



Heterocyclische Verbindungen

Fünf- und Sechsgliedrige Heterocyclen mit einem und mit zwei Heteroatomen

Systematische Nomenklatur Hantzsch- Widman- System

Ringgröße	N-haltig		nicht N-haltig	
	unges.	voll gesättigt	unges.	voll gesättigt
3	-irin	-iridin	-iren	-iran
4	-et	-etidin	-et	-etan
5	-ol	-olidin	-ol	-olan
6	-in	Perhydro-	-in	-an
7	-epin	Perhydro-	-epin	-epan
8	-ocin	Perhydro-	-ocin	-ocan

**Priorisierung u.
Präfixes
ausgew.
Heteroatome**

Ox(a) > Thi(a) >
Selen(a) > Az(a)
> Phosph(a) >
Sil(a) > Bor(a)

HANTZSCH-WIDMAN NOMENKLATUR

Tabelle 1: Häufige vorkommende Präfixes

Element	Valenz	Präfix ¹
Sauerstoff	II	<u>Oxa</u>
Schwefel	II	<u>Thia</u>
Selen	II	Selena
Tellur	II	Tellura
Stickstoff	III	<u>Aza</u>

HANTZSCH-WIDMAN NOMENKLATUR

Tabelle 2: Stammnamen der Ringsysteme

Ringgröße	Ungesättigte Ringe	Gesättigte Ringe	N-Haltige Ringe
3	iren ¹	iran	-iridin
4	et	etan ²	-etidin
5	ol	olan ³	-olidin
6	in ⁵	inan ⁴	
7	epin	epan	
8	ocin	ocan	



Aziridin



Oxiran
(Epoxid)



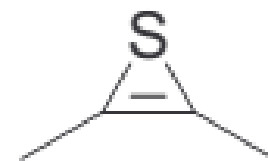
Azirin



Oxiren



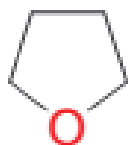
Thiiran



Thiiren

HANTZSCH-WIDMAN NOMENKLATUR

weitere Beispiele:



(Oxolan)

Tetrahydrofuran

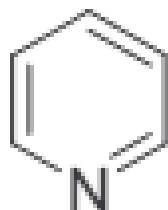


(Thiolan)

Tetrahydrothiophen



(Azolidin)
Pyrrolidin



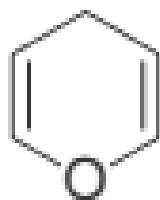
(Azin)

Pyridin



(Azinan)

Piperidin



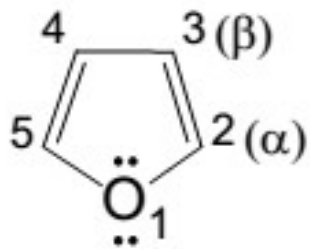
(4H-Oxin)

4H-Pyran

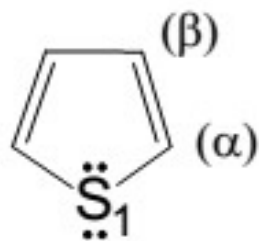
Tabelle 3: Präfixes für kondensierte Ringe

Heterocyclus	Name als Präfix
Furan	Furo
Imidazol	Imidazo
Isoquinolin	Isoquino
Pyridin	Pyrido
Quinolin	Quino
Thiophen	Thieno

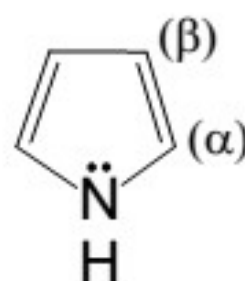
Fünfgliedrige Heterocyclen mit einem Heteroatom: Furan, Thiophen, Pyrrol, Indol



(Oxol)
Furan



(Thiol)
Thiophen

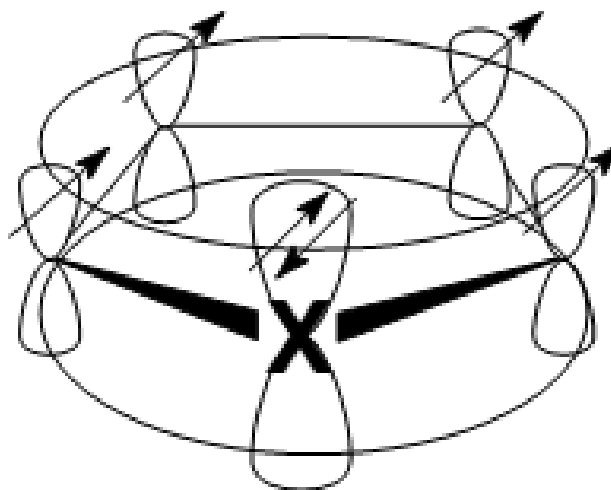


(Azol)
Pyrrol



Cyclopentadienid-Ion
↑
auch aromatisch
(isoelektronische Struktur)

Nach der Hückel-Regel sind **Furan**, **Thiophen** und **Pyrrol** aromatisch, da darin 6 π -Elektronen konjugiert sind.

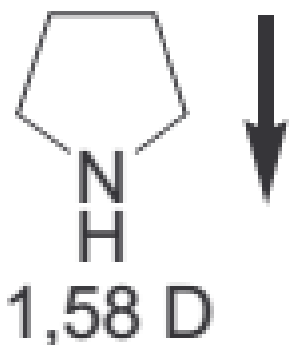


(Nomenklatur der heterocyclischen Verbindungen – mehrere Namen für eine Verbindung...)

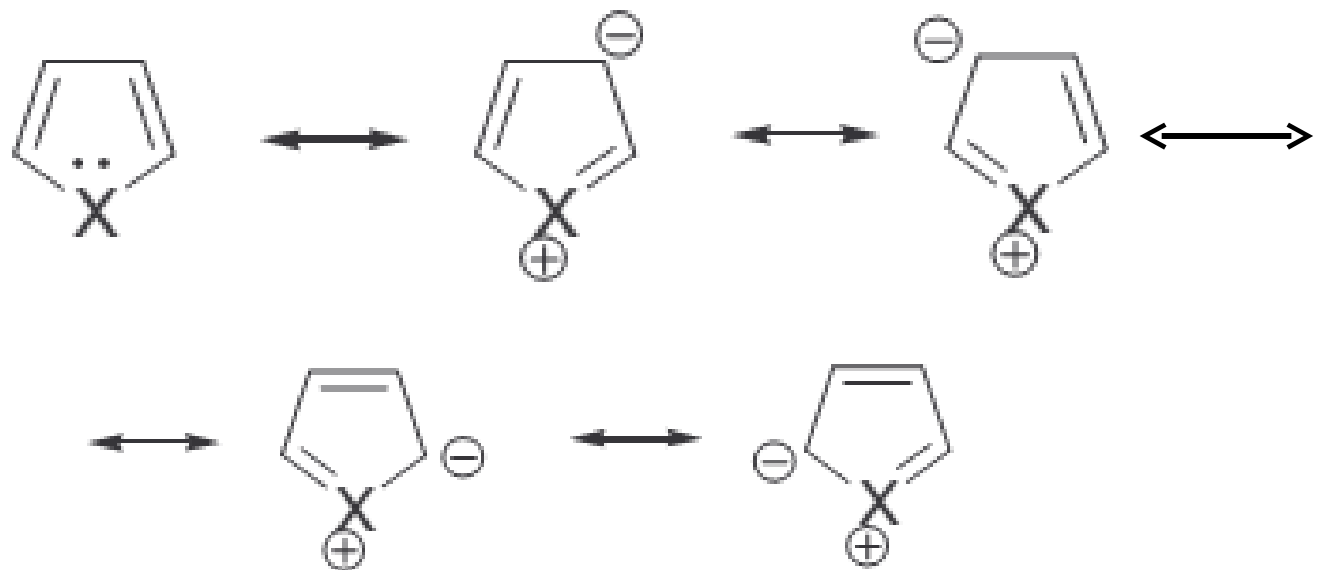
**Her name was Magill,
and she called herself Lil,
But everyone knew her as Nancy.**

**Paul McCartney
(*Beatles* - Rocky Raccoon)**

Dipolmomente von Pyrrol und Pyrrolidin

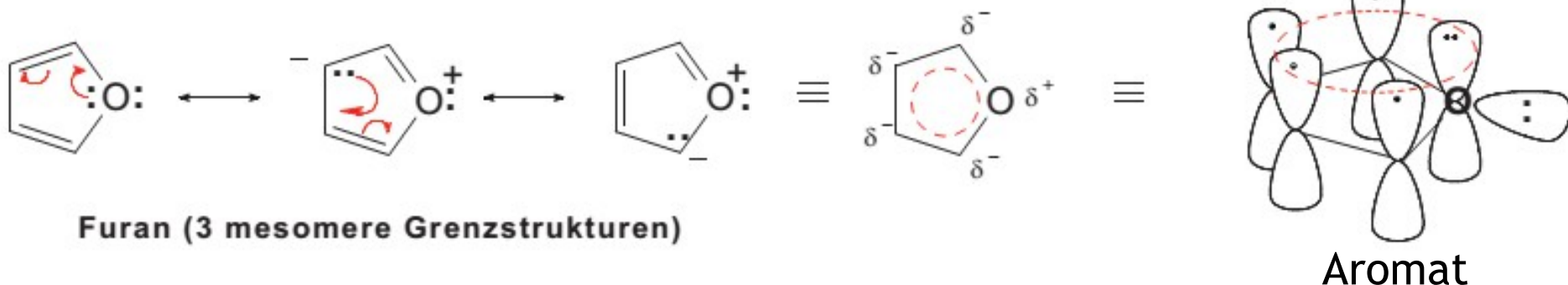


Pyrrol: Ring ist elektronreich, Stickstoff ist elektronenarm: Pyrrol ist eine schwache Säure und eine schwache Base

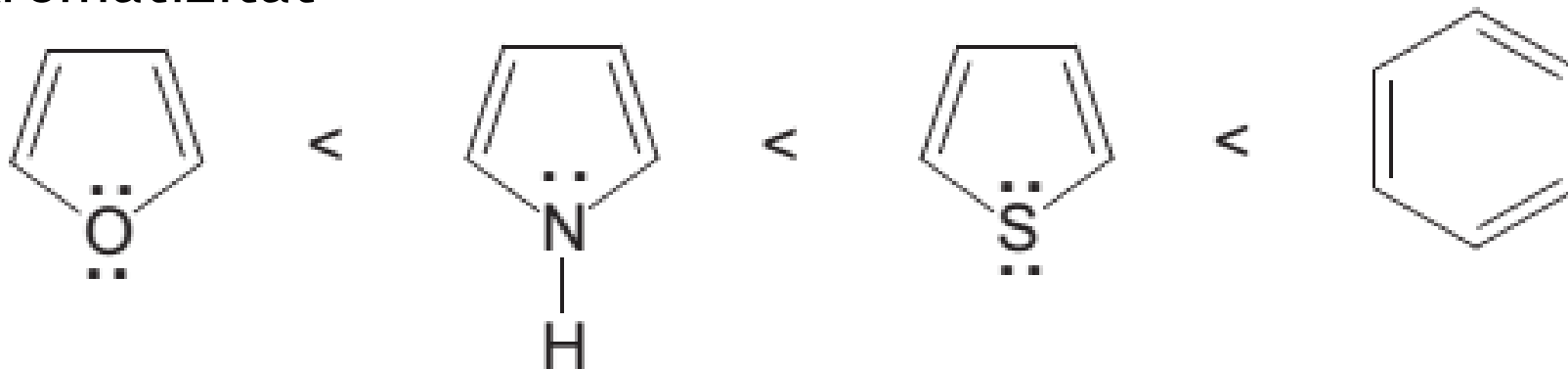


Delokalisierung bzw. Konjugation ist günstiger bei $X = N$ als $X = O$ (Elektronegativität $O > N$)

Delokalisierung der π - und n-Elektronen:



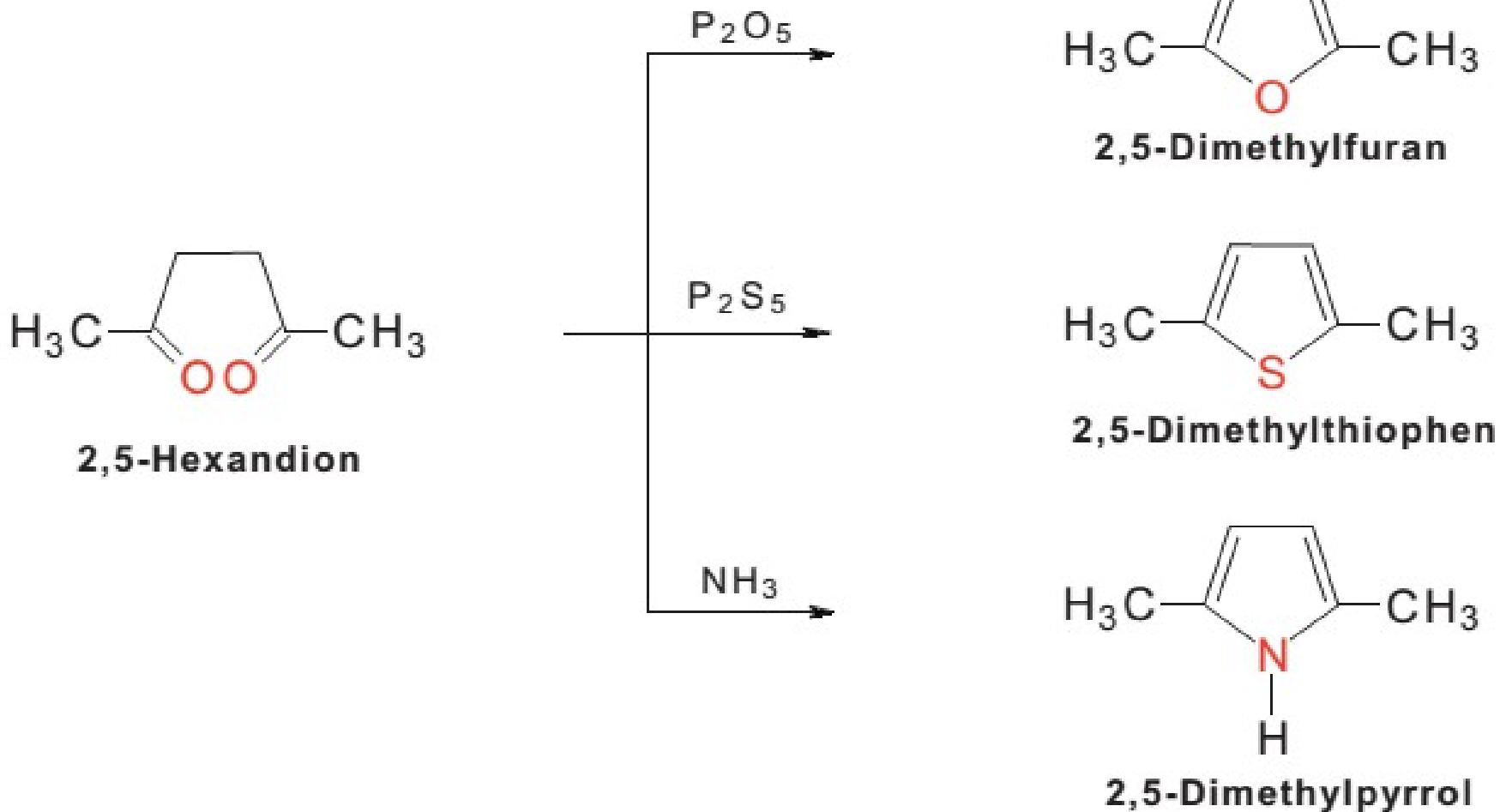
Aromatizität



Eine Erklärung liefern die rel. Elektronegativitäten gemäß $S (2,5) < N (3,0) < O (3,5)$. Das **S-Atom** stellt sein Elektronenpaar bereitwillig, das **O-Atom** nur in vermindertem Maße für die Delokalisierung zur Verfügung.

