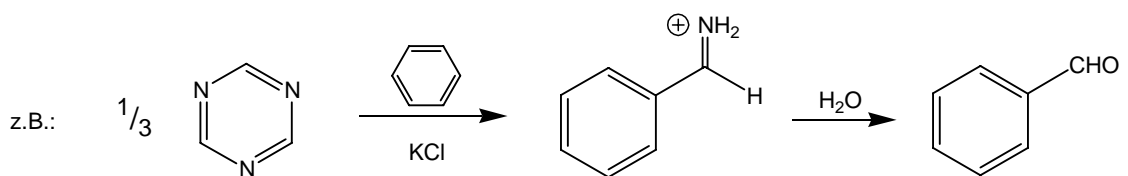
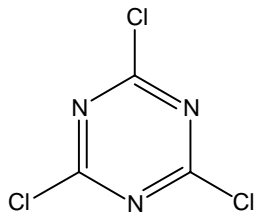
m.p. 80°C farblos

Synthese

symm.: Trimerisierung von R-CN

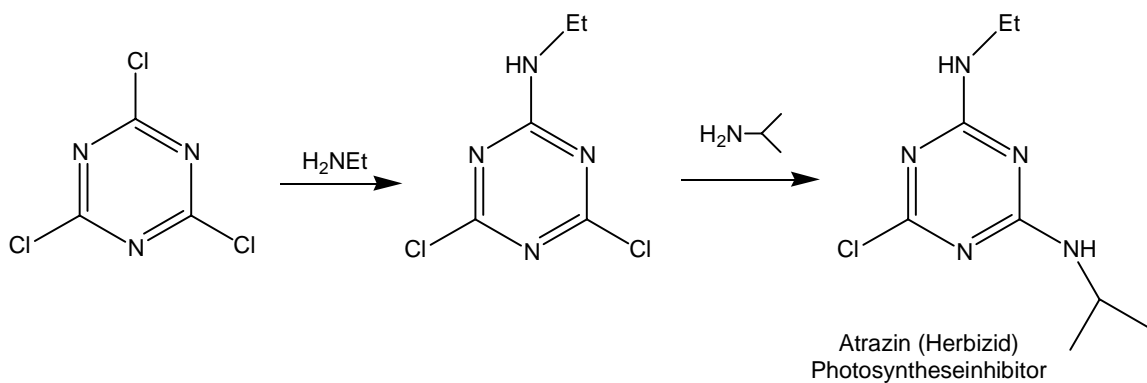


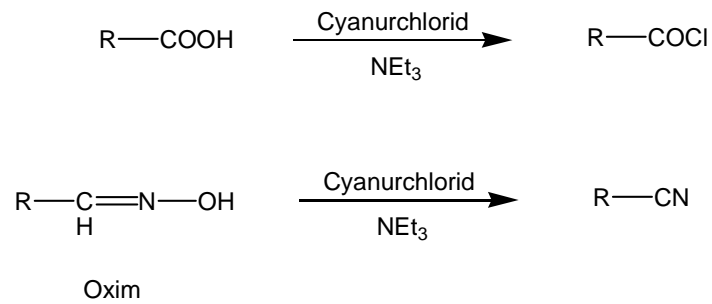
oder:

Reaktionenkeine Reaktion mit Elektrophilen;
mit Nukleophilen erfolgt Ringöffnung (Formylierung)Cyanurchlorid

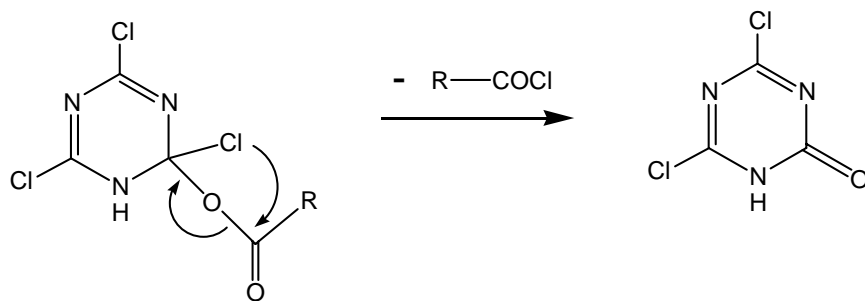
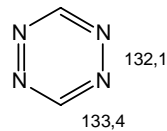
techn. Synthese aus Cl-CN an Aktivkohle

als Ankergruppe für Farbstoffe, da jede einzelne Cl-Gruppe auch substituiert werden kann;



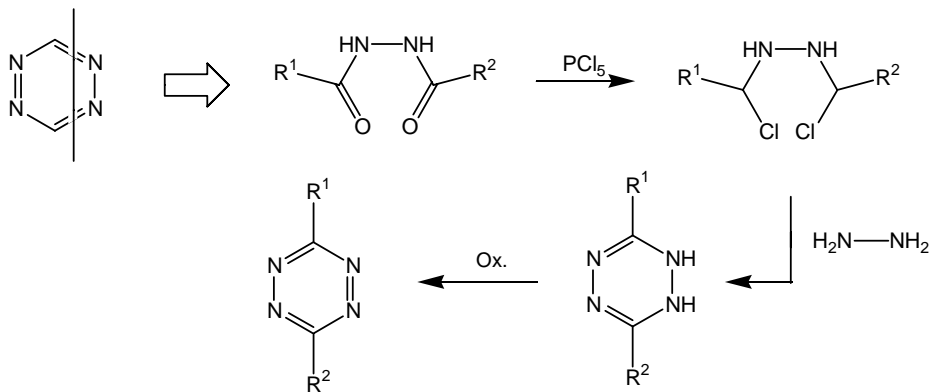
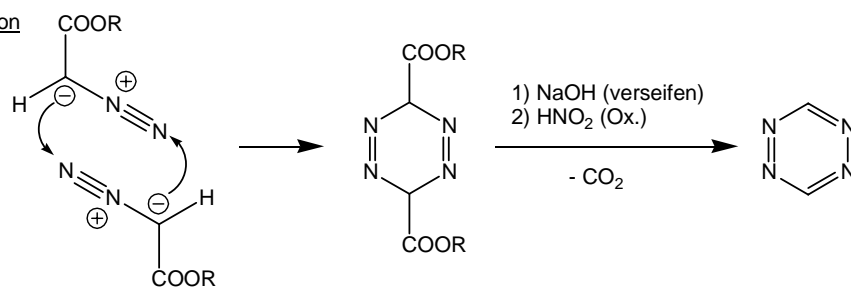
Darstellung von Säurechloriden/ Entwässerung

Triebkraft: Bildung von Cyanursäure

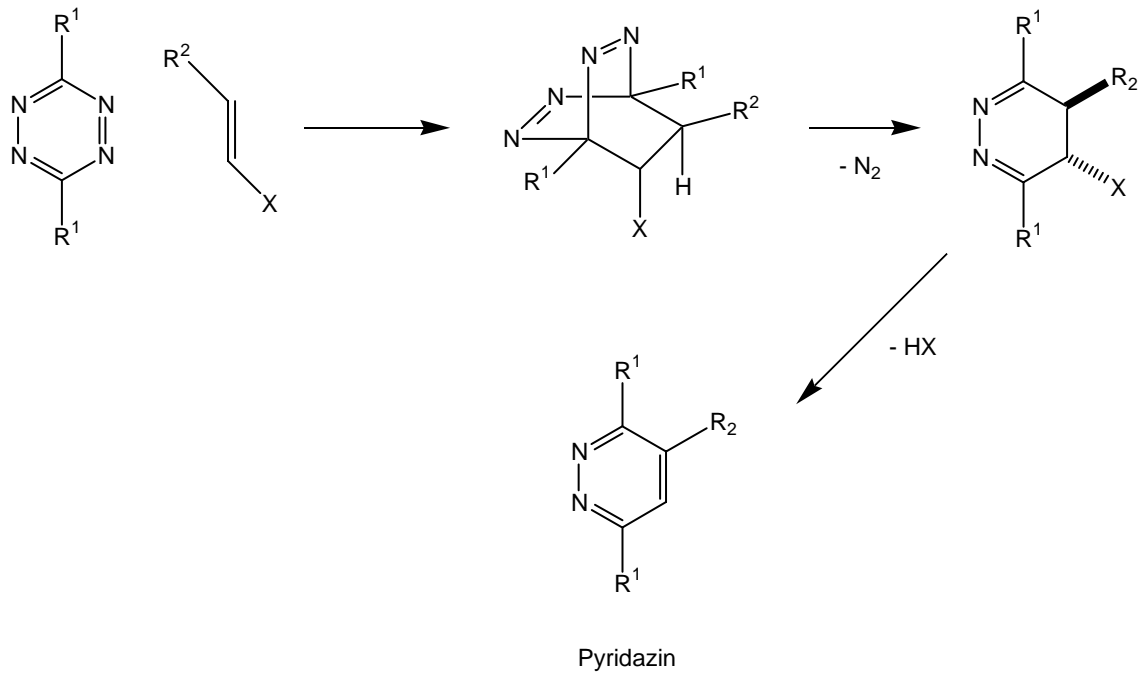
1,2,4,5-Tetrazin

rotviolett

Synthese: aus Hydrazin + Acylierung

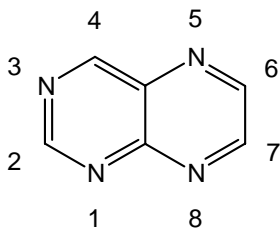
1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoessigester

Reaktionen besonders DIELS-ALDER (e^- -arm)



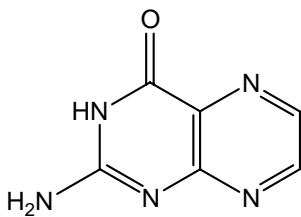
4.4 Pteridine, Chinoline, Isochinoline

a) Pteridine:

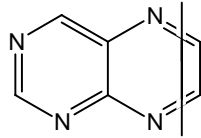


Pteridin
(gelb)

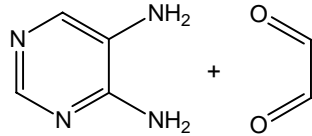
- aus Pyrimidin + Pyrazin (IUPAC: Pyrazino[2,3-d]pyrimidin)
- extrem stark e^- -arm (Tieffeldverschiebung H, C im NMR)
- Vorkommen: Farbstoffe der Schmetterlinge \longrightarrow Pterin
Coenzyme



