

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



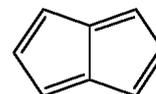
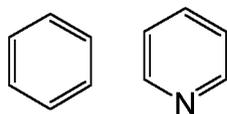
1965: diamagnetischer Ringstrom im NMR

2.1. Eigenschaften

Allg. Aromaten
(z.B. Benzol
Pyridin)

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

Pseudoaromaten
(spez. Systeme)
Pentalen

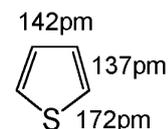
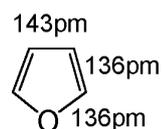
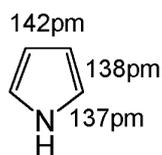
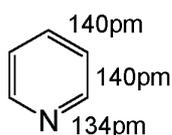
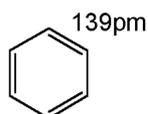
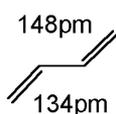


- Bindungslängen: Bei Aromaten zwischen Einfach- und Doppelbindung

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



- **Aromaten**
 - allgemeine Eigenschaften
 - Geschichte
 - Struktur des Benzols

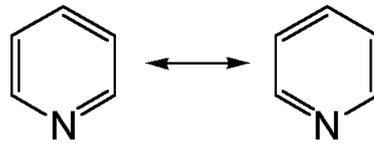
Geschichte:

Thiele: Theorie der Partialladungen: alle cycl. Polyene sollten ähnliche Eigenschaften wie Benzol haben

Willstätter: Synthese des Cyclooctatetraens mit chemischen Eigenschaften wie Olefine.

- 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)

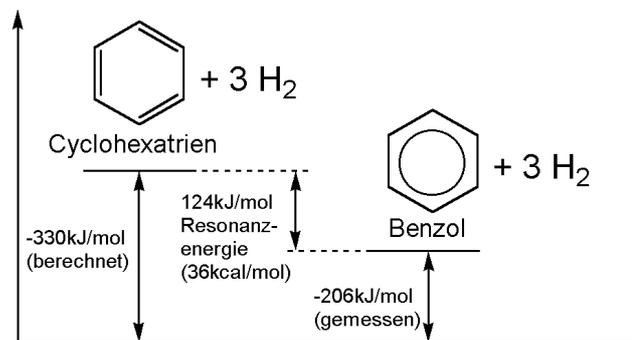


Tabelle: Resonanzenergien aus Hydrierwärmern

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

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

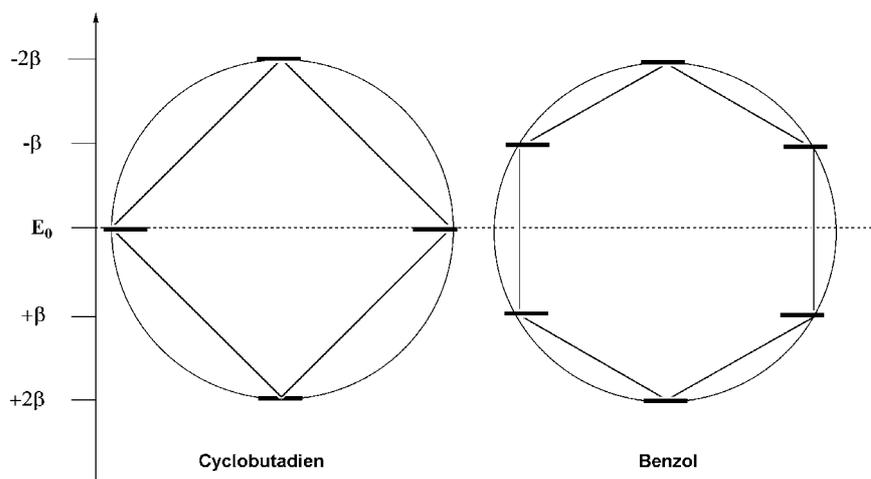
Näherungsverfahren für konjugierte Systeme

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

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

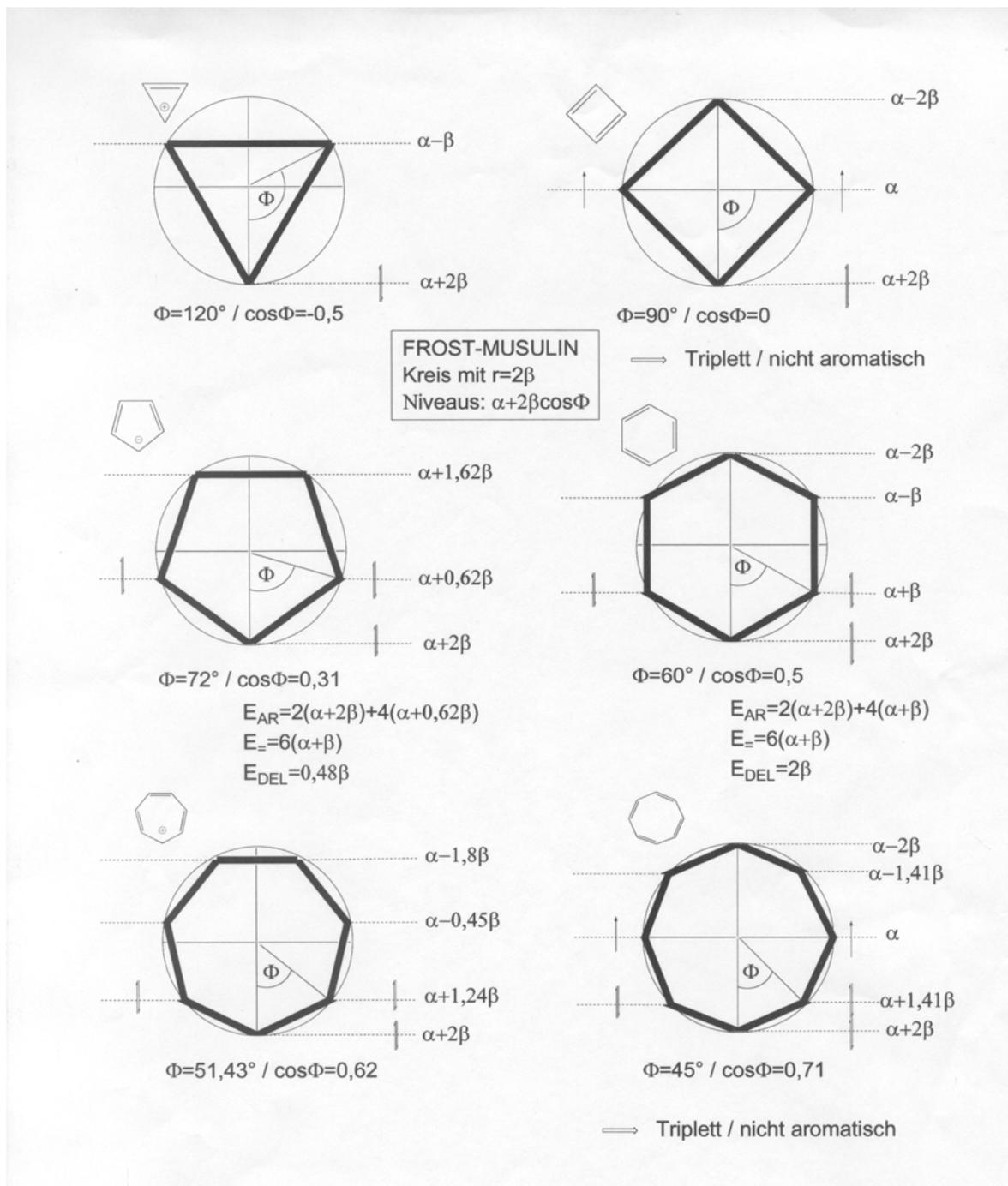
$$H\psi = E \psi$$

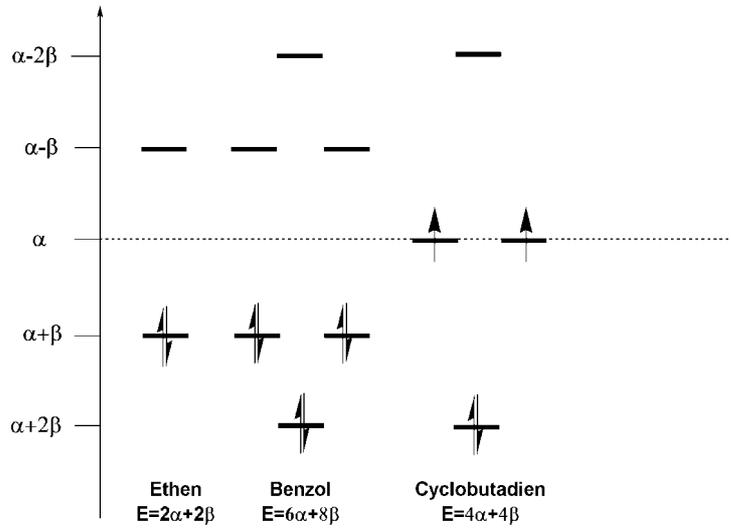
- ➔ Olefine mit alternierenden Doppelbindungen haben symmetrische MOs mit Energie: $E = \alpha + \beta$ (α = Coulombintegral; β = Resonanzintegral)
- ➔ bei cyclischen Kohlenwasserstoffen gilt:
 - ($4n + 2$) π -Elektronen: aromatisch; alle bindenden MOs besetzt
 - ($4n$) π -Elektronen: antiaromatisch;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



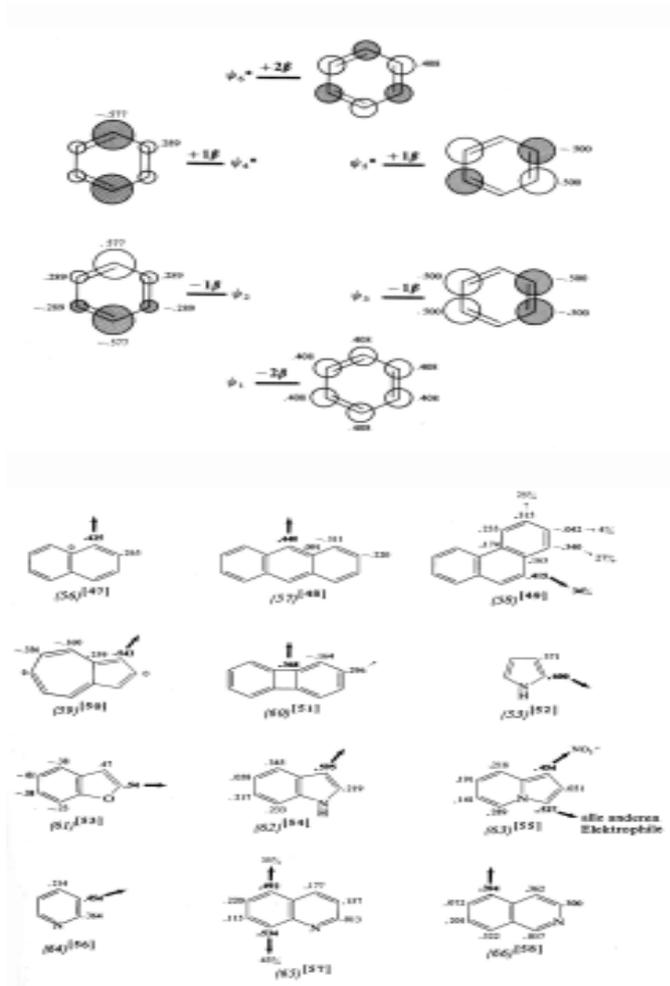
Ermittlung der Lage der MOs auf Energieskala: Frost-Musulin-Diagramm

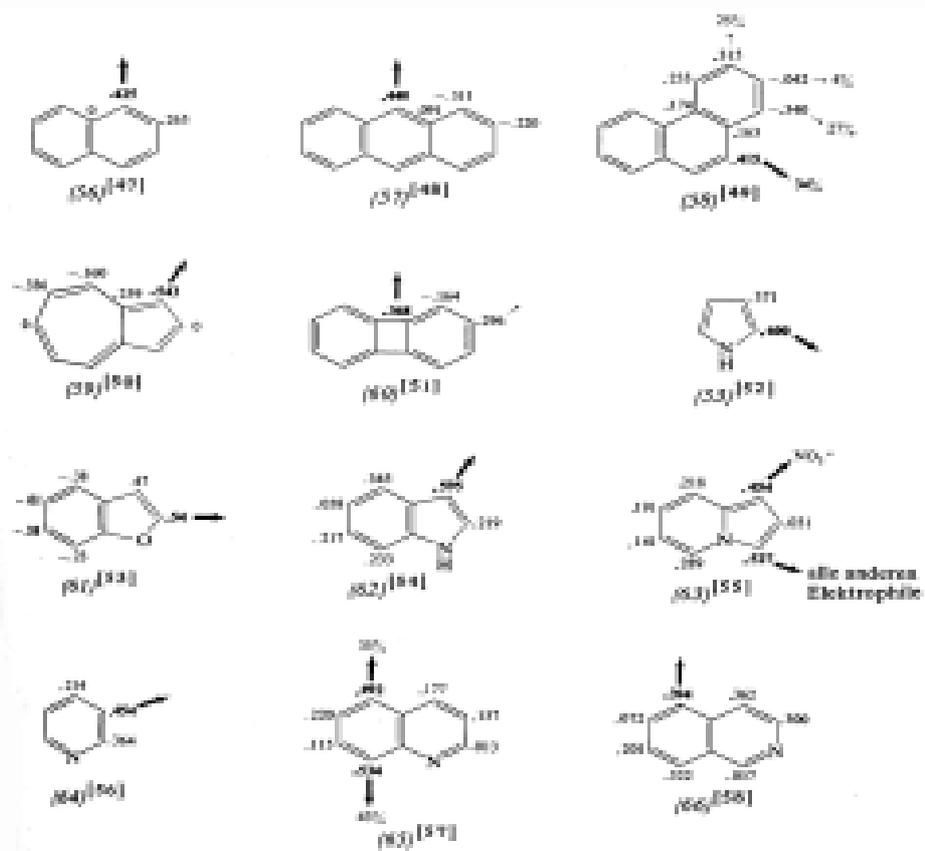
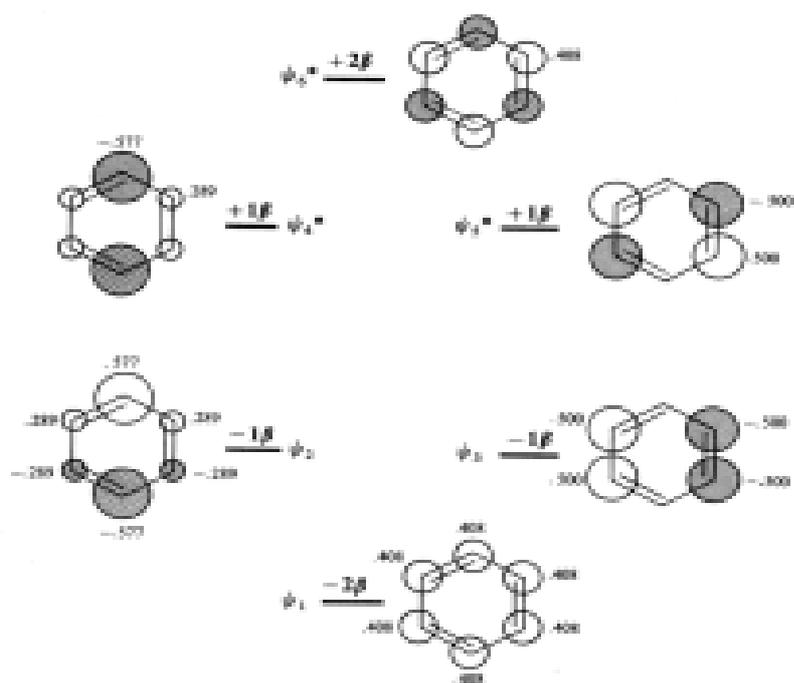
Regelmäßiges n -Eck mit „Spitze“ nach unten in einem Kreis mit Radius 2β legen. Mittelpunkt des Kreises bei E_0





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





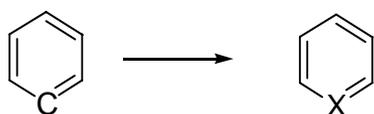
2.2 Protonierung (Basizität und Tautomerie)

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

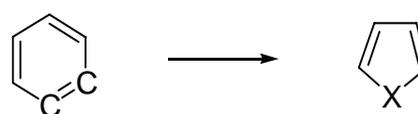
formal kann im Benzol eine Methyleneinheit ($C=C$) durch ein Heteroatom X ersetzt werden (\rightarrow 5-Ring-Heterocyclen)



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



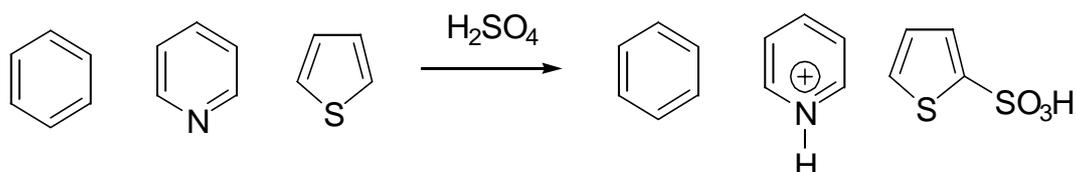
5-Ring-Heterocyclen

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

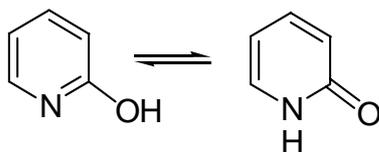
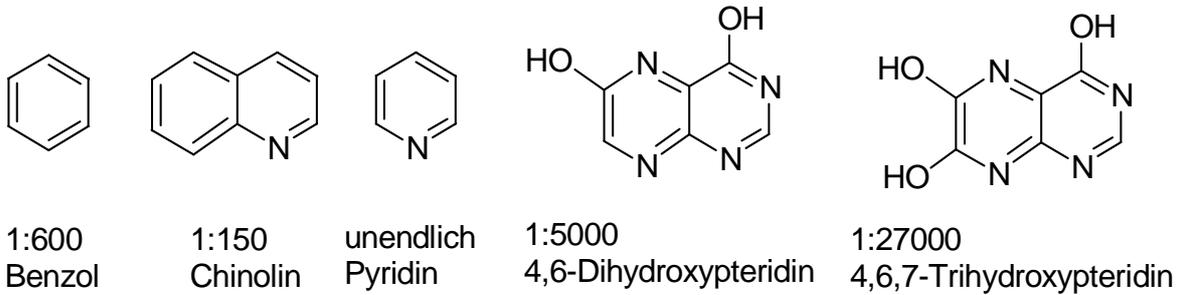
Demnach ist Pyridin zwar eine Base, kann aber nur schwer mit Elektrophilen reagieren. Thiophen kann dagegen leicht mit schwachen Elektrophilen reagieren.

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

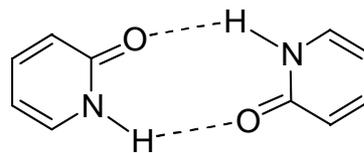


Löslichkeit in Wasser als Maß für die Polarität von Heterocyclen:

Generell gilt: polare Verbindungen sind besser wasserlöslich als unpolare



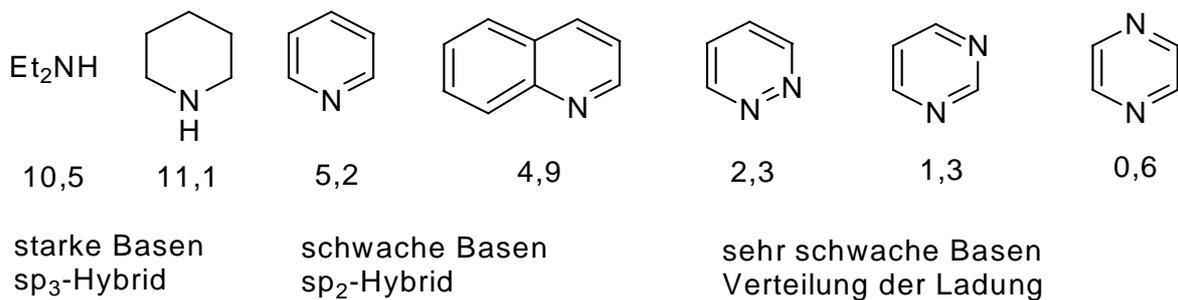
aber: 2-Pyridon 1:30



H-Brücken verringern Löslichkeit

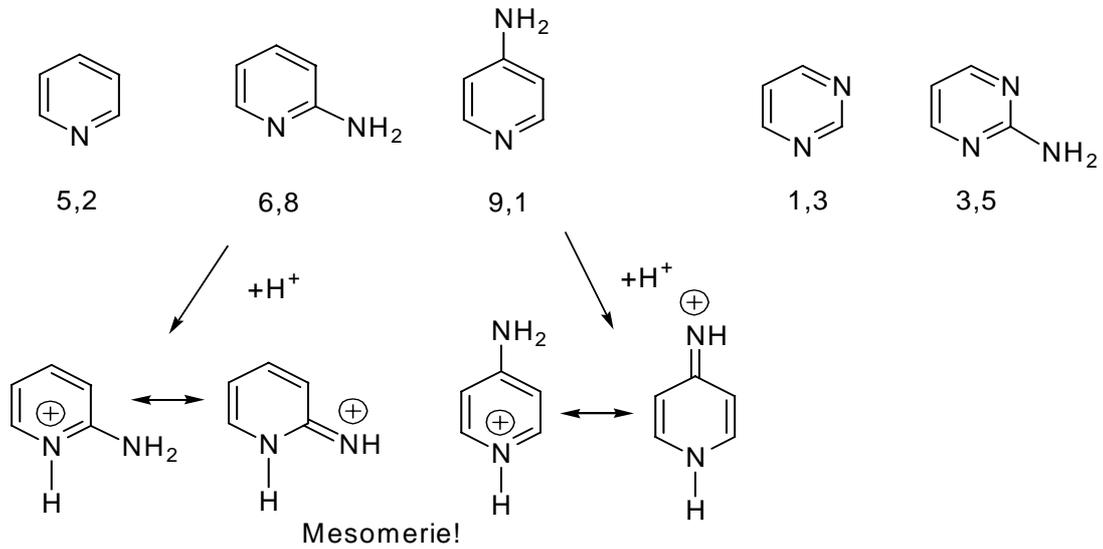
pK_a-Werte

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



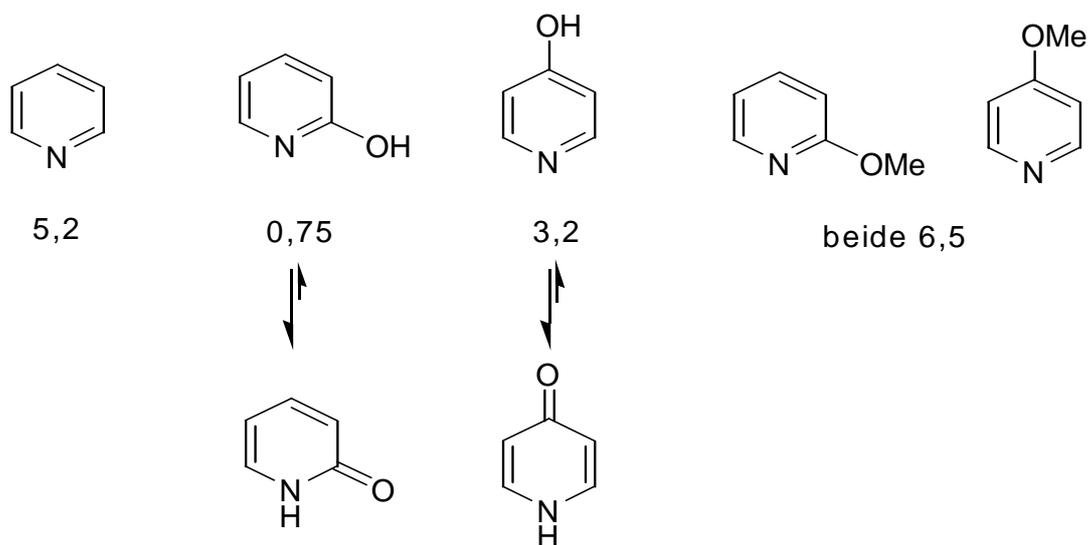
Sunstituenteneinflüsse

Aminogruppe in ortho- oder para-Stellung erhöht die Basizität



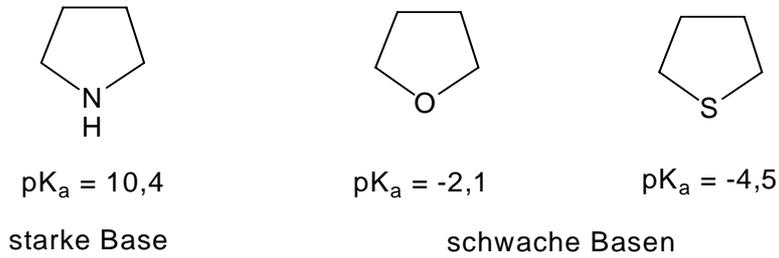
Hydroxygruppe in ortho- oder para-Stellung erniedrigt Basizität (Säureamid!)

Methoxygruppen erhöhen die Basizität (kein Säureamid mehr möglich!)



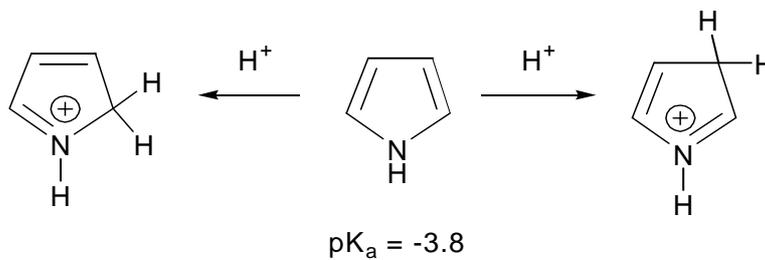
Fünfring-Heterocyclen

Bei den gesättigten Fünfringen ist nur Pyrrolidin eine starke Base

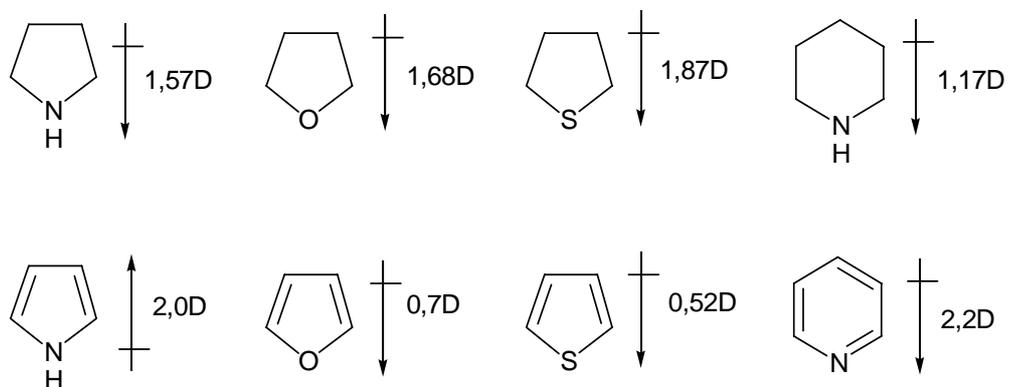


Pyrrol ist sehr elektronenreich. Die protonierte Form ist eine starke Säure!