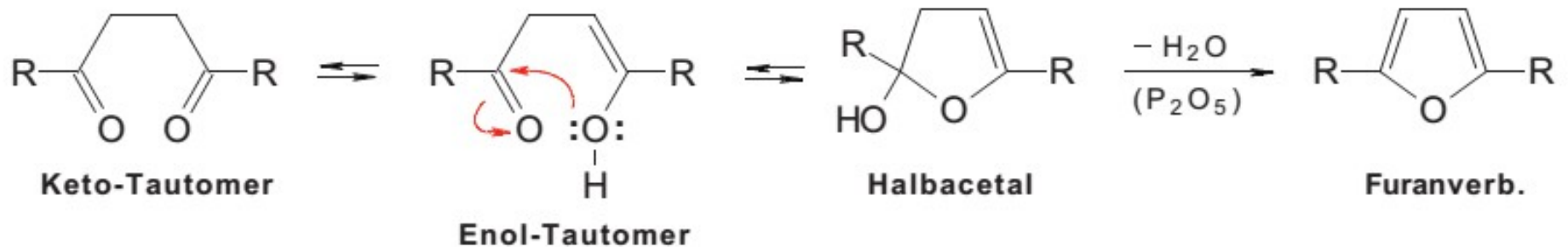
Darstellung von Furan-, Thiophen- und Pyrrolverbindungen aus 1,4-Dicarbonylverbindungen

(die Paal-Knorr-Synthese)

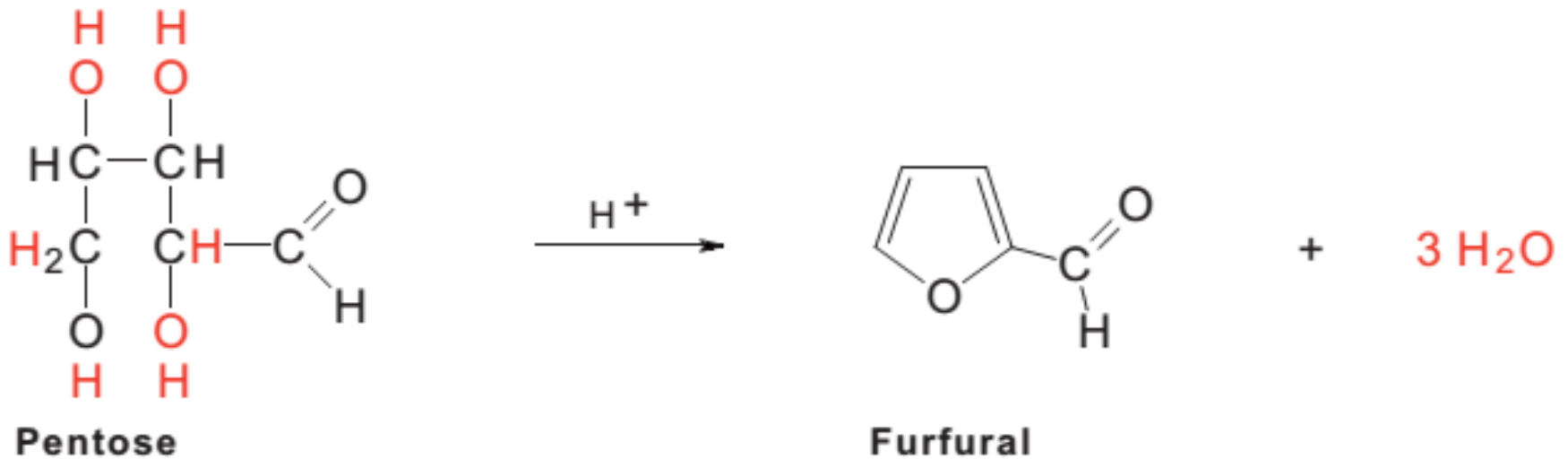


Cyclisierungsverlauf:

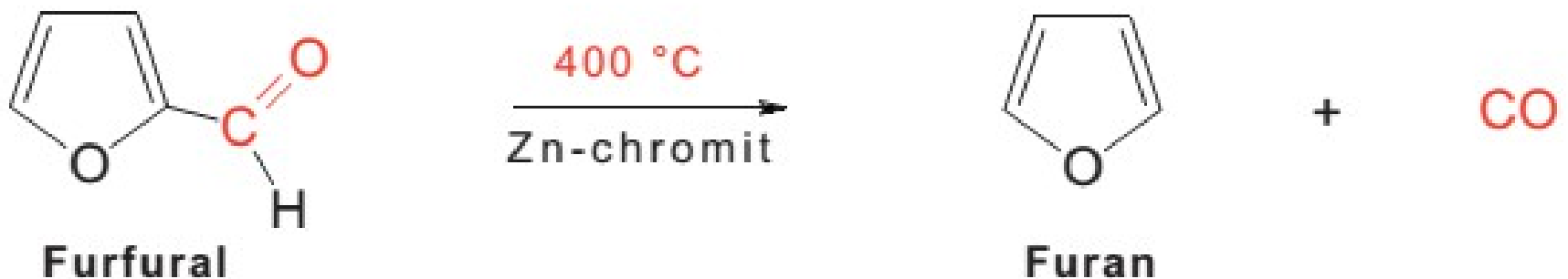
Bei der Bildung z. B. des Furanringes addiert sich die OH-Gruppe des Enol-Tautomers an die Carbonylgruppe des eigenen Moleküls, wobei sich ein cyclisches Halbacetal bildet. Es folgt eine Dehydratisierung durch P_2O_5 , aus der die Furanverbindung hervorgeht:



Furfural wird aus Pentose gewonnen, welche als Zucker im Stroh oder Maiskolben vorkommt.



Durch thermische Decarbonylierung erhält man reines Furan:

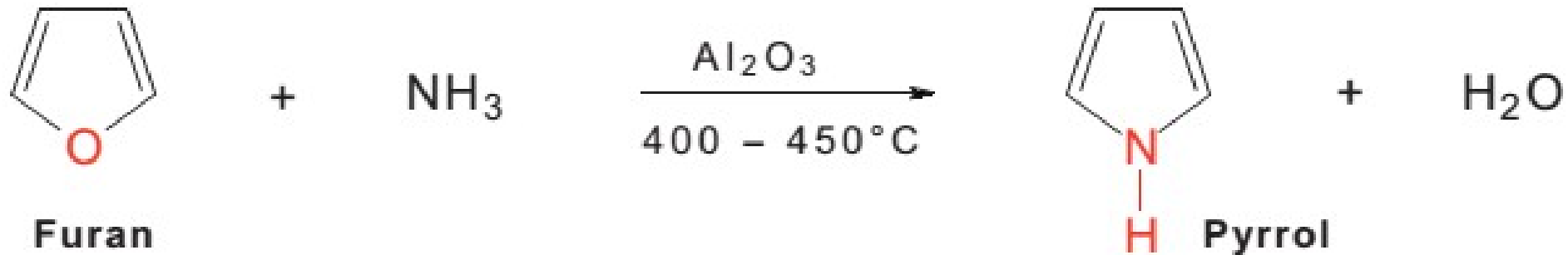


Herstellung:

Thiophen aus Butan und Schwefel (industriell):

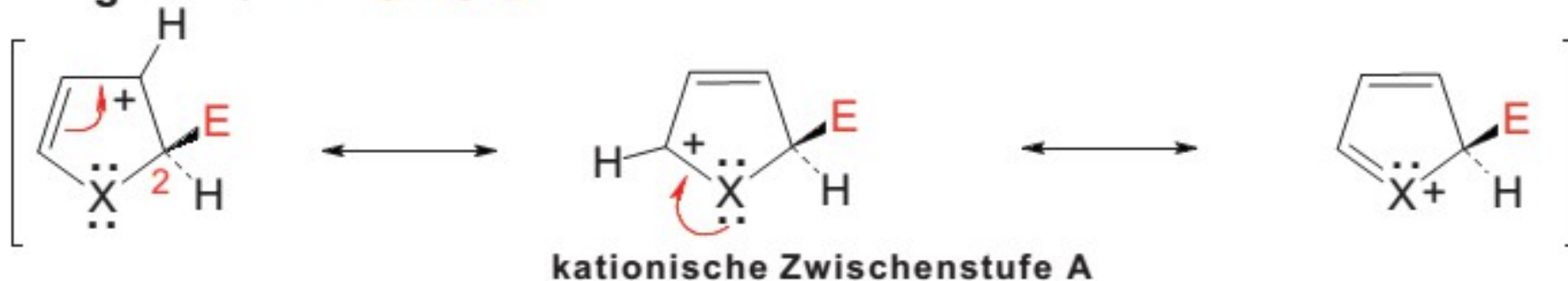


Pyrrol aus Furan und Ammoniak (industriell):

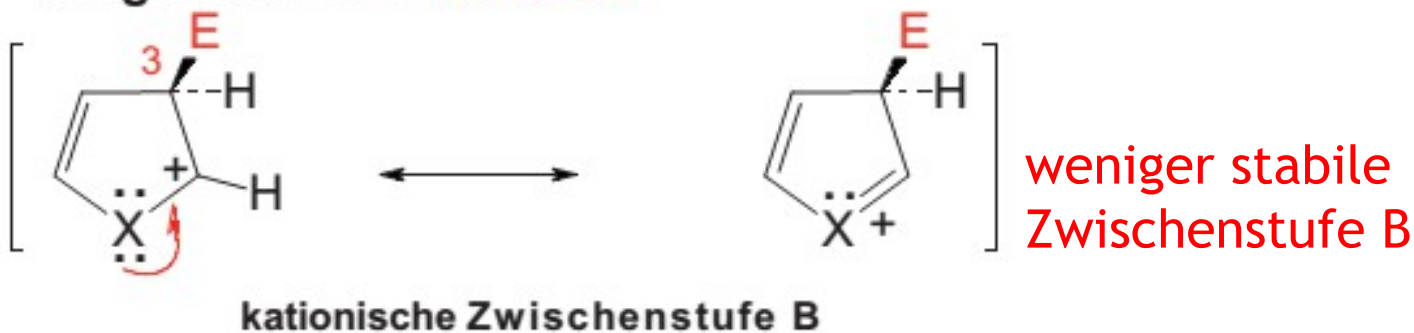


Elektrophile Substitution (S_E) am Thiophen, Furan und Pyrrol verläuft bevorzugt in α -Stellung (C-2); σ -Komplexe:

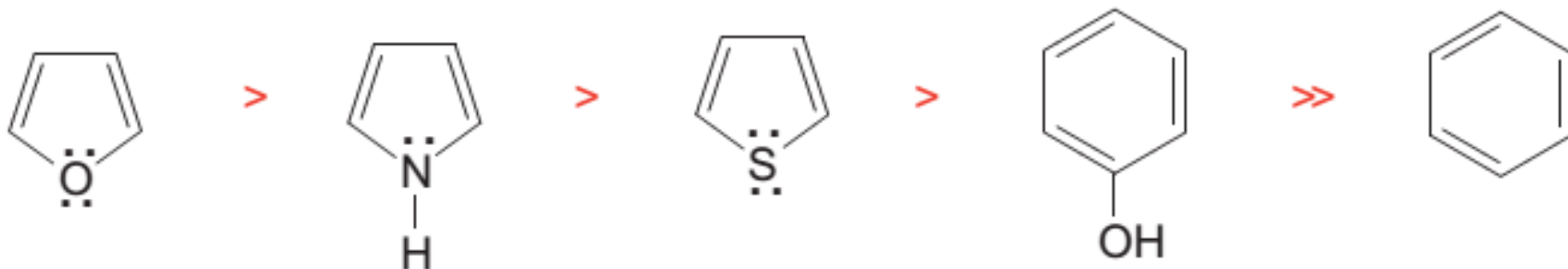
Angriff von E^+ an C-2:



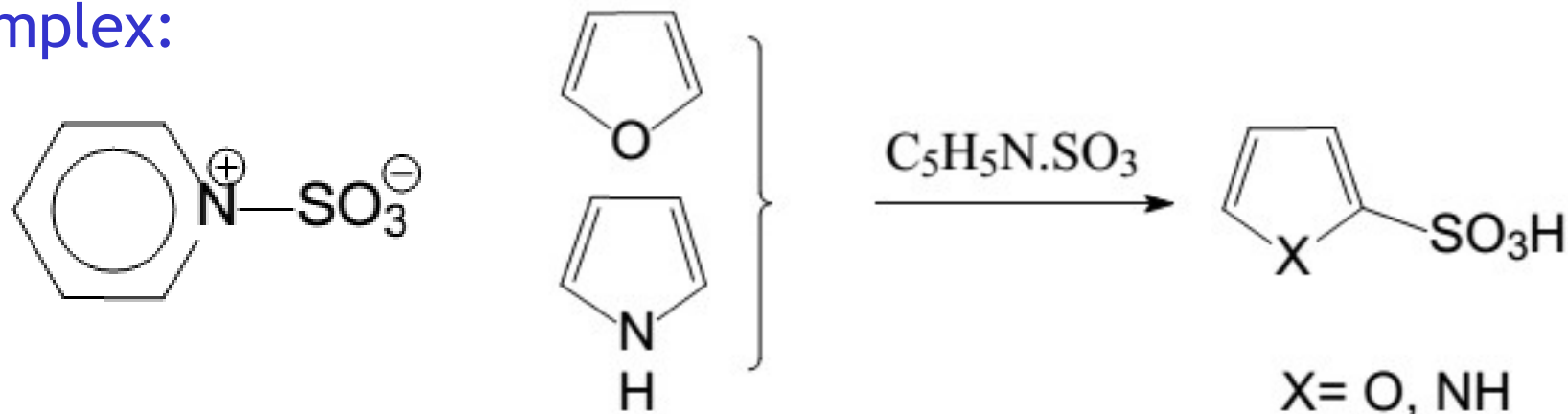
Angriff von E^+ an C-3:



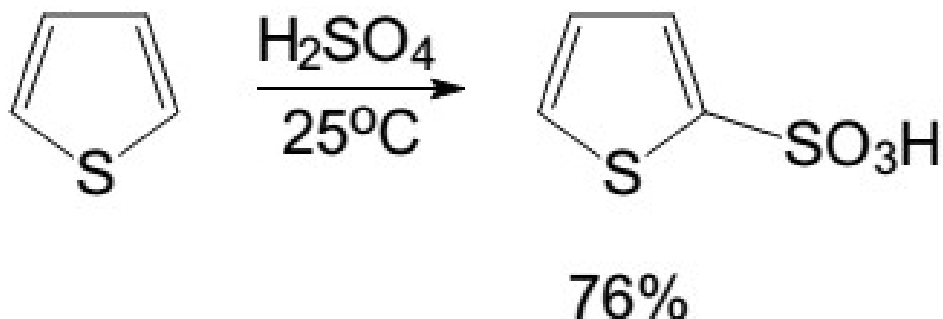
Elektrophile Substitutionen am Thiophen, Furan und Pyrrol verlaufen schneller als am Phenol oder Benzol. Es gilt folgende Reaktivitätsabstufung:



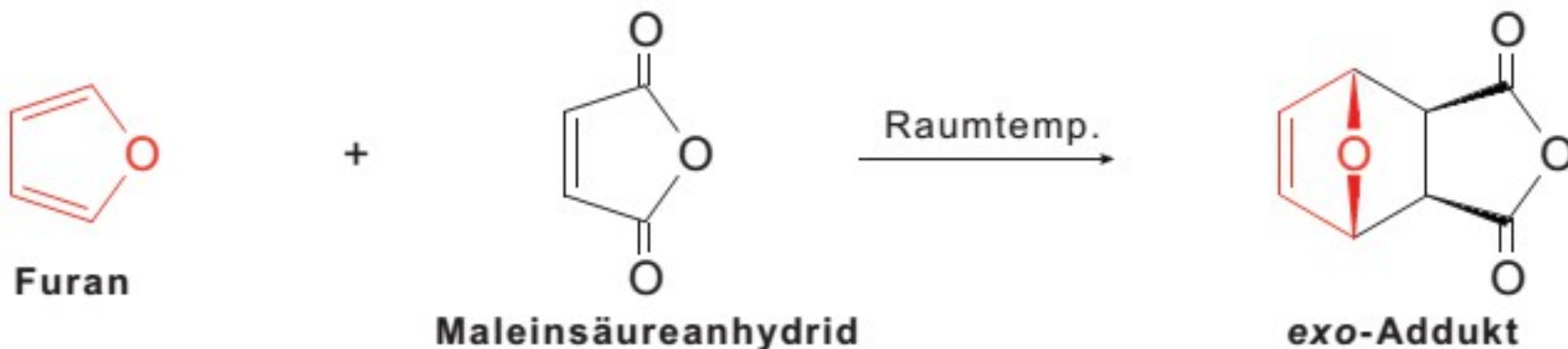
Wegen der Säureempfindlichkeit des Furans und des Pyrrols erfolgt die Sulfonierung nur mit **Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex**:



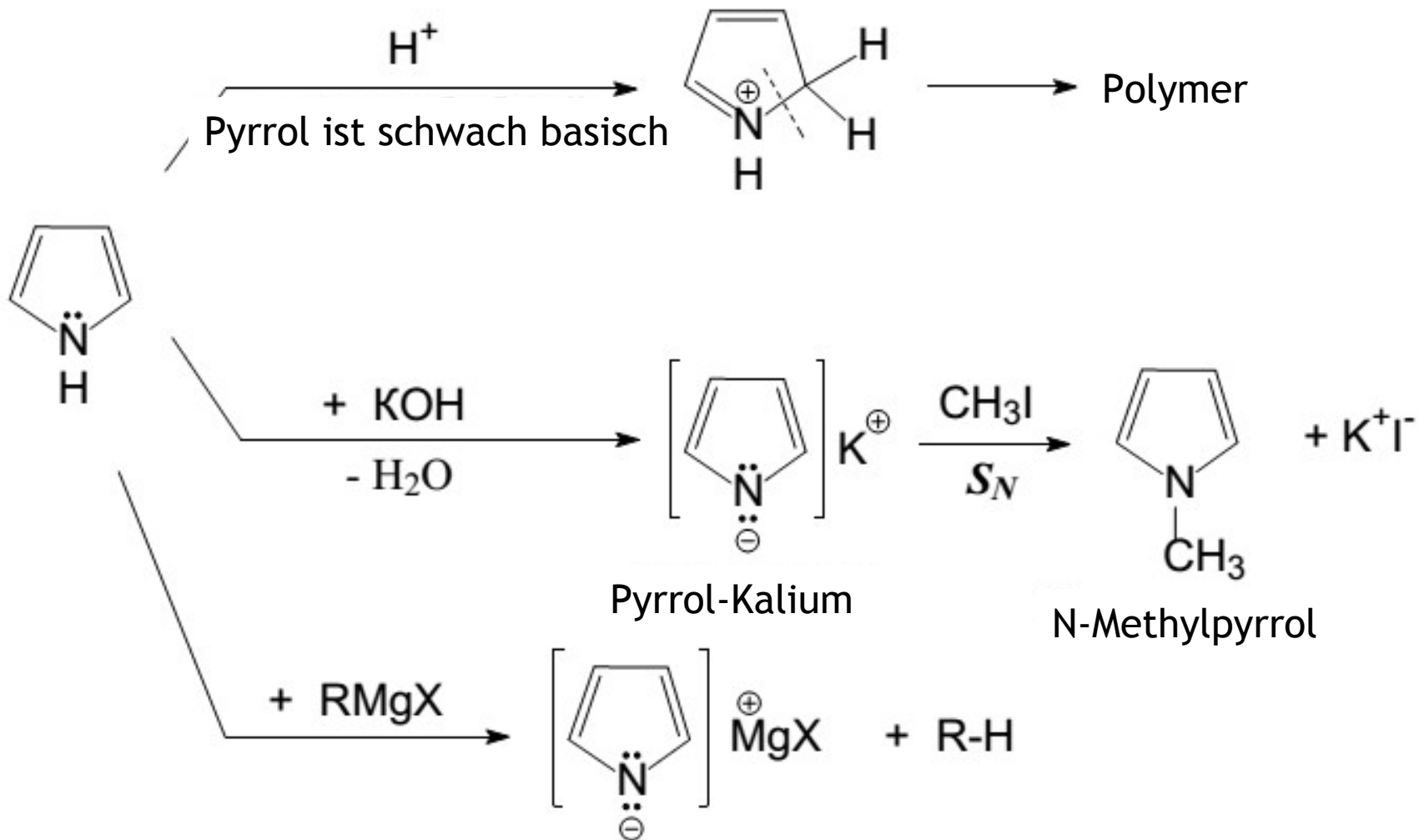
Thiophen ist relativ stabil gegen starke Säuren und lässt sich direkt mit Schwefelsäure bei Raumtemperatur in **2-Thiophen-sufonsäure** überführen:



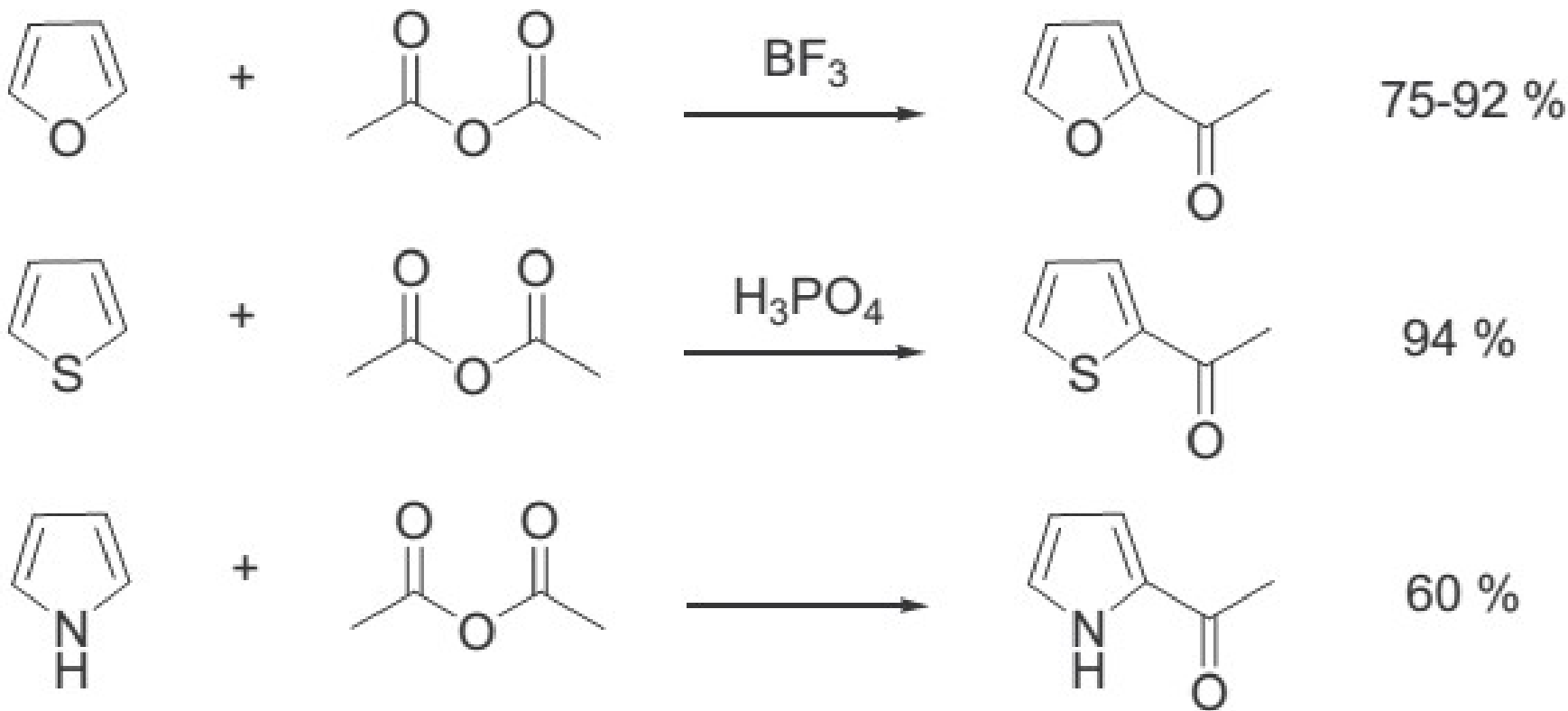
Furan reagiert auch als Dien mit dem typischen Dienophil Maleinsäureanhydrid in einer **Diels-Alder-Reaktion**:



Pyrrol als Base und Säure

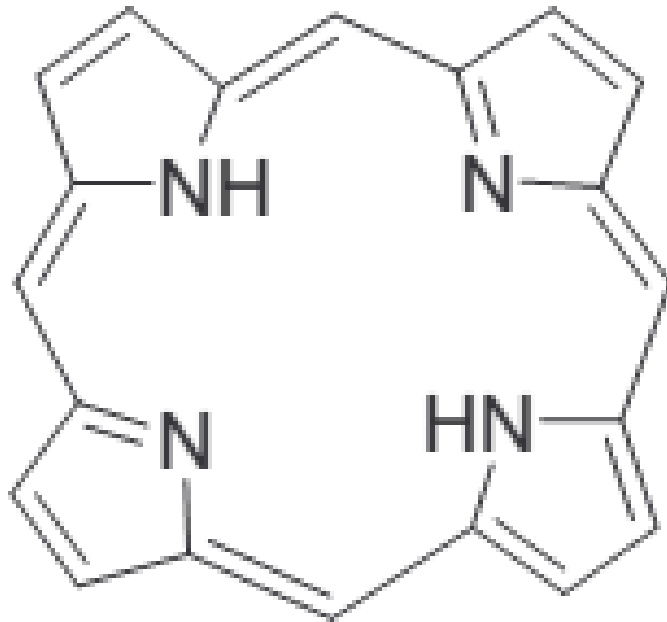


Acetylierung (S_E -Reaktion). Man erhält bzw. 2-Acetylfuran, 2-Acetylthiophen und 2-Acetylpyrrol (aromatische Ketone):

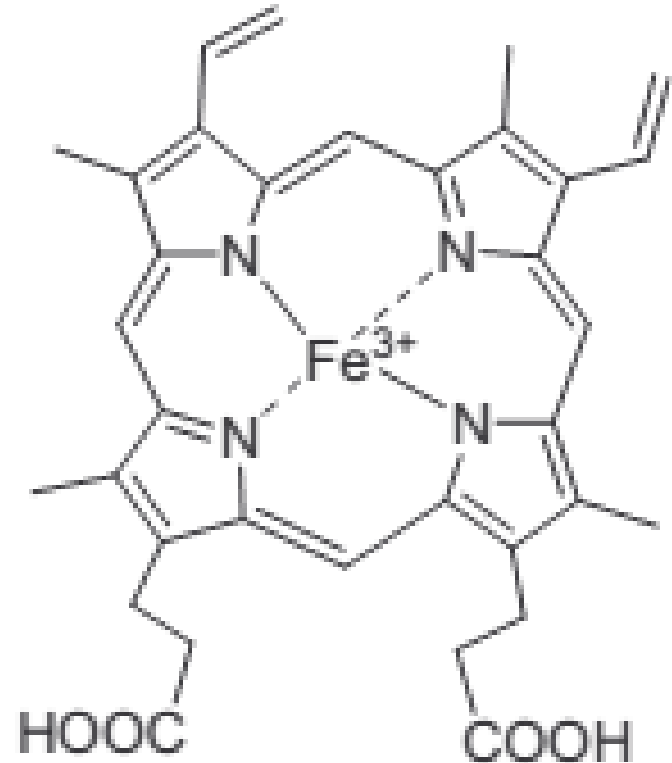


Biologische wichtige Pyrrolderivate

Hämoglobin (Hb) ist der rote Blutfarbstoff (Transport von Kohlendioxid):

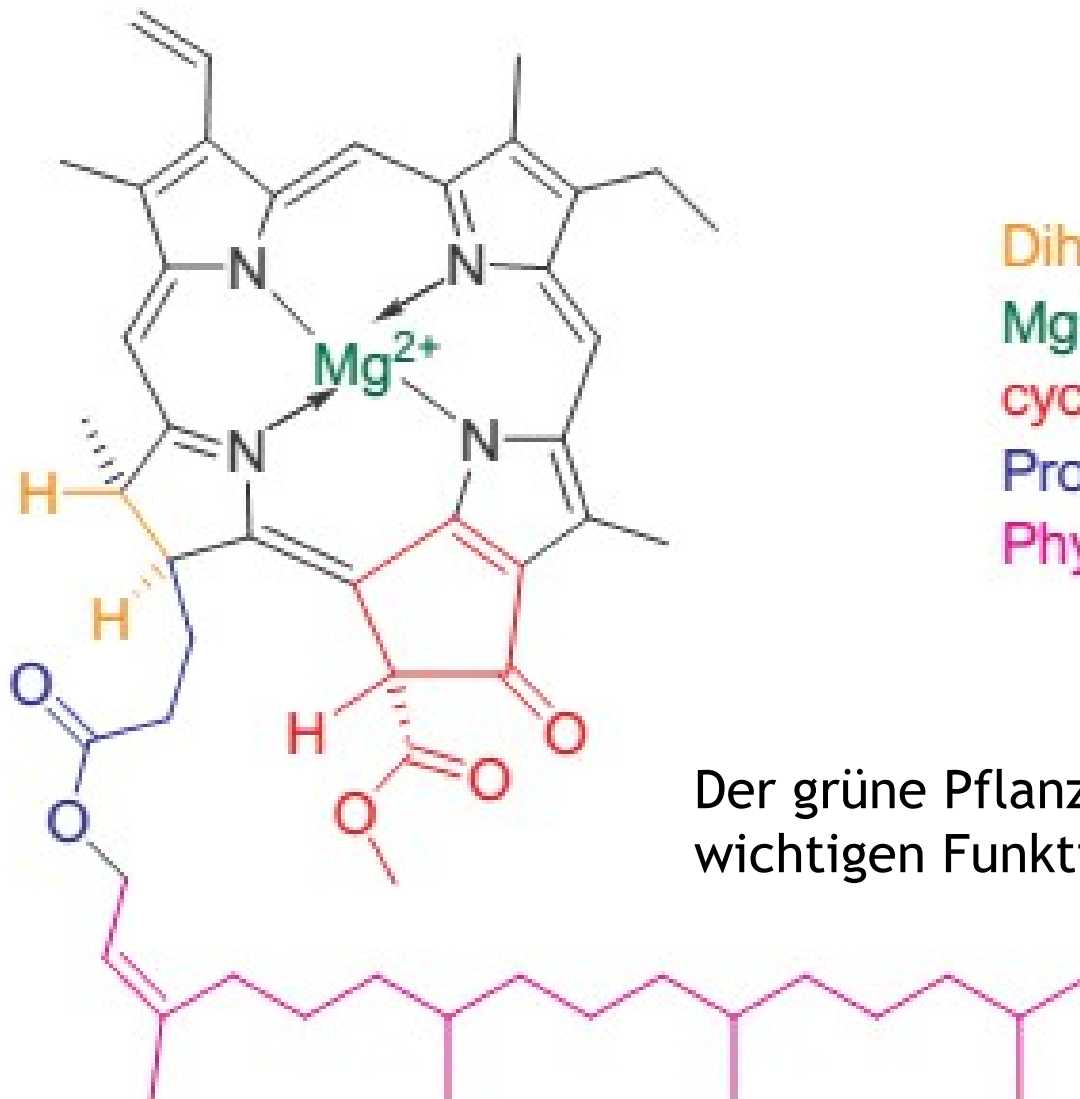


Porphin-Gerüst
(dunkelrot)



Cl⁻ : Hämmin

(nicht auswendig lernen!)