Pterin

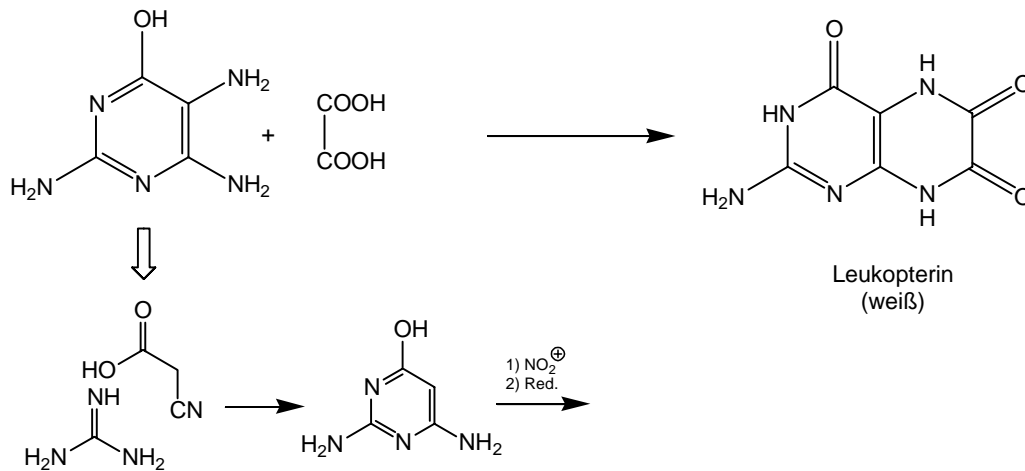
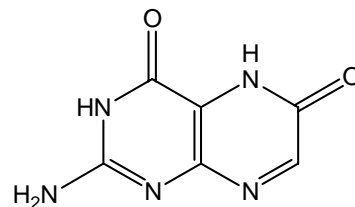
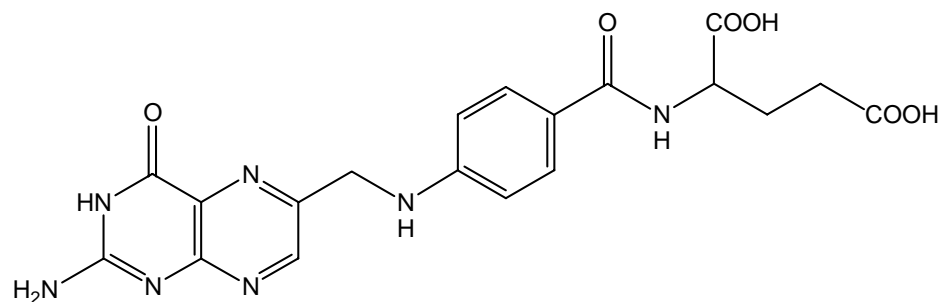
Synthese

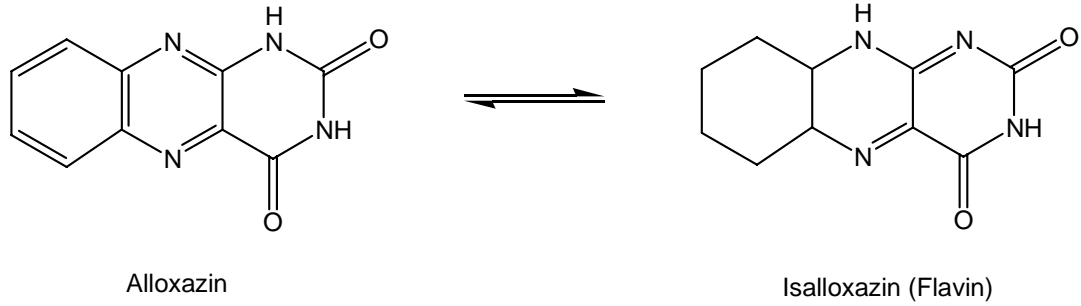
einzige wichtige Synthese



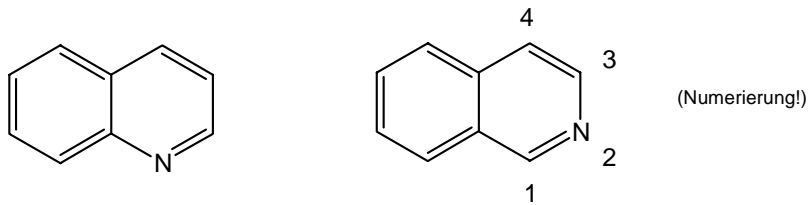
4,5-Diaminopyrimidin + 1,2-Dicarbonylverbindung

Bsp.: Leukopterin (weißer Farbstoff des Kohlweißlings, 1926 aus 200.000 (!) Schmetterlingen isoliert)

wichtige Naturstoffe:Xanthopterin
(gelb, Zitronenfalter)Folsäure
(orange, Vitamin der B-Gruppe)

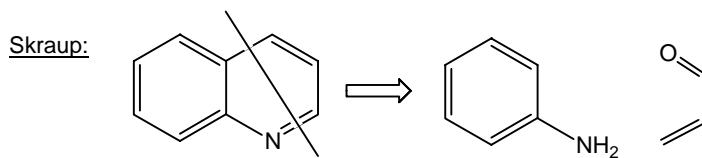
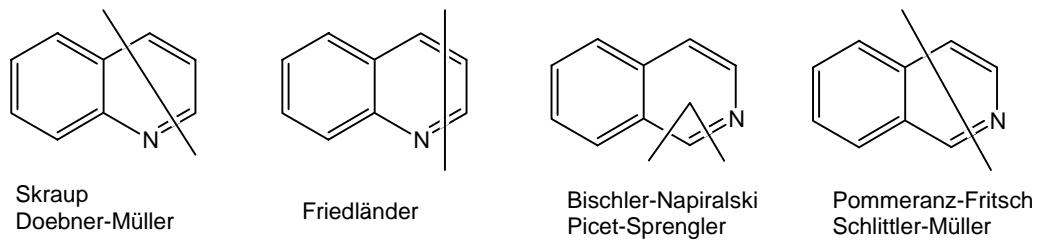


b) Chinoline Isochinoline

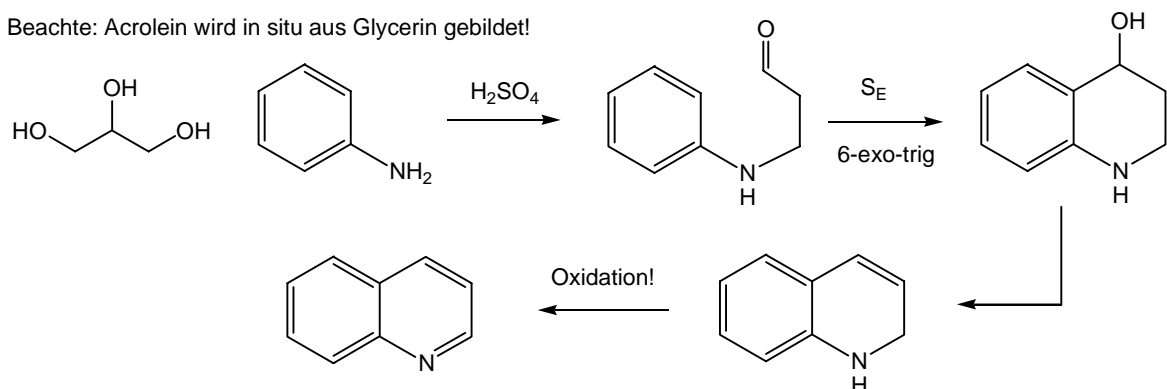


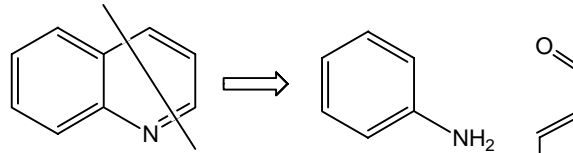
Synthesen: Chinoline: SKRAUP
DOEBNER-MILLER
FRIEDLÄNDER

Isochinoline: BISCHLER-NAPIRALSKY
PICET-SPRENGLER
POMMERANZ-FRITSCH

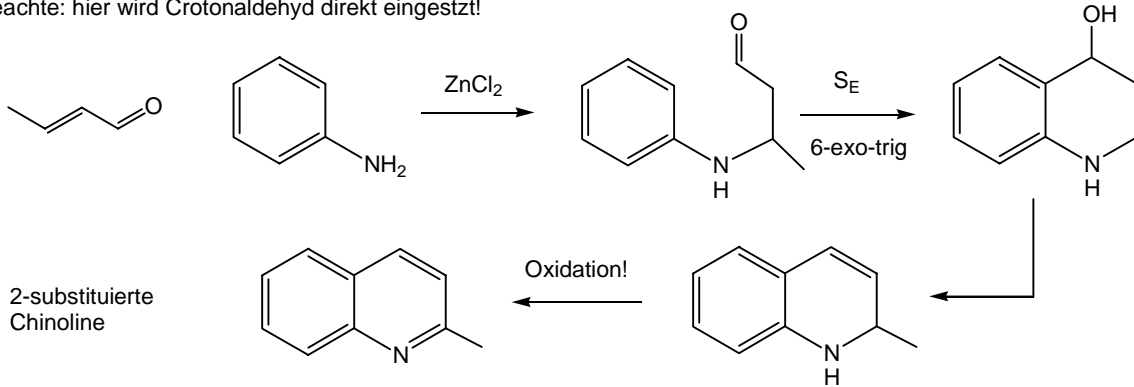
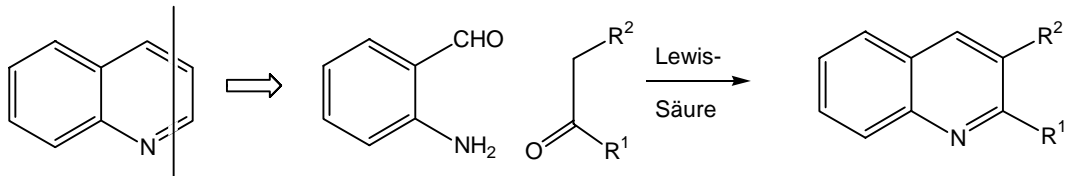


Beachte: Acrolein wird in situ aus Glycerin gebildet!

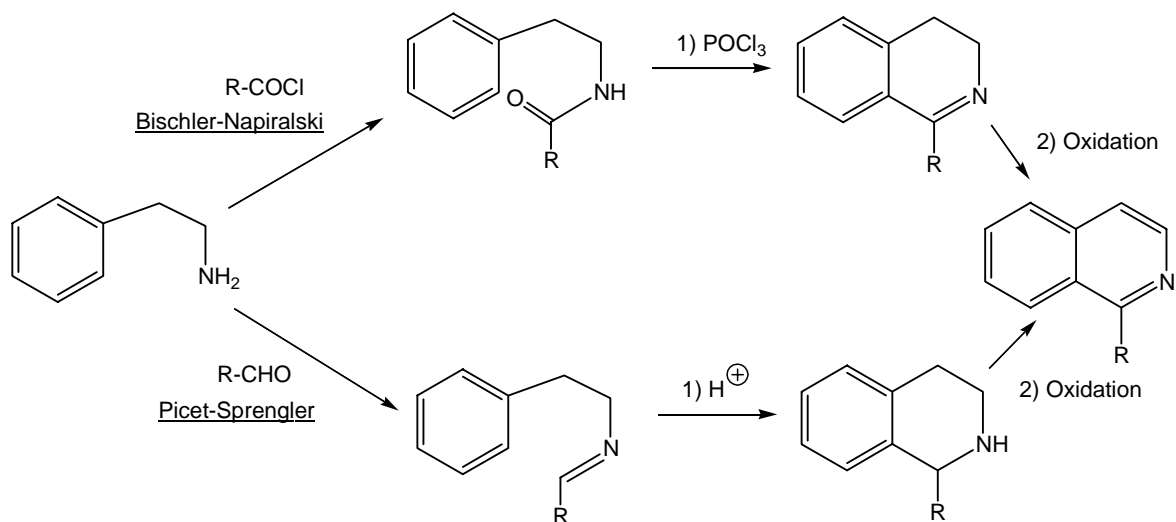
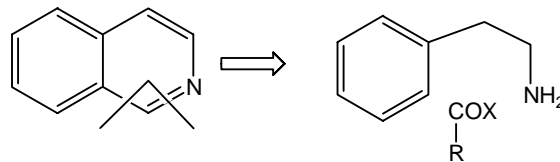


Doebner-Müller

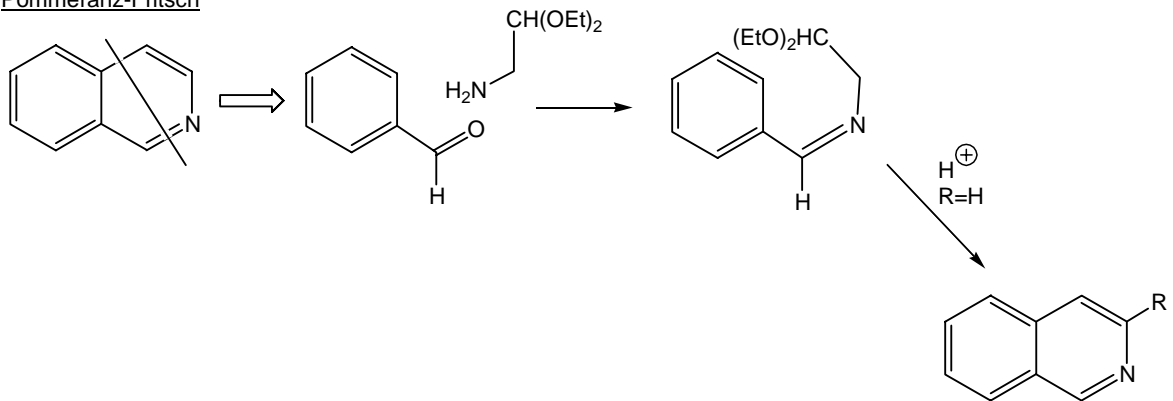
Beachte: hier wird Crotonaldehyd direkt eingesetzt!