Stickstoff im Pyrrol 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:

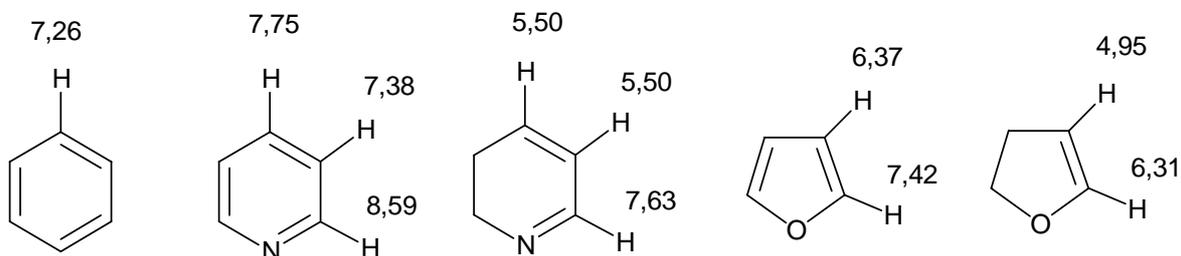
Meist 2 Banden bei Heteroaromaten der Azine (n,π^* und π,π^* Banden); eine Bande (n,π^*) bei 5-Ring Heteroaromaten)

	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	

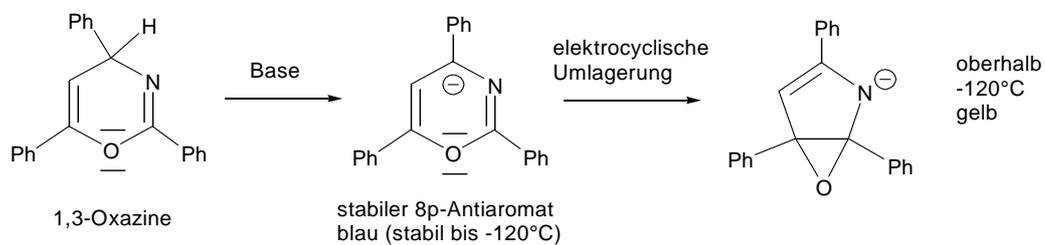
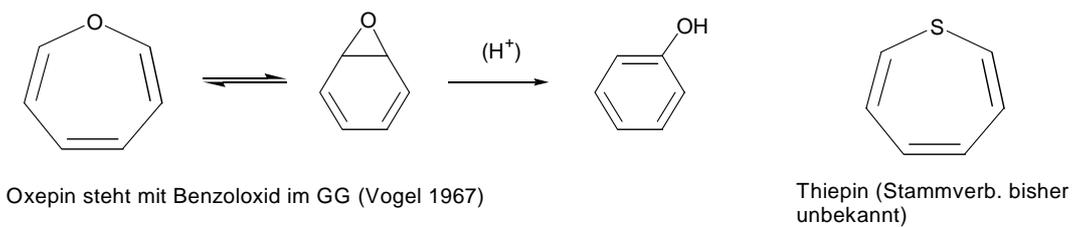
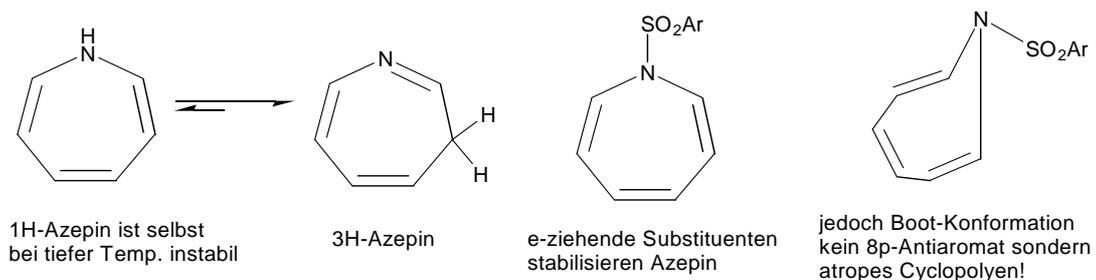
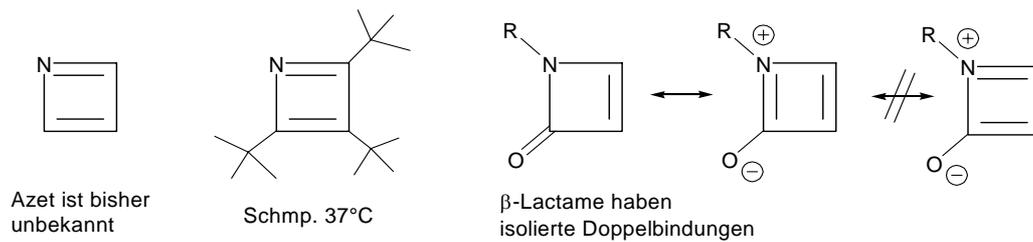
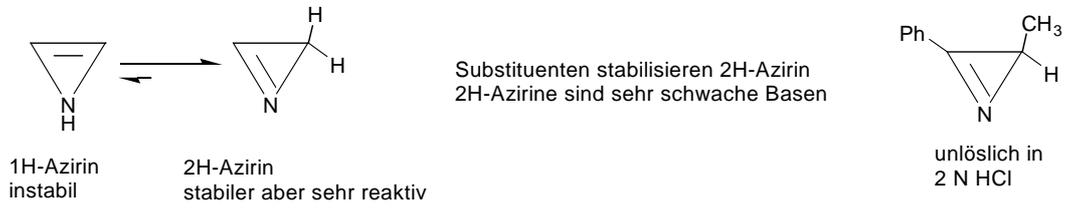
NMR-Spektren:

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)



Theoretische Voraussagen zum Cyclobutadien:Hückel: nicht aromatisch (4 π -Elektronen)

Dewar: antiaromatisch (neg. Resonanzenergie von 75,3 kcal/mol)

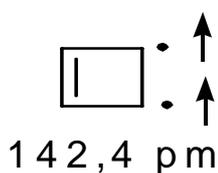
Triplett-Zustand: quadratische Form des Cyclobutadiens

Singulett-Zustand: Rechteck-Form günstiger

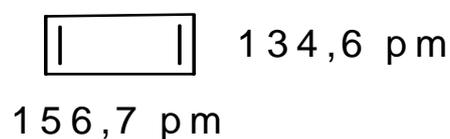
Berechnung auf sehr hohem Niveau ergibt Rechteckform, neg. Resonanzenergie von $-228,9$ kJ/mol und Spannungsenergie von $-128,4$ kJ/mol

Destabilisierung von Cyclobutadien: 357,3 kJ/mol

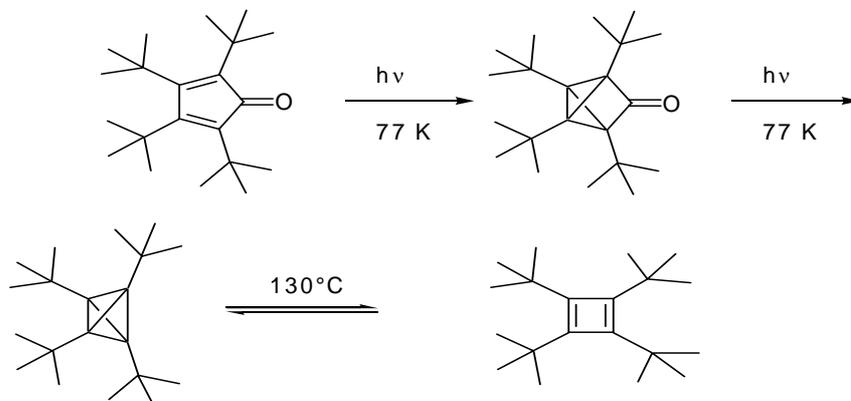
Triplett



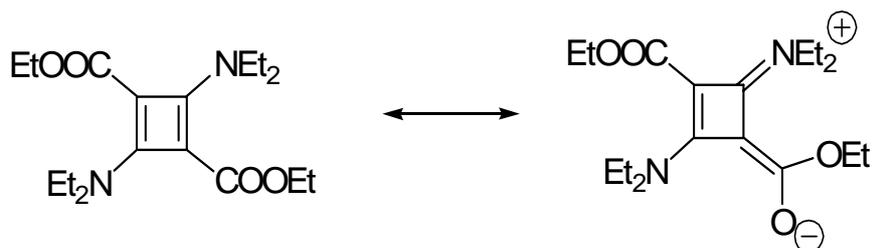
Singulett

**Stabilisierte Cyclobutadiene:**

A) sterische Abschirmung



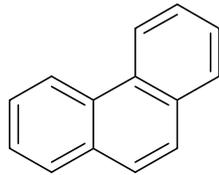
B) Push-Pull stabilisierte Cyclobutane



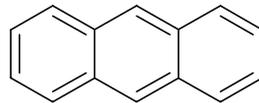
2.4 Kondensierte Systeme

Merkmale: geringere Symmetrie als Benzol
C-C und C-H Abstände nicht mehr alle gleich lang
höhere Reaktivität als Benzol

Typen: a) angular kondensiert (z.B. Phenanthren): Phene



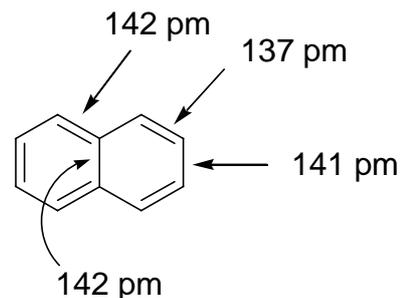
b) linear kondensiert (z.B. Anthracen): Accene



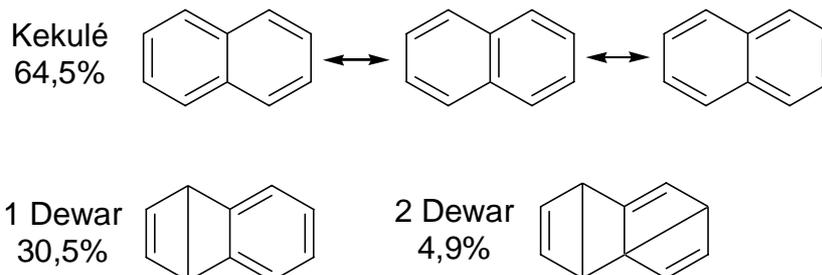
Eigenschaften: Phene sind reaktiver als Accene
je mehr Ringe anelliert sind, desto reaktiver ist das System

Naphthalin Entdeckung 1819 im Steinkohleteer (5-6%) durch Garden
Farblose glänzende Blättchen, charakt. Geruch (Mottenkugel)
m.p. 80°C, wasserdampflich obwoh wasserunlöslich!

Bindungsabstände:

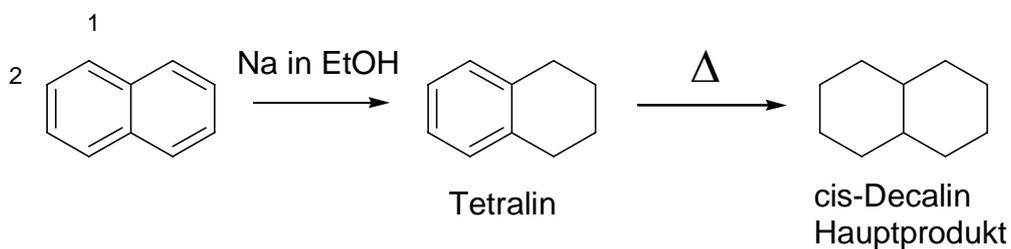


Dewarstrukturen (Anteile) / Resonanzenergie: 61 kcal/mol

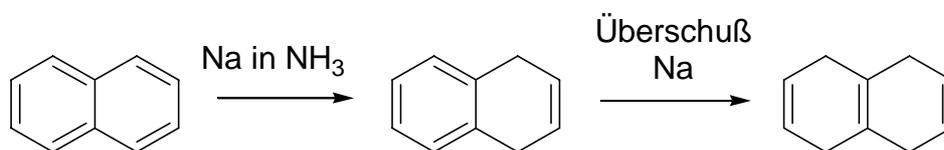
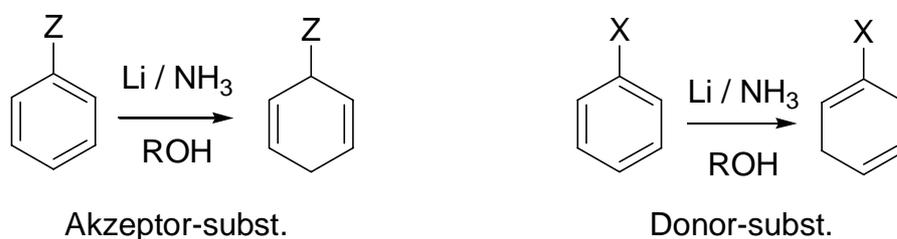


Reaktionen des Naphthalins

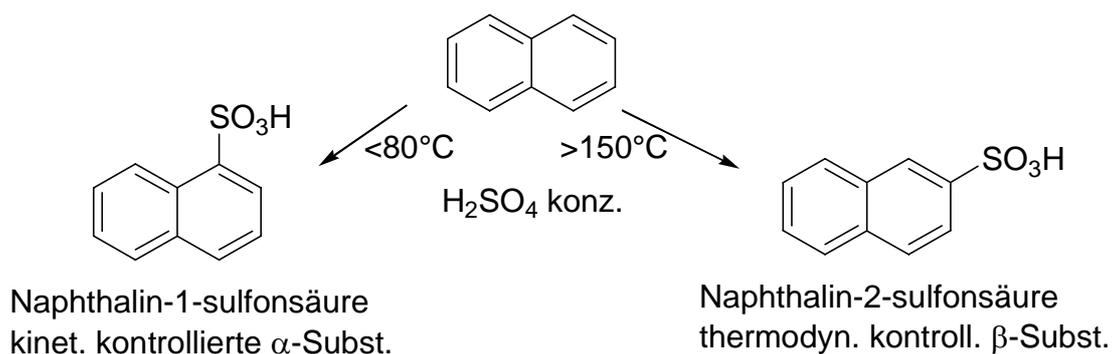
A) Reduktion mit naszierendem Wasserstoff



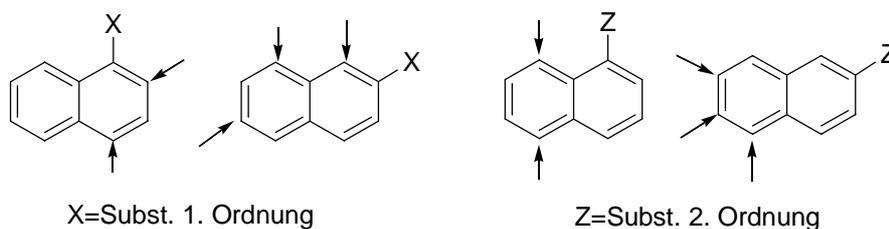
B) Birch-Reduktion mit Na oder Li in flüssigem Ammoniak

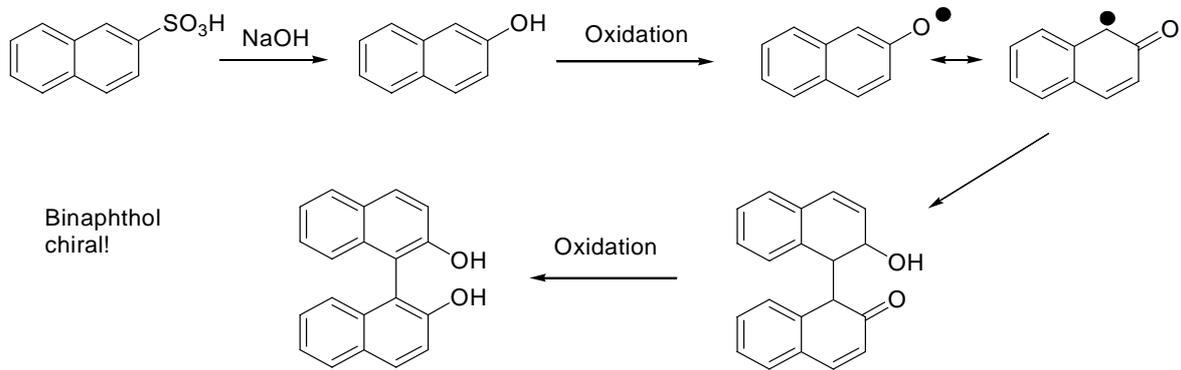
MERKE! Regioselektivität der Birch-Reduktion

C) Elektrophile Aromatensubstitution



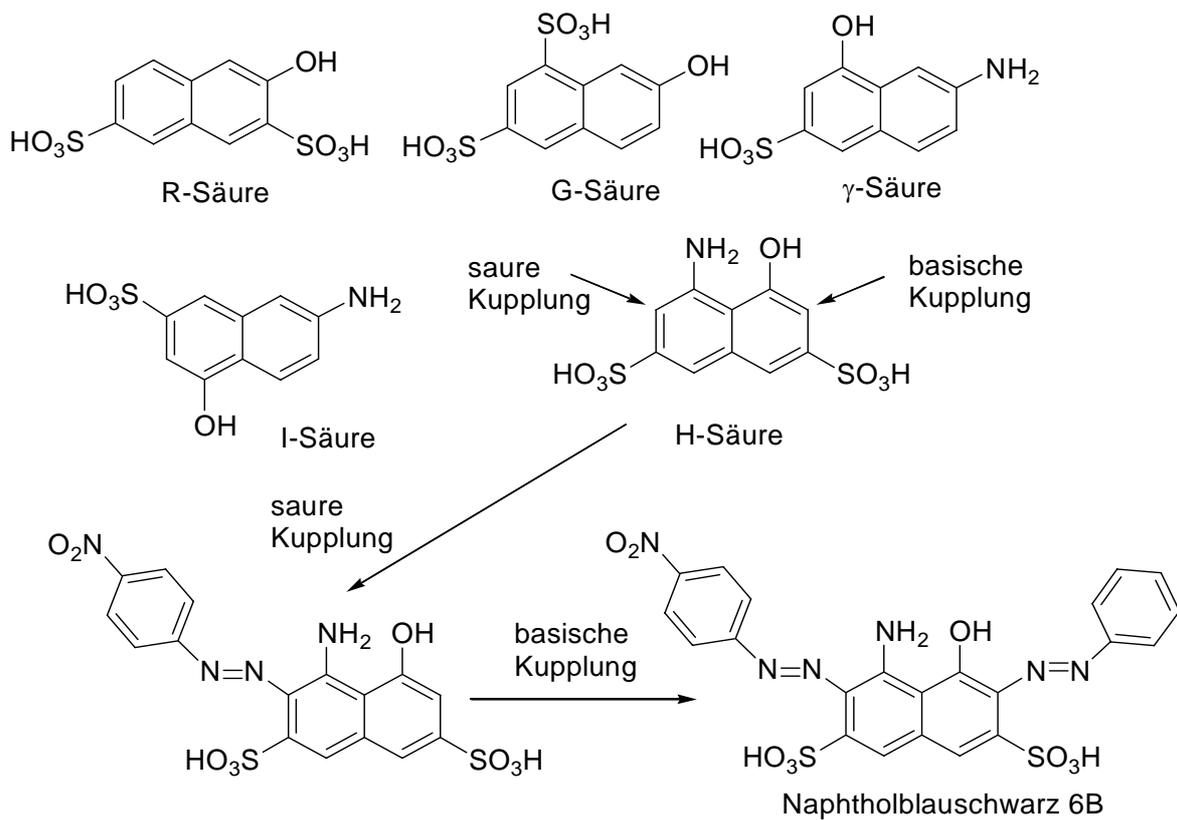
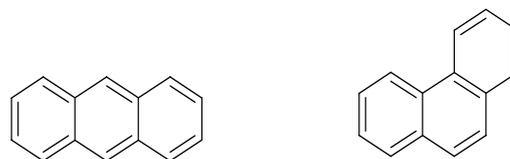
Zweitsubstitution



D) Oxidation von β -Naphthol

E) Azofarbstoffe

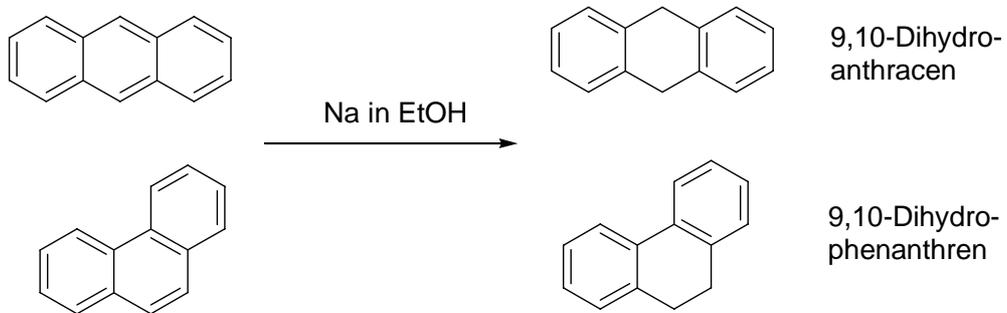
Azokupplung mit Aryl-diazoniumsalzen und Naphtholsulfonsäuren

Anthracen und Phenanthren

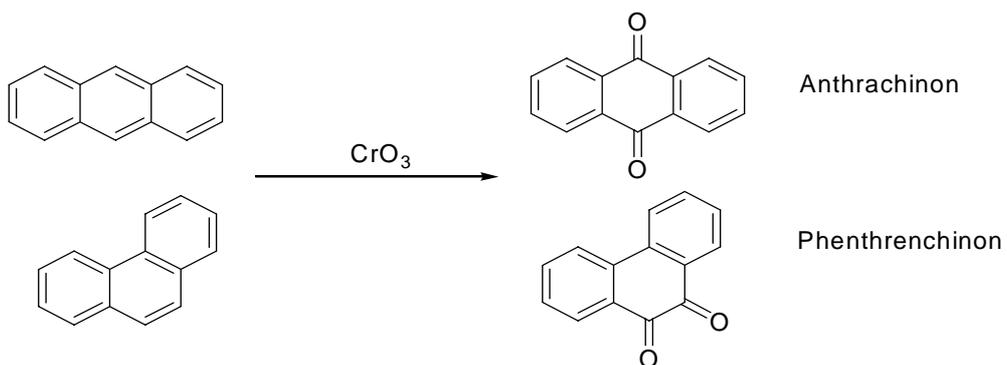
Resonanzenergie: Anthracen 85 kcal/mol
Phenanthren 99 kcal/mol

Daher: Anthracen ist reaktiver als Phenanthren!

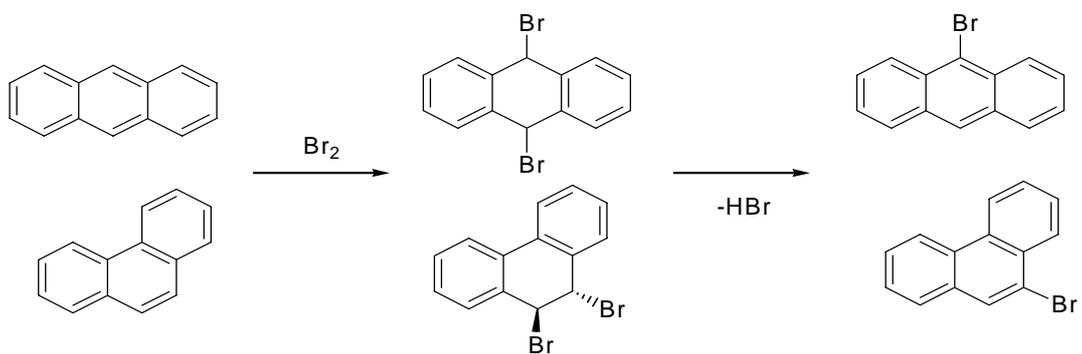
A) Hydrierung



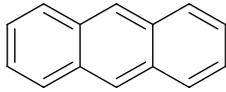
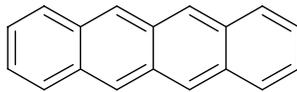
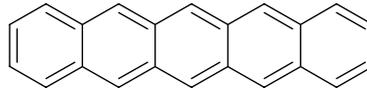
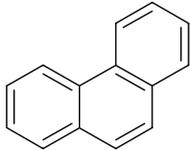
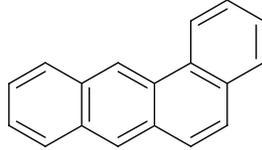
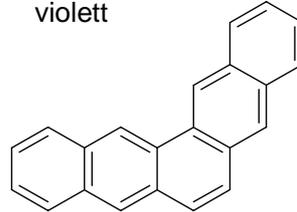
B) Oxidation



C) Elektrophile Aromatensubstitution in 9-Stellung

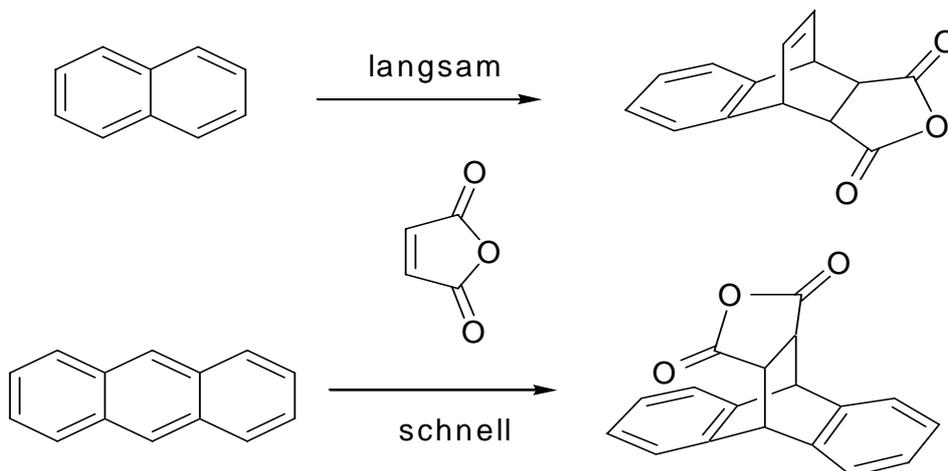


Höher kondensierte Systeme (Heptacen u. Heptaphen sind unbekannt!)

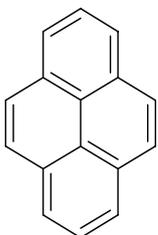
Anthracen
farblosTetracen
orangePentacen
violettHexacen
grünPhenanthren
farblosTetraphen
farblosPentaphen
gelbHexaphen
orange

Stabilität (aromatischer Charakter) nimmt mit zunehmender Anellierung ab!

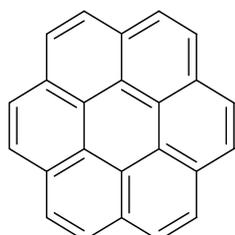
Diels-Alder-Reaktionen (Phenanthren reagiert nicht)



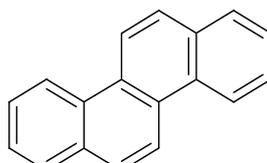
Hochkondensierte Systeme



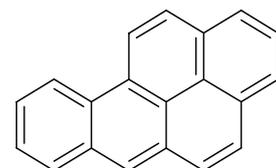
Pyren



Coronen



Chrysen



Benzo[a]pyren

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.