- Dihydroporphyrin
- Mg²⁺
- cyclo-β-Ketoester
- Propionat
- Phytyl

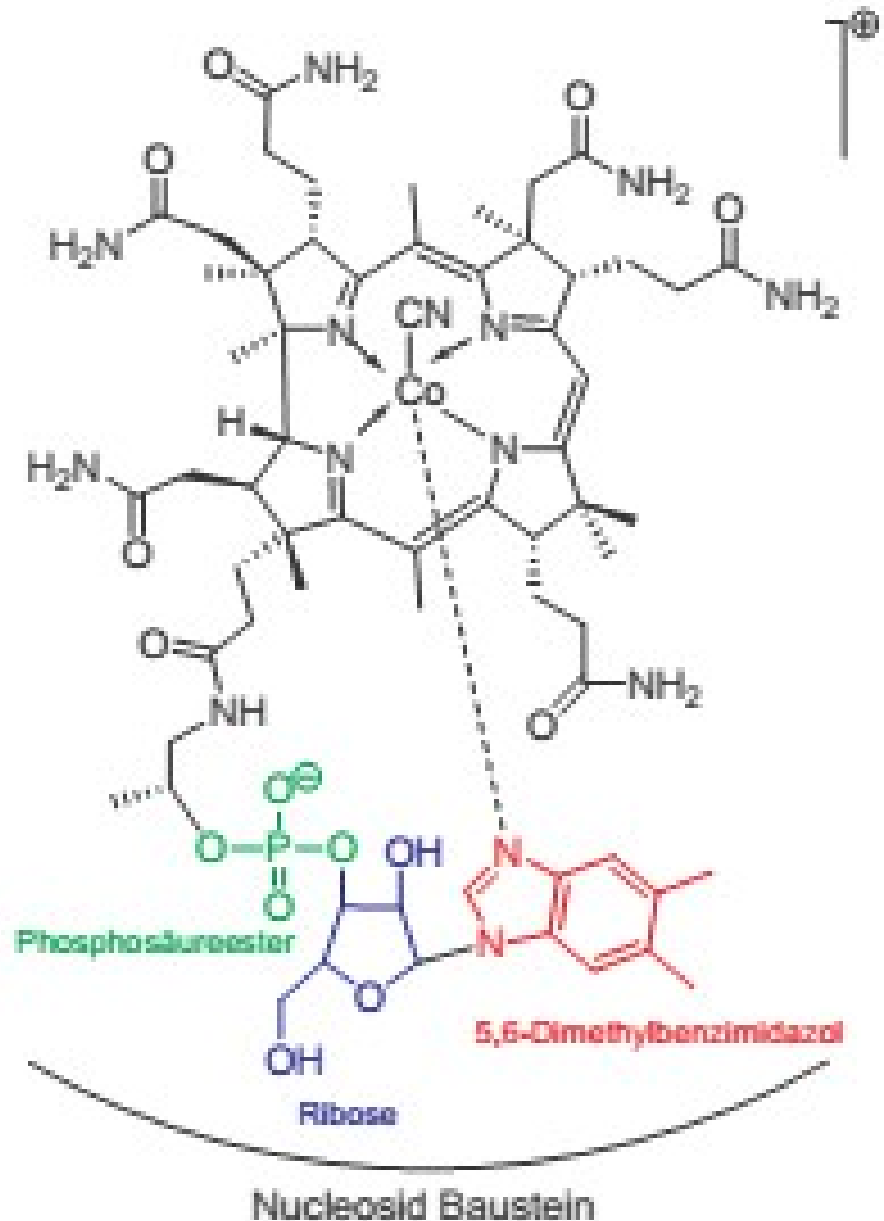
Der grüne Pflanzenfarbstoff mit einer wichtigen Funktion bei der Photosynthese

Chlorophyll a

(nicht auswendig lernen!)

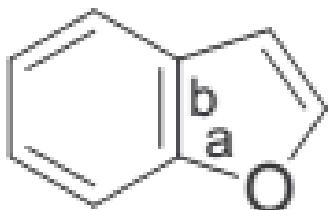
Vitamin B12 (Cobalamin)

Enthalten in Fleisch,
Leber, Milch, Eier.
Wichtig für die Bildung
von roten Blutkörper-
chen und die Nerven-
funktion.

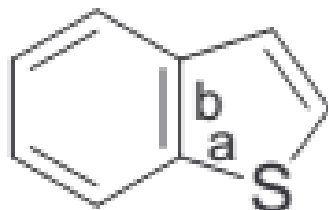


(nicht auswendig lernen!)

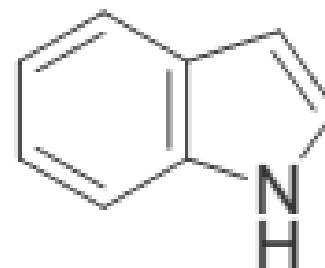
Benzoannilierte Fünfgliedrige Heterocyclen mit einem Heteroatom



Benzo[b]furan



Benzo[b]thiophen

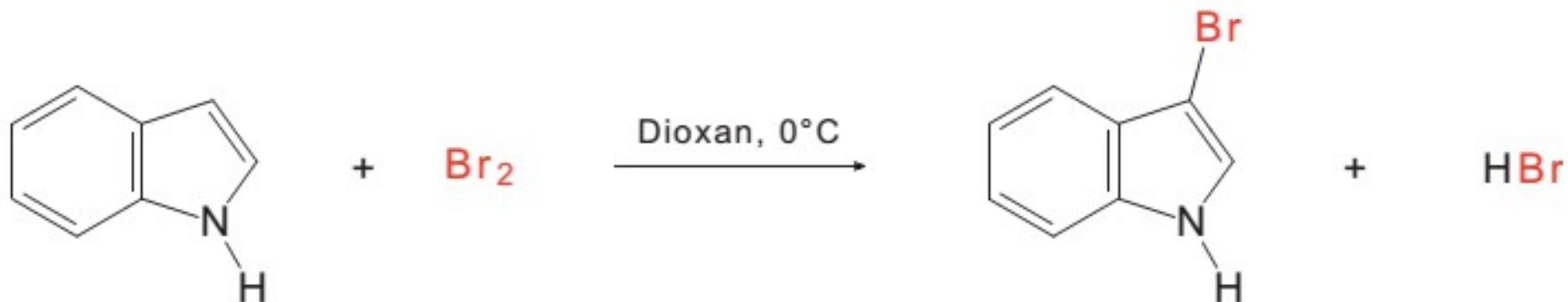
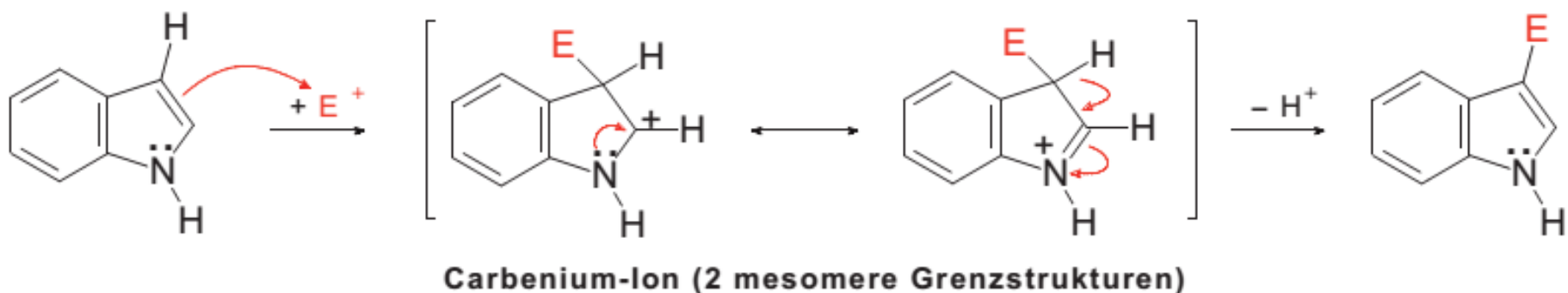


Indol

Benzo[b]pyrrol

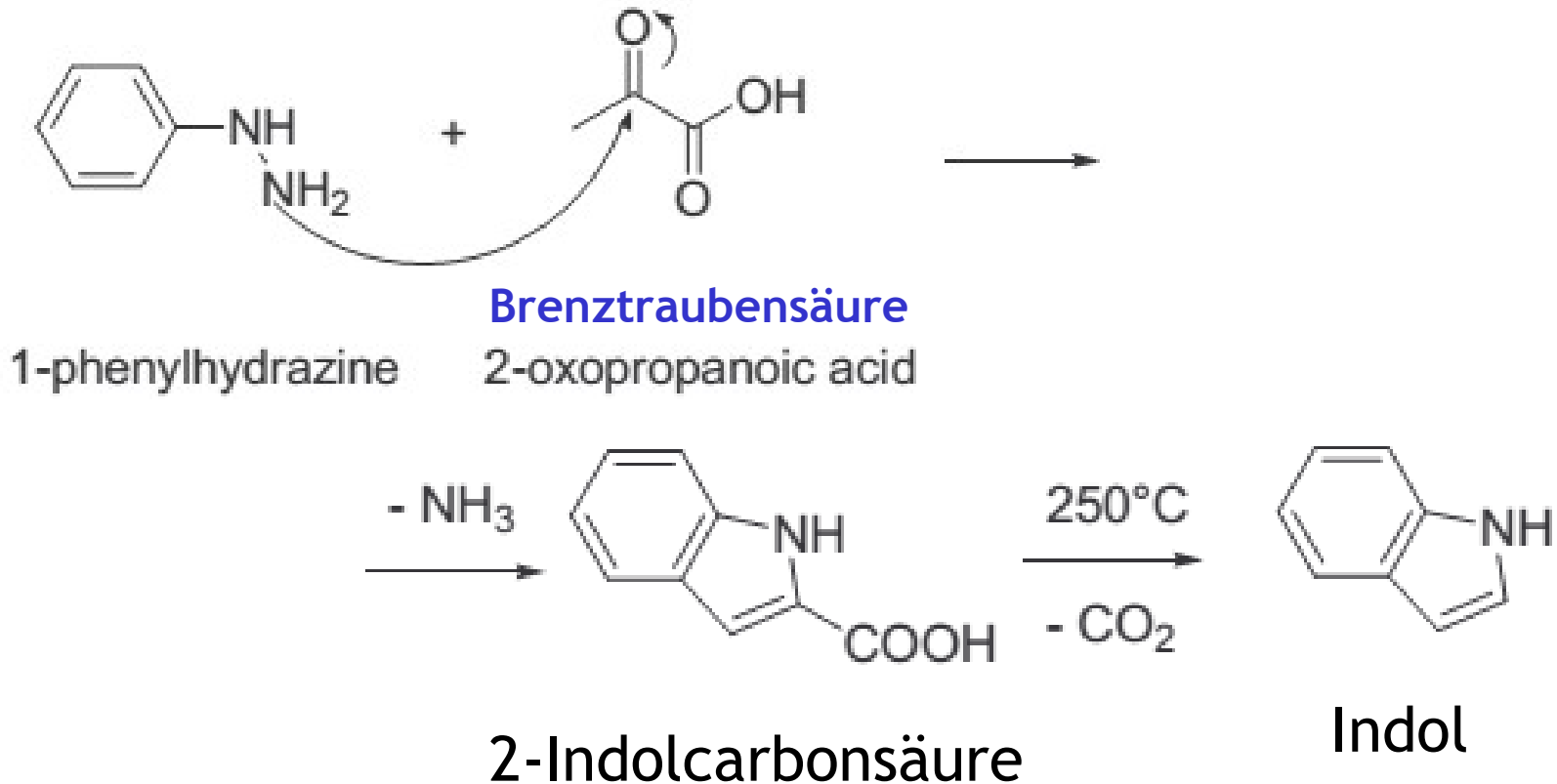
Benzo[b]azol

Indol ist schwach basisch, aber sehr reaktiv gegenüber elektrophilen Reagenzien ist. Der elektrophile Angriff erfolgt auf das **C-3-Atom**.