Friedländer

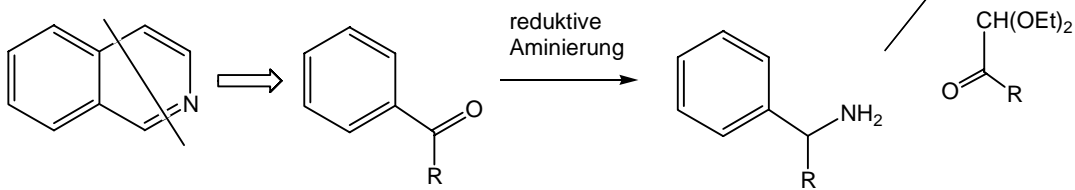
Bischler-Napiralski X=Cl
Picet-Sprengler X=H



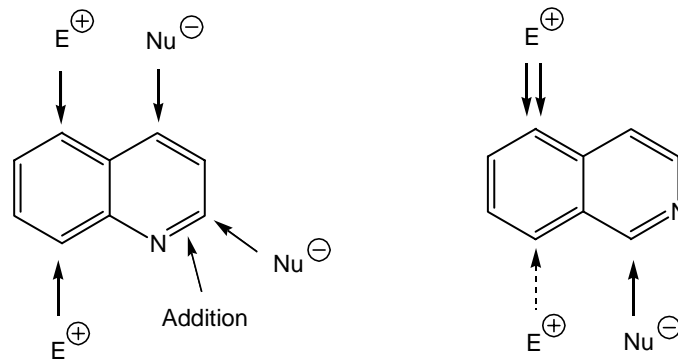
Pommeranz-Fritsch



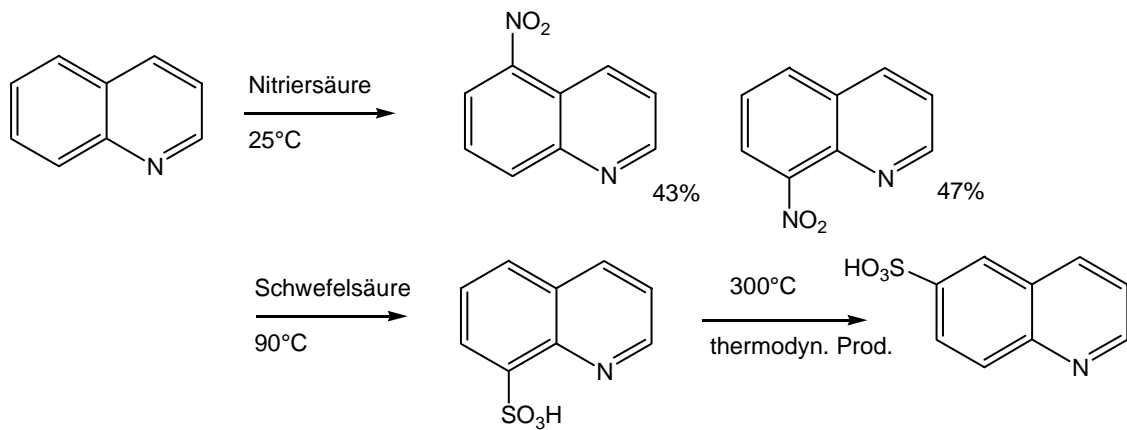
Schlittler-Müller

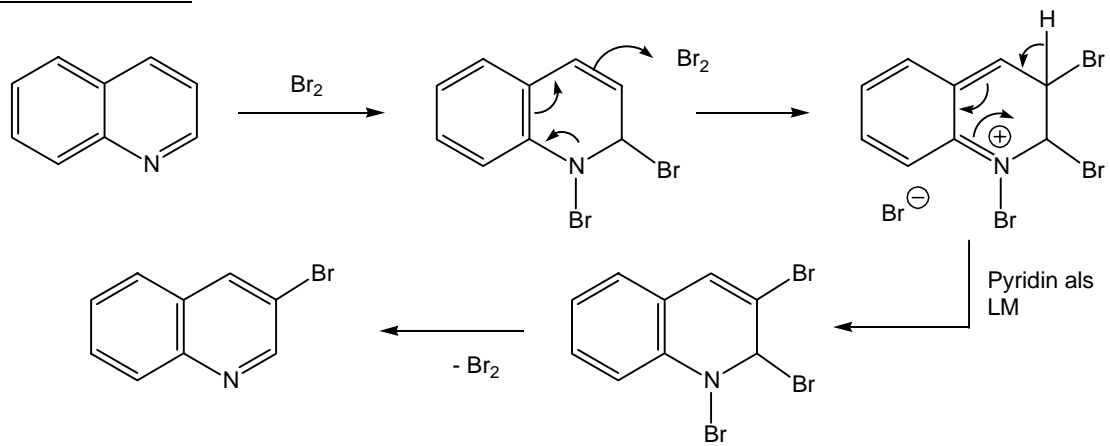
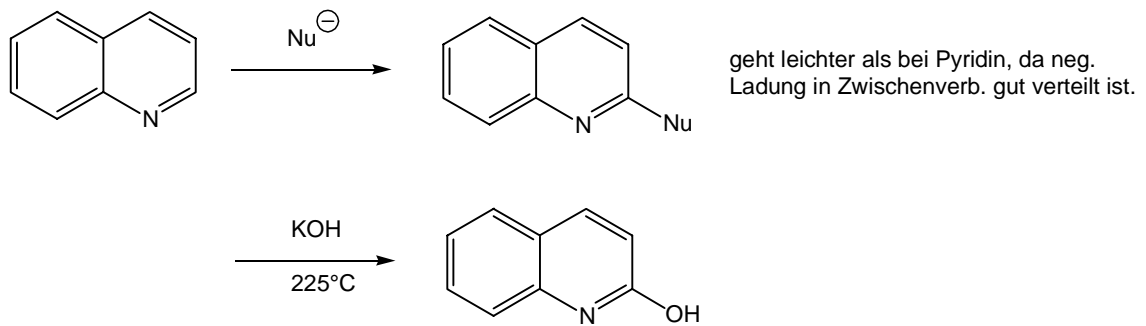
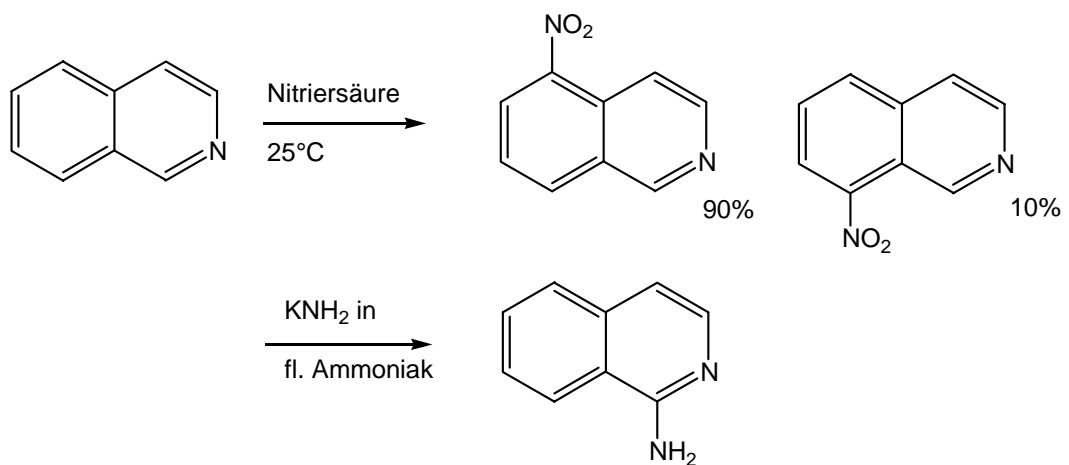


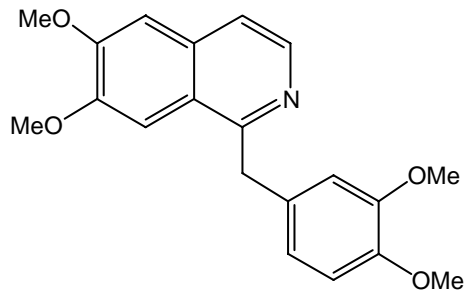
REAKTIONEN



typische Reaktionen von Chinolinen:

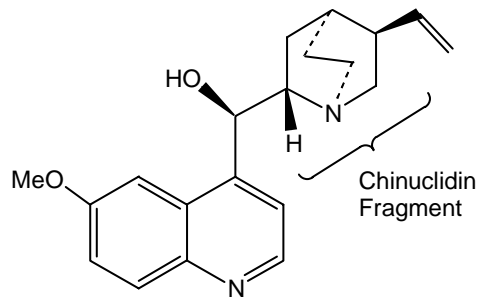


Addition an ChinolineNucleophile SubstitutionIsochinoline:

Naturstoffe (viele Alkaloide)

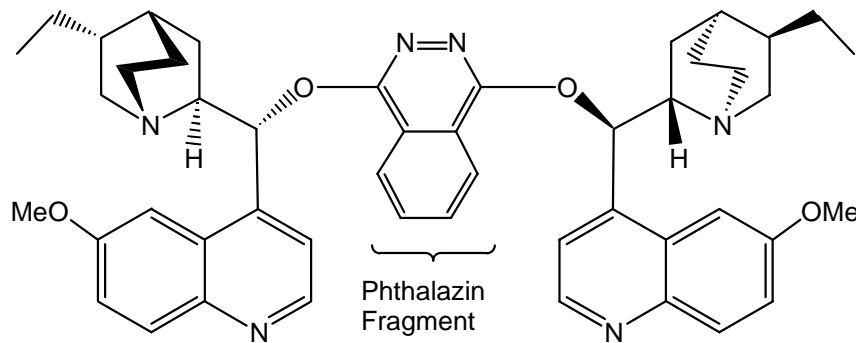
Papaverin:

Opiumalkaloid / krampflösend
 Synthese nach Bischler-Napiralski
 Biosynthese aus Tyrosin

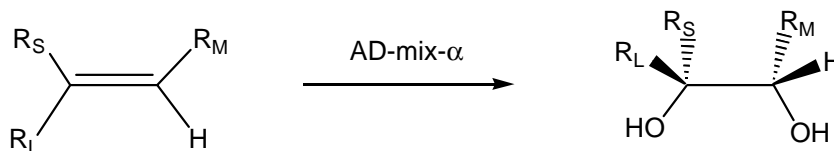


Chinin:

aus Chinarinde (tropischer Baum, Name nach Inka-König
 Chinochon)
 Zellgift, Malariamittel, fiebersenkend
 Strukturaufklärung: Rabe, König
 Totalsynthese: Woodward 1944

Bis-Hydrochinin-1,4-phthalazin-diyl-diether (DHQ)₂-PHAL

Verwendung in der stereoselektiven Synthese für asymmetrische Dihydroxylierungen (Sharpless)

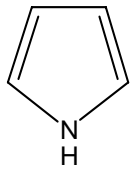


S = small
 M = medium
 L = large

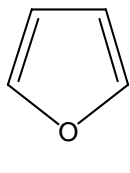
AD-mix- α : K_2OsO_2 (kat.)
 (DHQ)₂-PHAL (kat.)
 $K_3[Fe(CN)_6]$ / K_2CO_3

5. Spezielle 5-Ring Heterocyclen

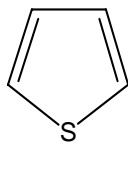
5.1 Pyrrol, Furan, Thiophen



pKa: -3,8



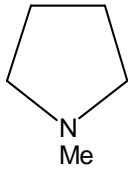
-



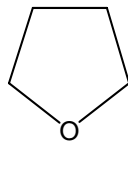
-

Eigenschaften:
elektronenreiche Aromaten
Pyrrol hat auch Diencharakter

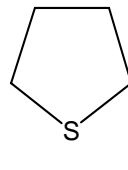
Vorkommen:
Steinkohleteer, Knochenöl
Hämoglobin, Chlorophyll



pKa: 10,4



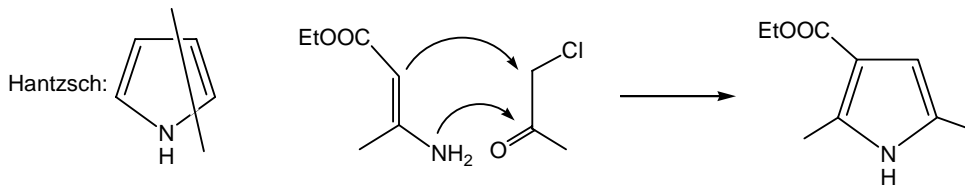
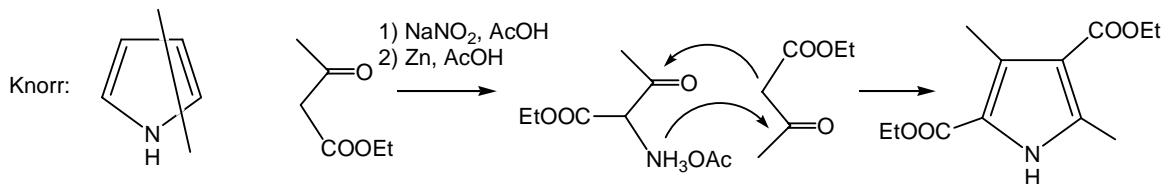
-2,1



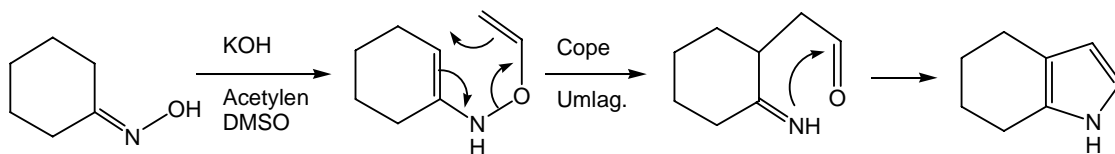
-4,5

gesättigte Vertreter
Pyrrolidin, THF, Tetrahydrothiophen
haben basische Eigenschaften

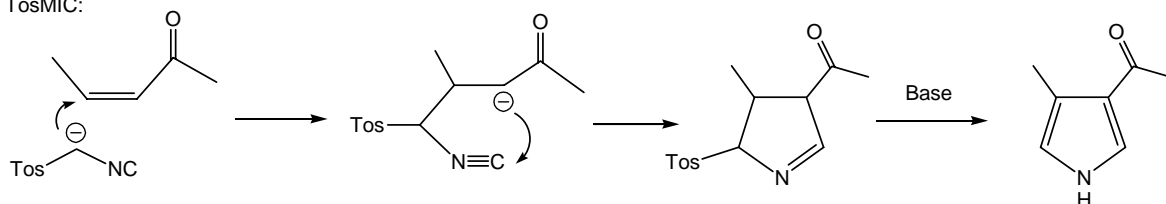
Synthesen:

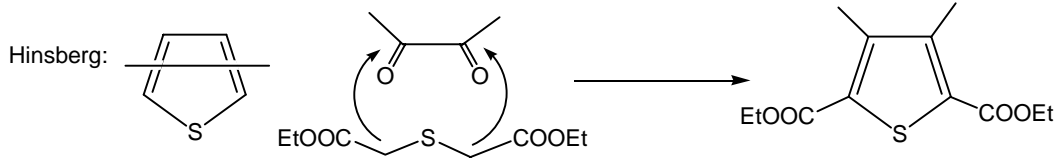
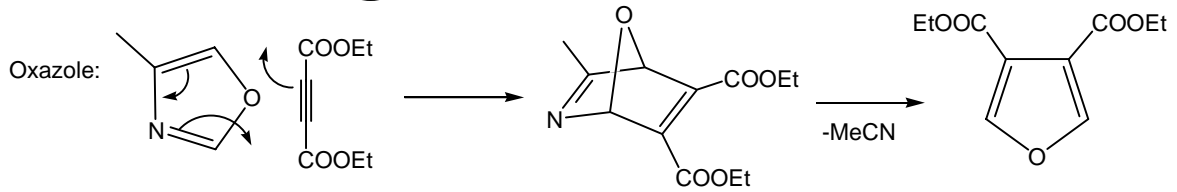
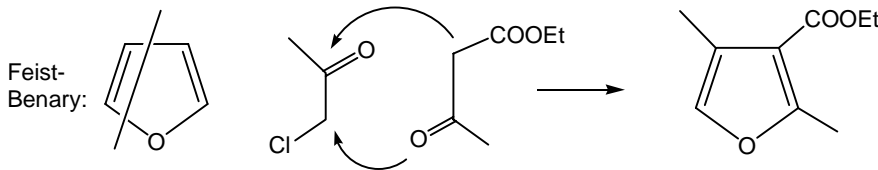
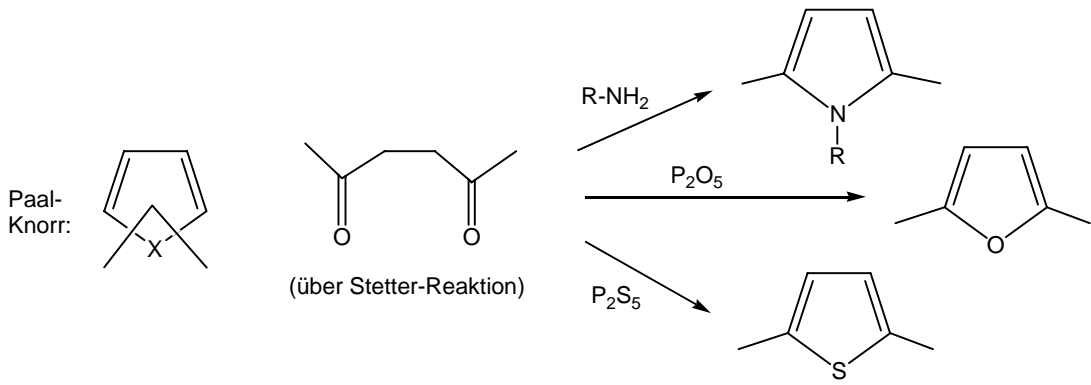


Oxim + Acetylen:

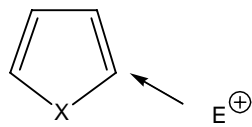


TosMIC:



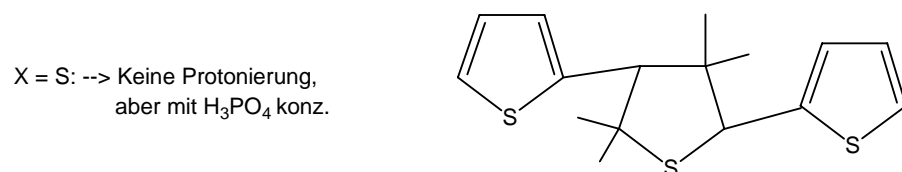
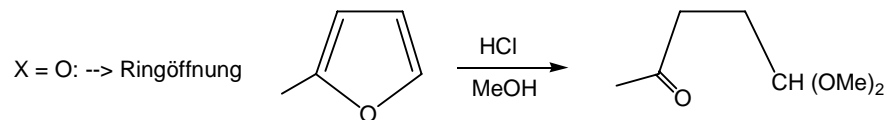
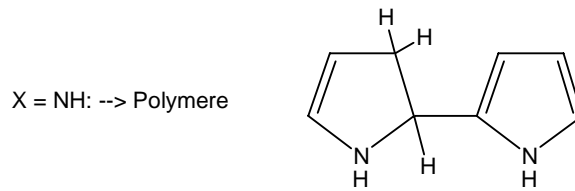
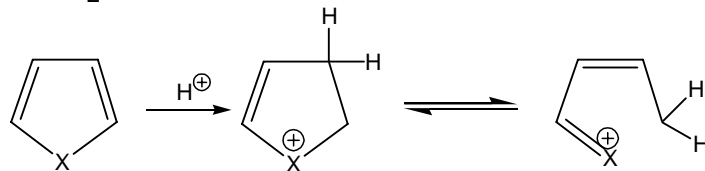