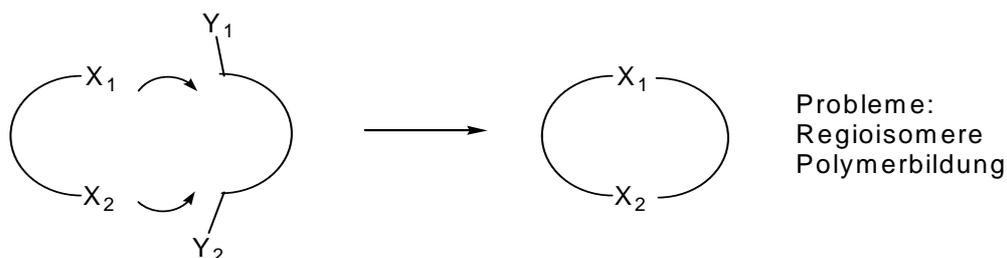
Retrosynthese: Formaler Schnitt an der C-X Bindung oder „daneben“

Oxidationsstufen beachten

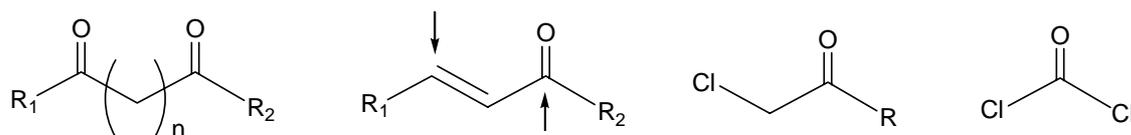
Substitutionsmuster im HC beachten

Stereochemie beachten

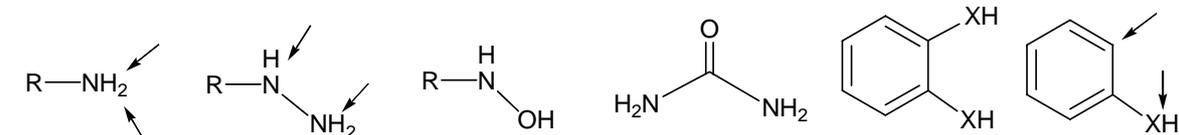
3.1.1 Bis-Elektrophil + Bis-Nucleophil



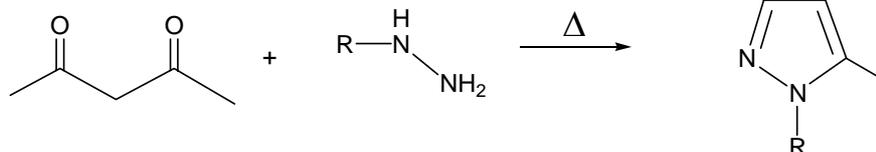
Bis-Elektrophile:



Bis-Nucleophile:



Beispiel:

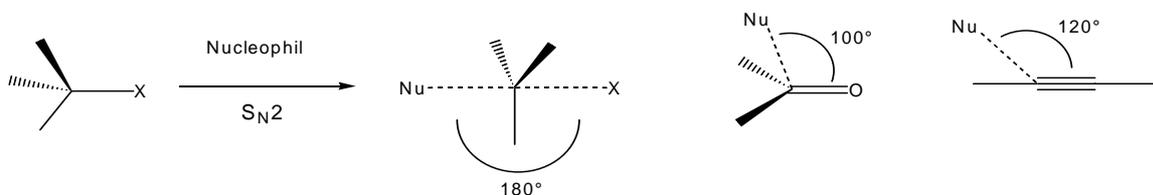


3.2 Cyclisierungen

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 ($C\equiv C$)

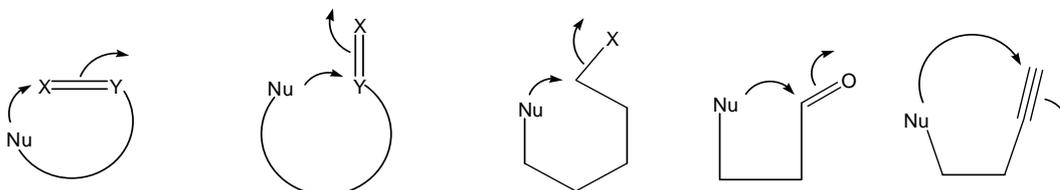
endo =
in den Ring

exo =
aus dem Ring

6-exo-tet

4-exo-trig

5-endo-dig

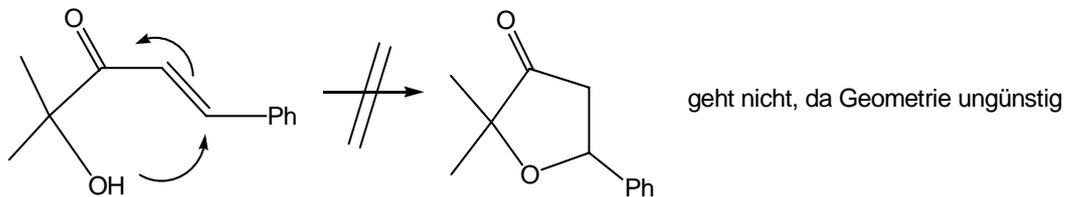
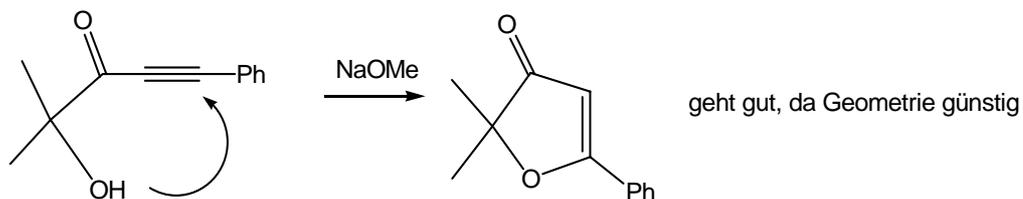
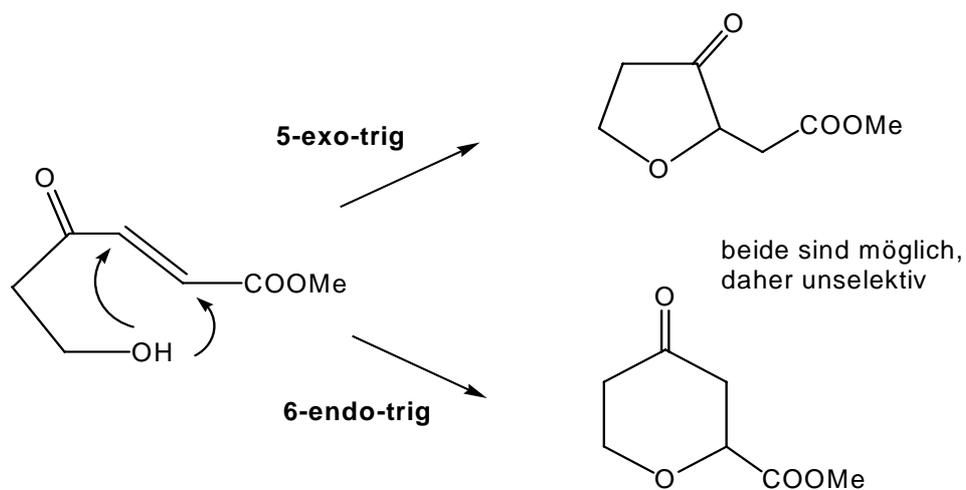
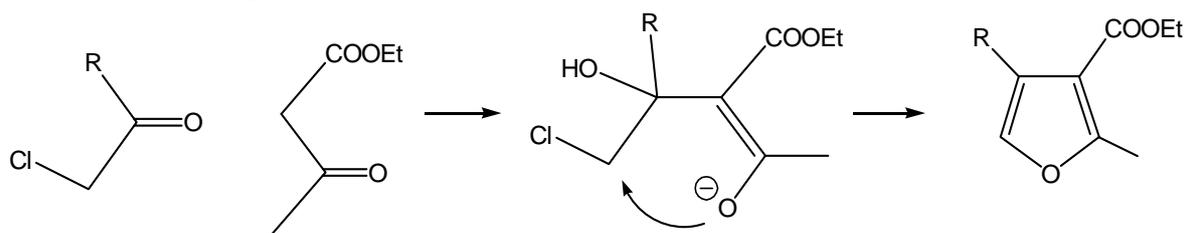


Bevorzugte Reaktionen:

	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)

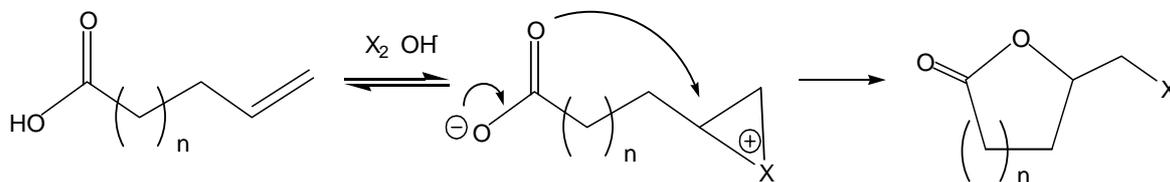
gilt streng nur für Elemente der 1. Achterperiode: C N O

Beispiele für die Anwendung der Baldwin-Regeln:

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

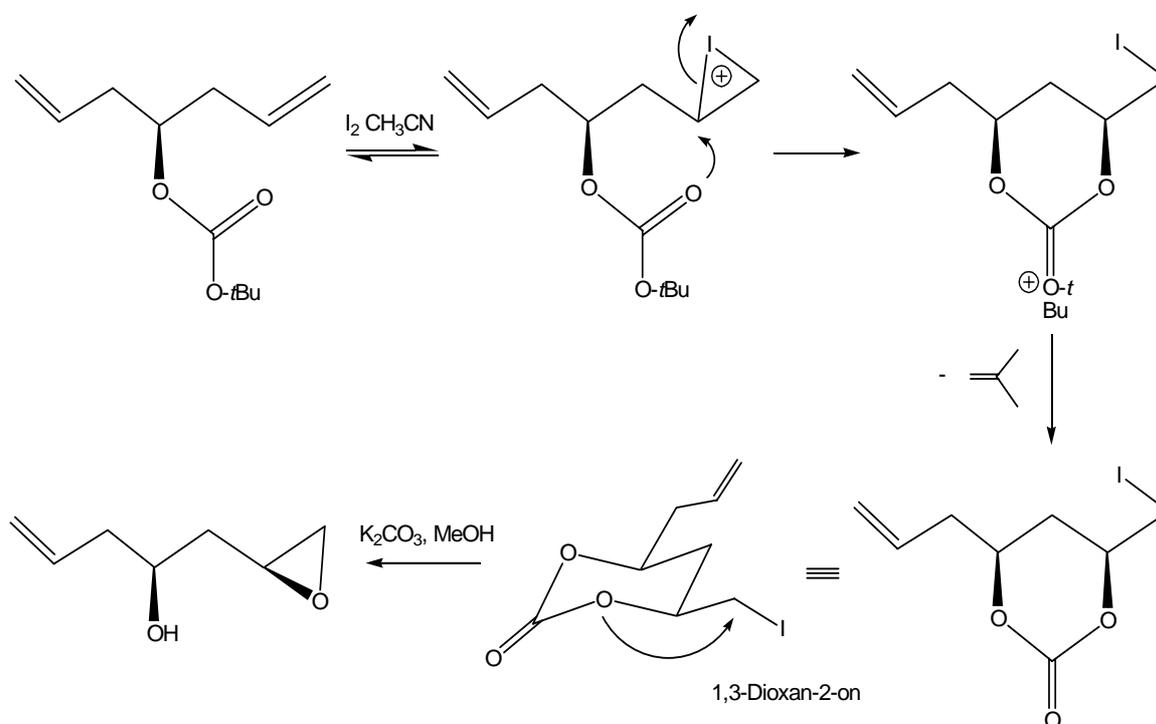
Halolactonisierung

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)

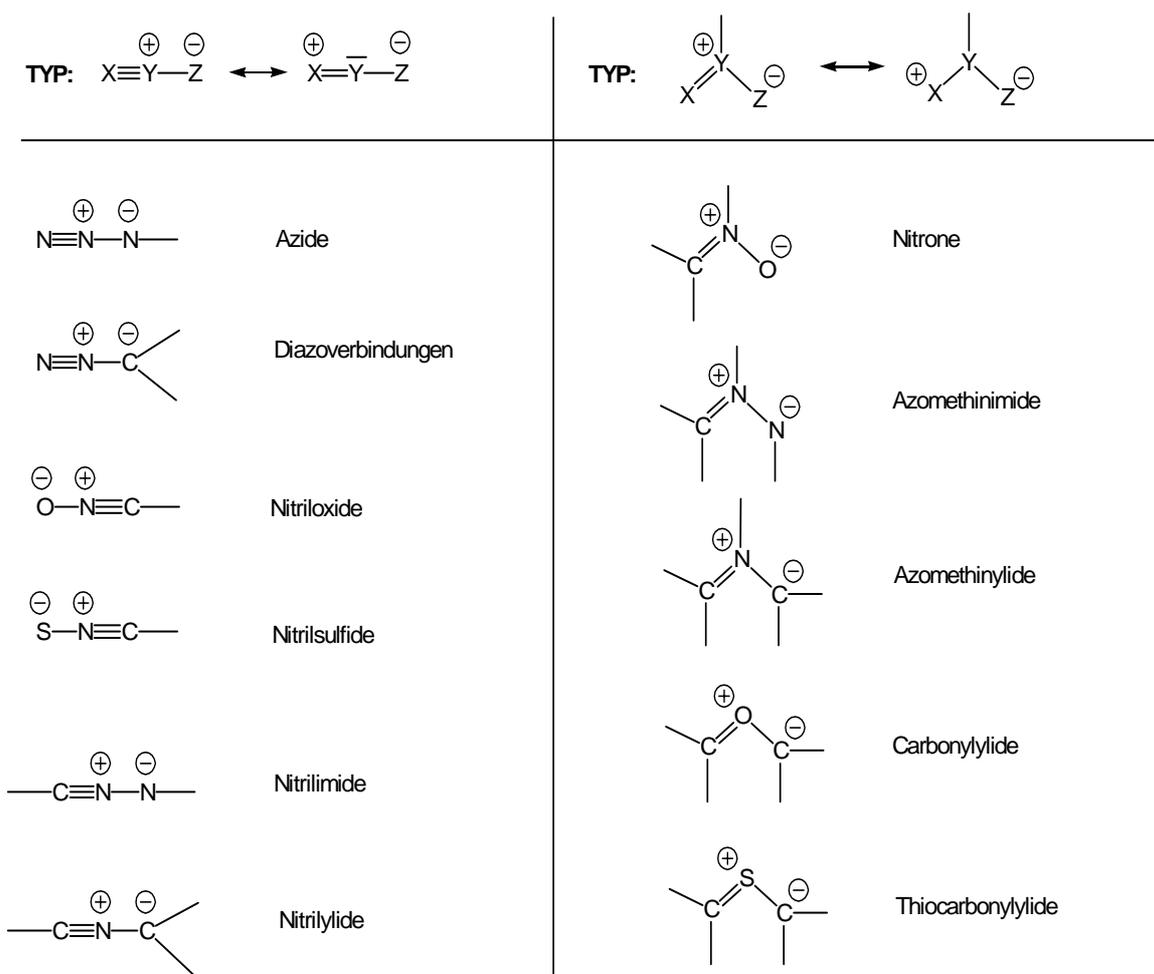
Für Heterocyclen sind die folgenden Cycloadditionsreaktionen wichtig:

- 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.

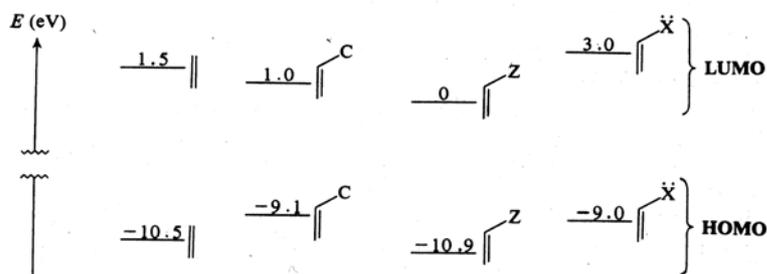
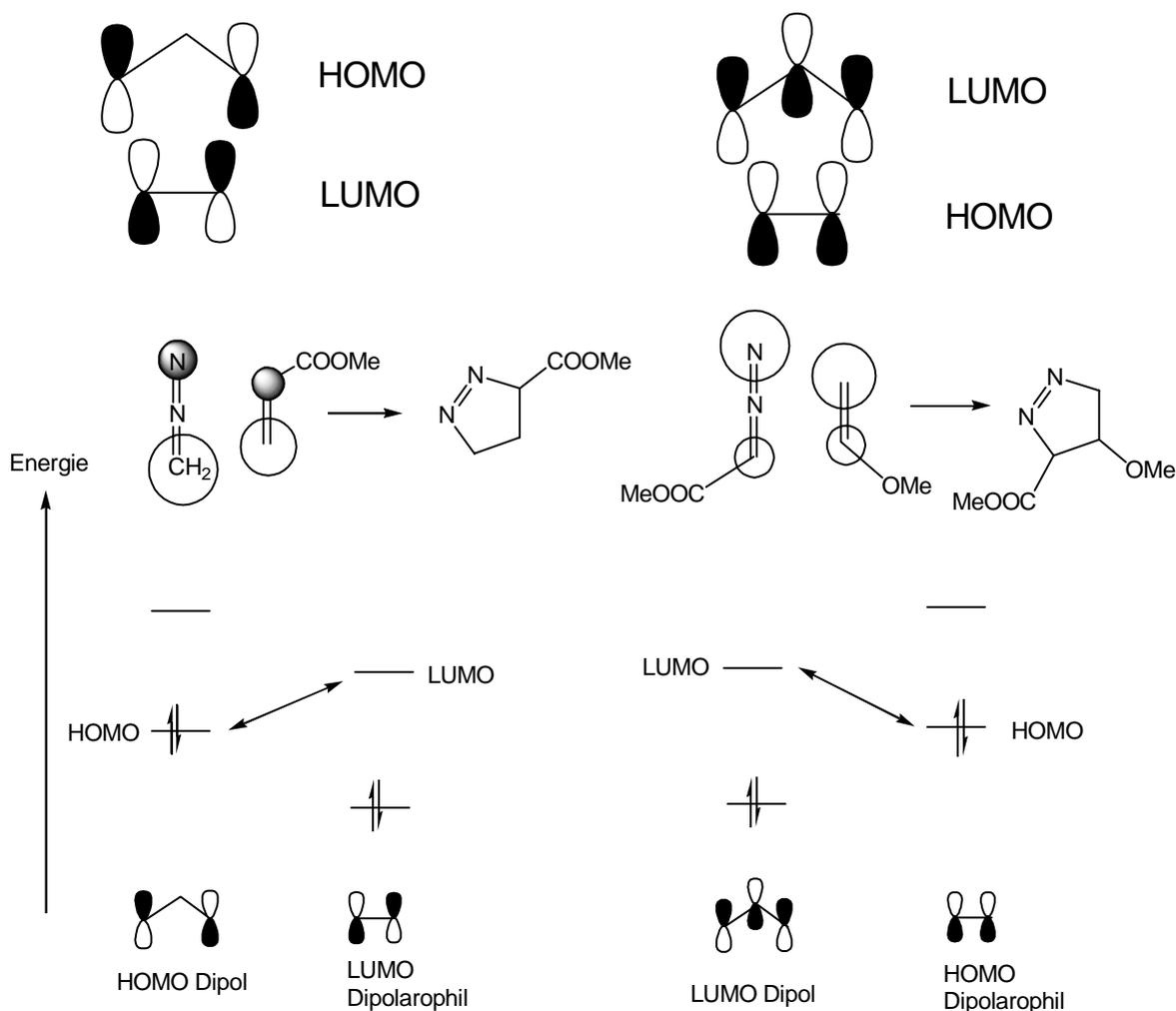
WICHTIGE 1,3-DIPOLE:



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

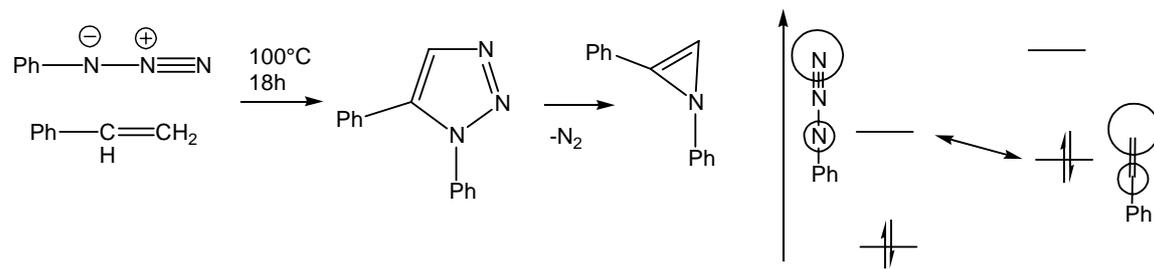
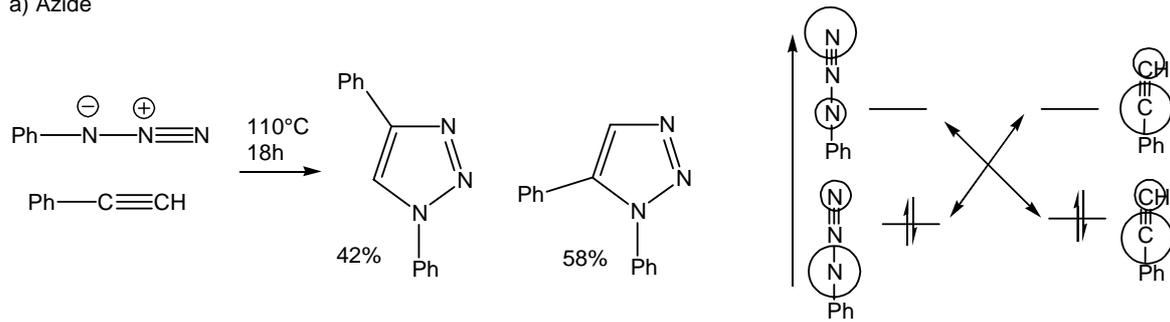


Energien der Grenzorbitale von Dienophilen. C = Vinyl oder Phenyl; Z = CHO, CN, NO₂ etc; X = CH₃O, (CH₃)₂N, CH₃ etc. Die Energien (in eV) sind typische Werte für jede Klasse von Dienophilen (1 eV = 96.5 kJ = 23 kcal).

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 H ₂ C=N ⁺ =N ⁻	-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 O ⁻ -N ⁺ ≡N	-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	

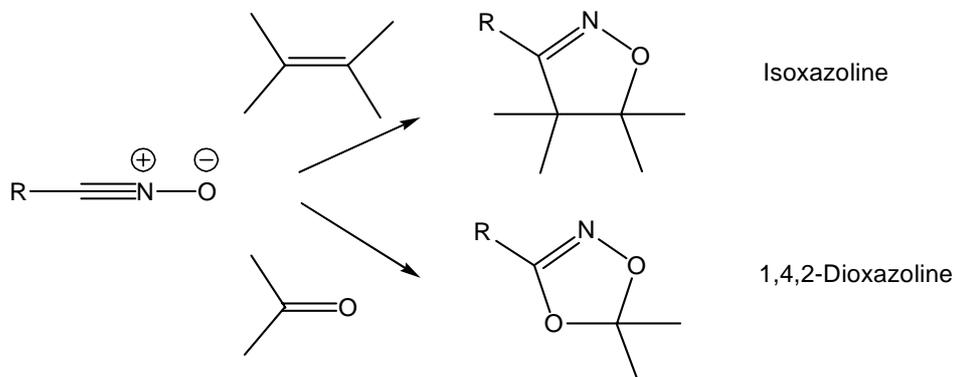
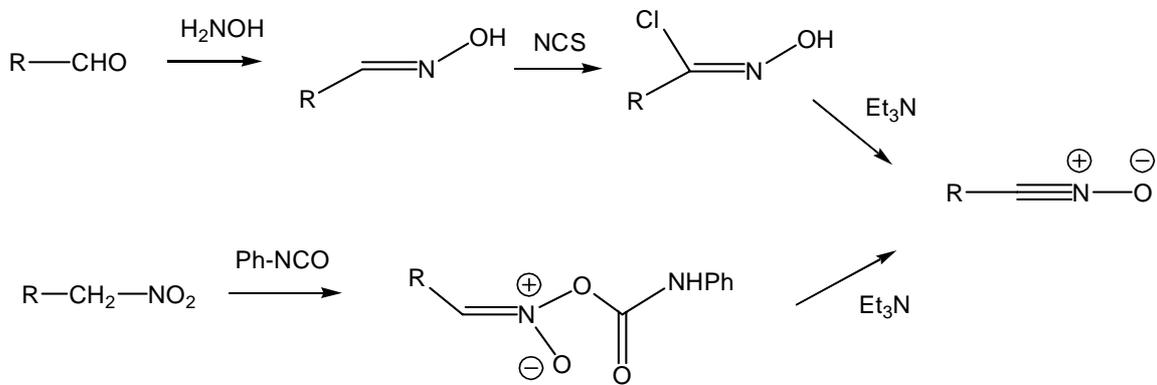
a) Azide

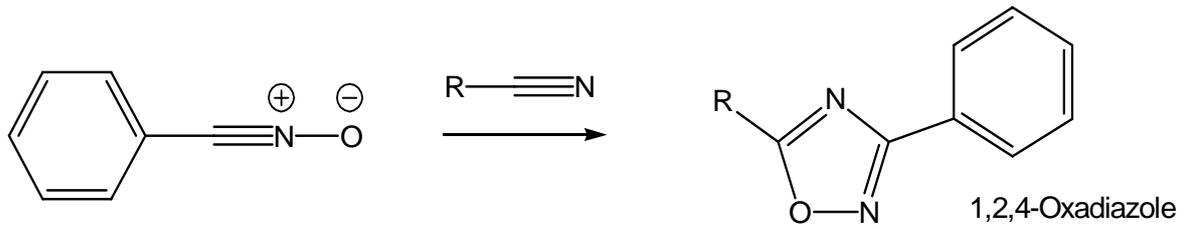


b) Nitriloxide

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

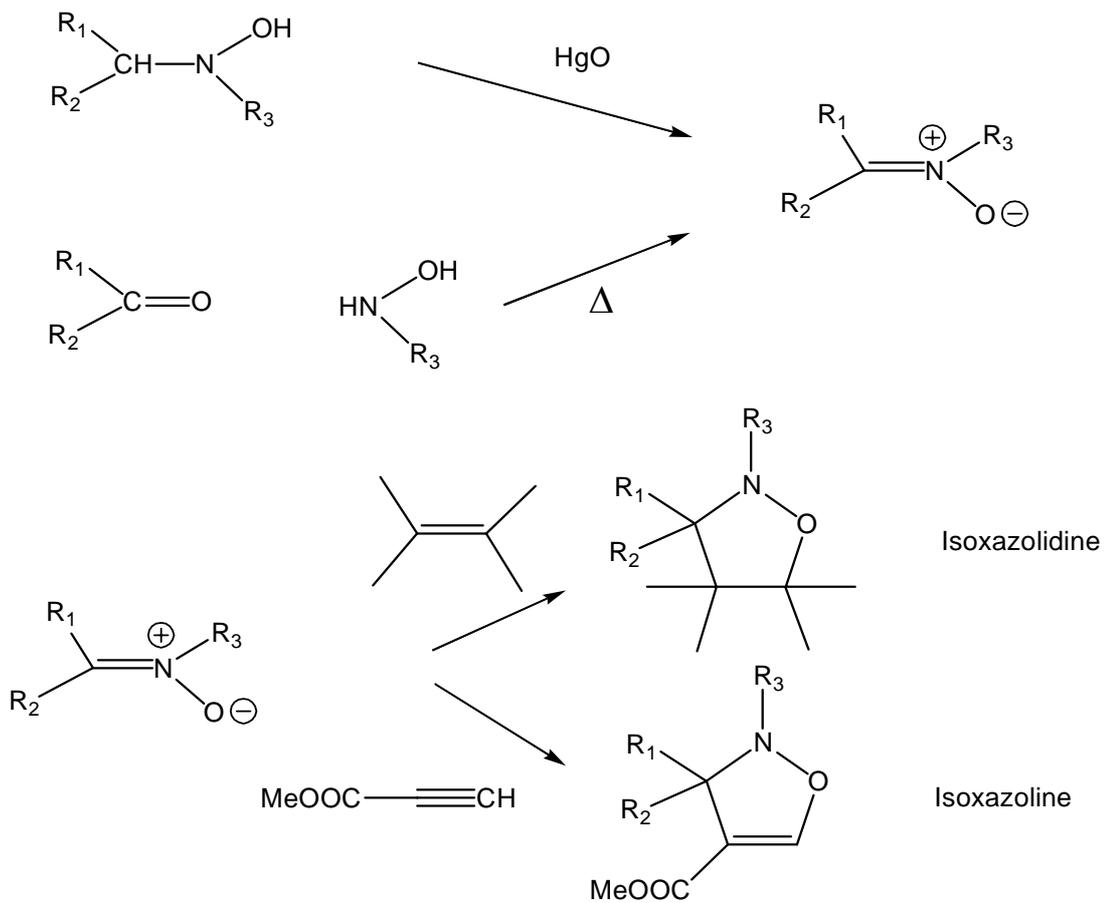
Darstellung:



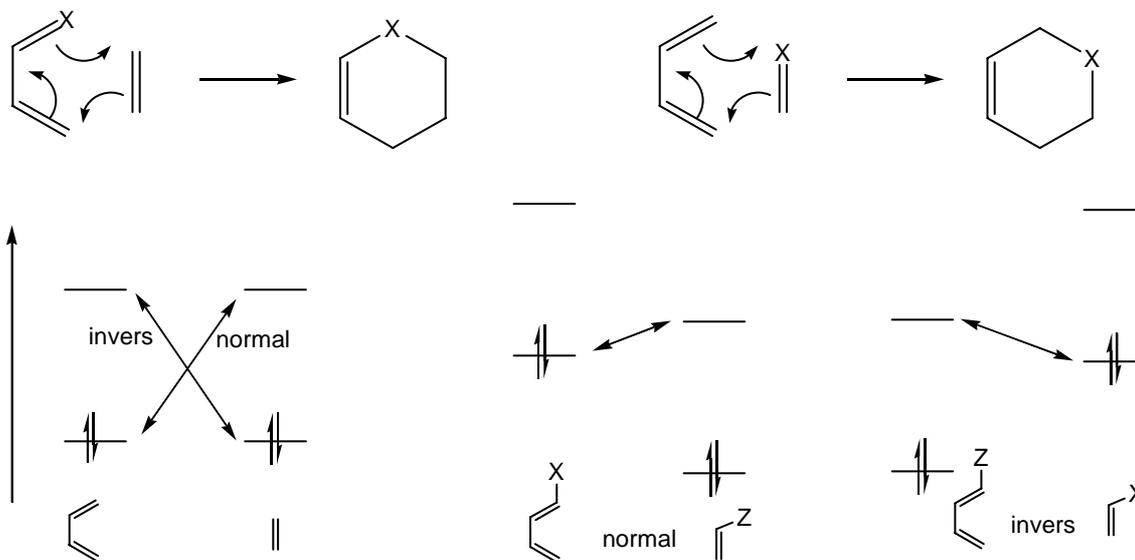


c) Nitrone (mit Arylsubstituenten mäßig stabil)

Darstellung:



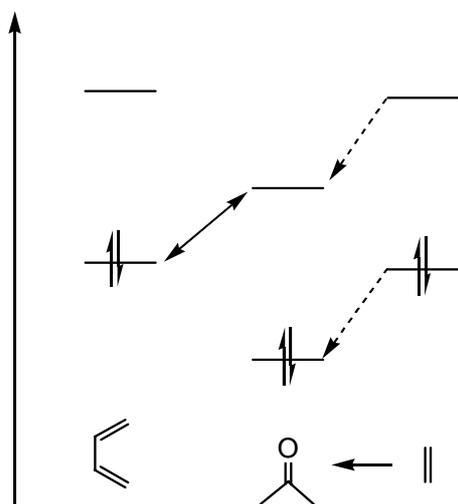
B) HETERO-DIELS-ALDER-REAKTIONEN



Normaler Elektronenbedarf: HOMO Dien / LUMO Dienophil

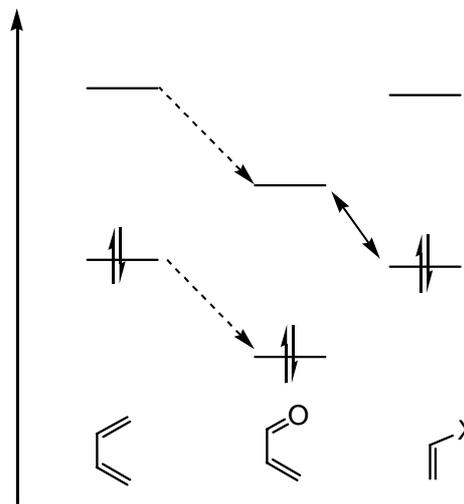
Inverser Elektronenbedarf: LUMO Dien / HOMO Dienophil

HA im Dienophil (Carbonyl)



NORMAL:
elektronenreiches Dien
elektronenarmes Carbonyl

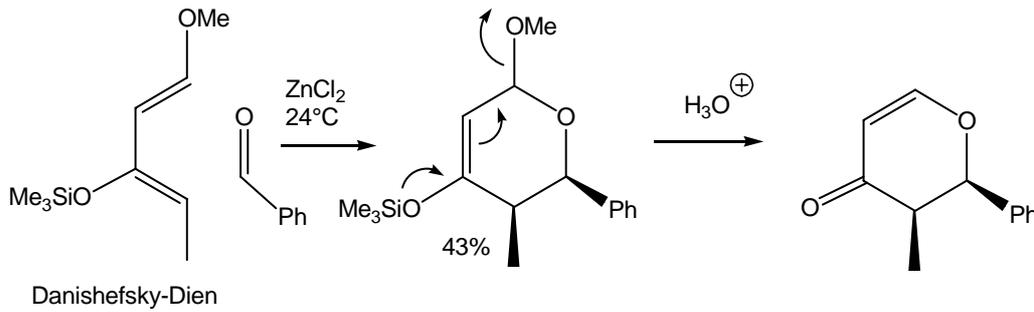
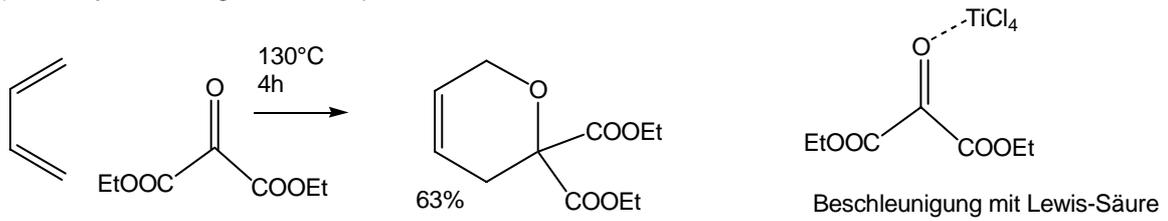
HA im Dien



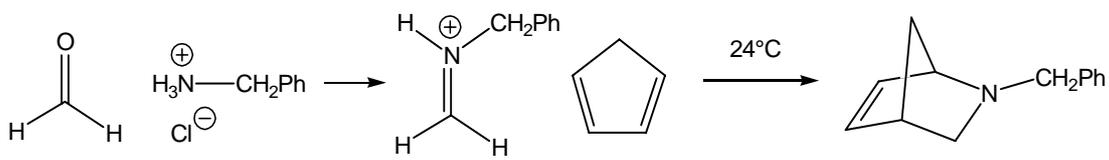
NORMAL:
elektronenarmes Dien
elektronenreiches Dienophil

BEISPIELE

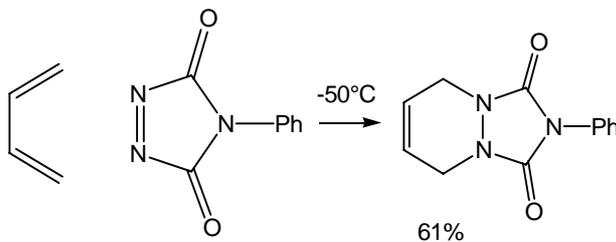
a) Carbonylverbindungen als Dienophile



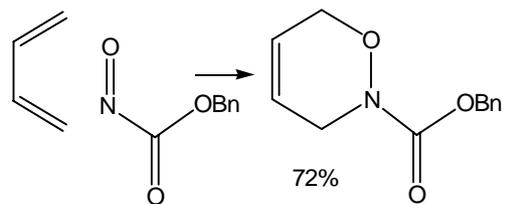
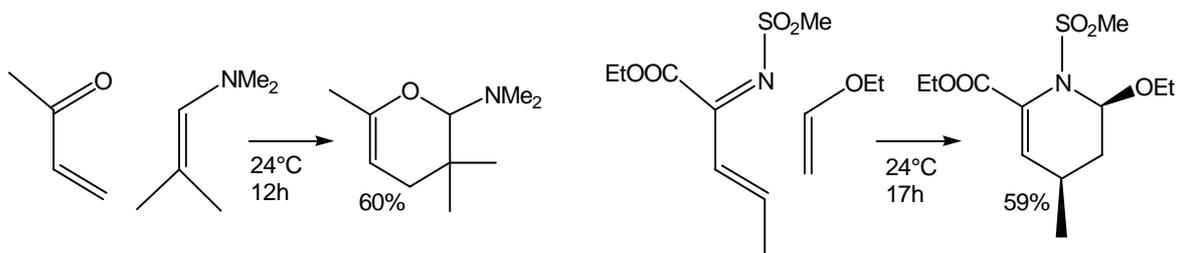
b) Iminiumsalze als Dienophile (reaktiver als Carbonylverbindungen)



c) Azoverbindungen

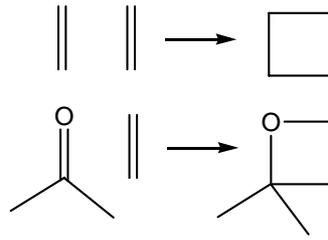


d) Nitrosoverbindungen

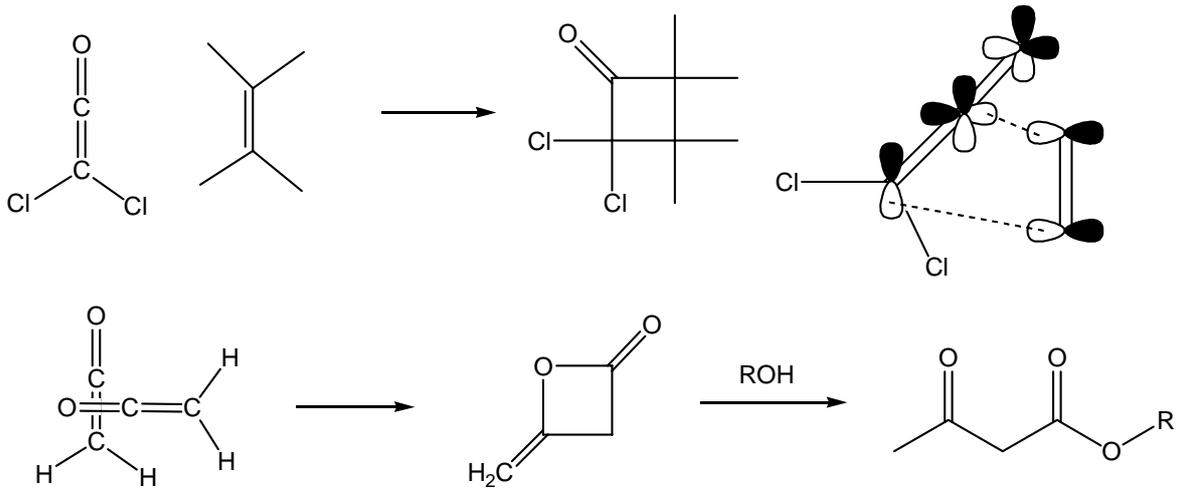
e) α,β -ungesättigte Carbonyle

C) [2+2]-CYCLOADDITIONEN

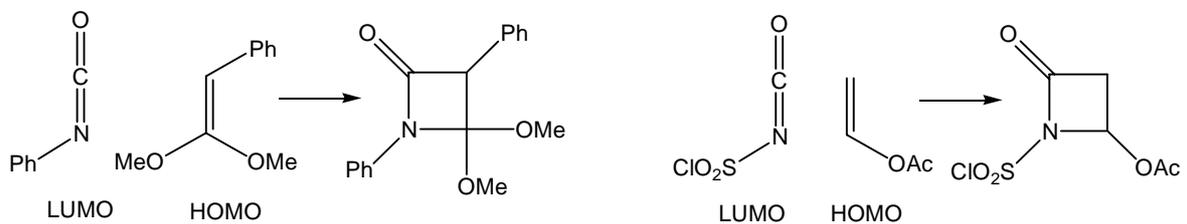
klassischer Fall: photochemisch erlaubt
mit HA als Paterno-Büchi-Reaktion



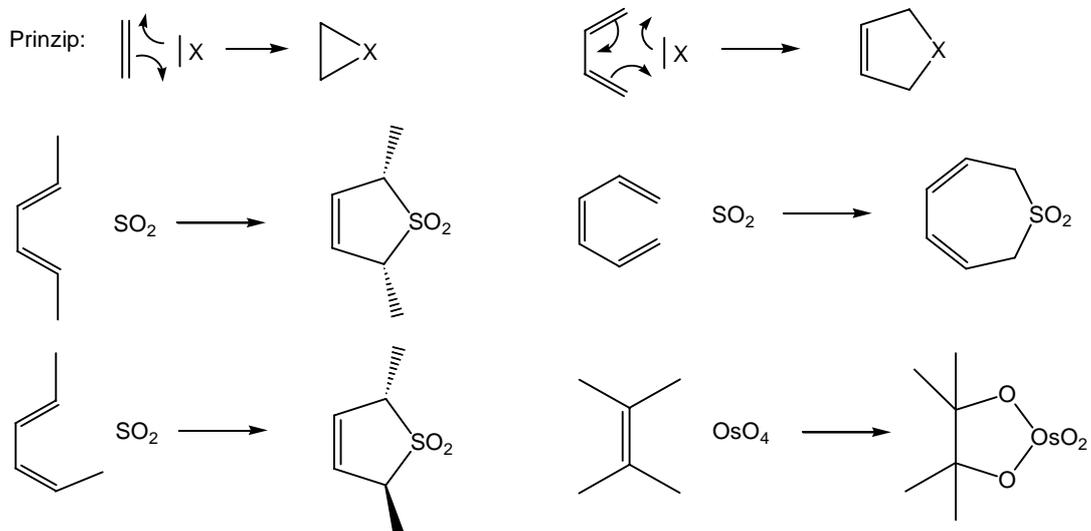
a) thermisch erlaubt bei sp-hybridisiertem Kohlenstoff



b) Isocyanate

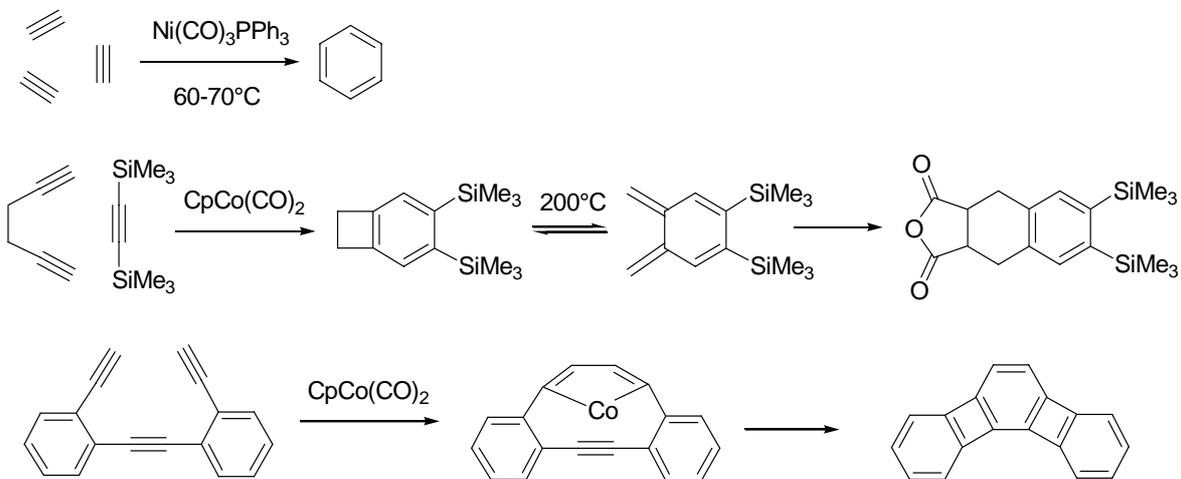


D) CHELOTROPE REAKTIONEN

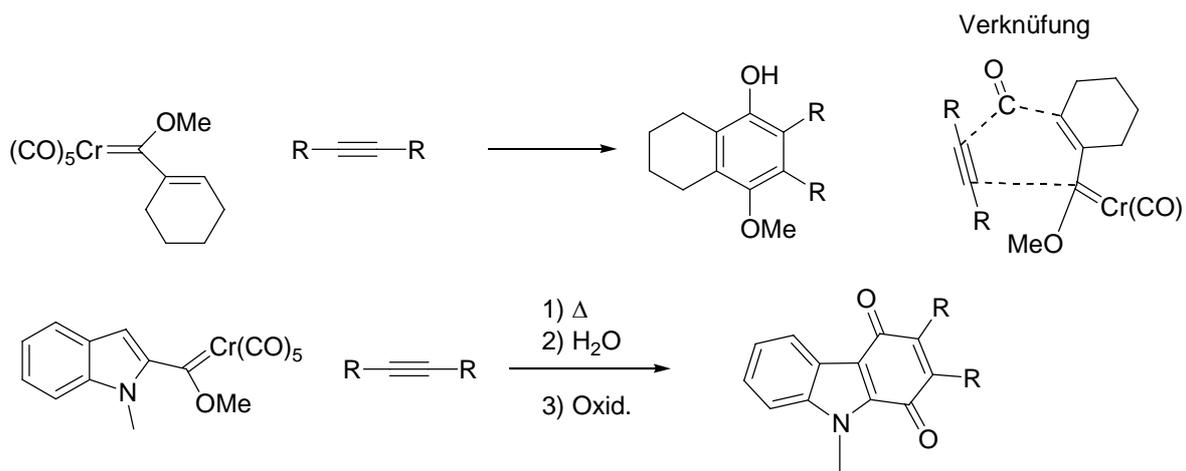


3.4 Synthese von Aromaten (spezielle und Biosynthese)

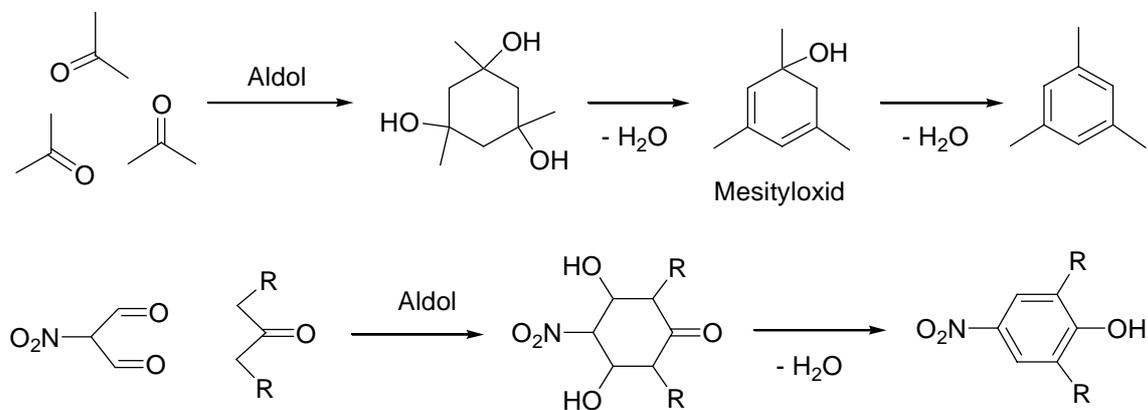
Reppe Synthese



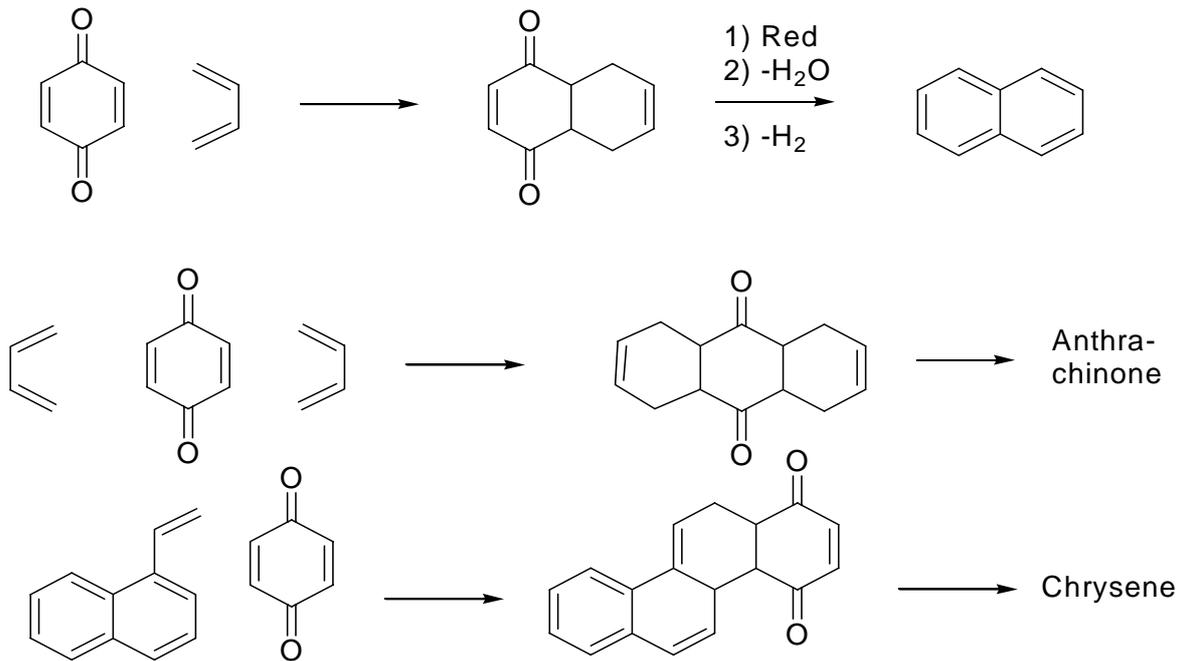
Dötz Synthese



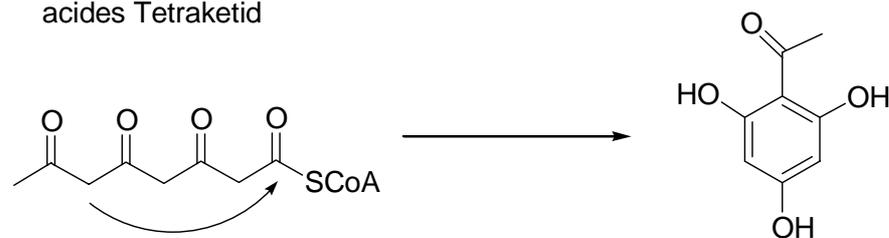
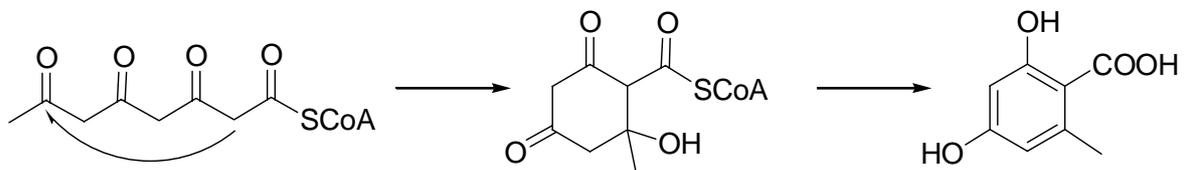
Kondensationen



Diels-Alder-Reaktionen



Biosynthese aus Ketiden



Hexaketid → Naphthalin-Derivate

Octaketide → Anthrachinone

Für die Biosynthese von Aromaten siehe auch Shikimisäureweg und Steroid-synthese

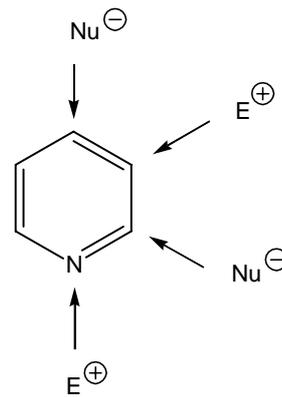
4. SPEZIELLE 6-RING-HETEROCYCLEN

4.1 PYRIDIN

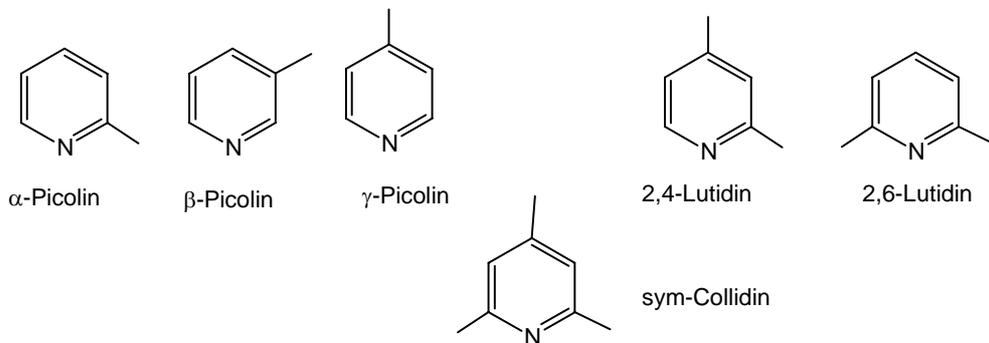
Vorkommen: Steinkohleteer (ca 0,2%)
 Entdeckung: 1711 an Geruch
 Verwendung: Base, polares Lösungsmittel, Donorligand

Allgemeine Eigenschaften

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



Derivate: Methylpyridine (besser für elektr. Subst.)