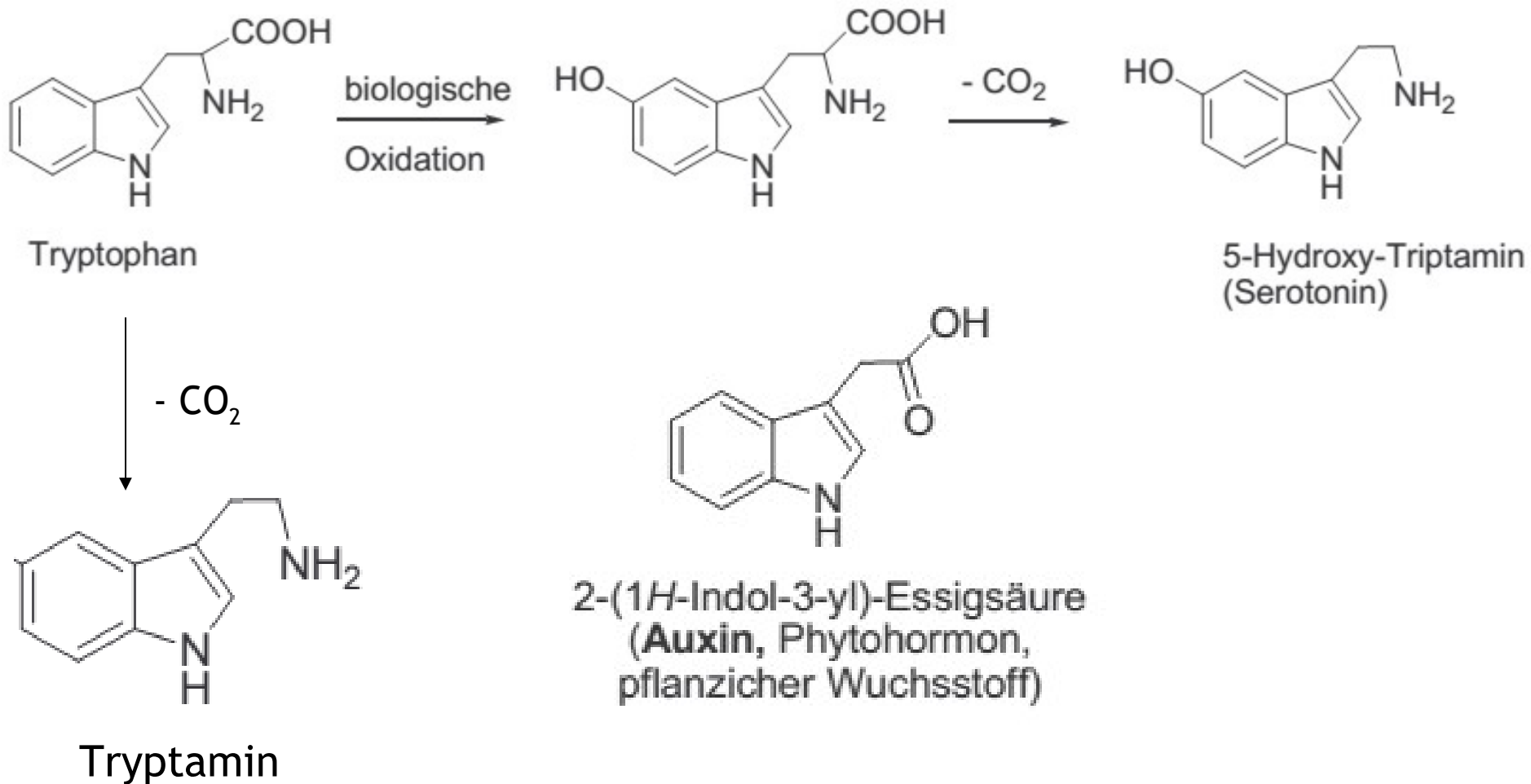


Indolderivate in Naturstoffen

Synthese von Indol nach *Fischer*:

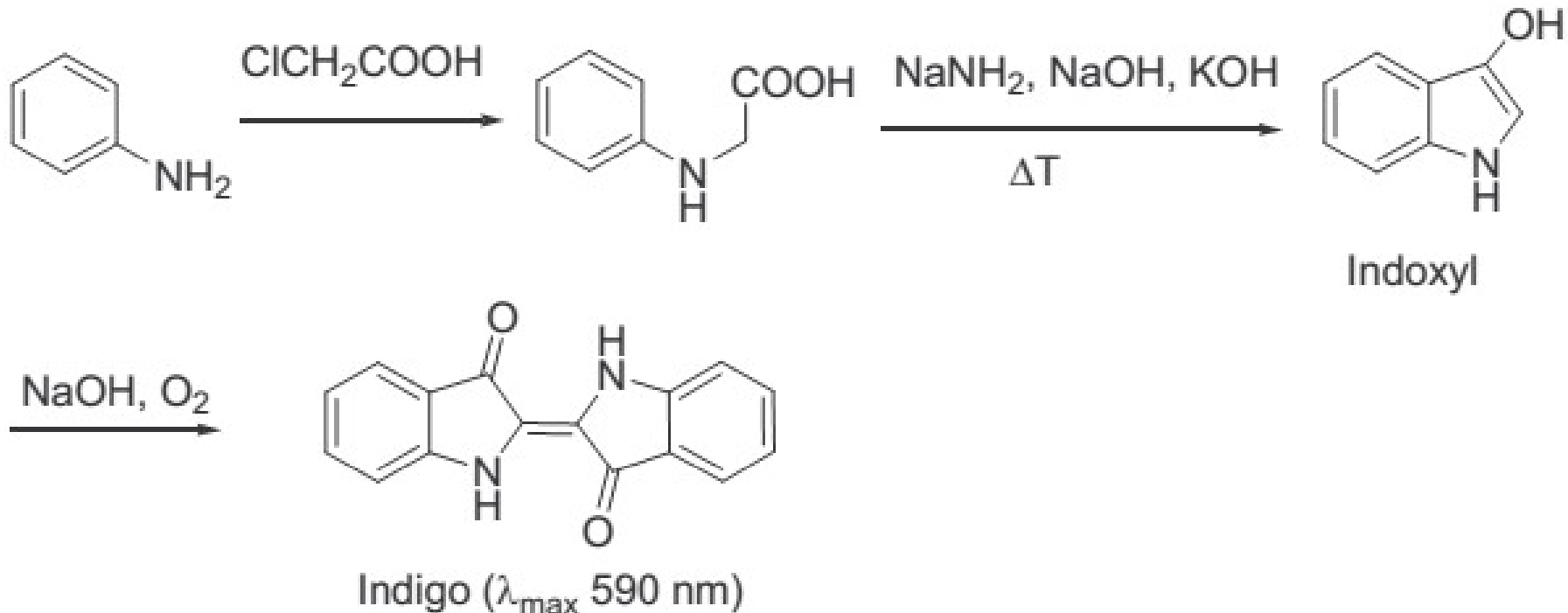


Serotonin: Neurotransmitter. Effekte: Vasodilatation bzw. -konstriktion (dosisabhängig). Die Blockade des Serotoninabbaus wird zur Behandlung von Depressionen genutzt.

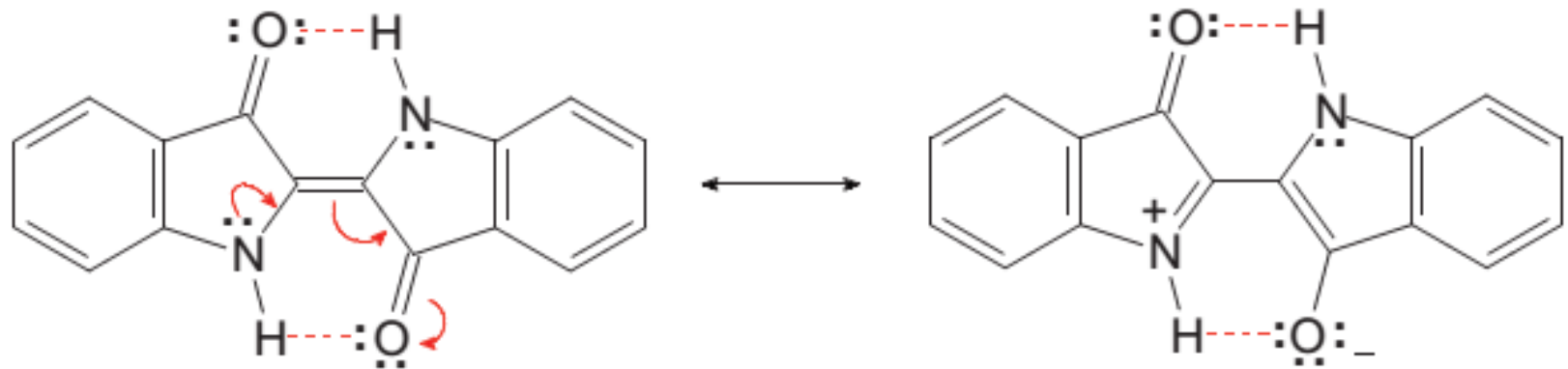


Indigo

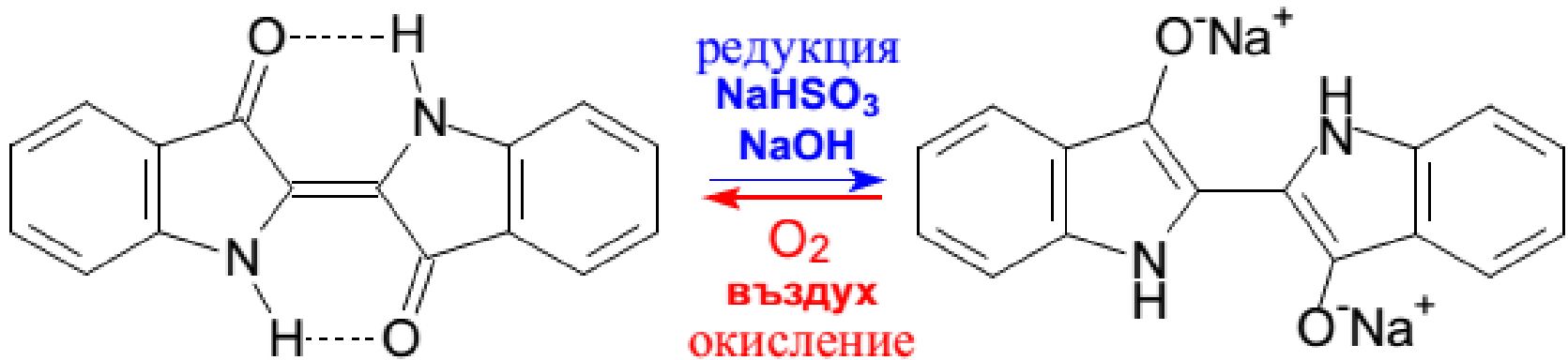
Blauer unlöslicher Farbstoff, der aus der indischen Pflanze *Indigofera tinctoria* gewonnen wurde. Im Jahr 1878 gelang der Firma BASF die chemische Synthese von Indigo. Die Alten Ägypter färbten damit ihre Stoffe. Man färbt damit die "Bluejeans".



Elektronenstruktur von Indigo (*trans*-Isomer):



Indigo (zwei mesomere Grenzstrukturen)



Indigo (blau)
(fast wasserunlöslich)

Leuko-Indigo
fast farblos
(wasserlöslich)

Fünfgliedrige Heterocyclen mit zwei Heteroatomen: Thiazol, Pyrazol und Pyrazolone, Imidazol.



Imidazol
1,3-Diazol



Pyrazol
1,2-Diazol



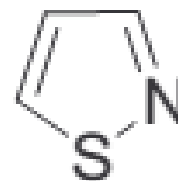
Oxazol
1,3-Oxazol



1,2-Oxazol
Isoxazol



1,3-Thiazol
Thiazol

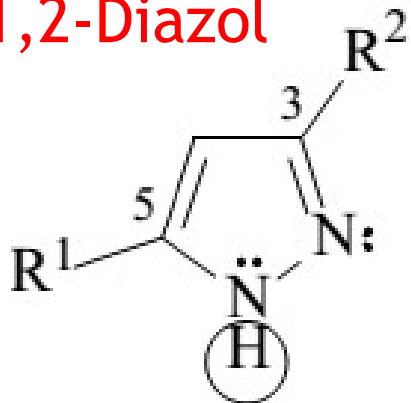


1,2-Thiazol
Isothiazol

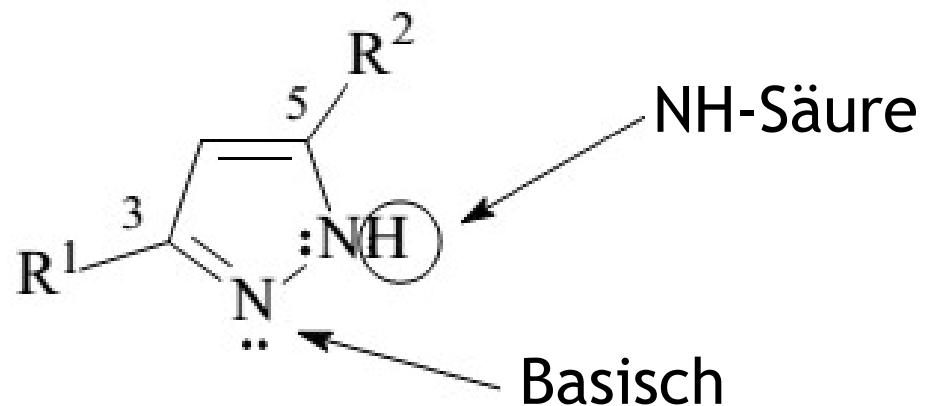
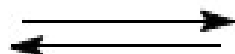
Tautomerie bei den Diazolen:

Pyrazol

1,2-Diazol



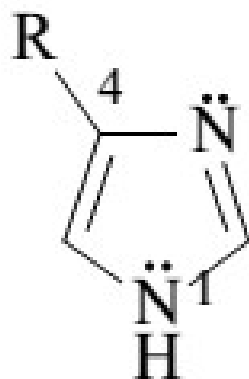
3,5-R²R¹-



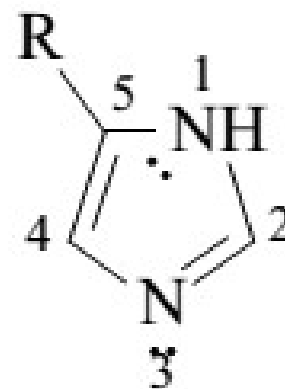
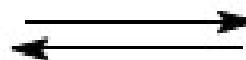
3,5-R¹R²-

Imidazol

1,3-Diazol

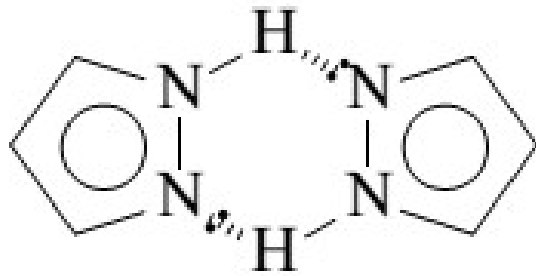


4-R-...

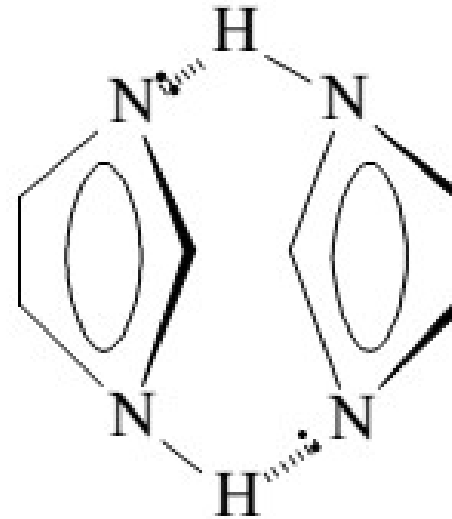


5-R-...