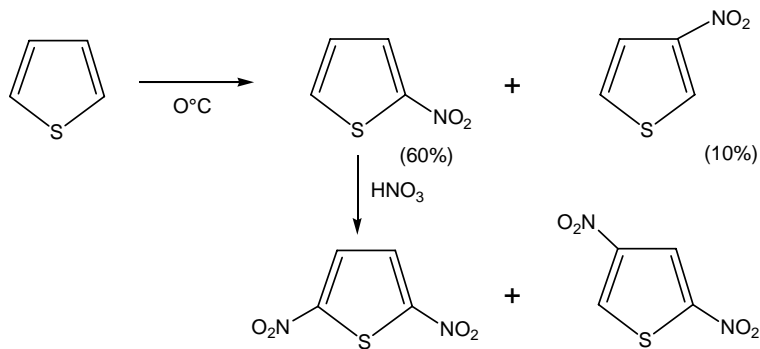
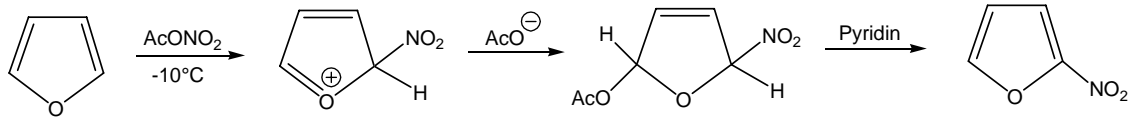
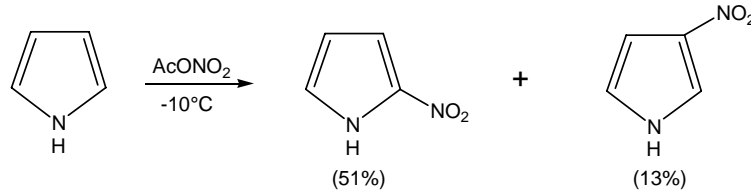
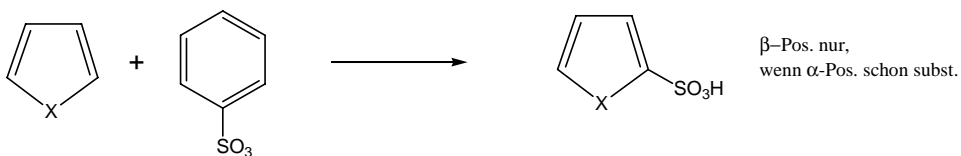
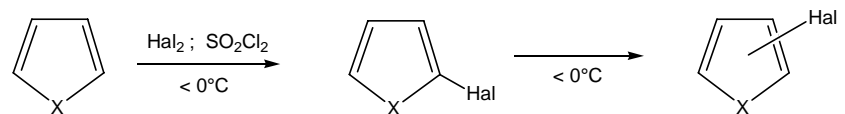
Reaktionen:



bei Pyrrol oft auch 3-Substitution
 bei Thiophen / Furan nur 2-Substitution
 bei Furan oft auch Ringöffnung / Addition / Eliminierung

Protonierung (H⁺)

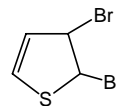


Nitrierung: (NO_2^+)Sulfonierung: milde Bedingungen notwendig!Halogenierung: milde Bedingungen

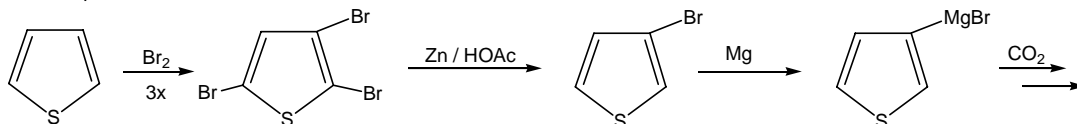
X = NH: sehr instabil

X = O: Cl_2 , Br_2 ✓

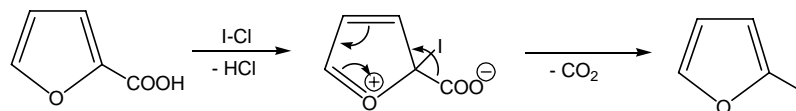
X = S: auch Addition



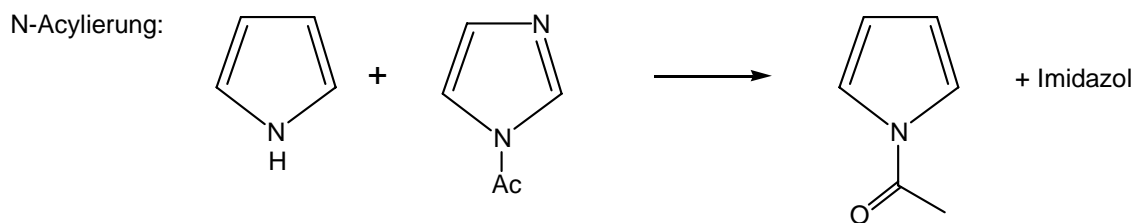
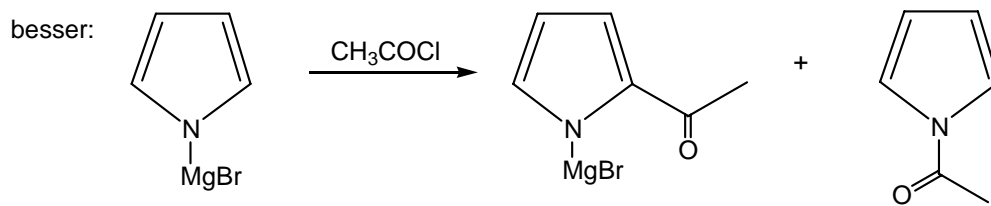
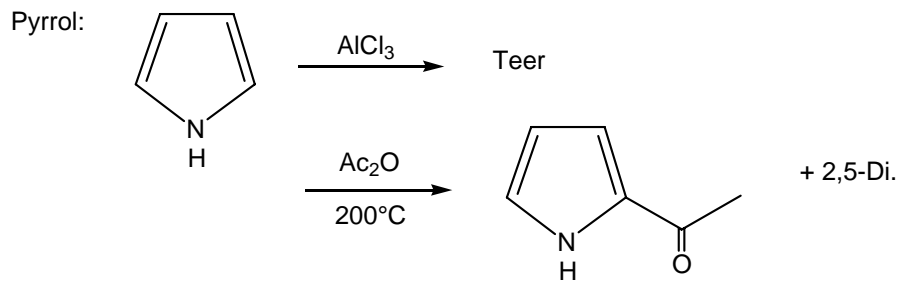
sonst bei Thiophen:



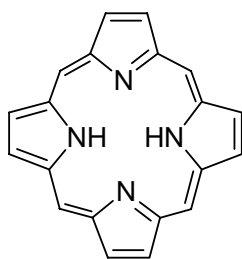
speziell: 2 - Iodfuran:



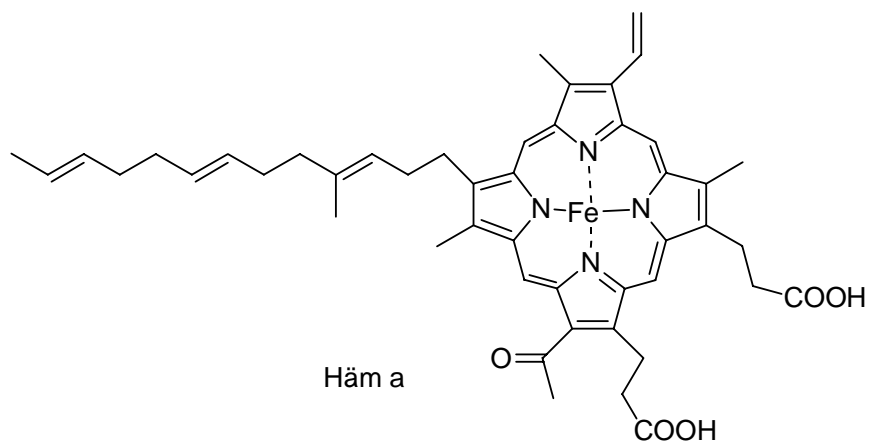
Acylierung: sehr unterschiedlich für NH, O, S
(F.-C.-Acyl.)



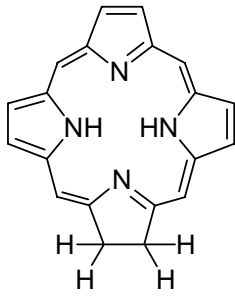
NATURSTOFFE (insb. Porphyrine):



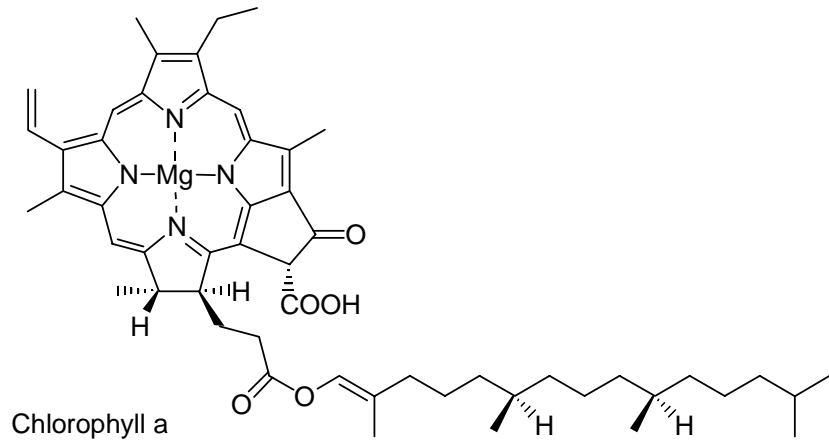
Porphyrin



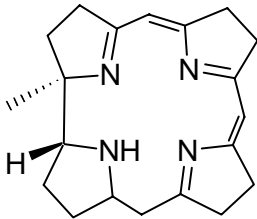
Häm a



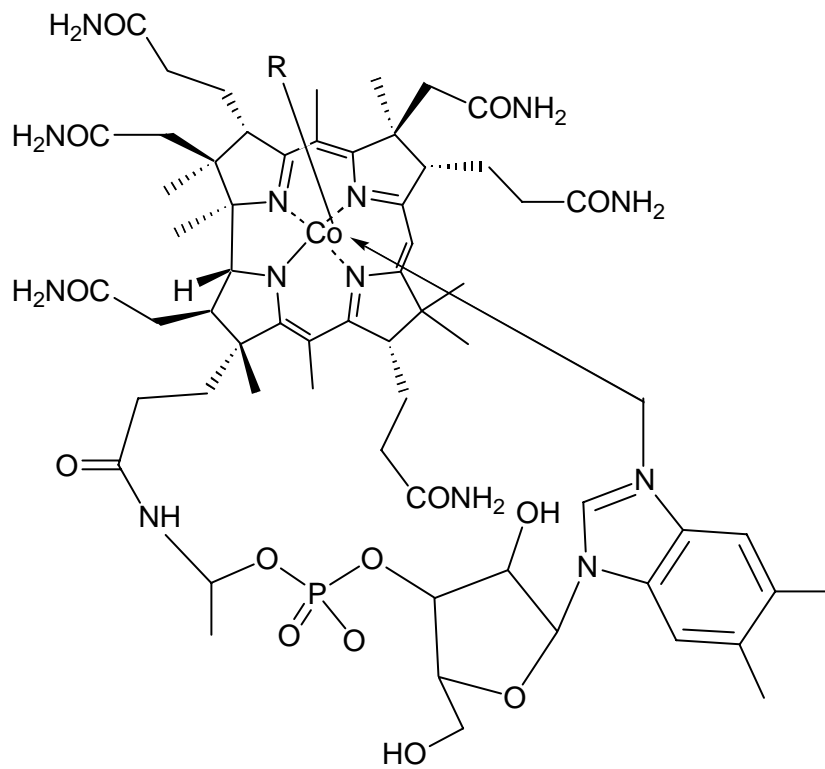
Chlorin



Chlorophyll a

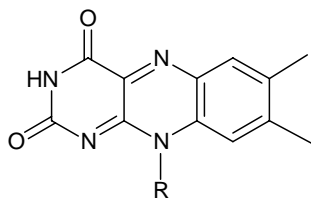


Corrin

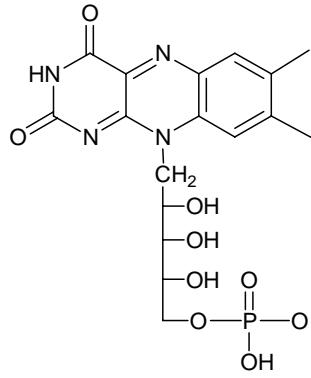
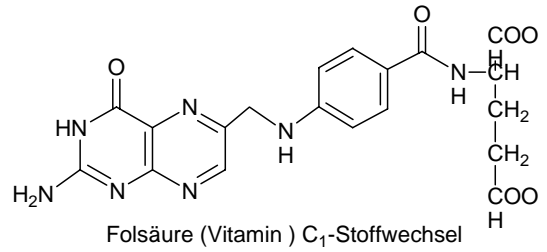
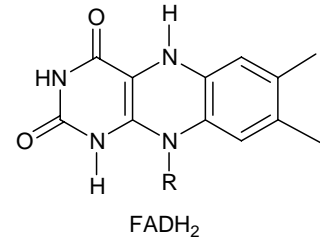
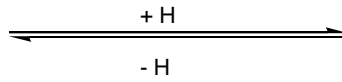