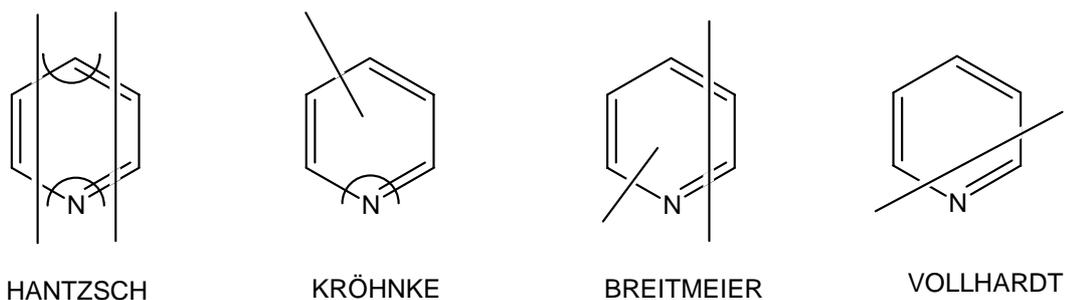


DARSTELLUNG

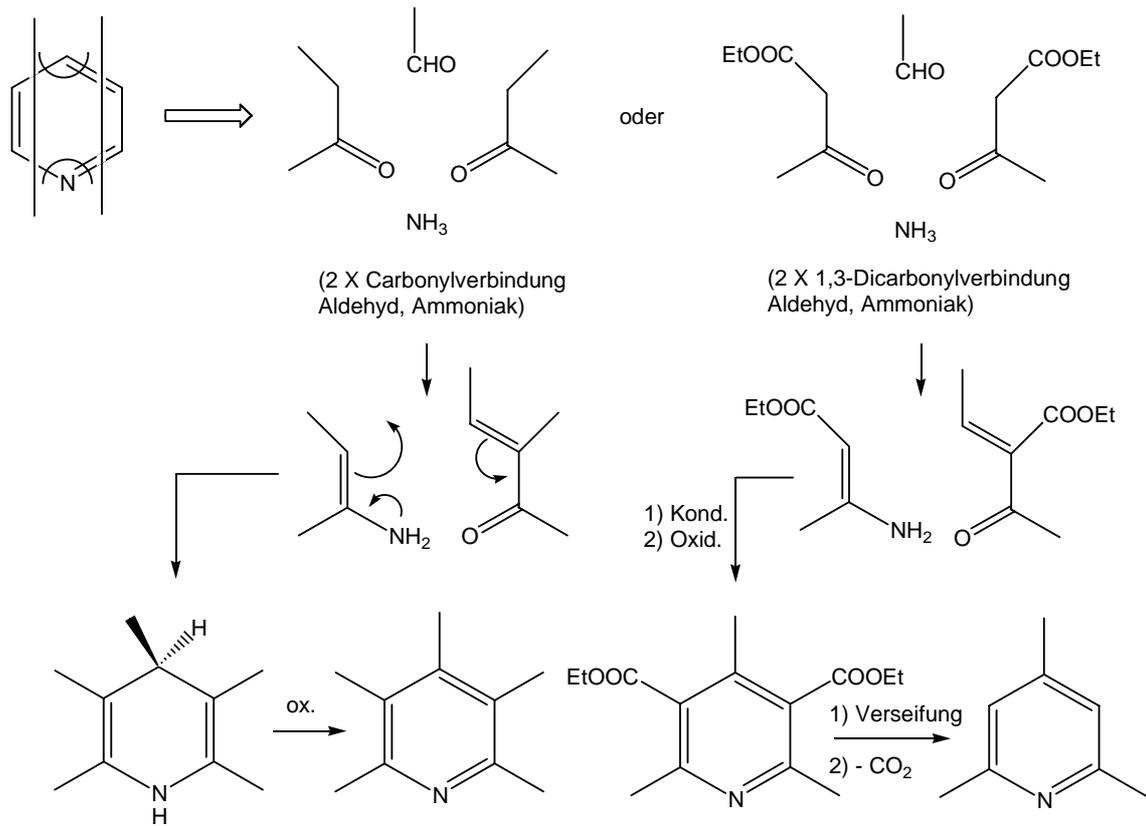
technisch: $\text{H}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_3\text{C}-\text{CHO} + \text{NH}_3$ oder Acetylen + NH_3 Δ an Heterogenkatalysator

im Labor: über Kondensationsreaktionen oder Cycloadditionen (Ringschlußreaktionen)

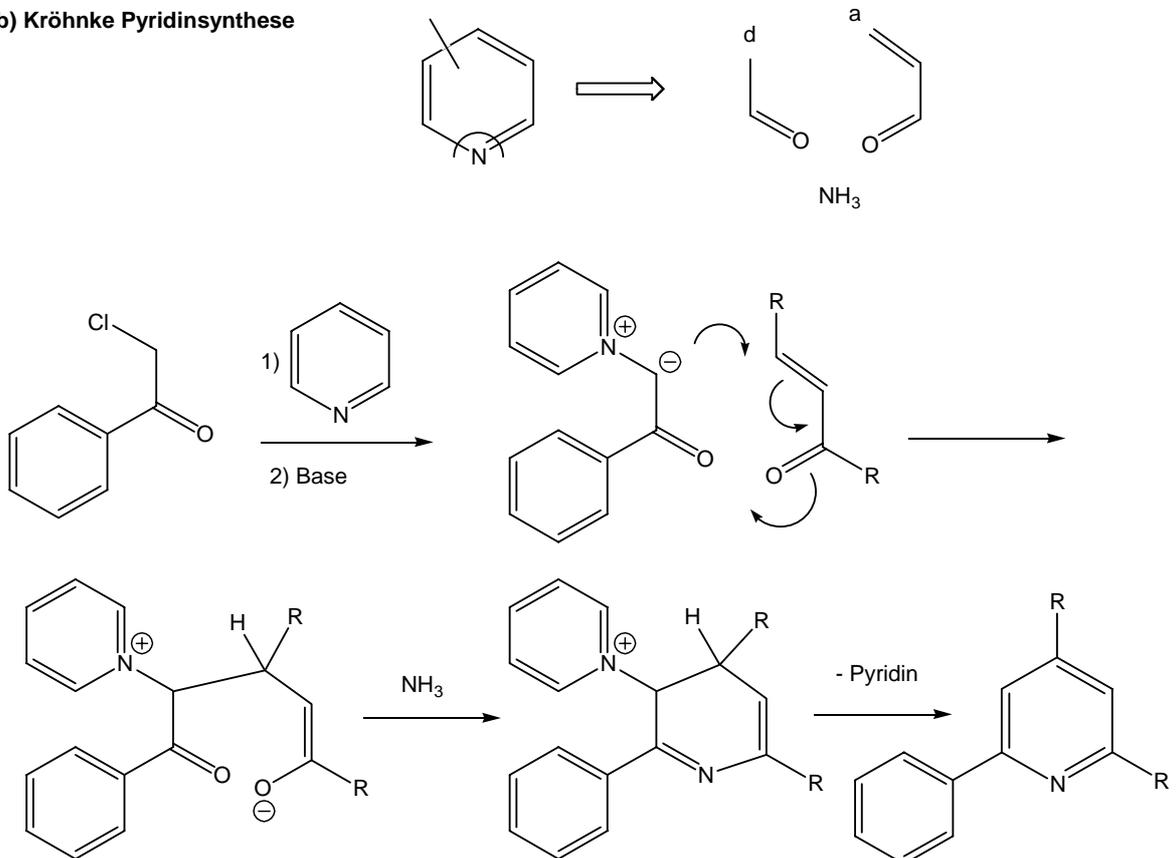
prinzipielle Möglichkeiten:



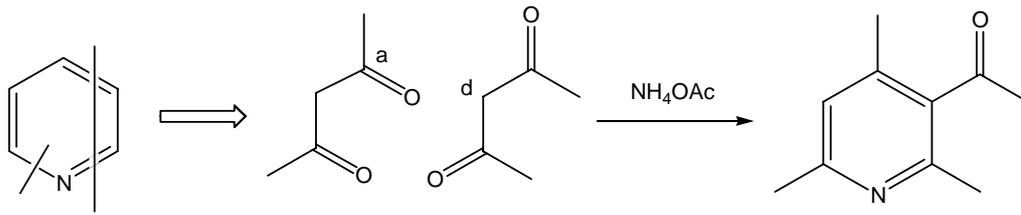
a) Hantzsche Pyridinsynthese (3-Komponenten-Reaktion) 1882



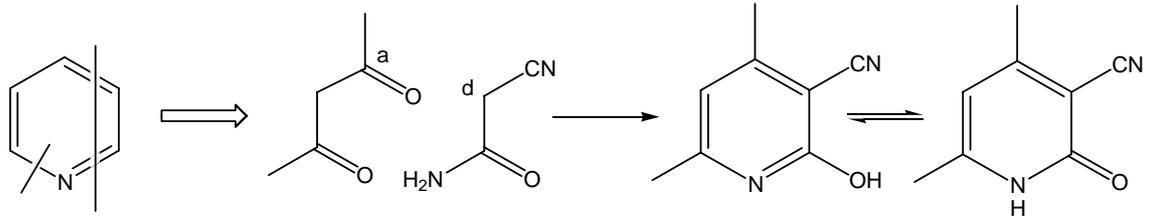
b) Kröhnke Pyridinsynthese



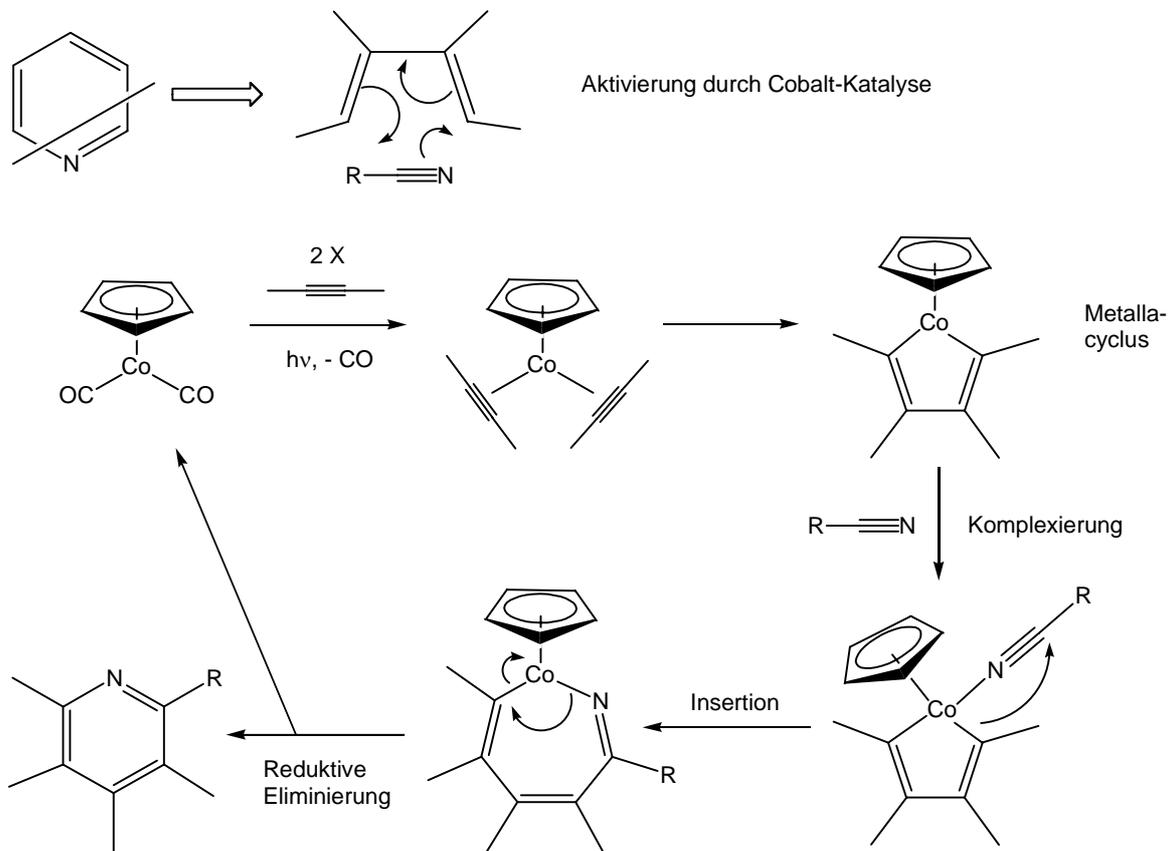
c) Breitmeier Pyridinsynthese



Guareschi-Thorpe Pyridinsynthese

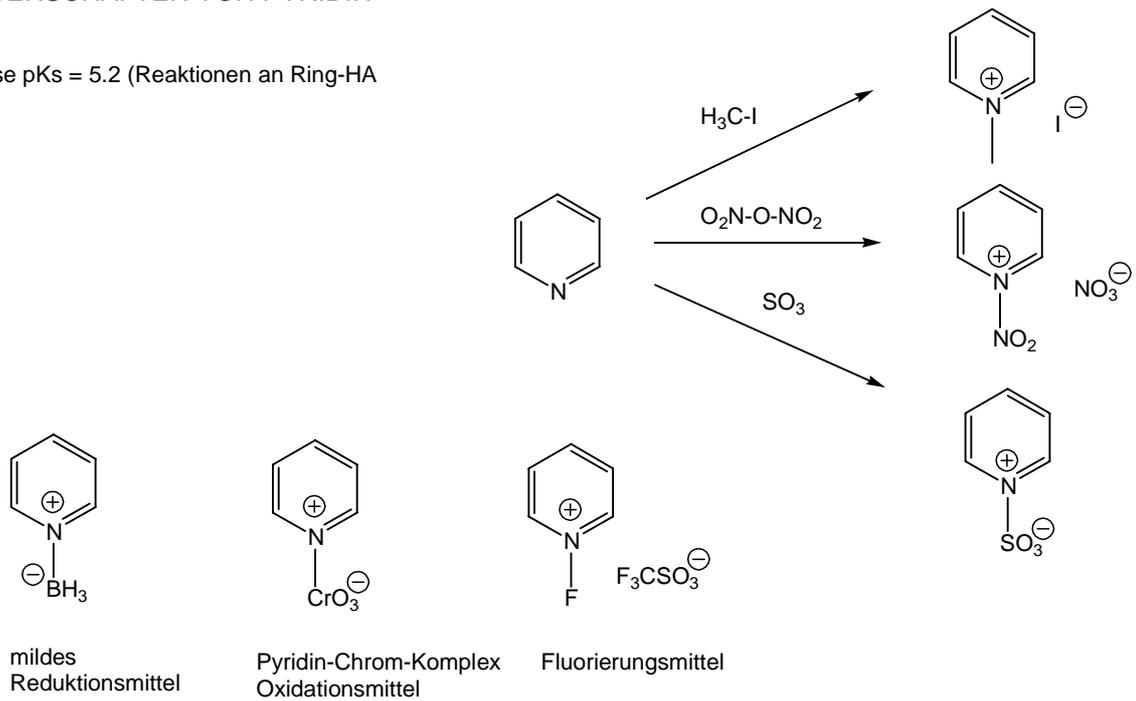


d) Vollhardt Pyridinsynthese



EIGENSCHAFTEN VON PYRIDIN

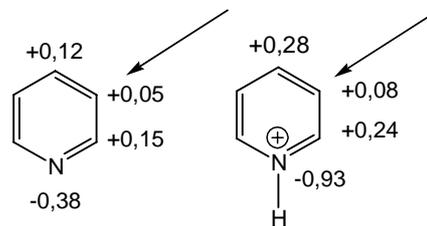
Base pKs = 5.2 (Reaktionen an Ring-HA)



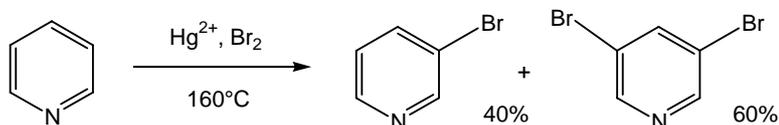
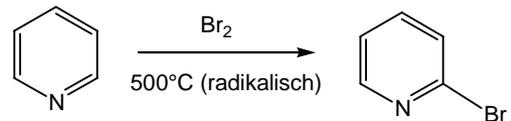
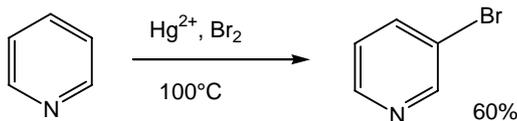
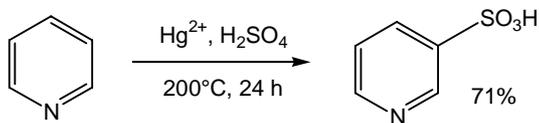
ELEKTROPHILE SUBSTITUTION VON PYRIDIN

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

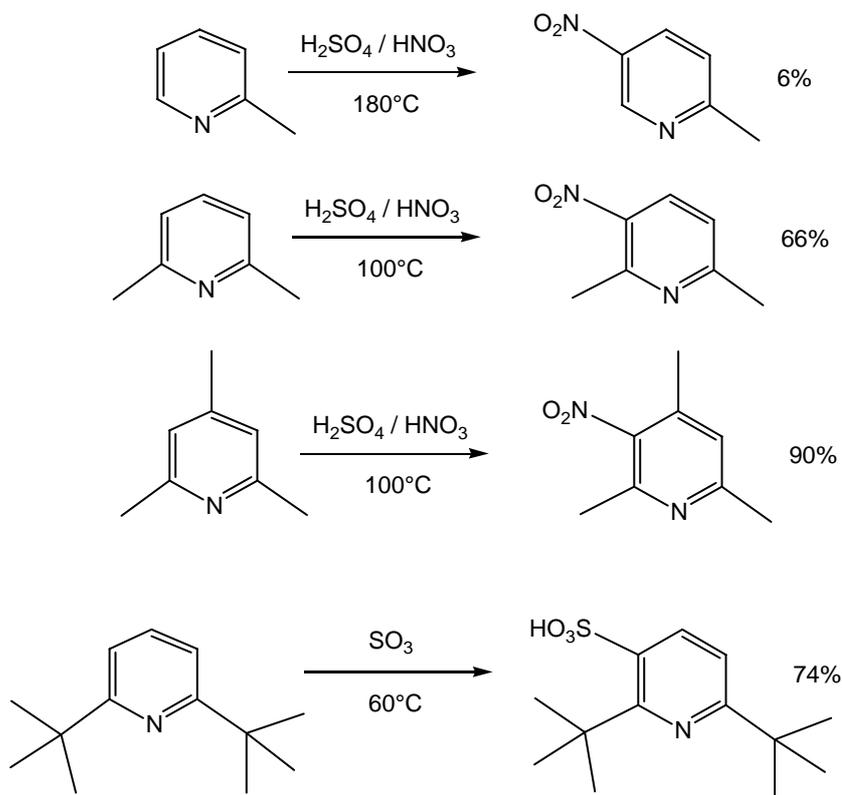
Elektrophil (LUMO) kann nur schlecht an Pyridin (HOMO) angreifen!



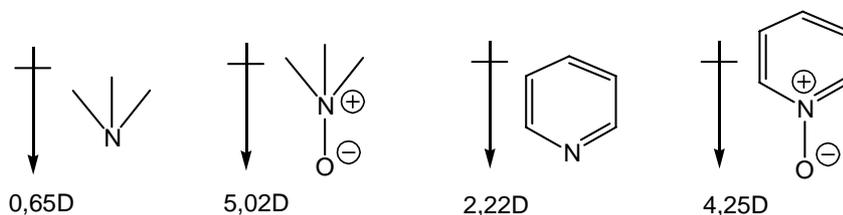
mögliche aromatische Substitutionen an Pyridin:



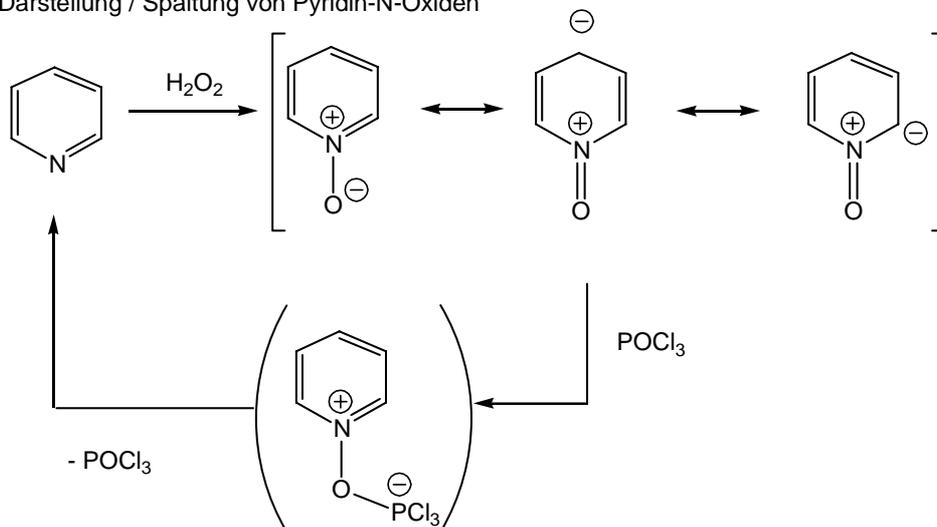
besser: Alkyl-substituierte Pyridine



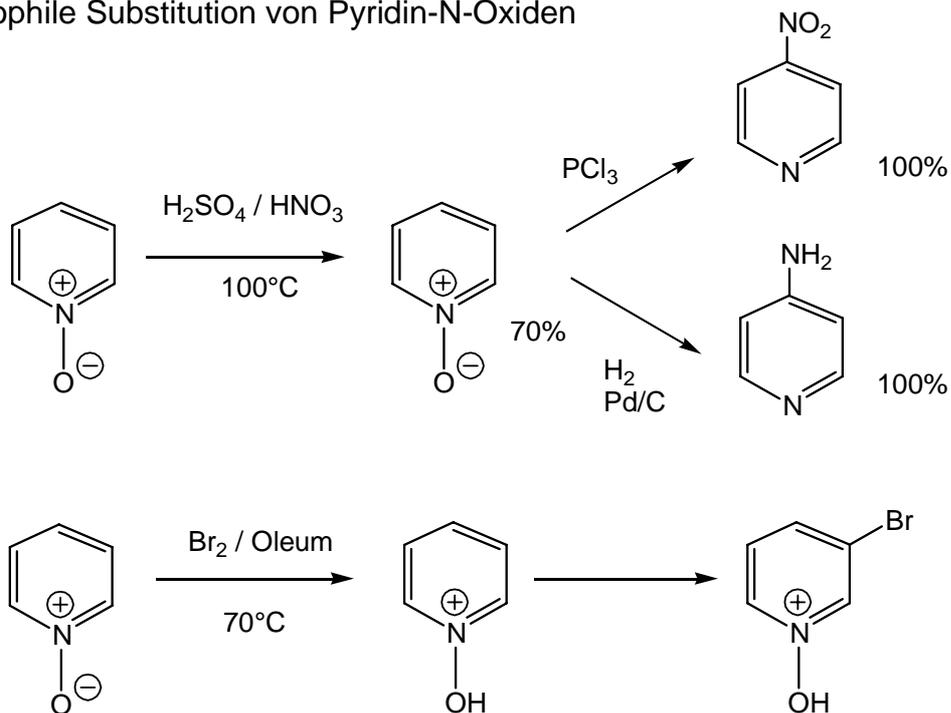
noch besser: Pyridin-N-Oxide



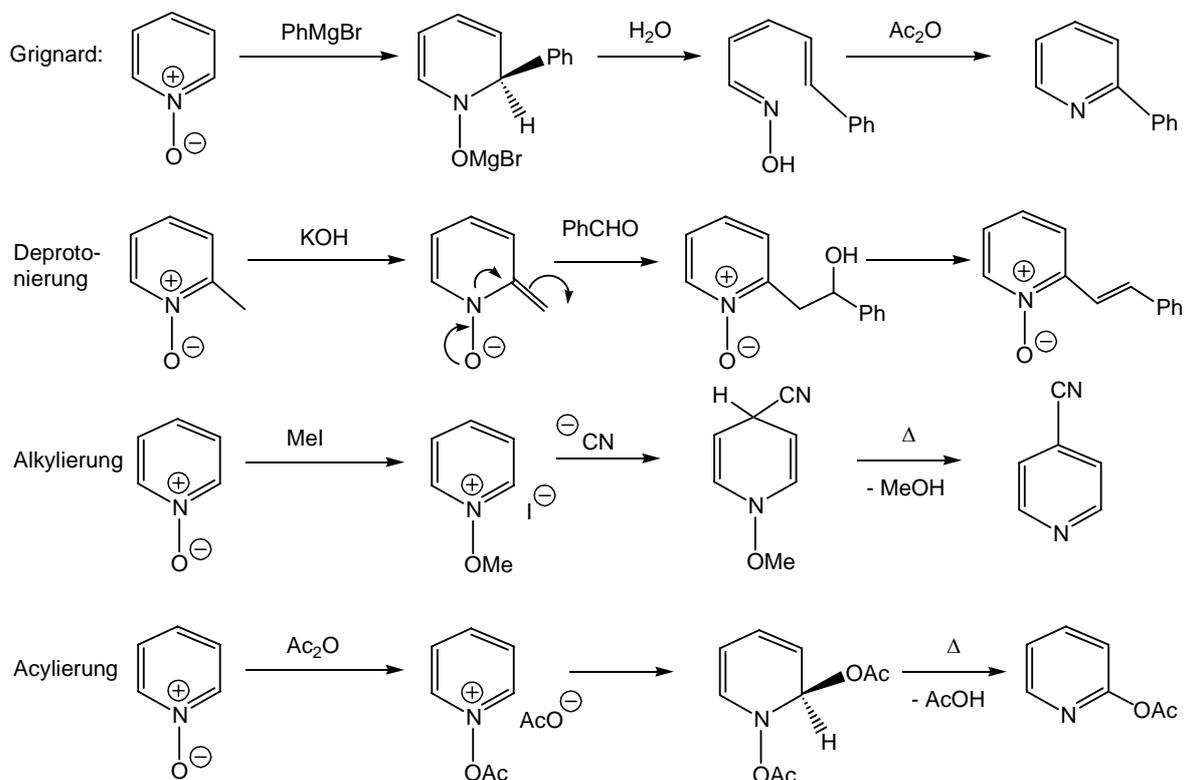
Darstellung / Spaltung von Pyridin-N-Oxiden



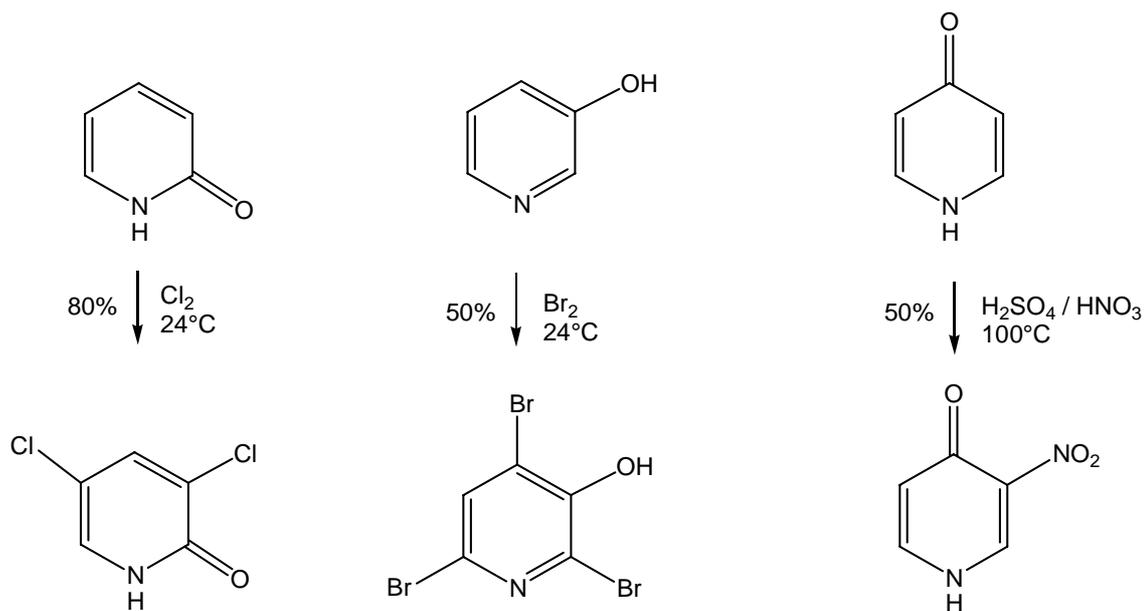
Elektrophile Substitution von Pyridin-N-Oxiden