Erklärung: intermolekulare H-Brücken

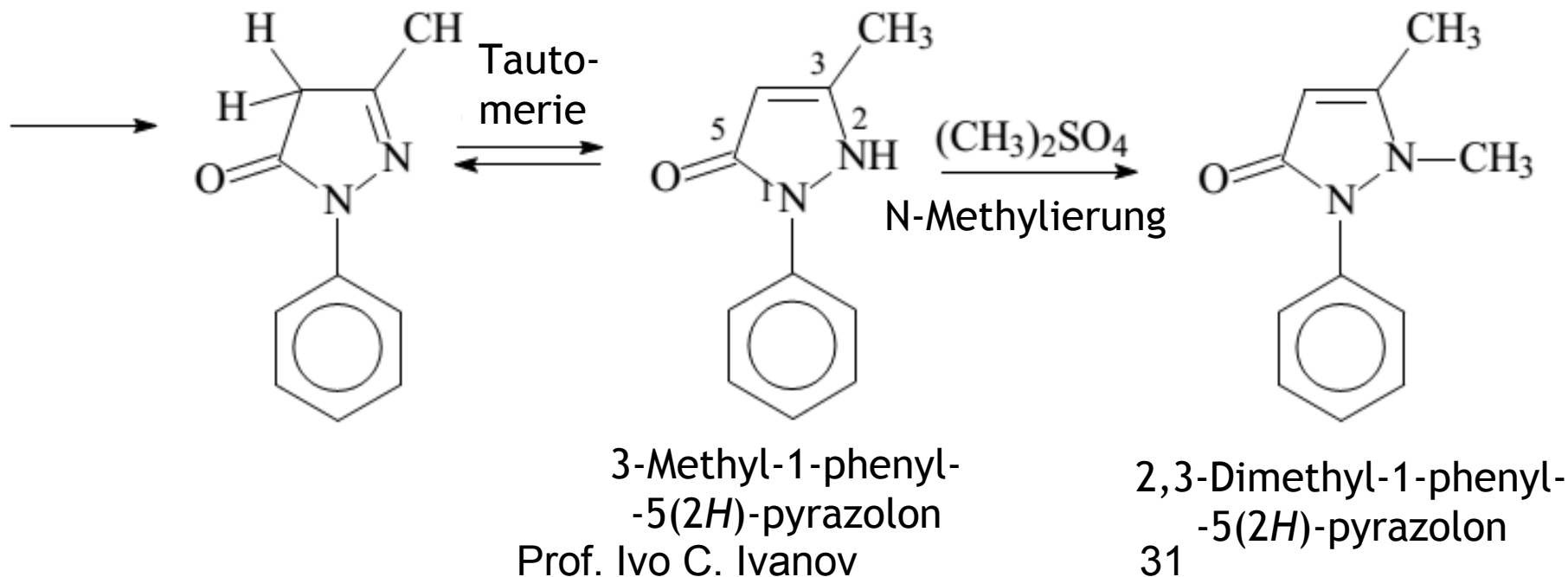
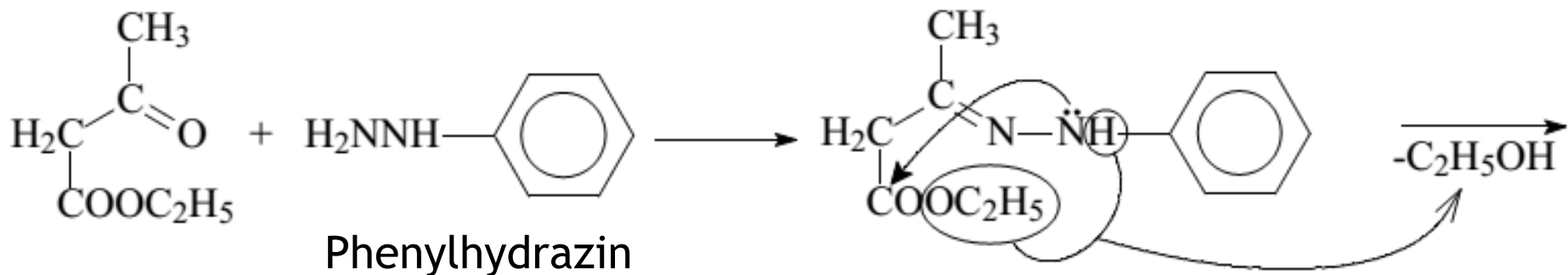


Pyrazol
1,2-Diazol

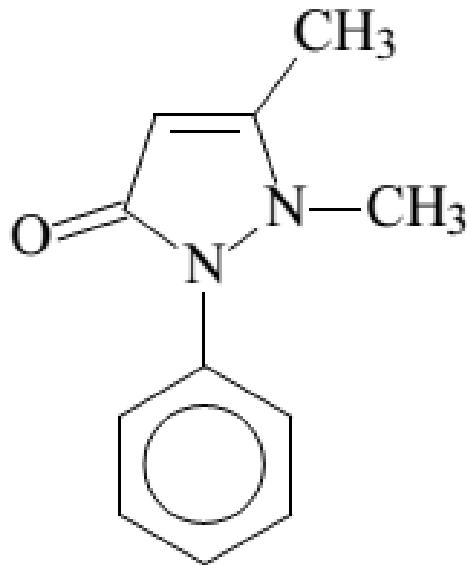


Imidazol
1,3-Diazol

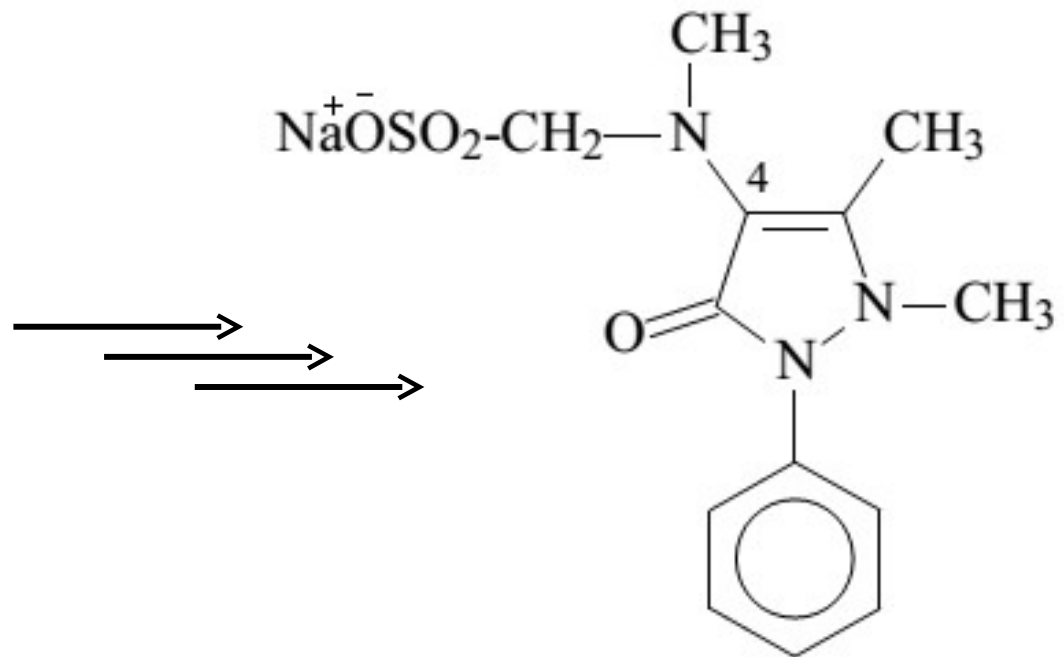
Antipyrin-Synthese aus Acetessigester und Phenylhydrazin



Metamizol, dessen Name sich aus **Methyl**, **Amino** und **Pyrazol** herleitet, ist ein Pyrazolon-Derivat und Schmerzmittel aus der Gruppe der nichtsauren Nichtopioid-Analgetika.



Antipyrin



**Metamizol-Natrium
(Analgin®)**

Histidin, abgekürzt **His** oder **H**, ist in seiner natürlichen L-Form eine semi-essentielle proteinogene **α -Aminosäure**.

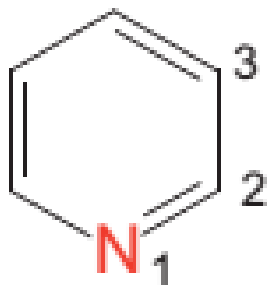


Histidin

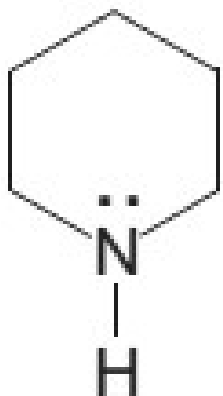
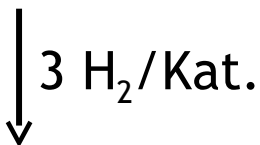
Histamin

Funktionen des Histamins sind seine Beteiligung an der Abwehr körperfremder Stoffe und seine pathologische Beteiligung an der Symptomatik von **Allergien** und **Asthma**. Ebenso ist Histamin eine der Mediatorsubstanzen bei **Entzündungen** und **Verbrennungen**.

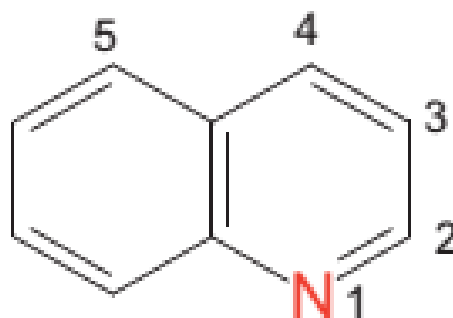
Sechsgliedrige Heterocyclen mit einem Heteroatom: Pyridin, Chinolin, Acridin.



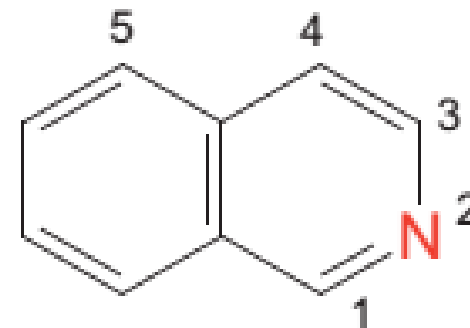
Pyridin



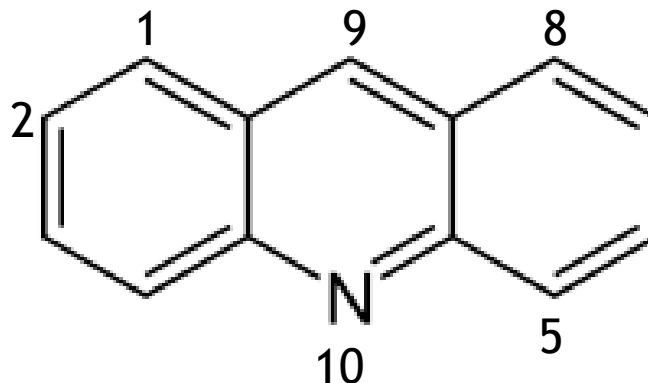
Piperidin (Hexahydropyridin, Azinan)



Chinolin



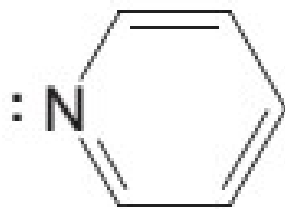
Isochinolin



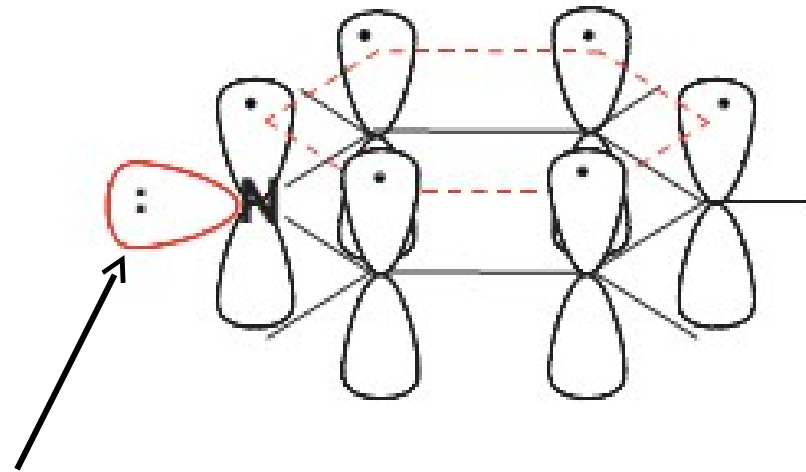
Acridin

Dibenzo[*b,e*]pyridin
Benzo[*b*]chinolin

Pyridin ist ein Heterocyclus mit 6π -Elektronen. Senkrecht zu dem 6π -System ist das nichtbindende (freie) *N*-Elektronenpaar.



Pyridin

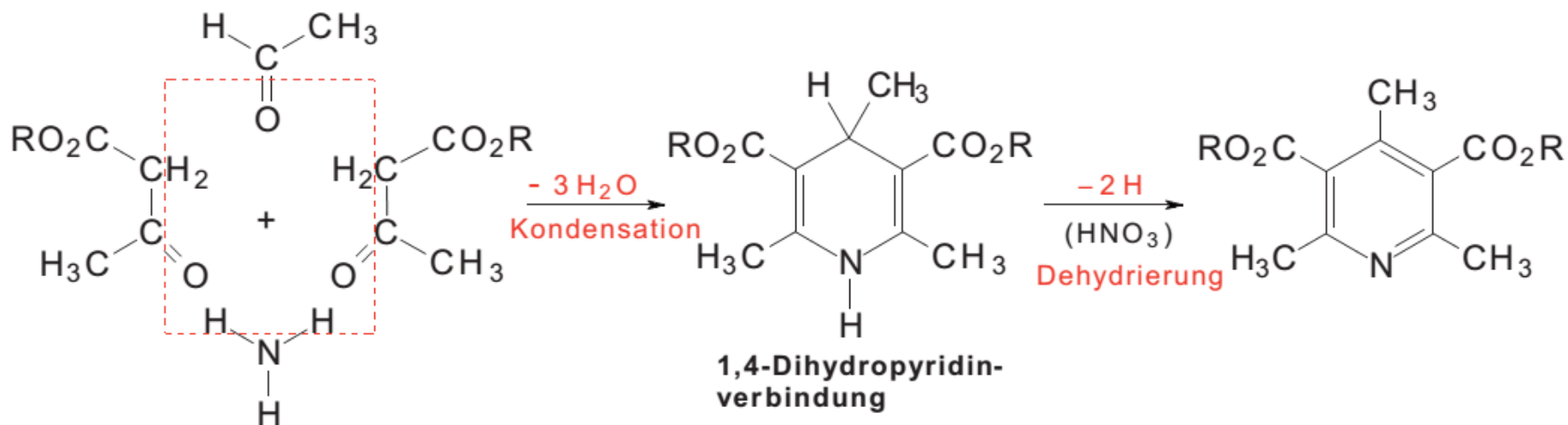


freies Elektronenpaar

Pyridin, Chinolin, Isochinolin und methylierte Pyridinverbindungen kommen im Steinkohlenteer vor.