Vitamin B12

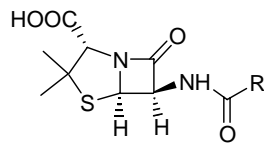
PTERIDINE



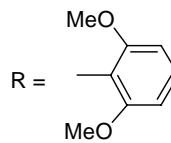
R = H Isoalloxazin (Flavin)

R = CH₂ Riboflavin (Vitamin B₂)Flavin-adenin-dinucleotid (FAD)
Cofaktor bei Oxidoreduktasen

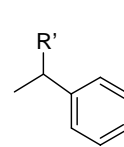
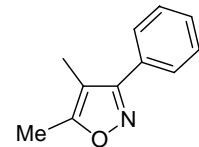
AZETIDINE



Penicilline (Fleming 1928)

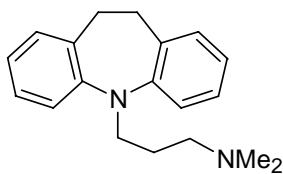
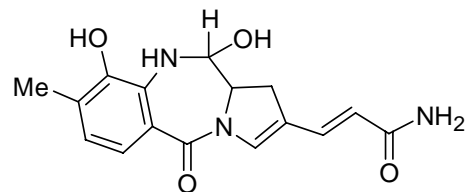


Methicillin

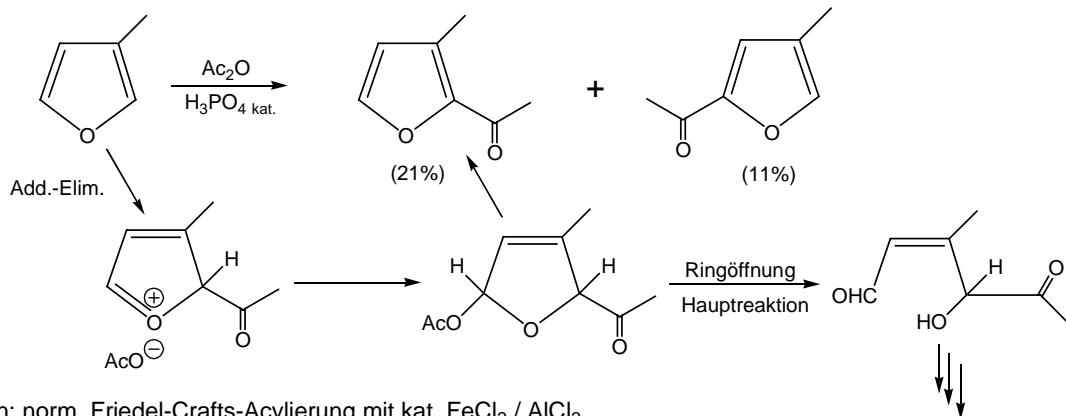
R' = H Penicillin G
R' = NH₂ Ampicillin

Oxacillin

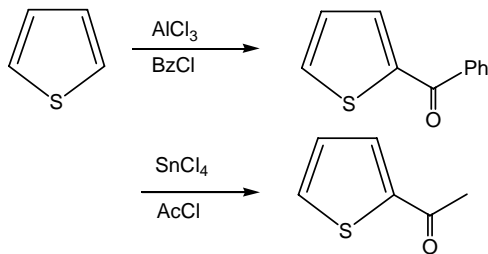
AZEPINE

Imipramin
(stimmungsaufhellend)Anthramycin (Streptomyces refuineus)
Antibiotikum (anticarcinogen)

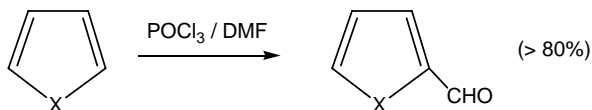
Furan: wenig reaktiv (kat. H^+ notwendig)



Thiophen: norm. Friedel-Crafts-Acylierung mit kat. $FeCl_3 / AlCl_3$

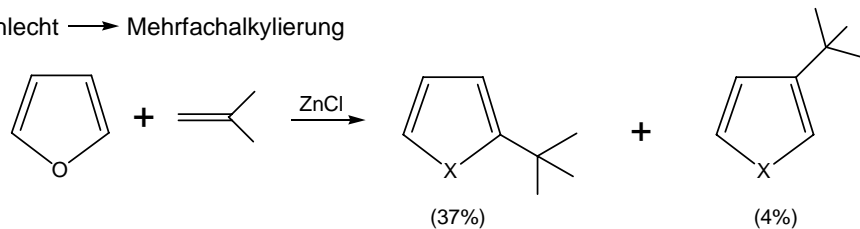


Formylierung: Vilsmeier normal mit NH, O, S

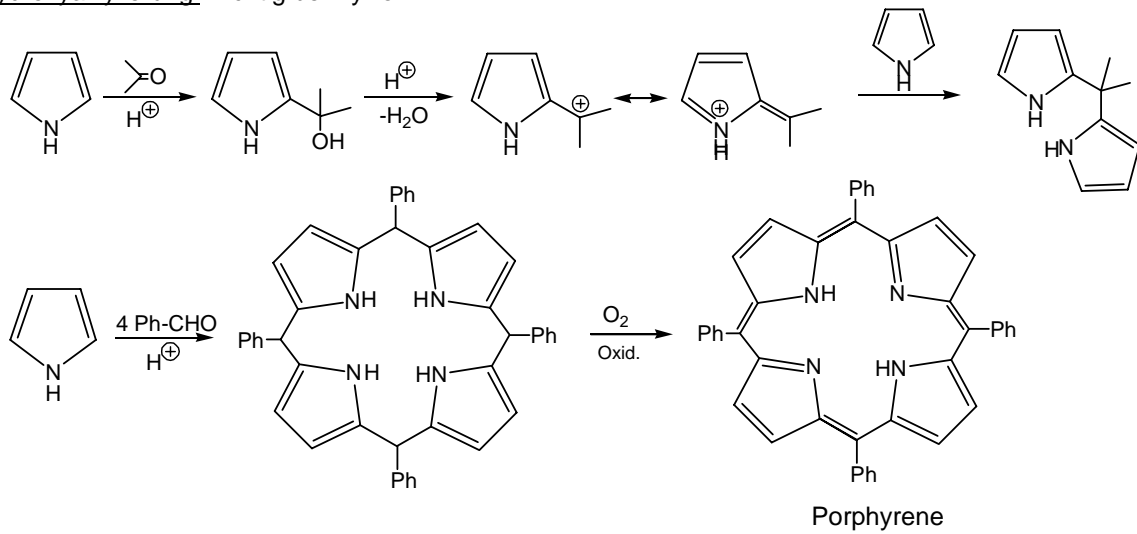


Alkylierung: schlecht \rightarrow Mehrfachalkylierung

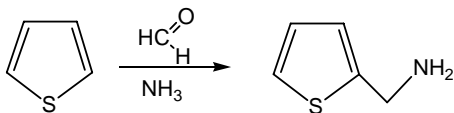
aber:



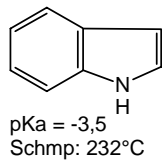
Hydroxyalkylierung: wichtig bei Pyrrol



Mannich-Reaktion: gut bei Thiophen

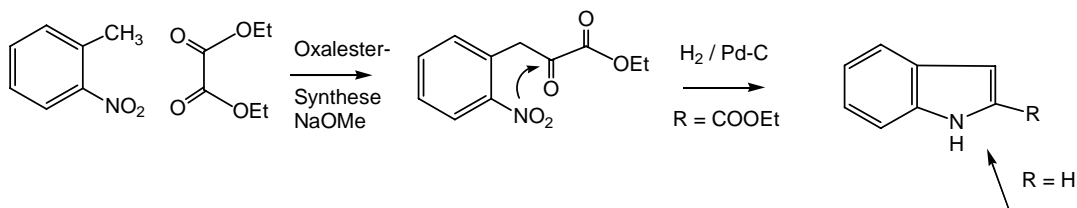
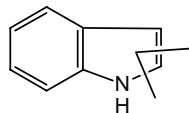


5.2 INDOLE

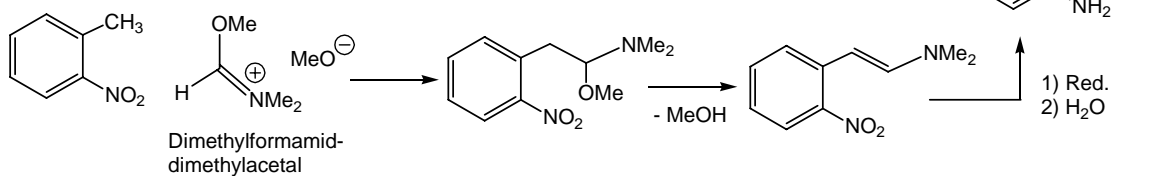


Vorkommen: Steinkohleteer
viele Naturstoffe (Alkaloide)
Aminosäure Tryptophan
Geruch: blumig in verd. Lsg.
fäkalienartig in konz. Lsg.