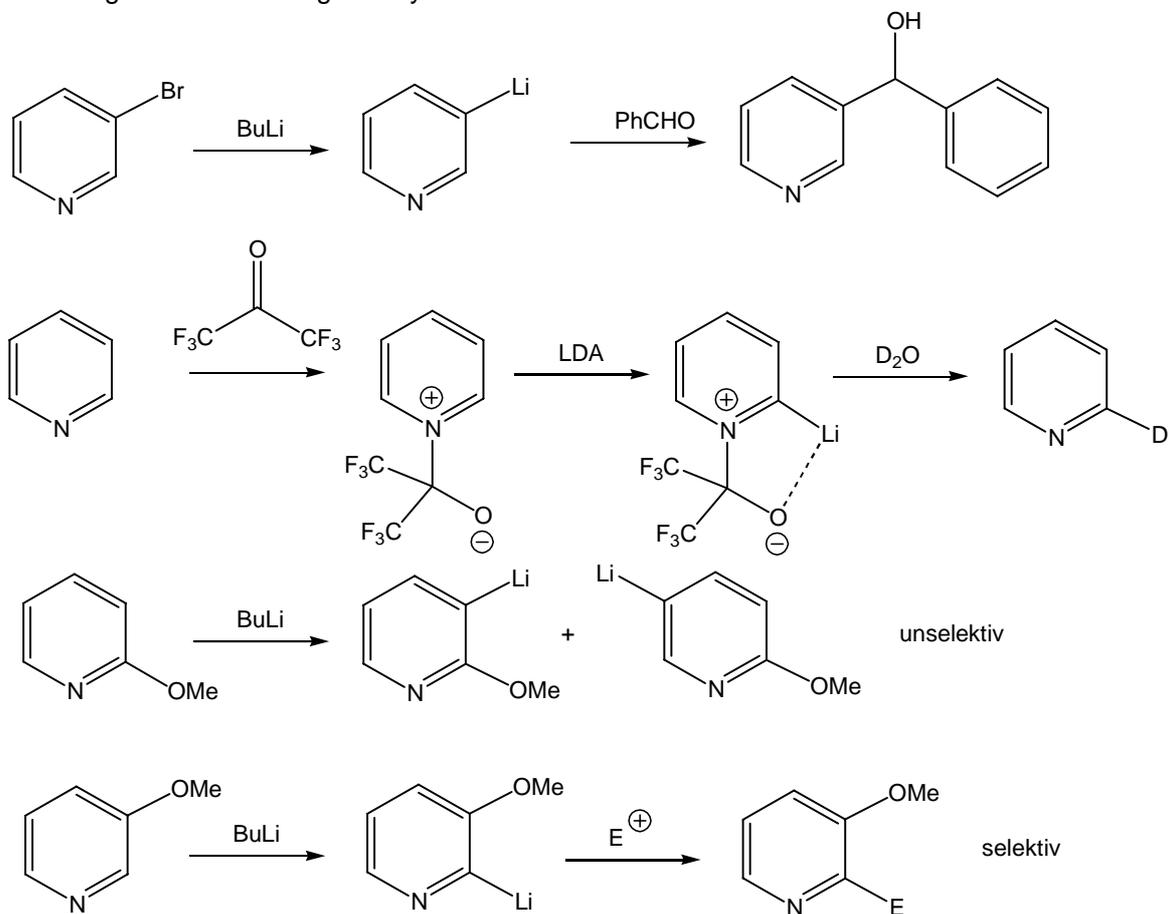
Spezielle Reaktionen von Pyridin-N-Oxiden



Elektrophile Substitution an Pyridonen

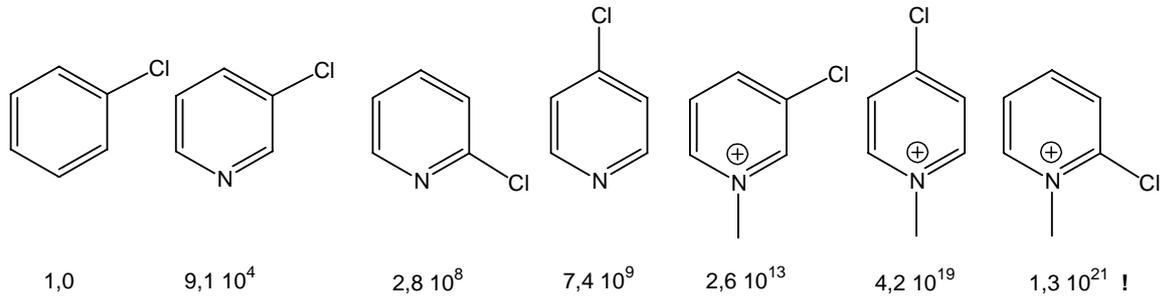


Lithiierung und Metallierung von Pyridinen

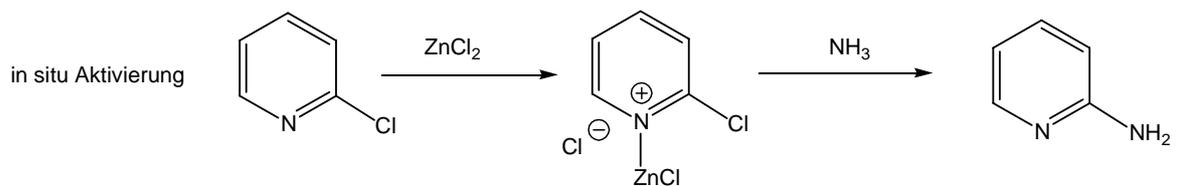
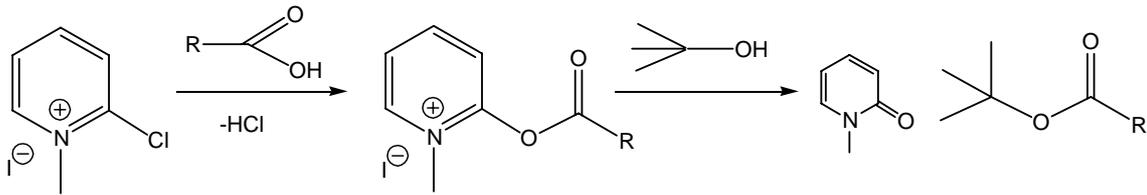


Nucleophile Substitution (sehr gut bei Pyridinen da elektronenarm)

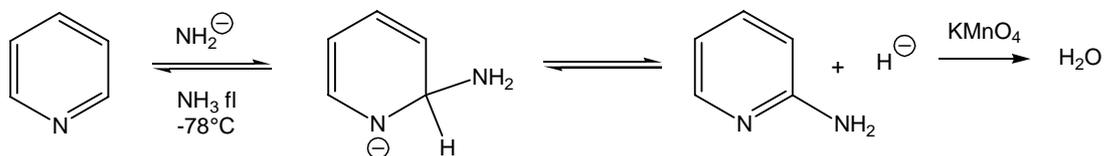
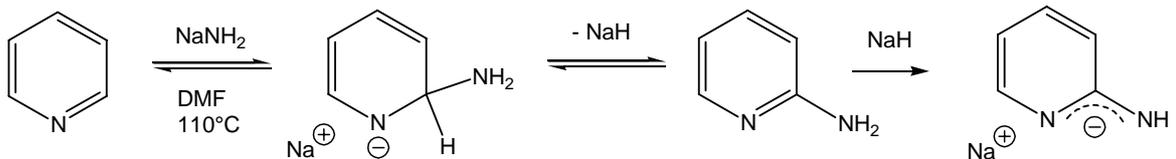
Vergleich der relativen Geschwindigkeit $\text{Ar-Cl} + \text{MeO}^- \rightarrow \text{Ar-OMe} + \text{Cl}^-$



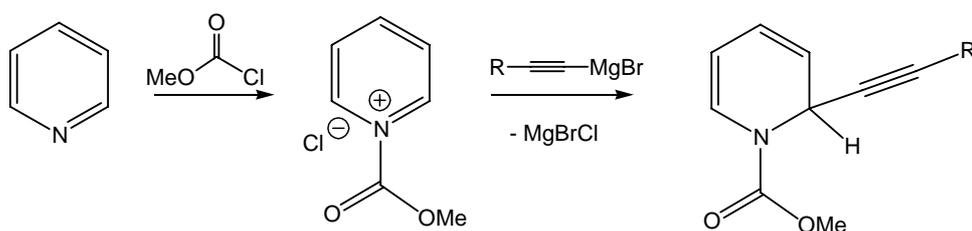
Anwendung von 2-Chlor-N-methyl-pyridiniumiodid: Mukaiyama Veresterung (1979)



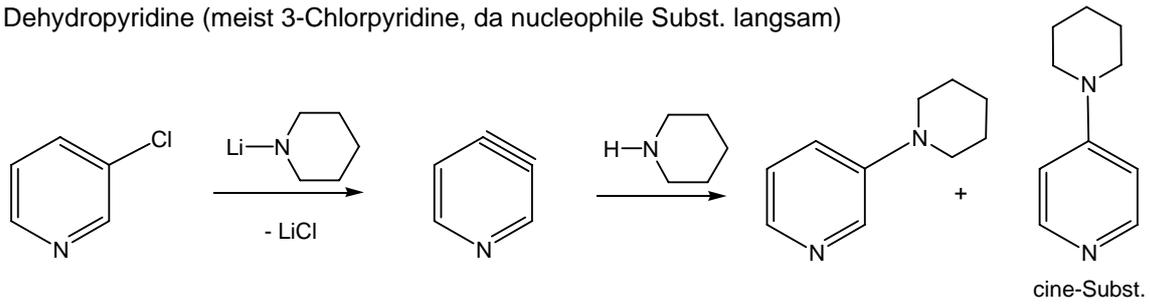
Tschitschibabin-Reaktion (Hydrid als Nucleofug)



Nucleophile Addition



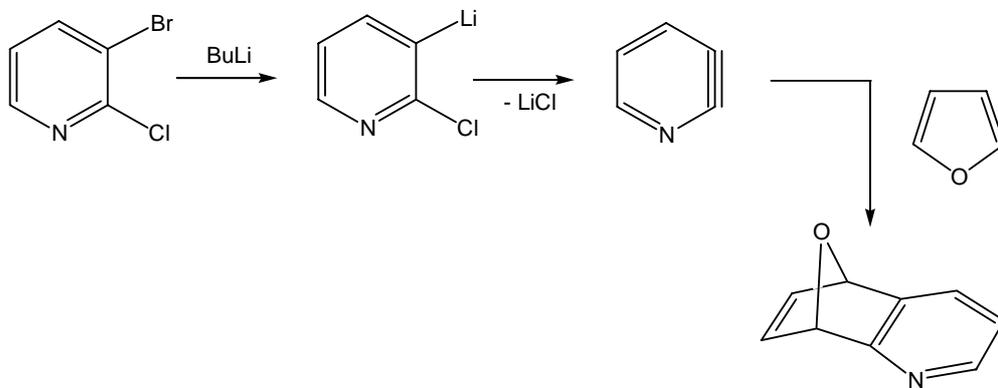
Dehydropyridine (meist 3-Chlorpyridine, da nucleophile Subst. langsam)



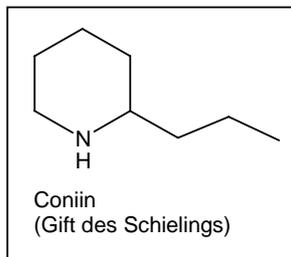
(cine-Substitution = Subst. an anderer Position als Austrittsgruppe)

Befund: Verhältnis der gebildeten Isomere ist vollkommen unabhängig von Austrittsgruppe

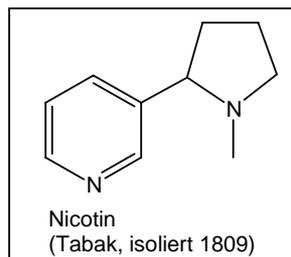
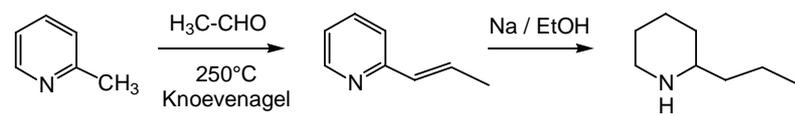
NACHWEIS von Dehydropyridinen:



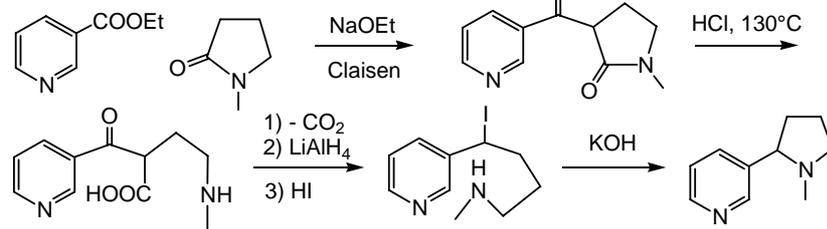
NATURSTOFFE



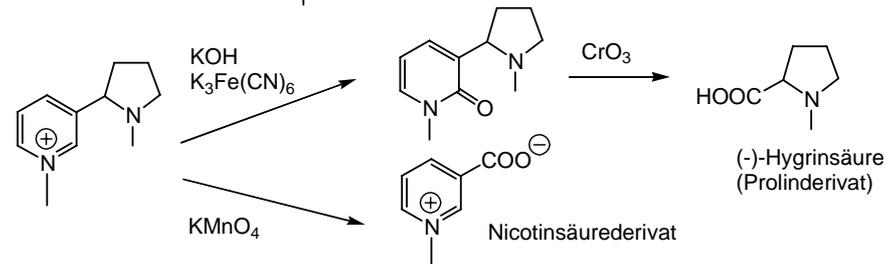
Synthese nach Ladenburg 1882

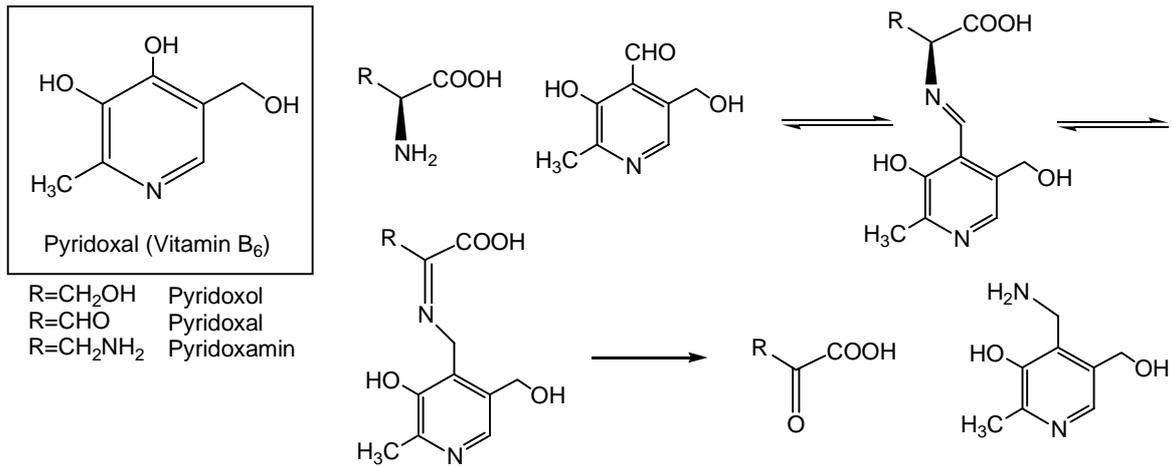


Synthese nach Späth

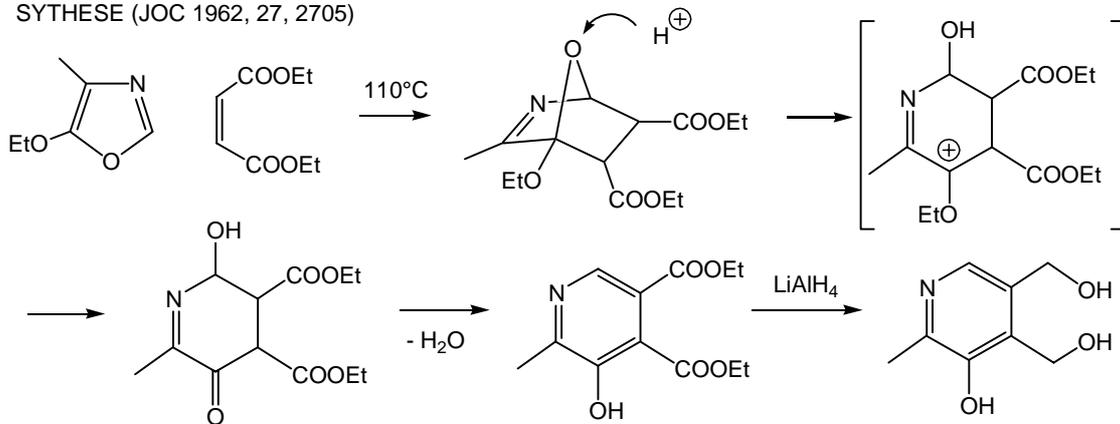


Struktur-
aufklärung
Mel

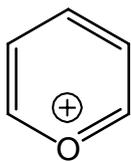




SYNTHESE (JOC 1962, 27, 2705)

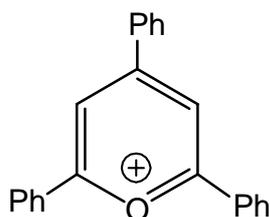
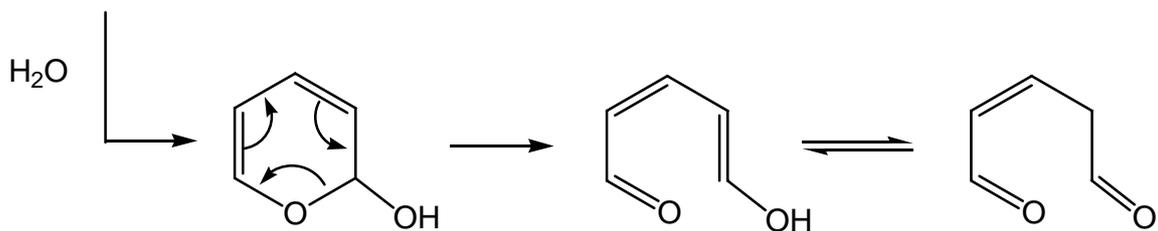


4.2. Pyriliumsalze



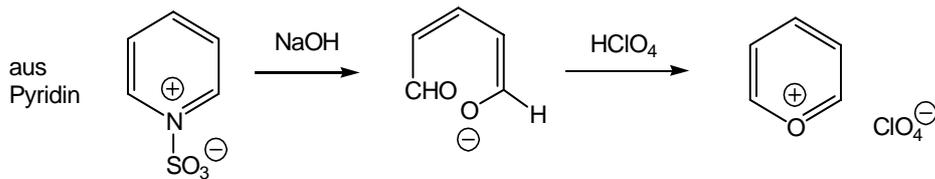
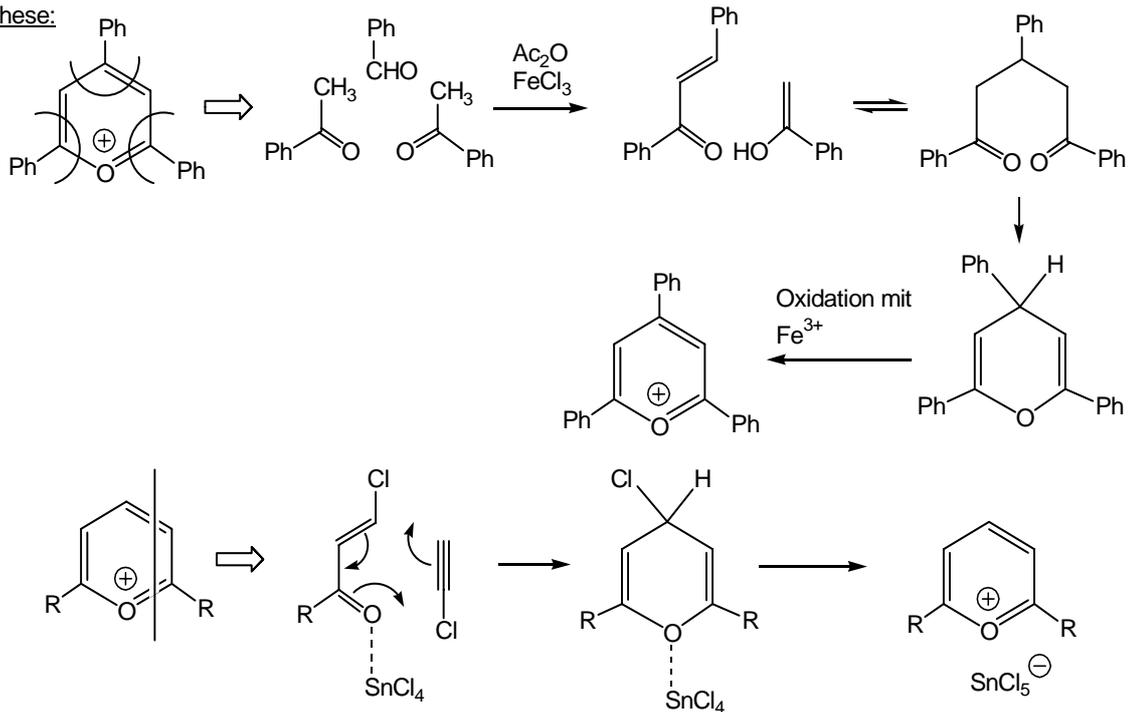
aromatisch, aber wegen Oxoniumion sehr reaktiv

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

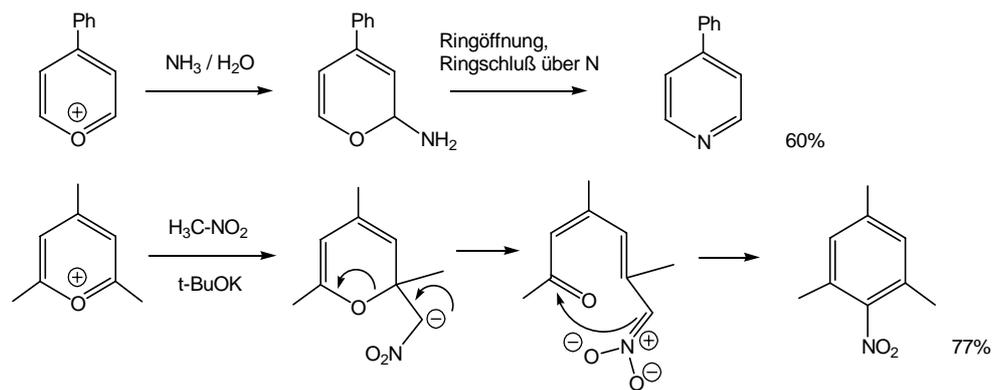


mit Substituenten wesentlich stabiler und unreaktiver!

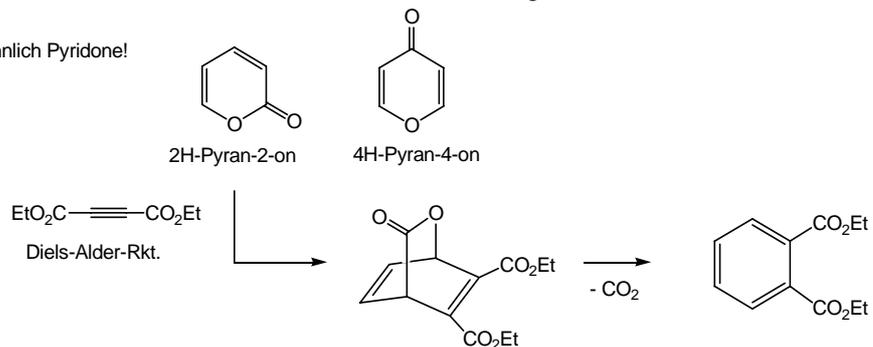
Synthese:

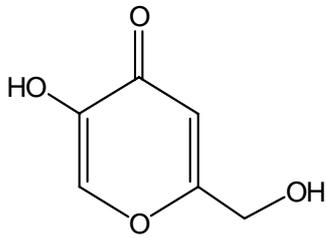


Reaktionen: hauptsächlich mit Nucleophilen (Angriff an Position 2 des Pyryliumsalzes)

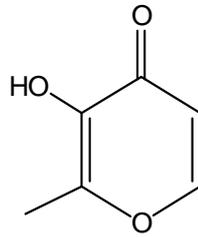


Pyrone: ähnlich Pyridone!

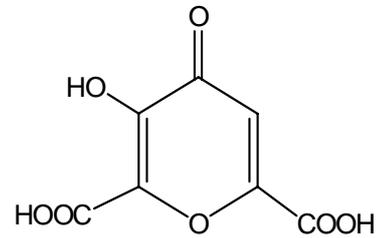


NATURSTOFFE: hauptsächlich Pyrone

Kojisäure
(aus Zucker durch Bakterien)



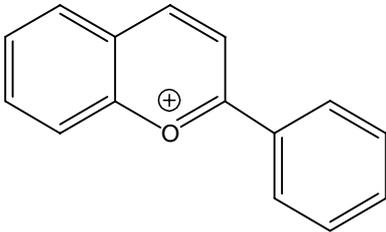
Maltol
(aus Lärchenrinde)



Mekonsäure
(meist an Opium gebunden)

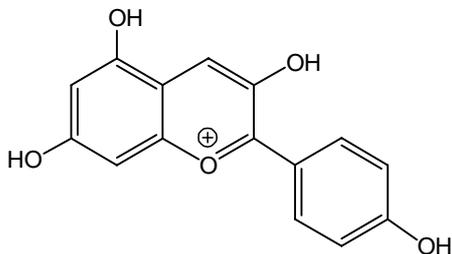
Benzopyryliumsalze

(Anthocyane, Flavylumfarbstoffe, Blütenfarbstoffe)



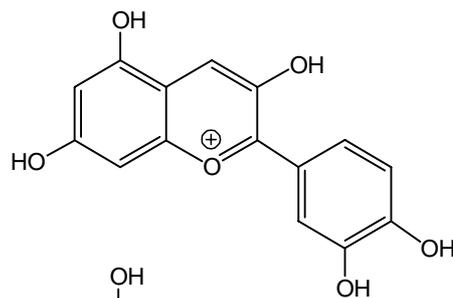
Farbe wird durch verschiedene Substituenten (OH-Gruppen, Zucker) bestimmt.