Pyridinsynthese nach A. Hantzsch

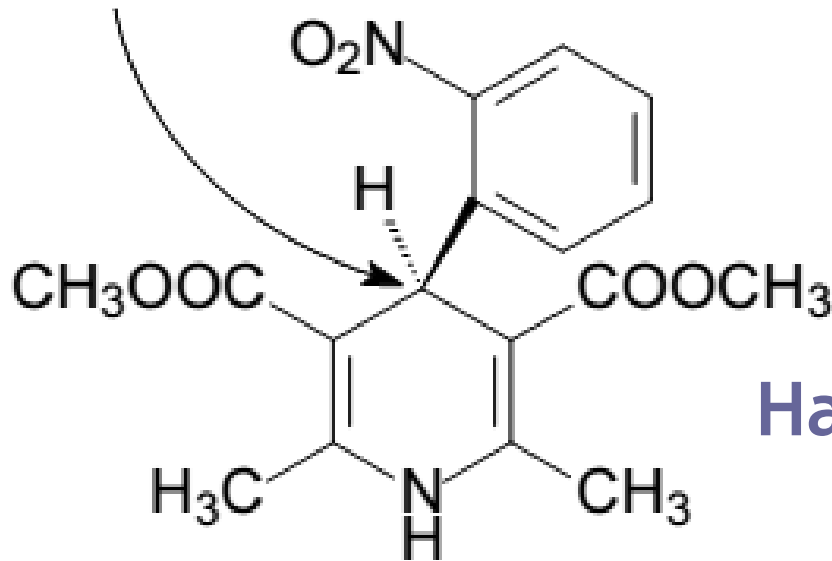
Acetessigester, eine Carbonylverbindung (Aldehyd oder Keton) und Ammoniak (oder Amin):



Diese Pyridinsynthese verläuft über einen komplizierten, mehrstufigen Mechanismus.

Beispiel: Synthese von **Nifedipin**

achiral!



Nifedipin (**Bayer**, 1969) ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridin-Typ, es senkt über eine Erweiterung der glatten Muskulatur der Gefäße den Blutdruck stark.

Hantzsch-Synthese aus:

- o-Nitrobenzaldehyd
- Acetessigsäure-methylester
- Ammoniak

zur Behandlung der arteriellen Hypertonie,

stark lichtempfindlich

IUPAC-Name?

(bitte formulieren Sie die Reaktion)

Reaktionen von Pyridinverbindungen

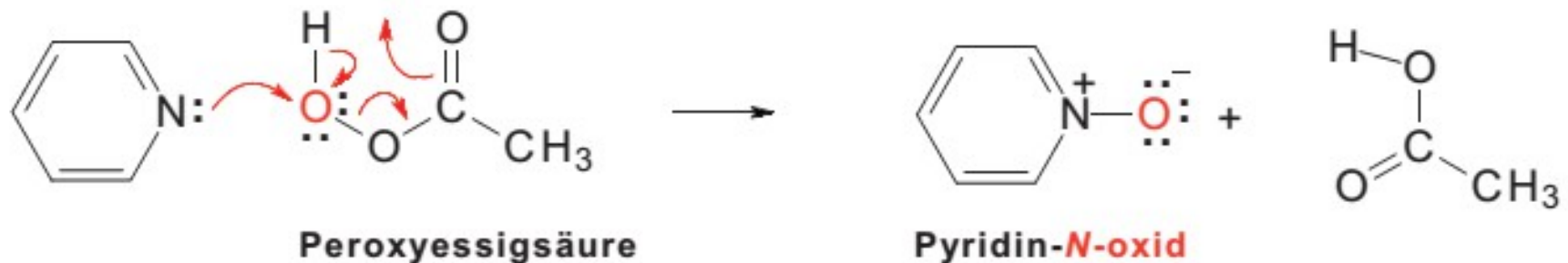
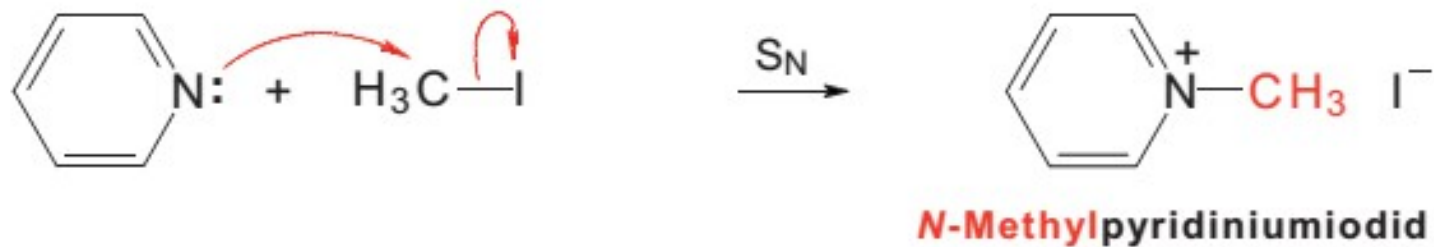
Basisches Verhalten. Im Gegensatz zu aliphatischen Aminen ist Pyridin eine schwache Base (Pyridin: $pK_a = 5,3$; aber Trimethylamin: $pK_a = 9,8$):



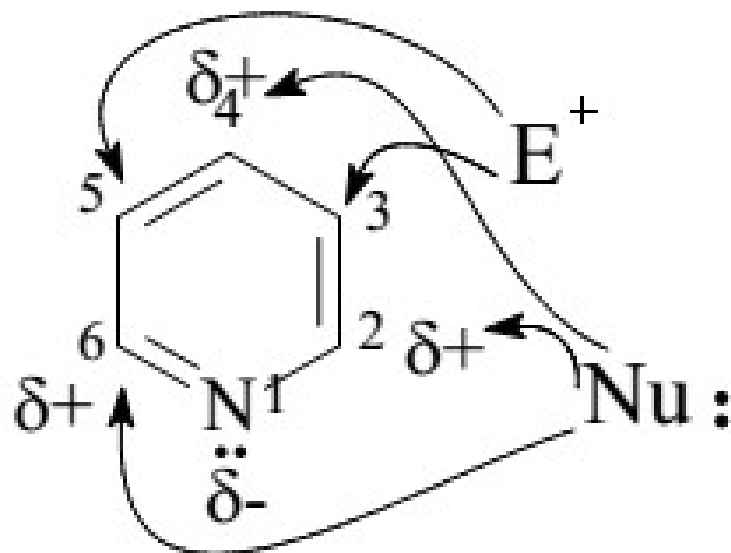
Pyridin ist weniger basisch als NH_3 und aliphatische Amine, da das Elektronenpaar im sp^2 -Orbital stärker vom Stickstoff angezogen wird als das Elektronenpaar im sp^3 -Orbital.

Nucleophiles Verhalten

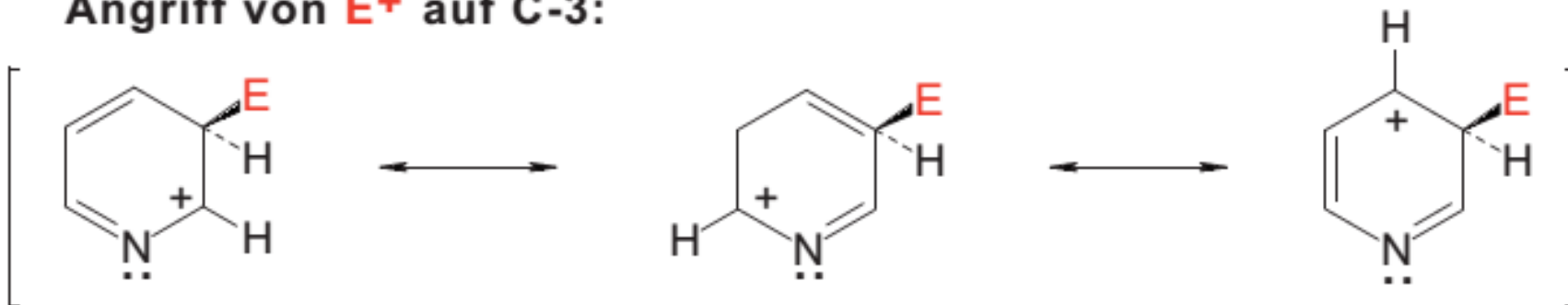
Pyridin reagiert wie **ein tertiäres Amin** als N-Nucleophil. Man erhält z. B. quartäre Ammoniumsalze bzw. Amin-N-Oxide:



Elektrophile ($\rightarrow \beta$ -Stelle) und nucleophile ($\rightarrow \alpha$ - und γ -Stelle) aromatische Substitutionen



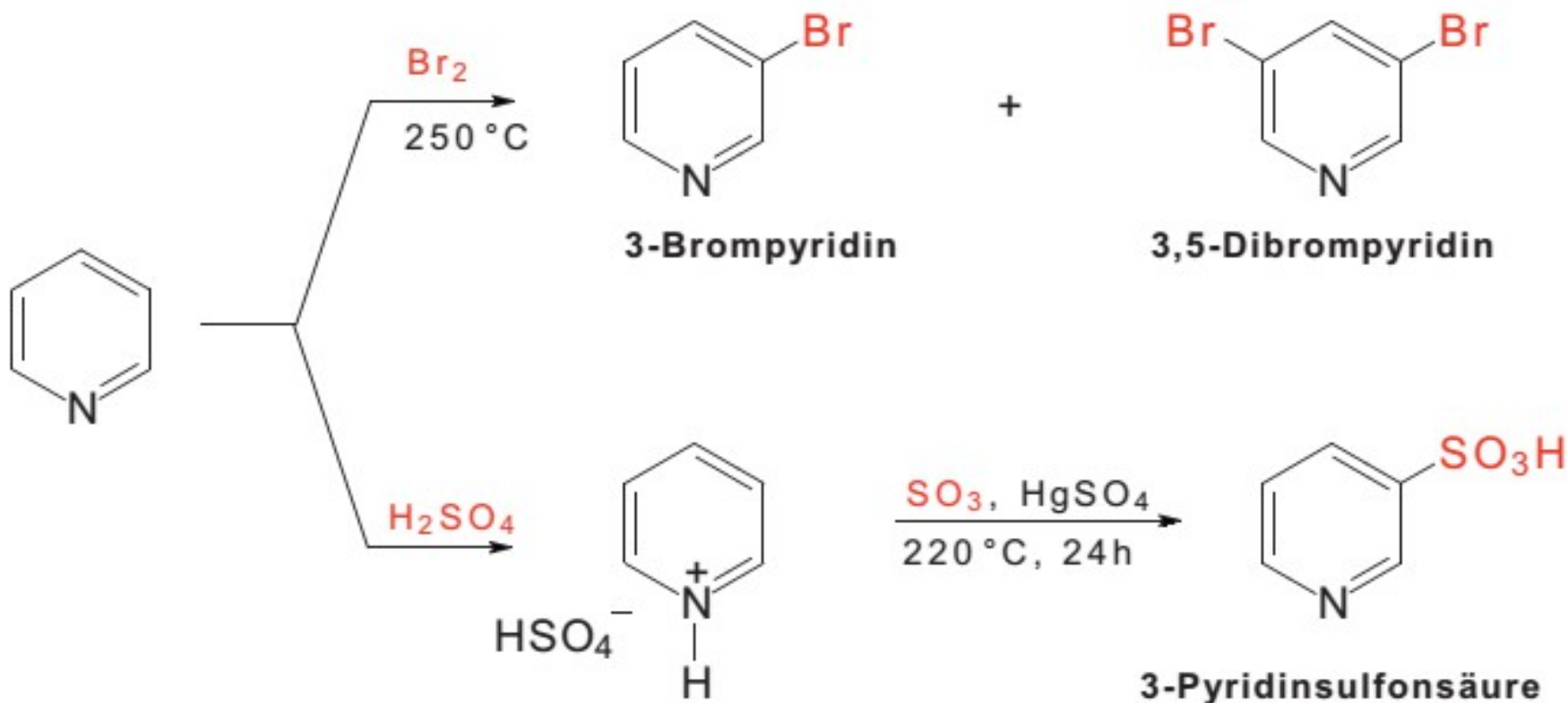
Angriff von E^+ auf C-3:



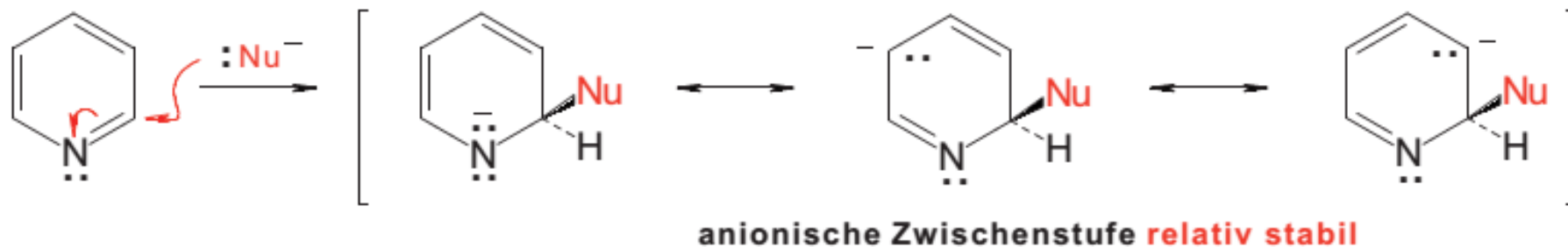
kationische Zwischenstufe A relativ stabil

S_E -Beispiele: Bromierung und Sulfonierung

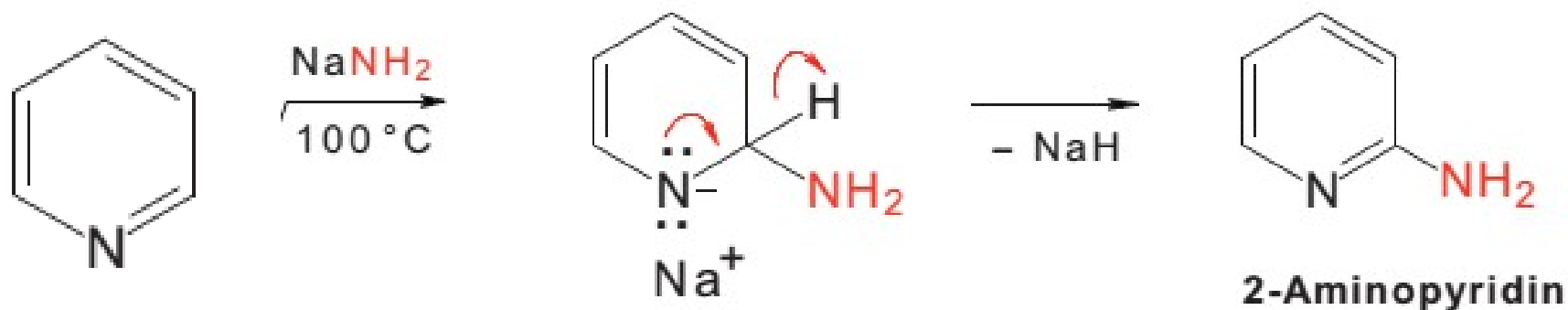
Die höhere Elektronegativität des N-Atoms führt zu einer **Desaktivierung** des Pyridinringes.