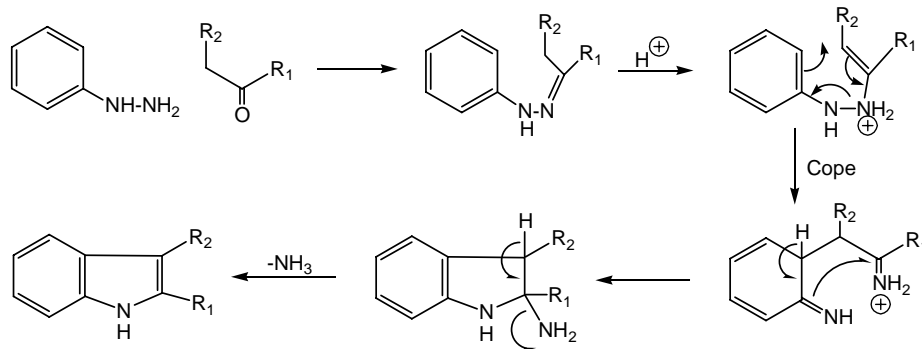
Reissert-Synthese



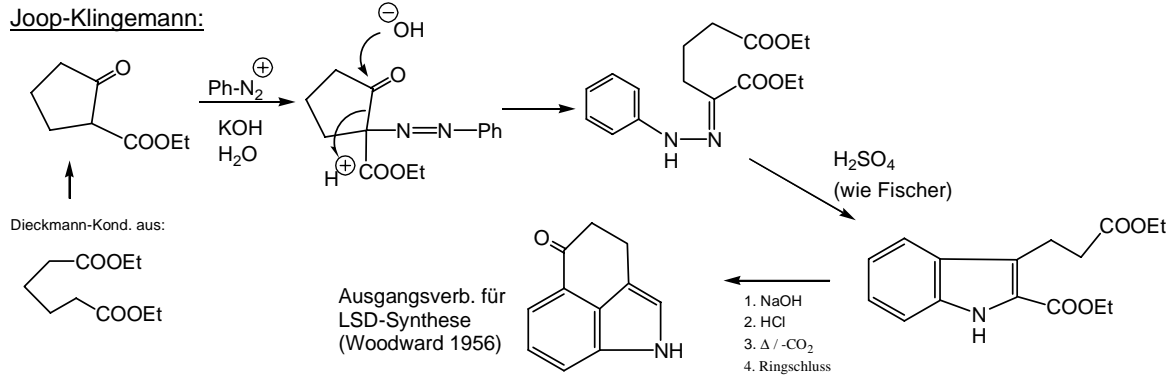
Batcho-Leimgruber-Synthese (ähnlich Reissert)



Fischer-Indol-Synthese:

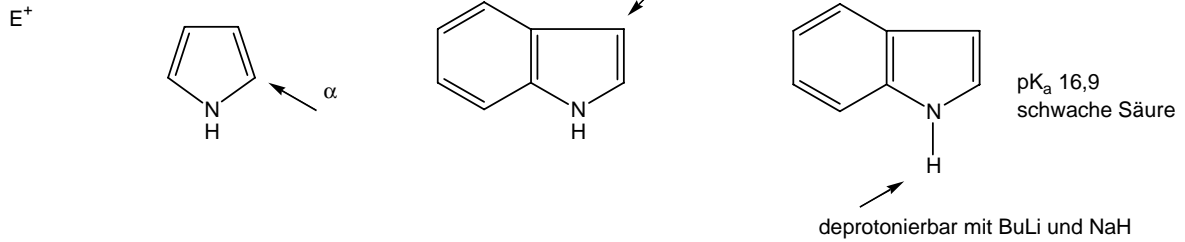


Joop-Klingemann:

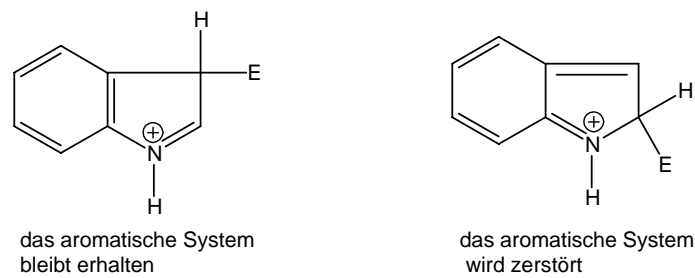


Reaktionen: Vergleichbar mit Pyrrol aber weniger reaktiv.

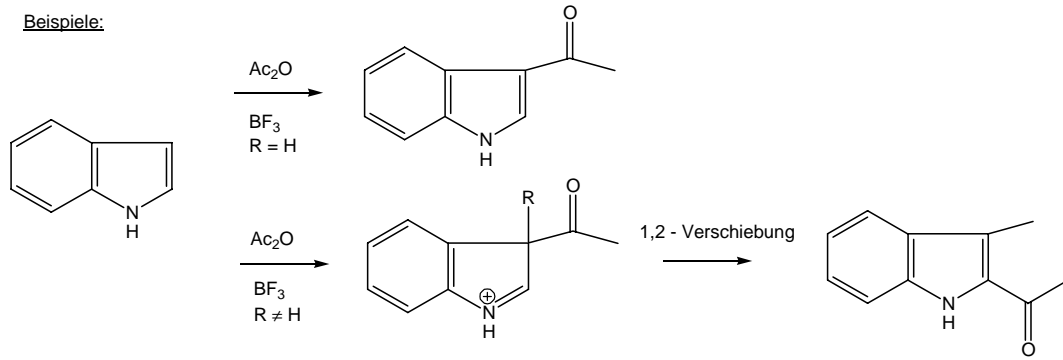
Unterschied:



β -Angriff wegen:

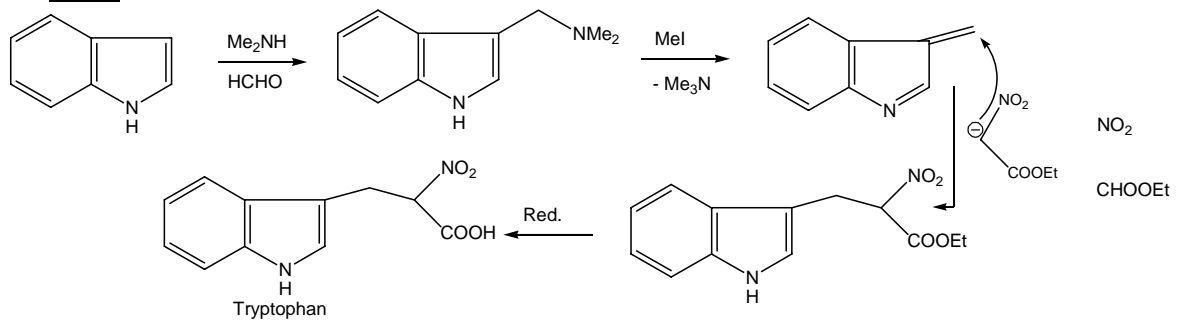


Beispiele:

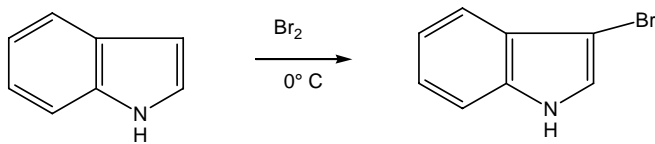


weitere Reaktion:

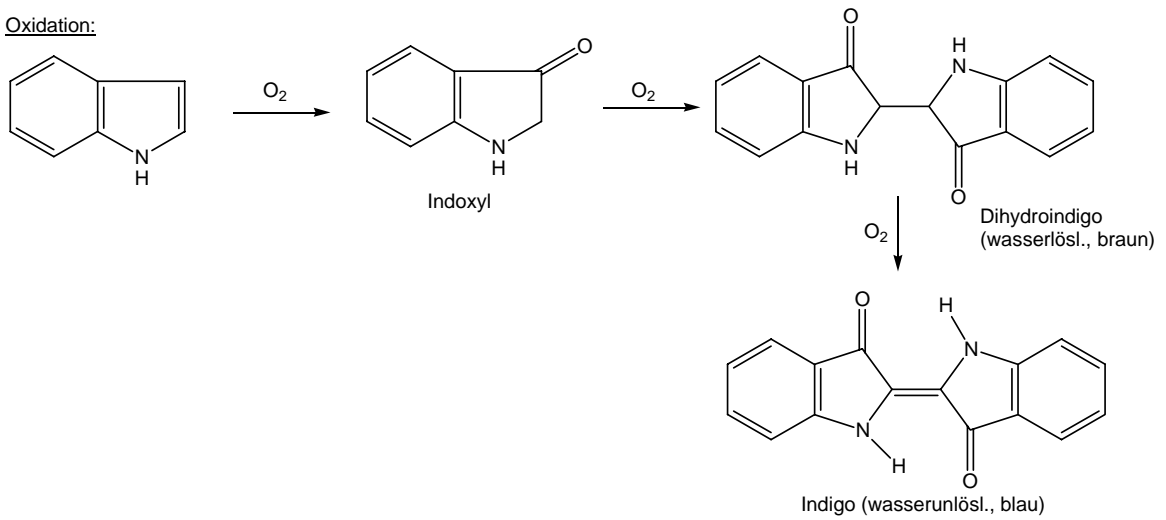
Mannich



Halogenierung:

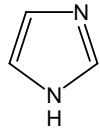


Oxidation:

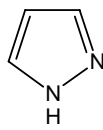


5.3 Fünf-Ringe mit zwei und mehr Hetroatomen

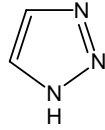
zusätzliche Stickstoffatome mit freien Elektronenpaaren in der Ringebene erhöhen die Basizität (pyridinartig). Aufgrund der stark negativen Ladung wird der elektrophile Angriff schwieriger.



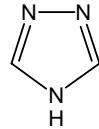
Imidazol
pK_a 14,5
-30°C



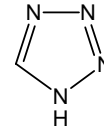
Pyrazol
pK_a 13,5



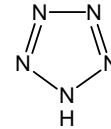
1,2,3-Triazol
pK_a 9,4



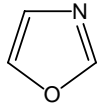
1,2,4-Triazol
-



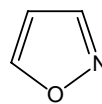
Tetrazol



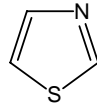
Pentazol
explosiv bei



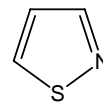
Oxazol
pK_a 13,2



Isoxazol



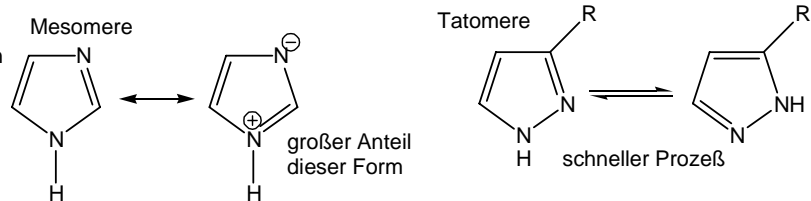
Thiazol



Isothiazol

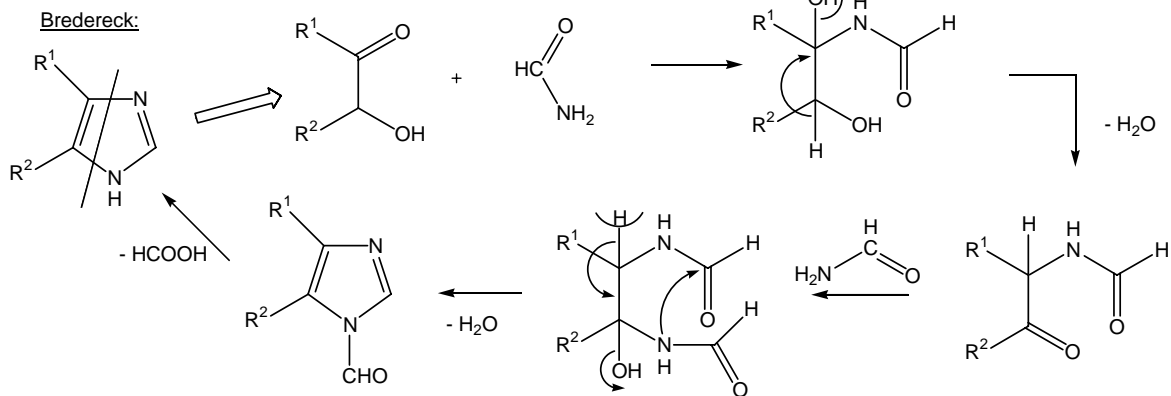
Chemische Eigenschaften:

meist sehr stabil gegen Säuren
schlechte Reaktivität mit E⁺

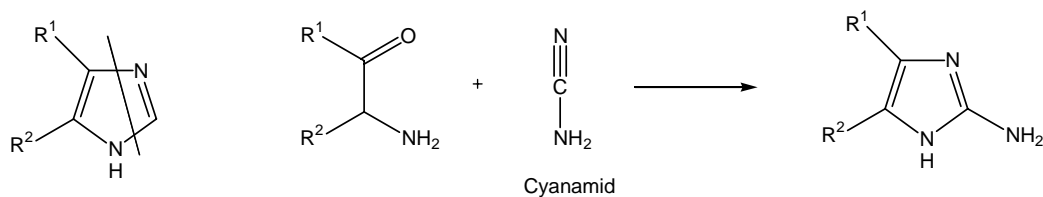


Synthesen: (auch 1,3-dipolar, siehe dort 3.3)