3 verschiedene Gruppen:

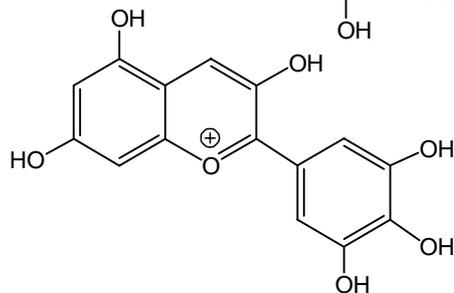


Pelargonidin (rot)

OH-Grp. können Zuckerreste tragen



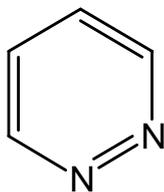
Cyanidin
(blau)



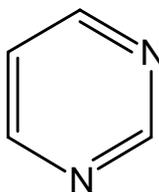
Delphinidin
(violett)

4.3. Diazine, Triazine, Tetrazine

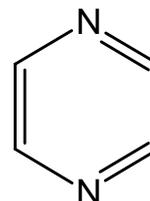
Diazine:



Pyridazin
pKs 2,3

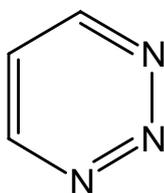


Pyrimidin
pKs 1,3

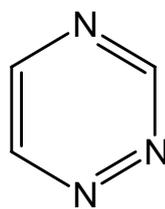


Pyrazin
pKs 0,5

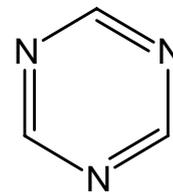
Triazine:



1,2,3-Triazin

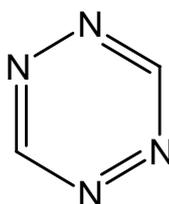


1,2,4-Triazin



1,3,5-Triazin

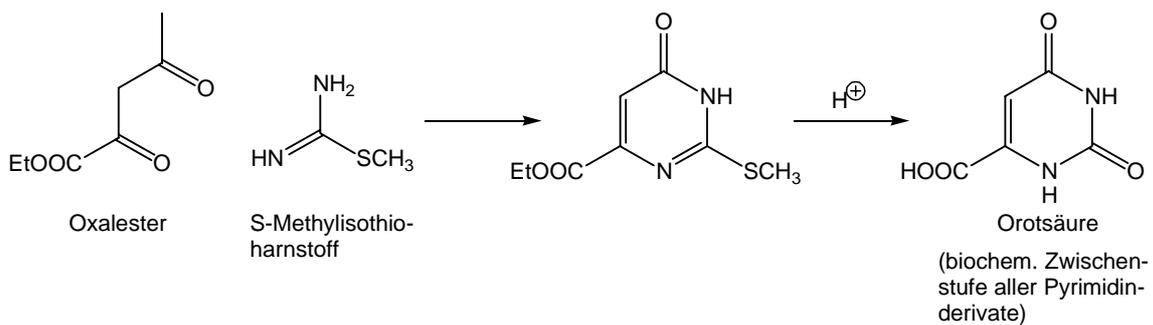
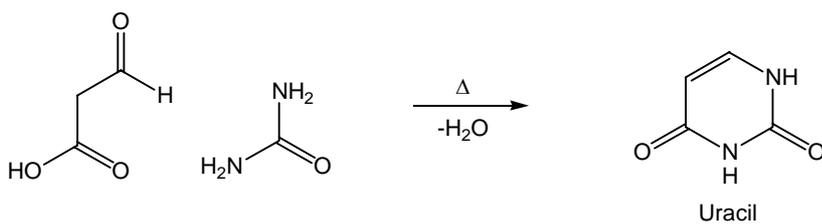
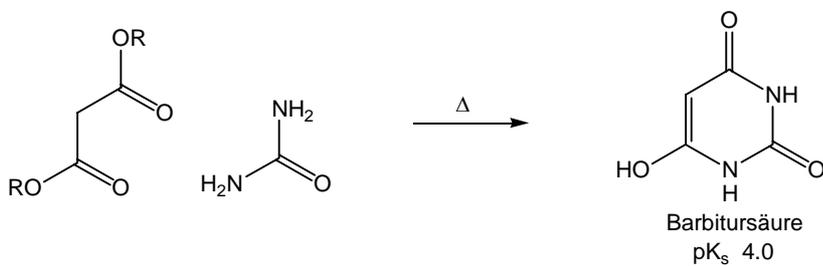
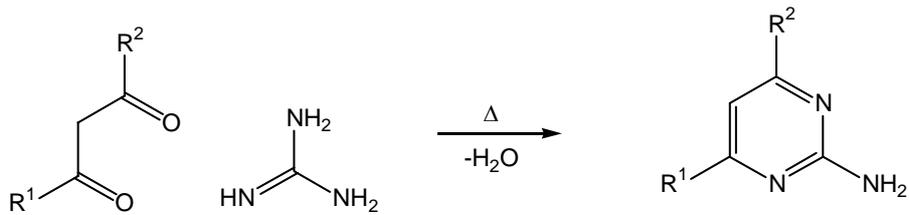
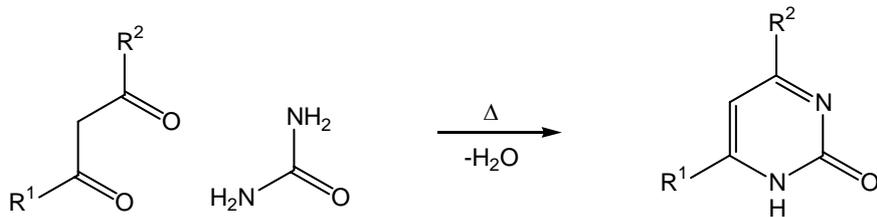
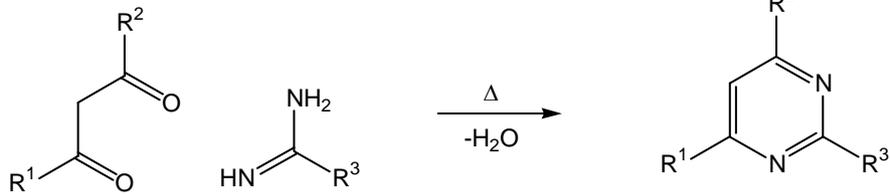
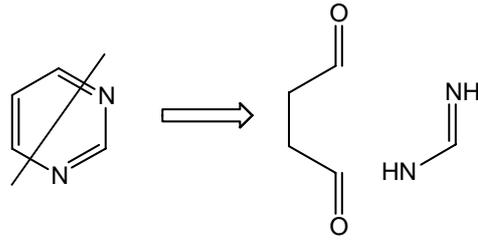
Tetrazin:



1,2,4,5-Tetrazin

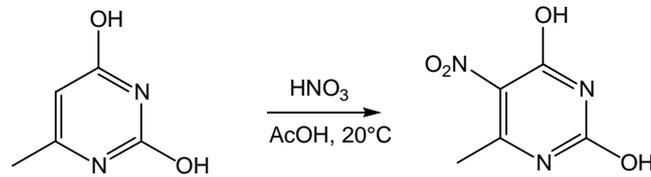
Pyrimidine

Wichtige Synthese: Pinner

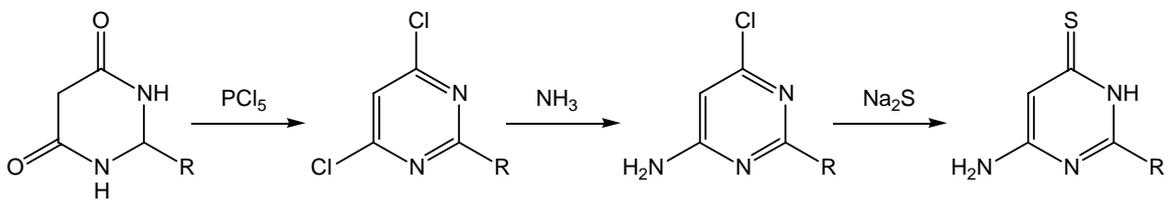
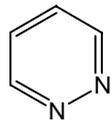


Reaktionen

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

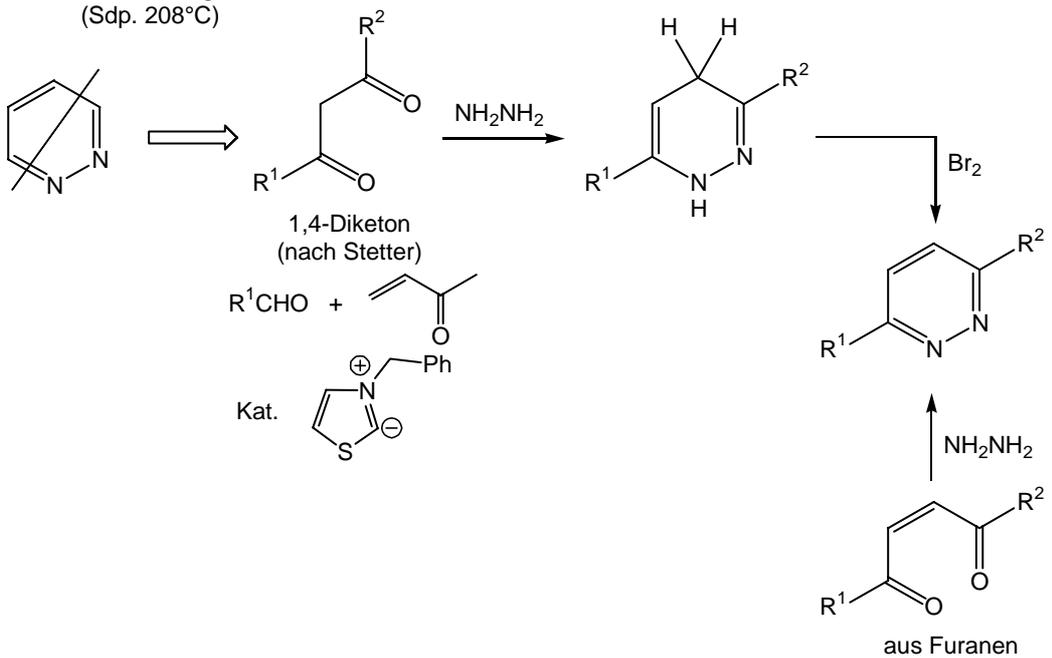


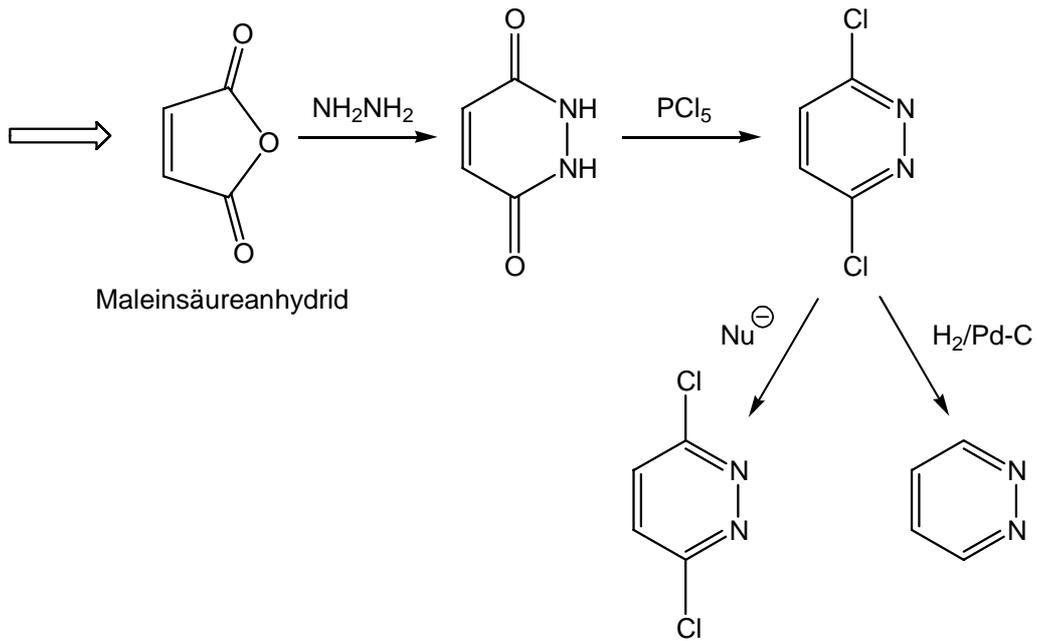
- Nucleophile Substitution besonders bei Halogenpyrimidinen (stufenweise)

Pyridazin

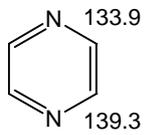
farblose Flüssigkeit
(Sdp. 208°C)

Synthese:

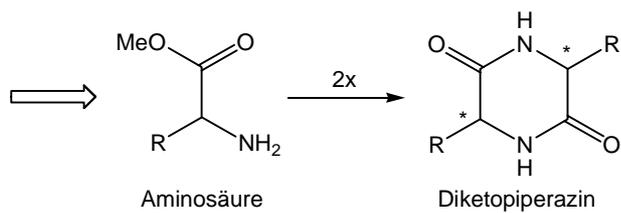
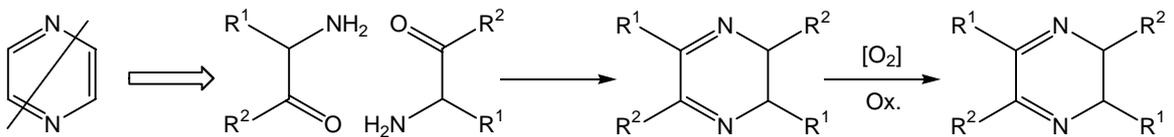
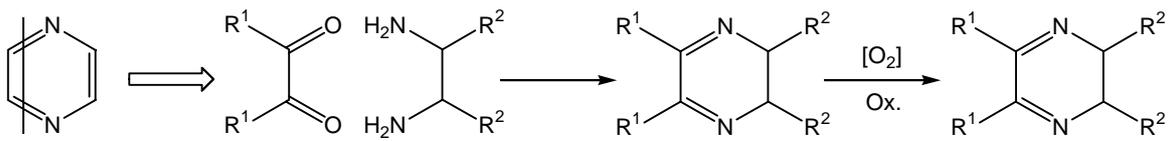




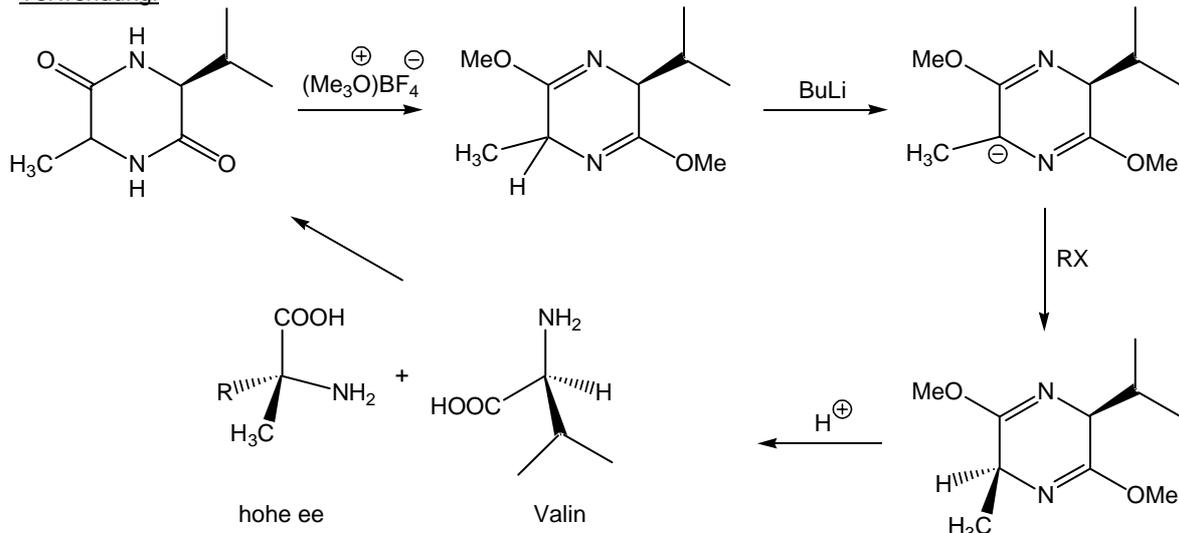
Pyrazin



Synthese:

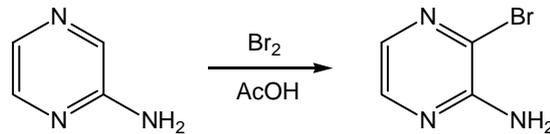


Verwendung:

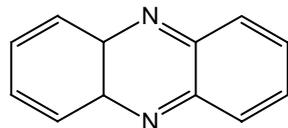


Reaktionen:

S_E nur bei aktivierten Pyrazinen



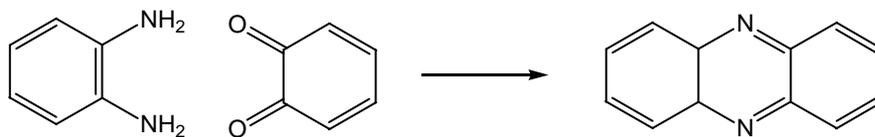
Phenazine



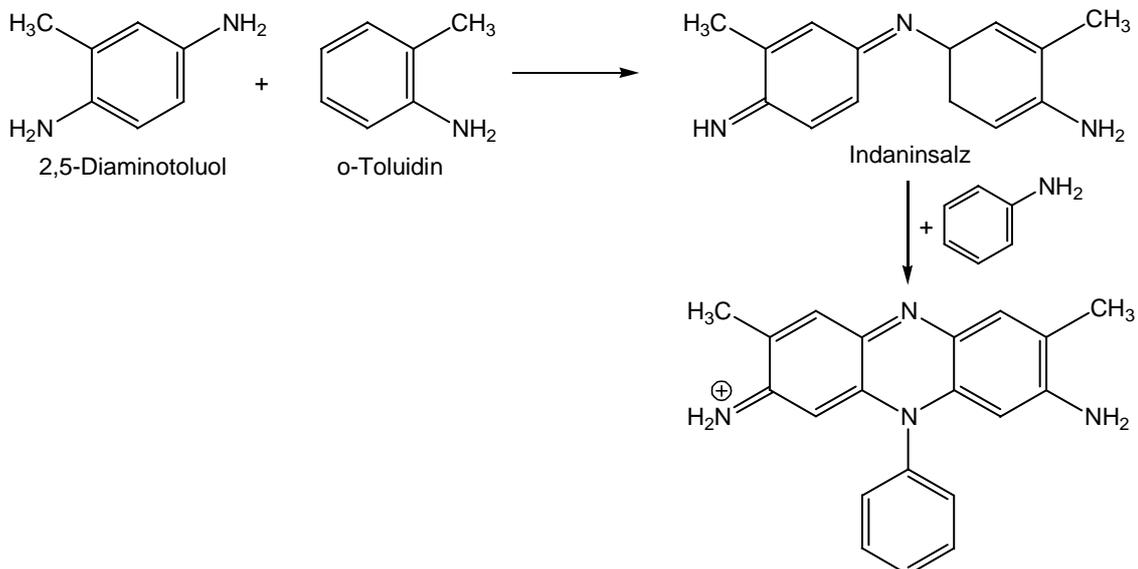
Grundkörper der Safranine (Beizenfarbstoffe)

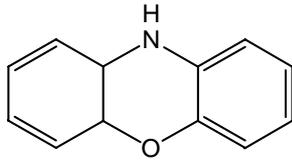
Smp. 171°C , pK_a 1.23

Synthese:

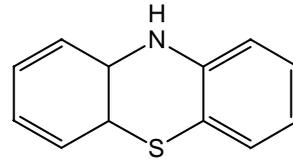


Safranin T:



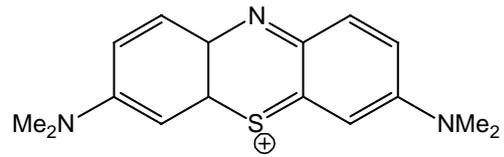
Analoga

Phenoxazin



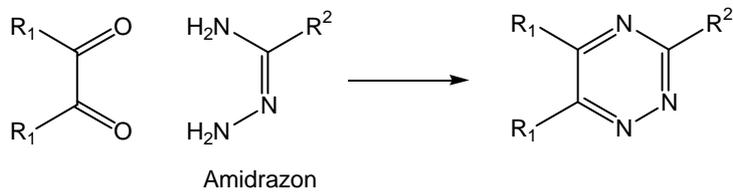
Phenothiazin

z.B. Methylenblau

Triazine

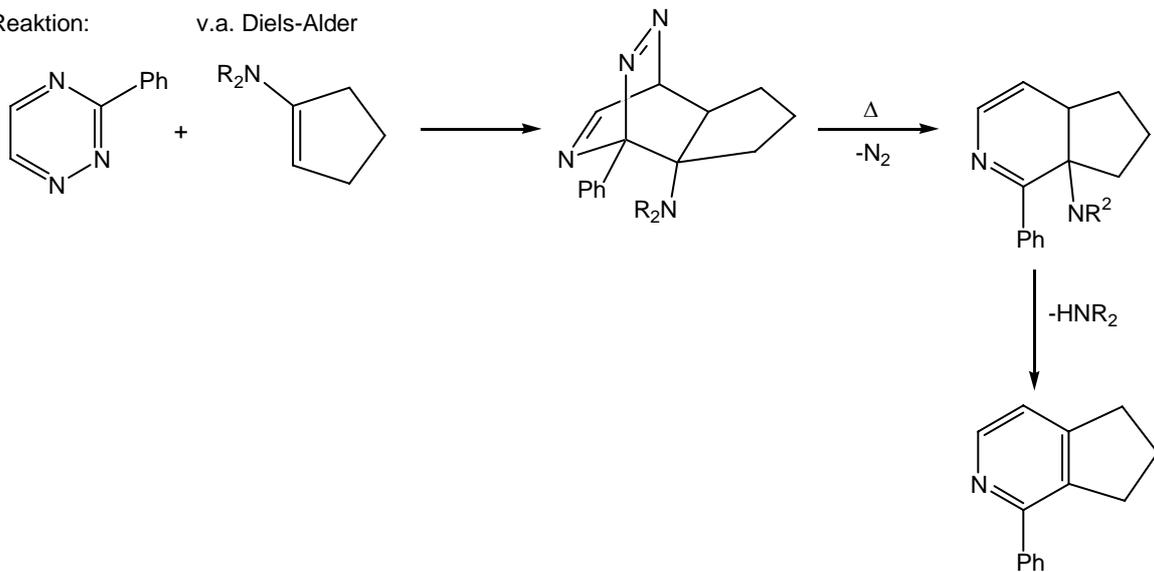
nur 1,3,5-Triazine von Bedeutung!

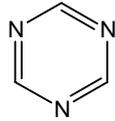
Synthese:



Reaktion:

v.a. Diels-Alder

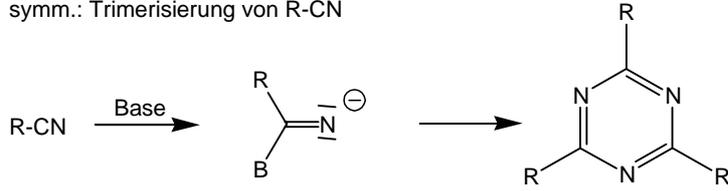


symm. Triazin

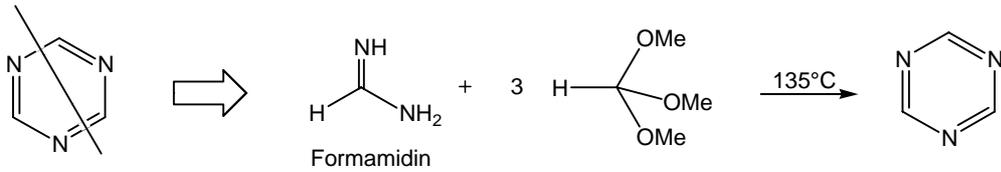
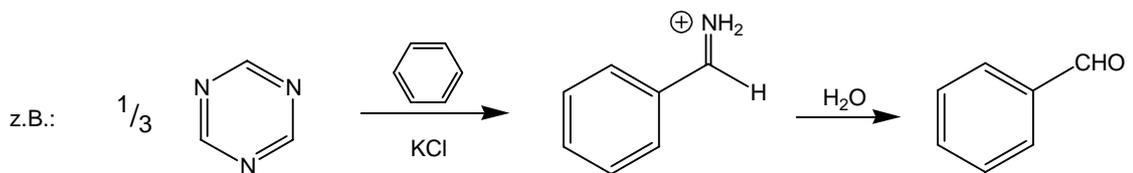
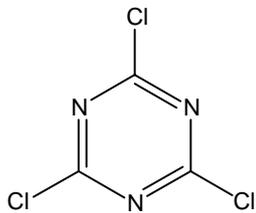
m.p. 80°C farblos

Synthese

symm.: Trimerisierung von R-CN

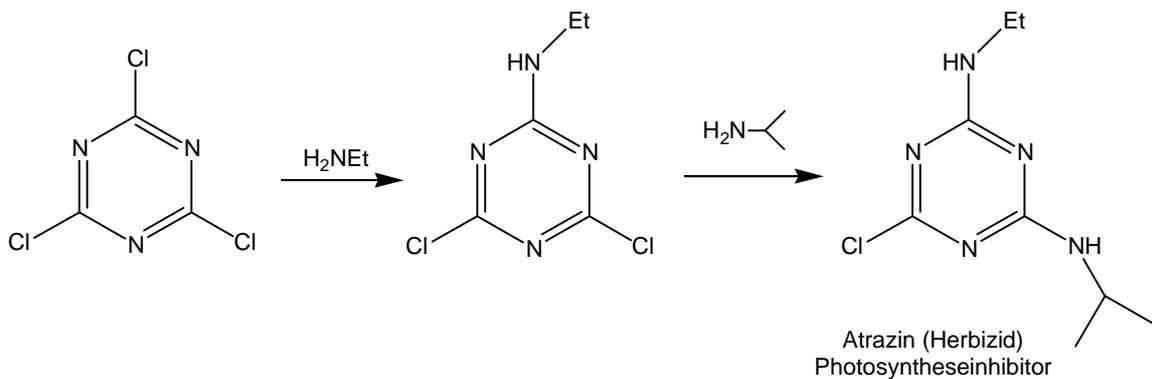


oder:

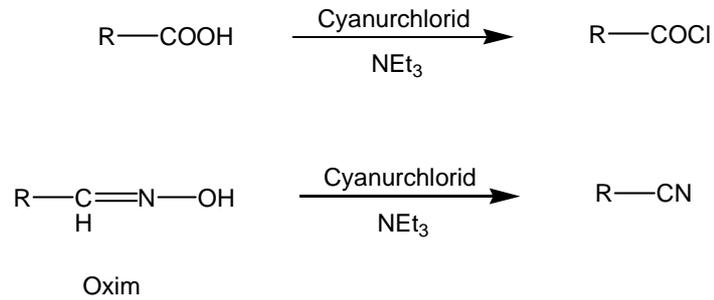
Reaktionenkeine Reaktion mit Elektrophilen;
mit Nukleophilen erfolgt Ringöffnung (Formylierung)Cyanurchlorid

techn. Synthese aus Cl-CN an Aktivkohle

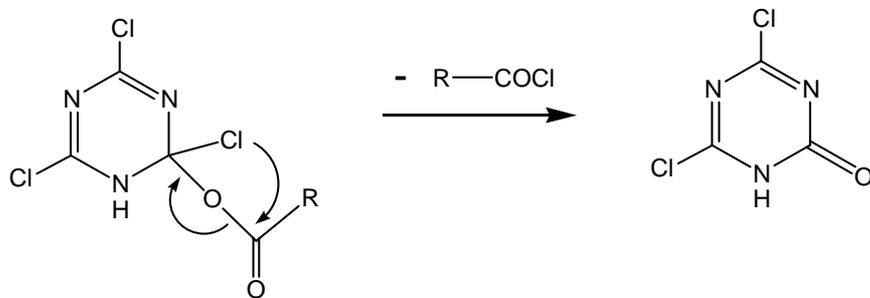
als Ankergruppe für Farbstoffe, da jede einzelne Cl-Gruppe auch substituiert werden kann;



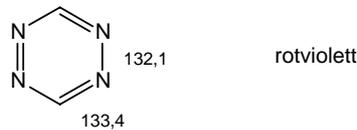
Darstellung von Säurechloriden/ Entwässerung



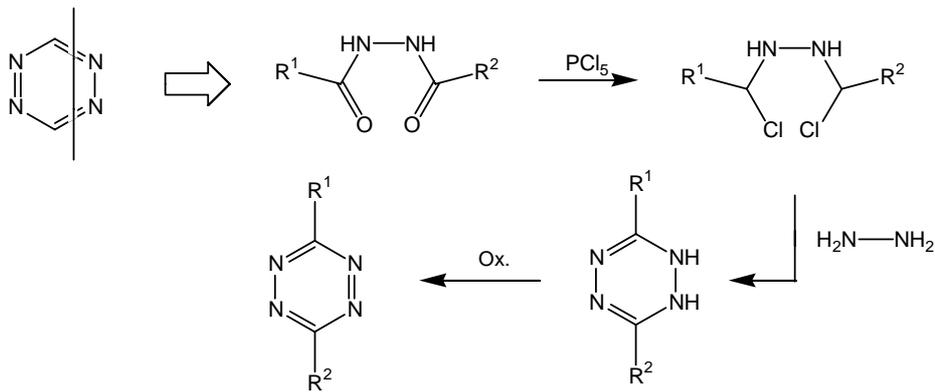
Triebkraft: Bildung von Cyanursäure



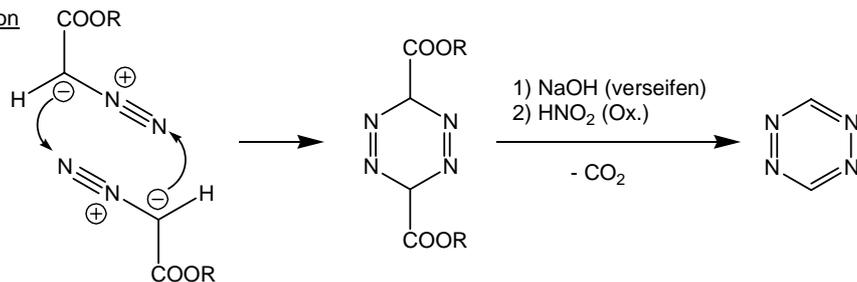
1,2,4,5-Tetrazin



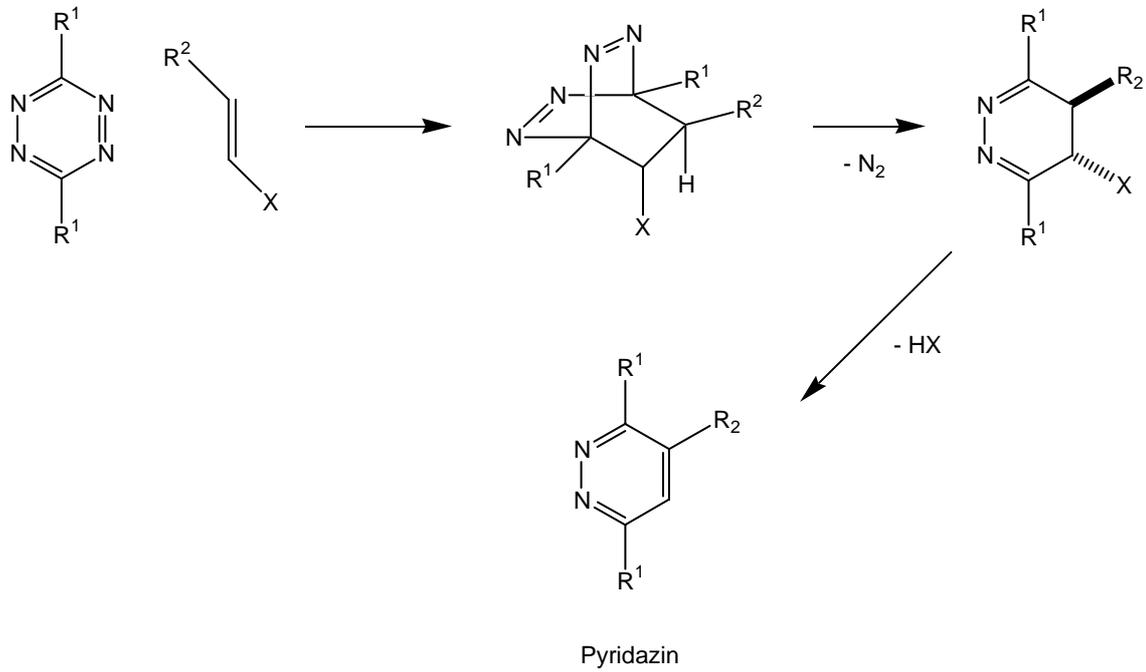
Synthese: aus Hydrazin + Acylierung



1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoessigester

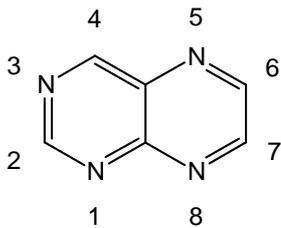


Reaktionen besonders DIELS-ALDER (e^- -arm)



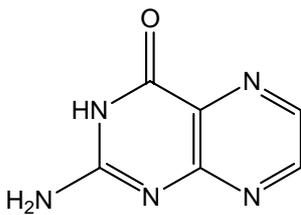
4.4 Pteridine, Chinoline, Isochinoline

a) Pteridine:

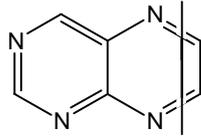


Pteridin
(gelb)

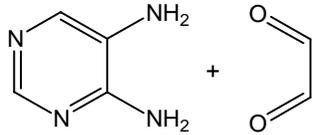
- aus Pyrimidin + Pyrazin (IUPAC: Pyrazino[2,3-d]pyrimidin)
- extrem stark e^- -arm (Tiefeldverschiebung H, C im NMR)
- Vorkommen: Farbstoffe der Schmetterlinge \longrightarrow Pterin
Coenzyme



Pterin

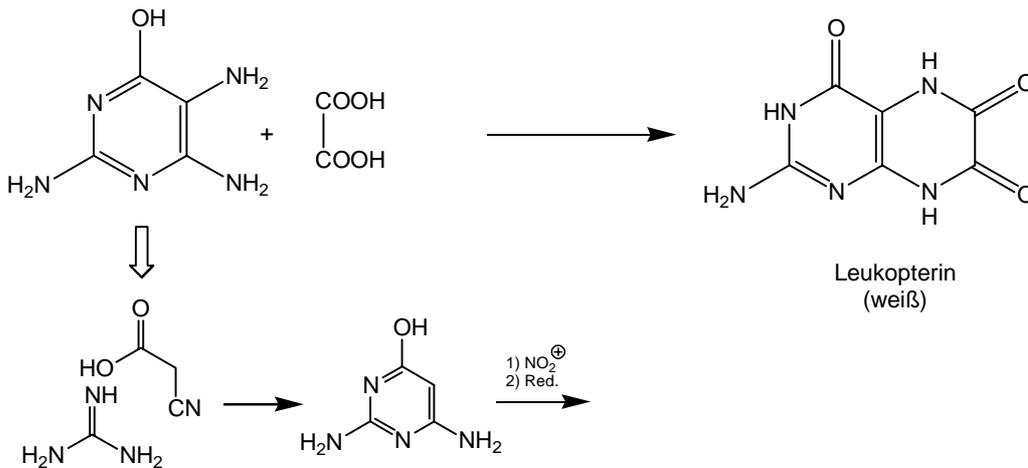
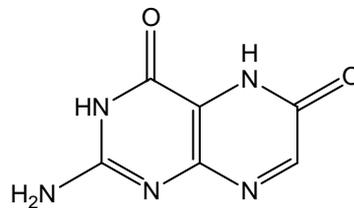
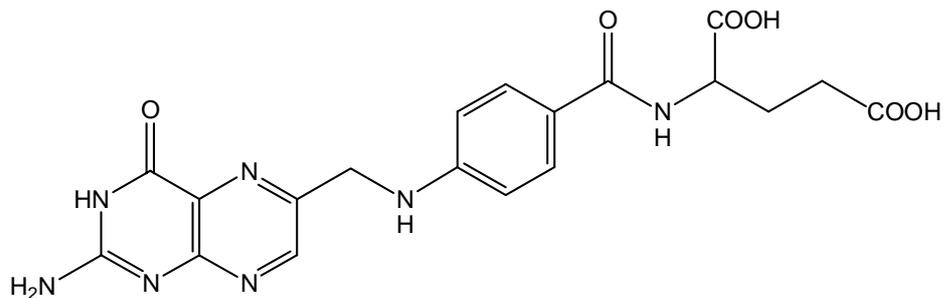
Synthese

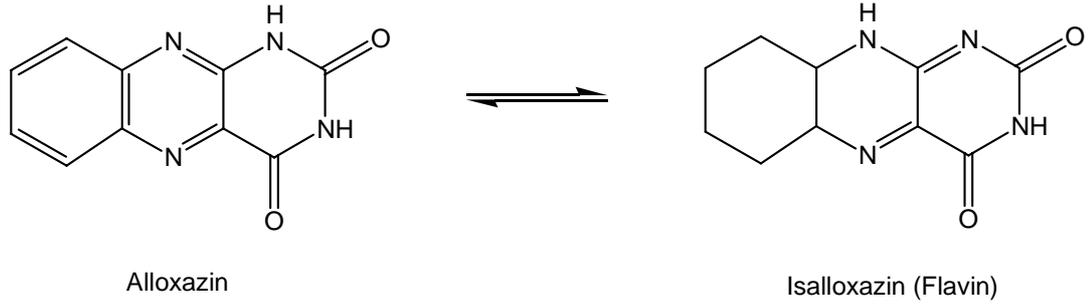
einzige wichtige Synthese



4,5-Diaminopyrimidin + 1,2-Dicarbonylverbindung

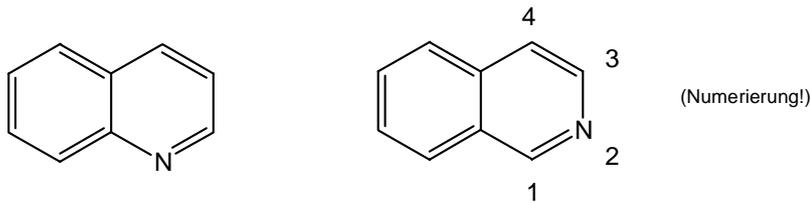
Bsp.: Leukopterin (weißer Farbstoff des Kohlweißlings, 1926 aus 200.000 (!) Schmetterlingen isoliert)

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



b) Chinline

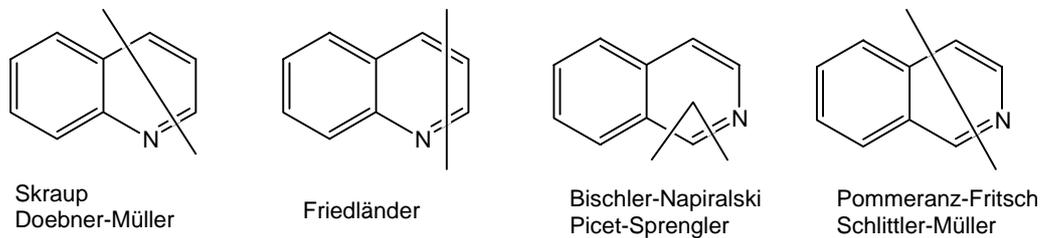
Isochinline



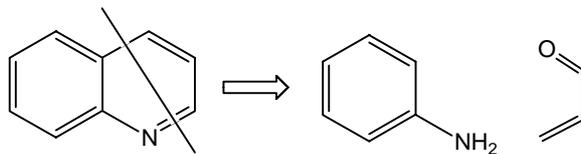
Synthesen:

Chinline: SKRAUP
DOEBNER-MILLER
FRIEDLÄNDER

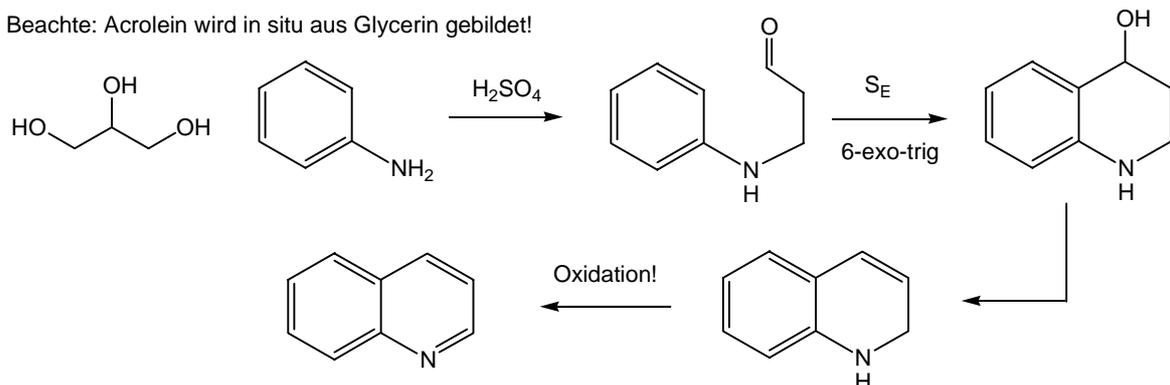
Isochinline: BISCHLER-NAPIRALSKY
PICET-SPRENGLER
POMMERANZ-FRITSCH



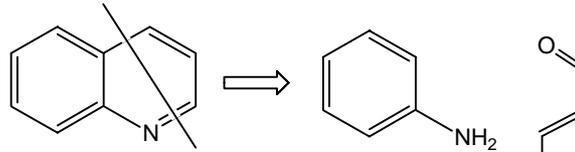
Skraup:



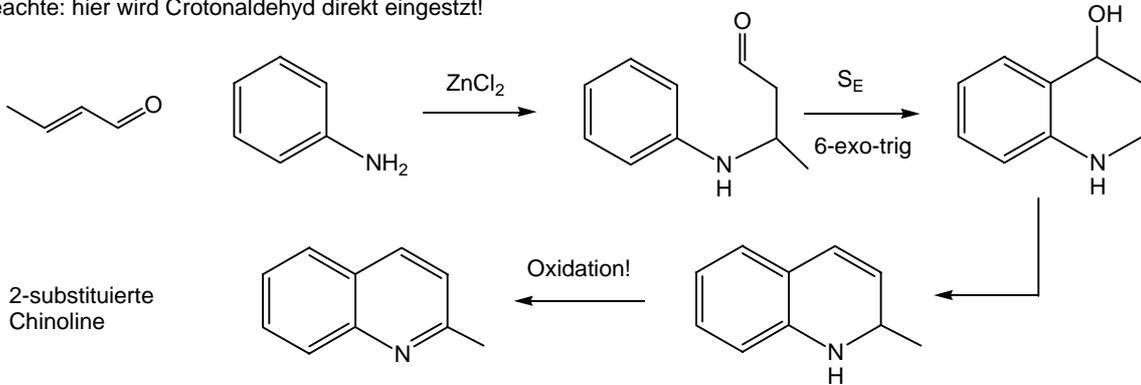
Beachte: Acrolein wird in situ aus Glycerin gebildet!



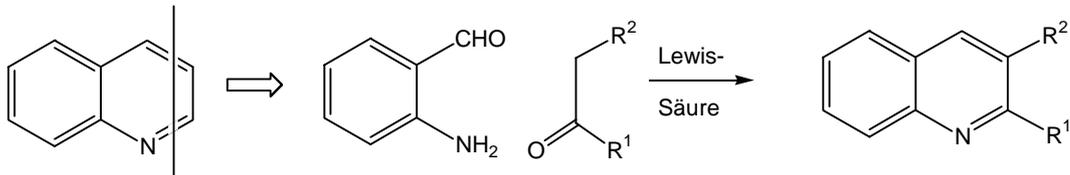
Doebner-Müller



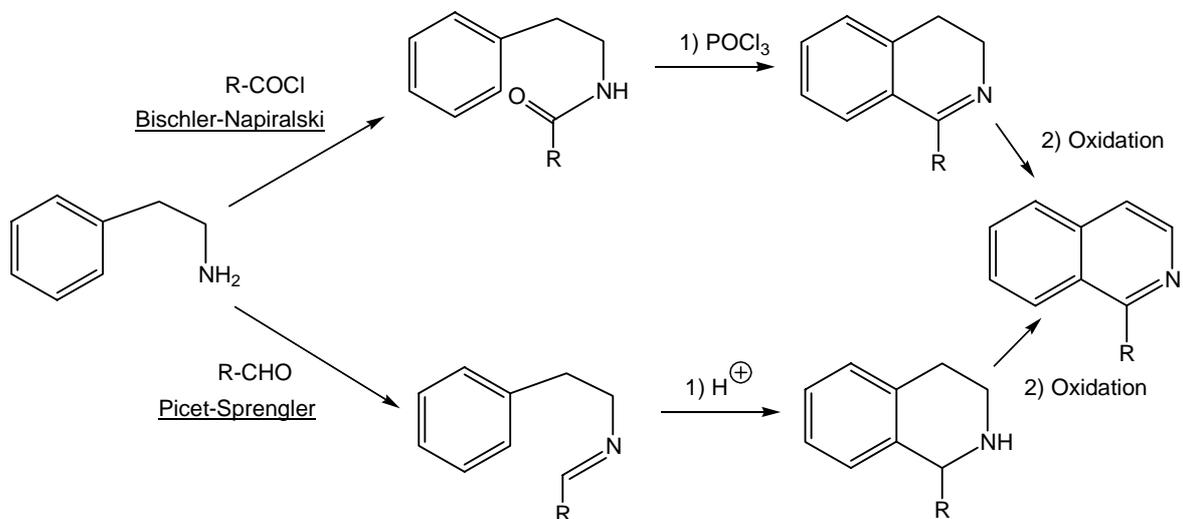
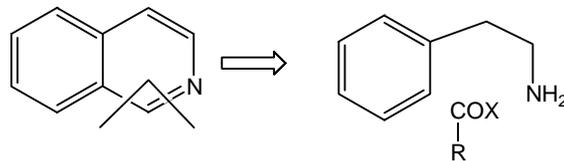
Beachte: hier wird Crotonaldehyd direkt eingesetzt!



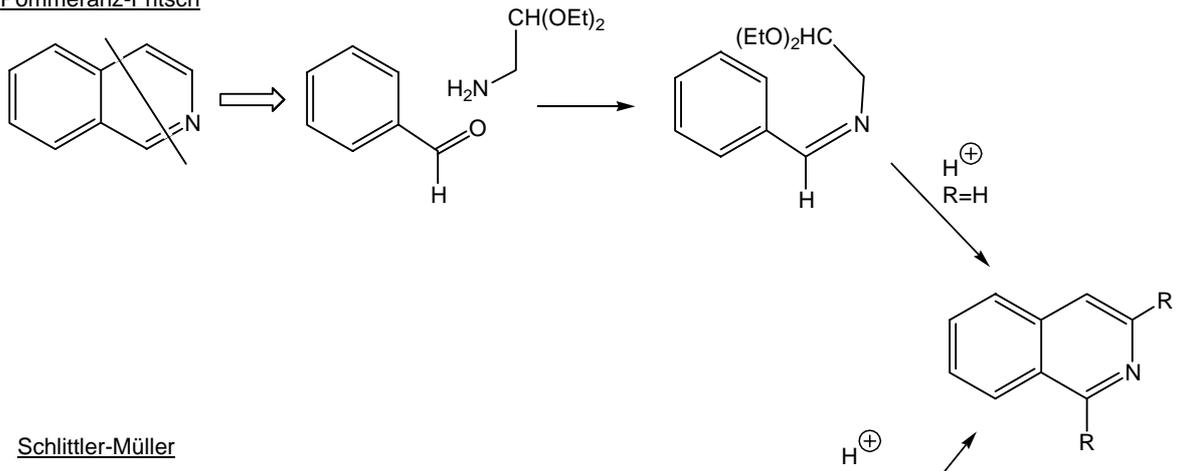
Friedländer



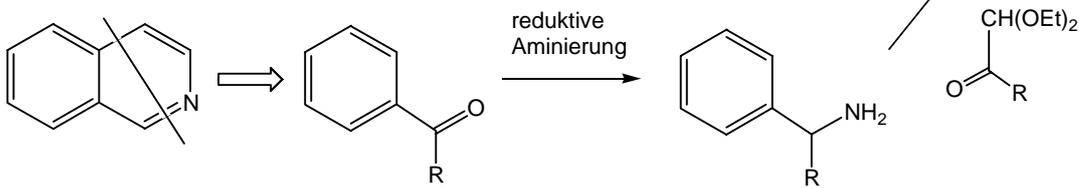
Bischler-Napiralski X=Cl
Picet-Sprengler X=H



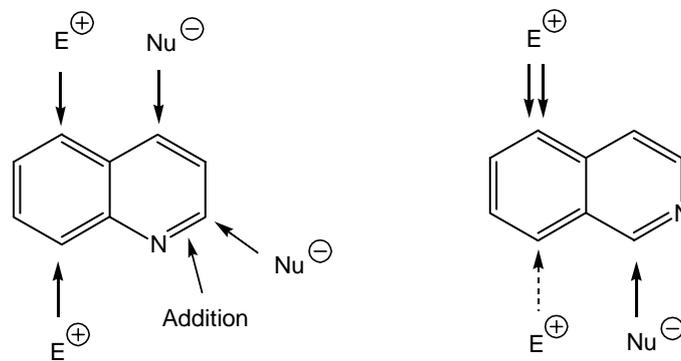
Pommeranz-Fritsch



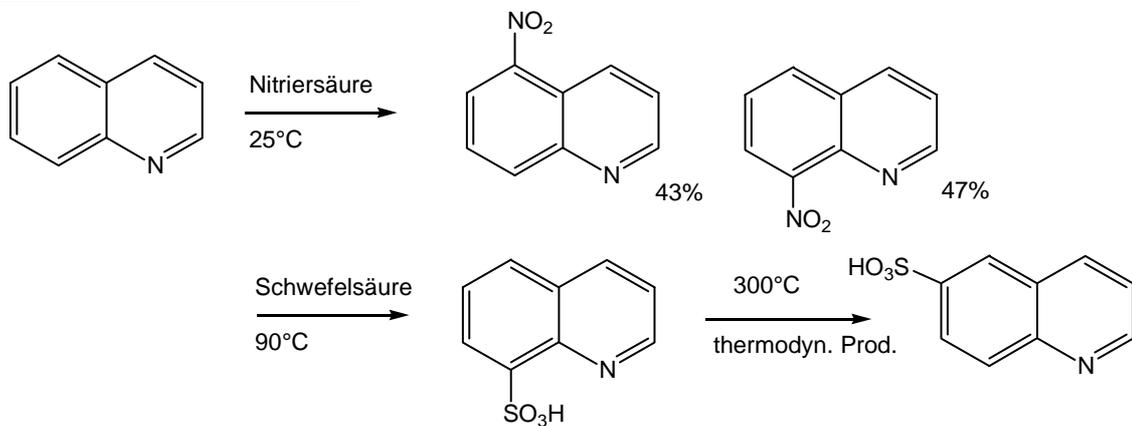
Schlittler-Müller



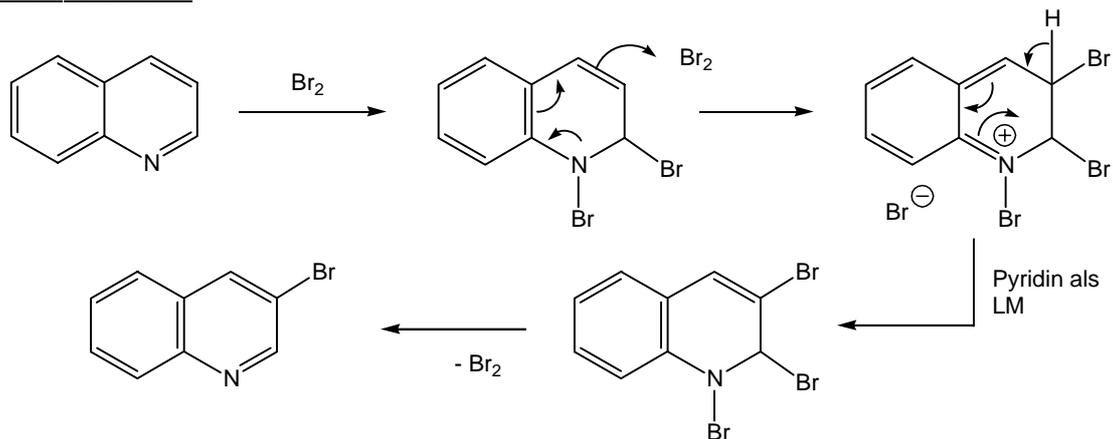
REAKTIONEN



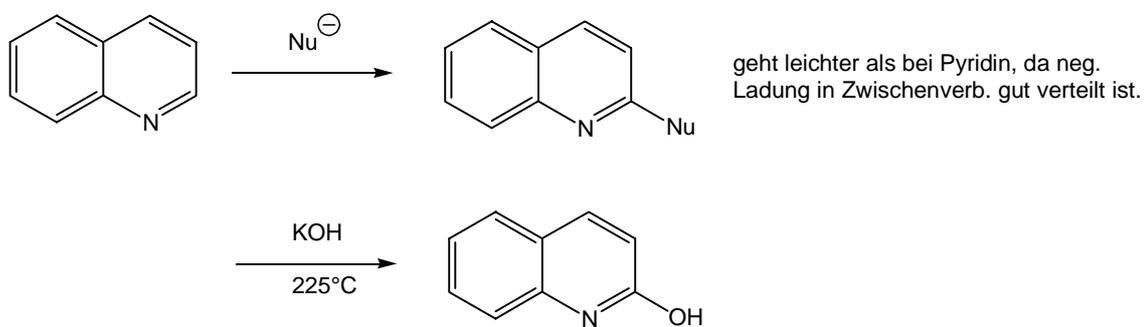
typische Reaktionen von Chinolinen:



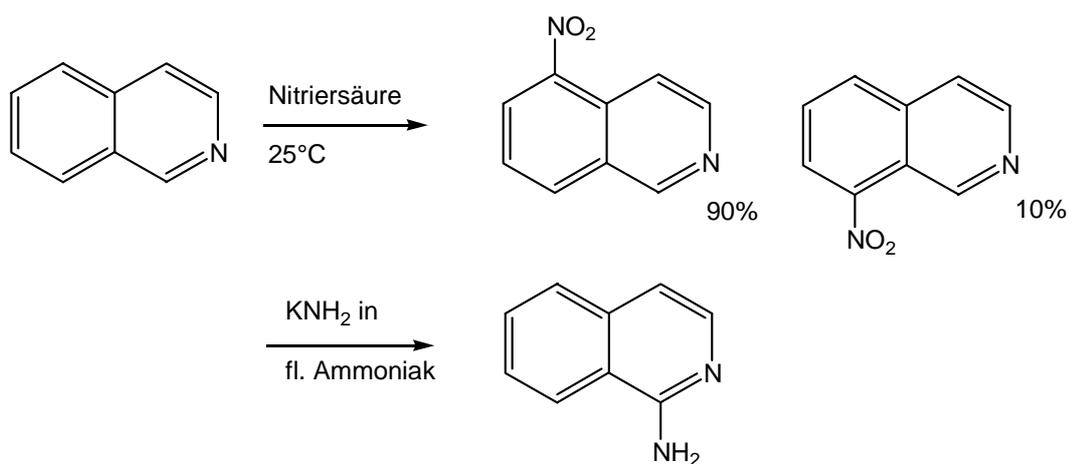
Addition an Chinoline

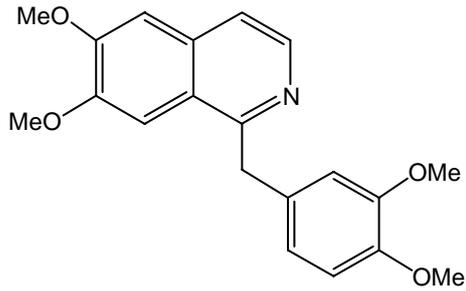


Nucleophile Substitution



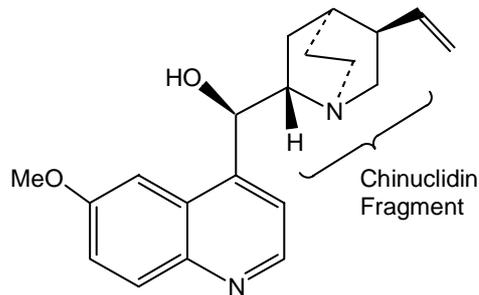
Isochinoline:



Naturstoffe (viele Alkaloide)

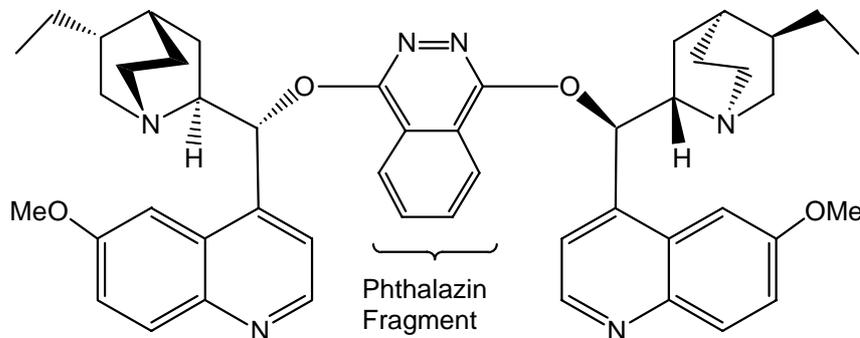
Papaverin:

Opiumalkaloid / krampflösend
Synthese nach Bischler-Napiralski
Biosynthese aus Tyrosin

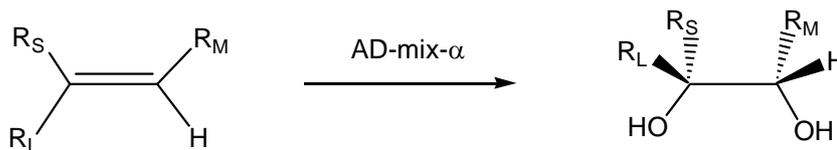


Chinin:

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