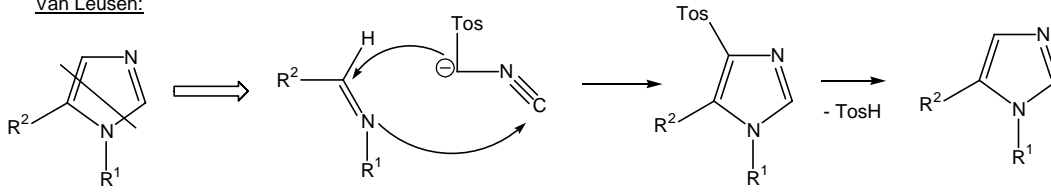
Bredereck:



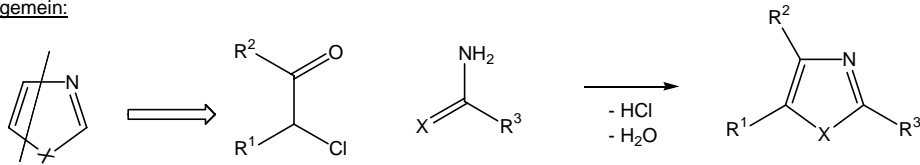
Markwald:



Van Leusen:



Allgemein:



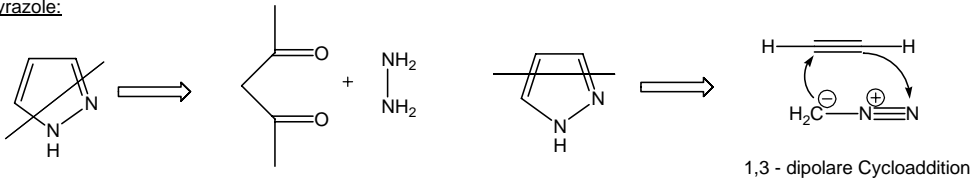
X = O Robinson-Gabriel-Synthese

X = NH Amidine
 O Säureamide
 S Thioamide

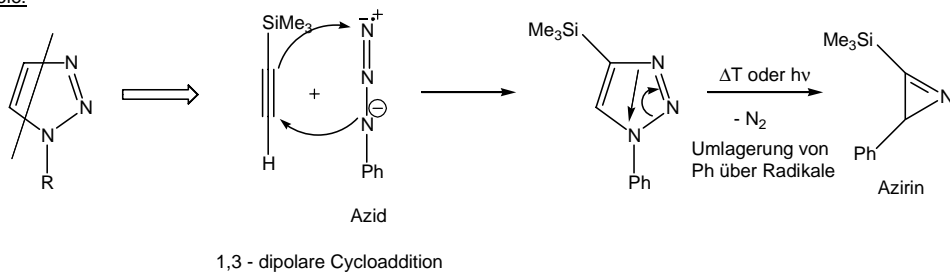
R = Alkyl, Phenyl, NH₂, OH, SH

X = S Hantzsch-Synthese

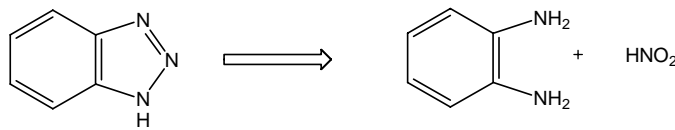
Pyrazole:



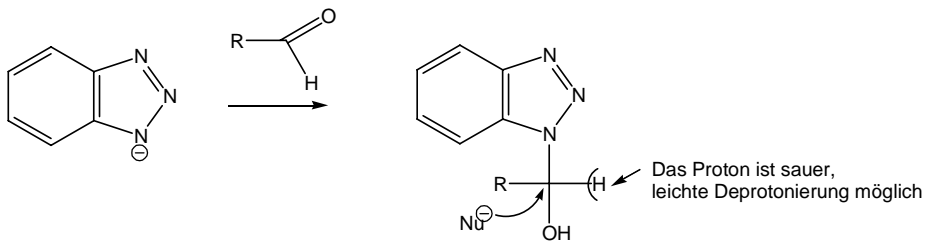
Triazole:



Benzotriazol: Katritzky (wichtig!)

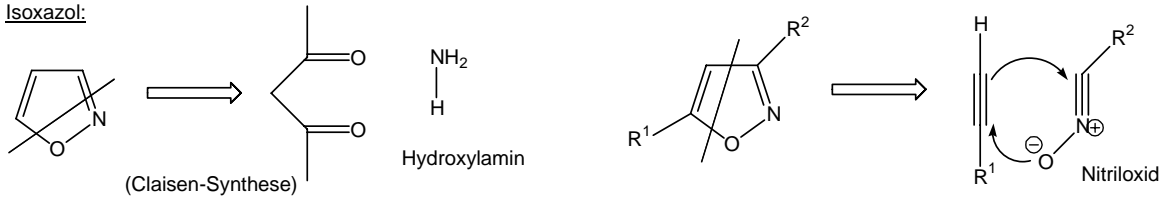


pK_a < 0 daher leichte Deprotonierung



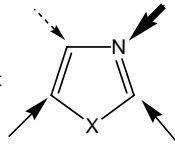
Benzotriazol ist eine sehr gute Austrittsgruppe, wie auch CN⁻ oder PhSO₂⁻
 Anwendung bei S_N

Isoxazol:

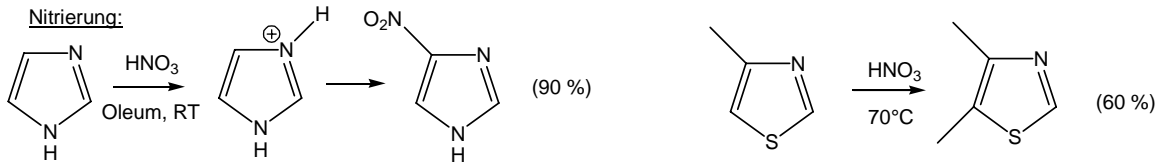


Reaktionen:

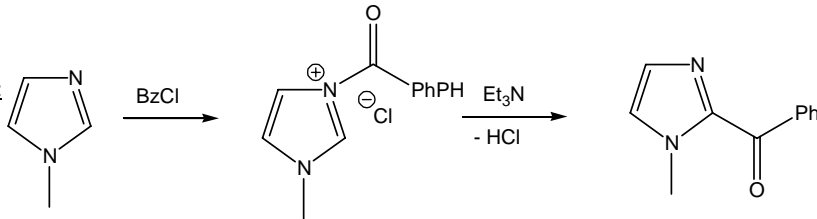
Stark deaktiviert für E⁺



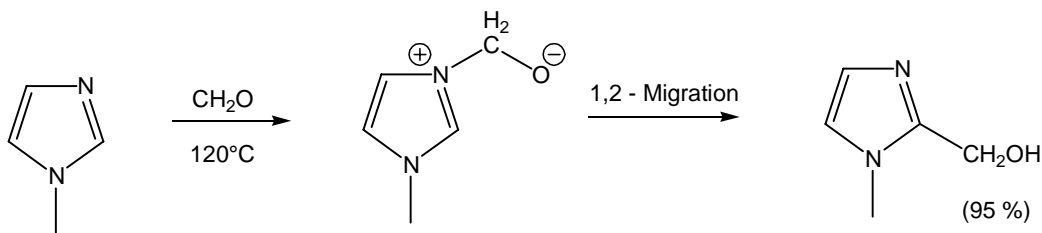
Nitrierung:



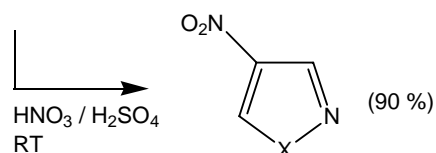
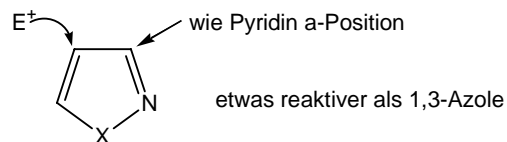
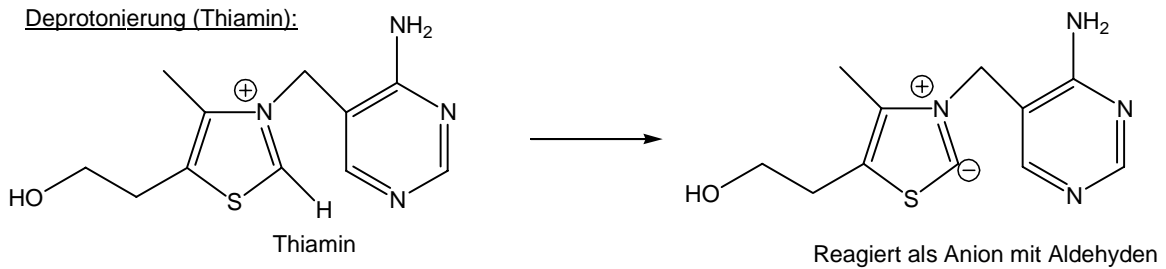
Acylierung:

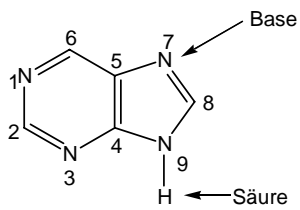


Hydroxymethylierung:



Deprotonierung (Thiamin):

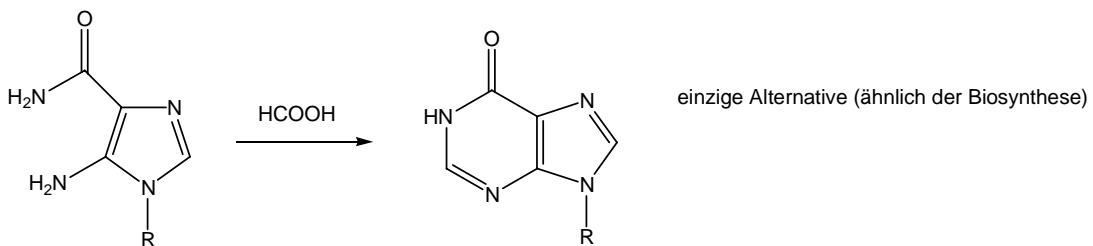
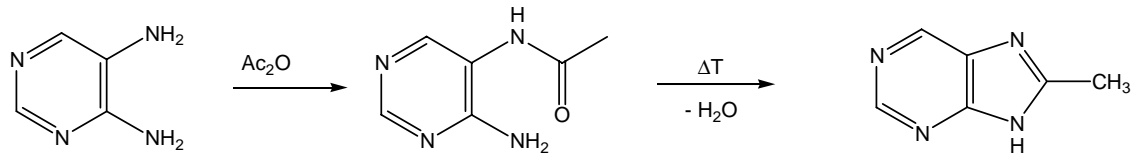


5.4 Purine

Smp.: 216 °C

pK_a 2,30
8,96

Vorkommen: Viele Naturstoffe (die Stammverbindung kommt nicht in der Natur vor), z.B. DNA (Adenosin, Guanosin), Harnsäure

Synthese: Traube-Purin-Synthese (1910)Harnsäure (Traube):