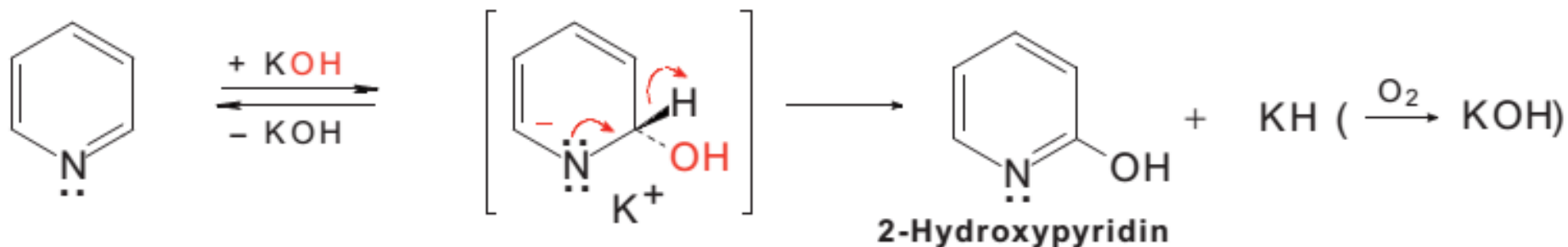
Angriff von Nu:⁻ auf C-2:



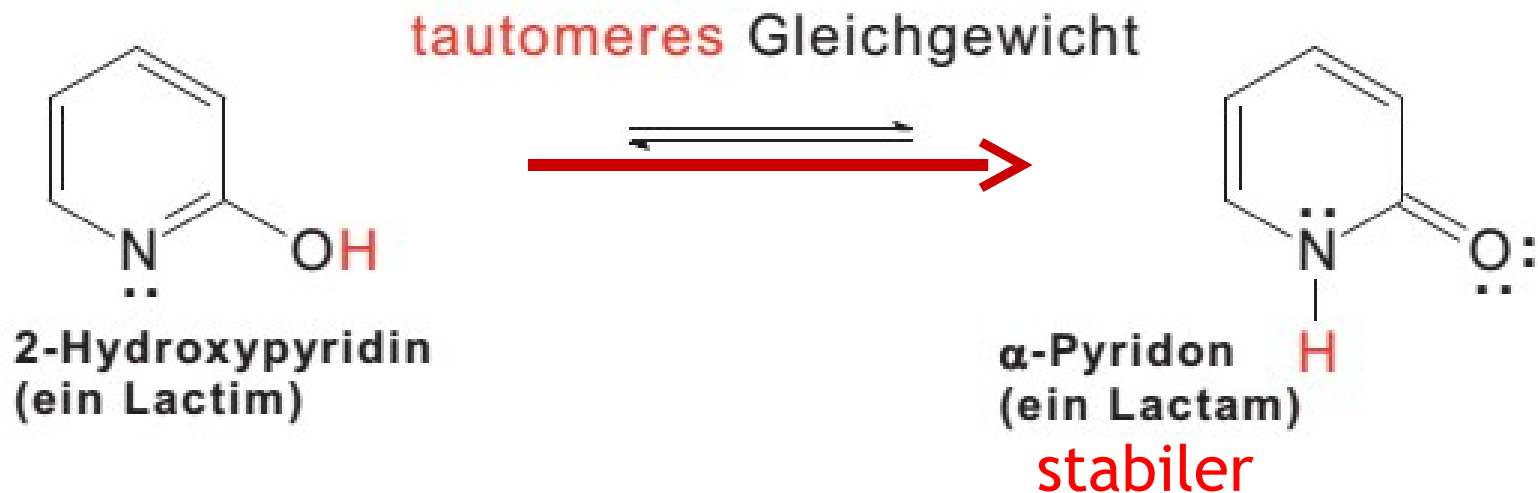
S_N-Beispiel: Reaktion von Pyridin mit Natriumamid nennt man **Tschitschibabin**-Reaktion bekannt:



S_N-Beispiel: Nucleophiler Angriff des Hydroxid-Ions



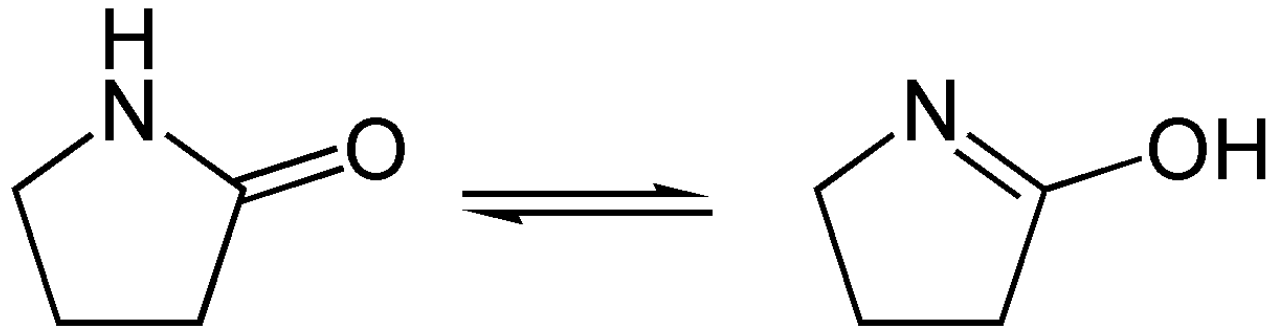
Lactam-Lactim-Tautomerie:



Lactam-Lactim-Tautomerie:

Lactame (intramolekulares cyclisches Amid) enthalten eine Amid-Bindung zwischen einer Amino- und einer Carboxygruppe desselben cyclischen Moleküls.

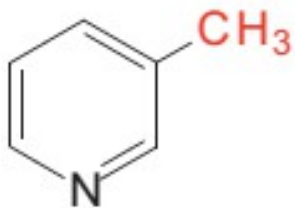
Lactime sind cyclische Stickstoffverbindungen, welche die funktionelle Gruppe **-N=C-OH** enthalten..



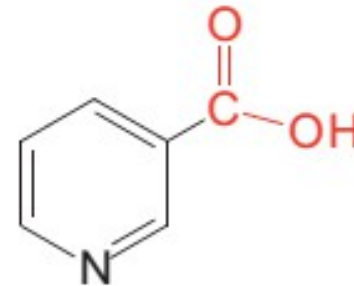
Beispiel: γ -Butyrolactam und γ -Butyrolactim
in **Lactam-Lactim-Gleichgewicht.**

Seitenkettenoxidation

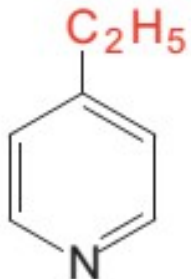
- dadurch entstehen Pyridincarbonsäuren (analog zu den Alkylbenzolderivaten):



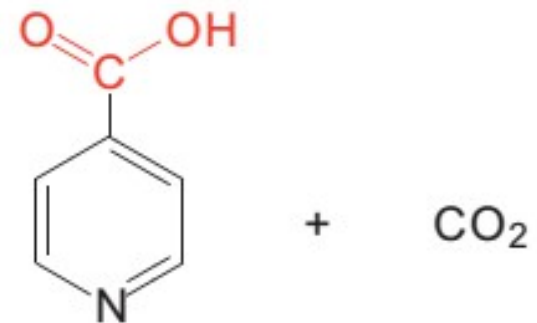
3-Methylpyridin



3-Pyridincarbonsäure
(Nicotinsäure) (Niacin)

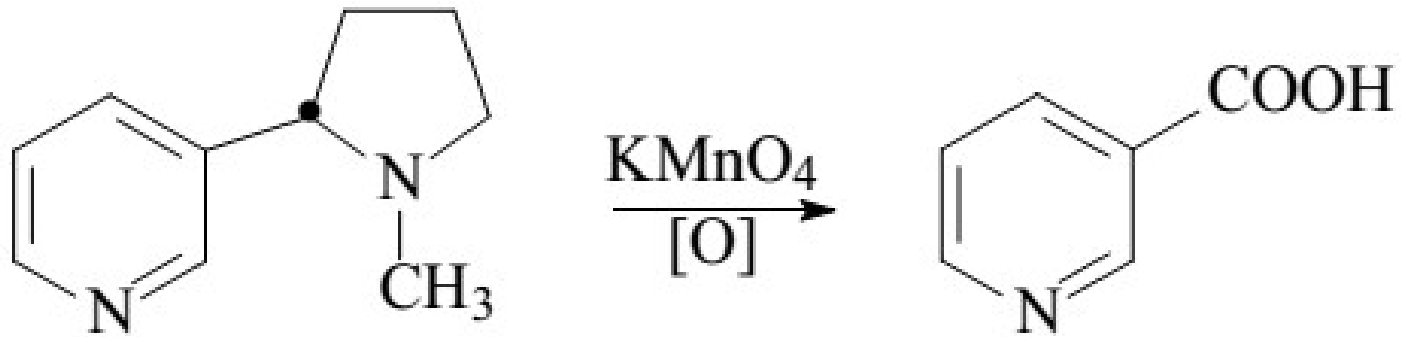


4-Ethylpyridin



4-Pyridincarbonsäure
(Isonicotinsäure)

Woher kommt der name “Nicotinsäure“?

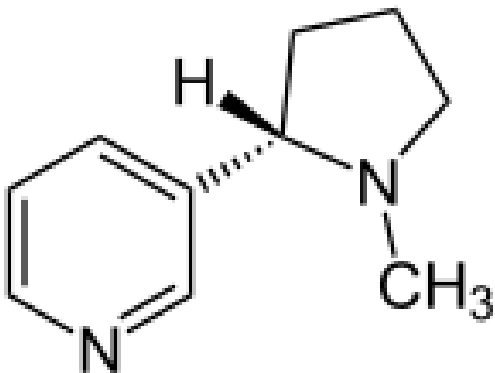


Nicotin (Alkaloid)

farblose bis bräunliche ölige Flüssigkeit

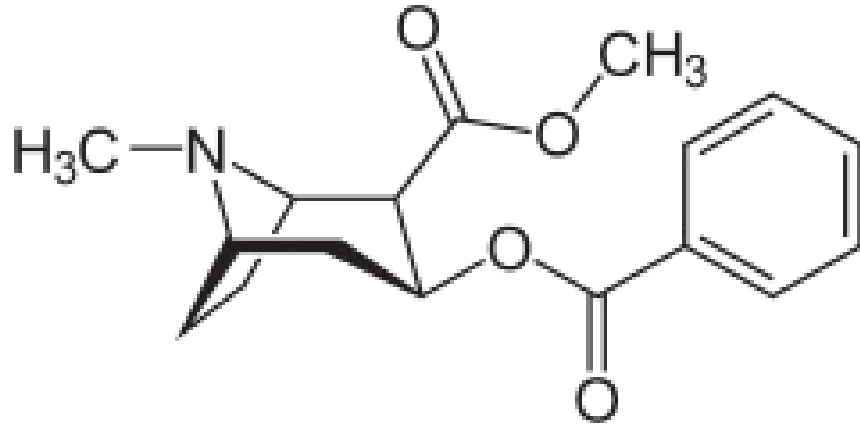
Nicotinsäure

Nicotin ist chiral. IUPAC: *(S)*-(-)-3-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)pyridin



Kokain (Cocaine)

(nicht auswendig lernen)



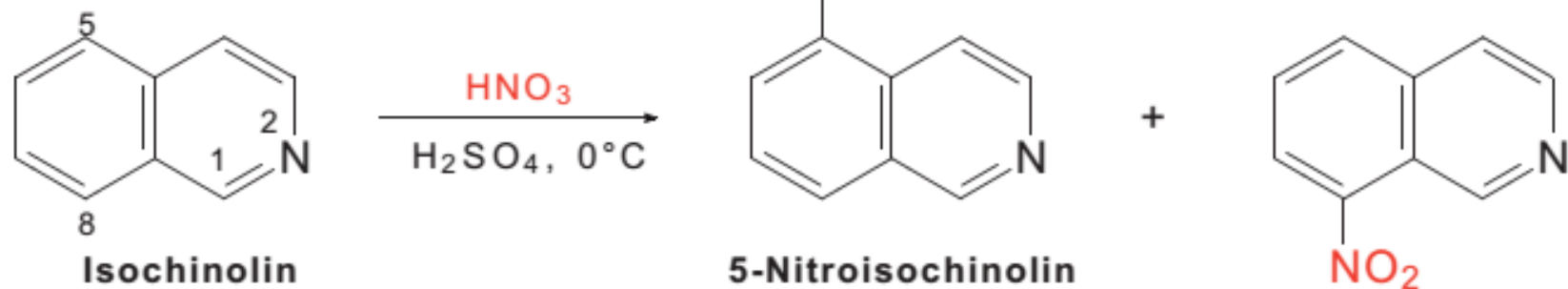
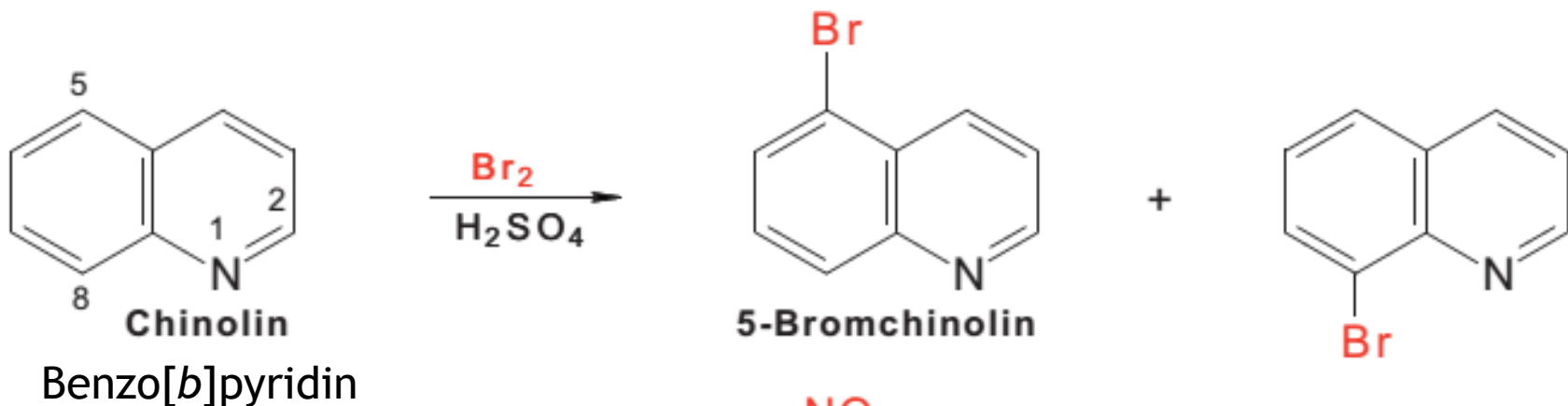
Merkmale:

- Piperidinderivat
- Benzoesäure-ester
- Tropangerüst
- Methylester einer Tropan-carbonsäure
- Rauschgift !

Aus **Cocastrauch** (bot. *Erythroxylum coca*). Kokain bewirkt im Zentralnervensystem eine **Stimmungsaufhellung**, **Euphorie**, ein **Gefühl gesteigerter Leistungsfähigkeit** und **Aktivität** sowie das Verschwinden von Hunger- und Müdigkeitsgefühlen. Bei höherer Dosierung können Symptome wie Nervosität, Angstzustände und paranoide Stimmungen auftreten. Nach dem Kokainrausch kann eine Depression auftreten.

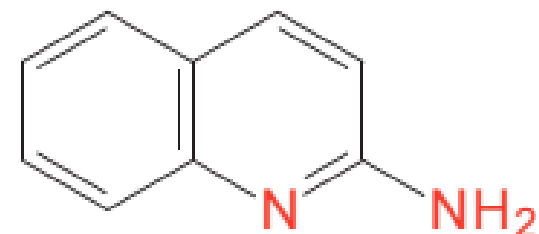
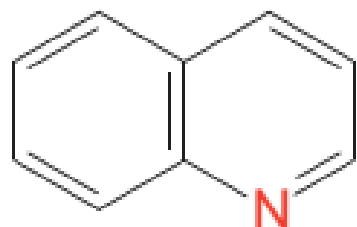
Kondensierte Ringe: Chinolin, Isochinolin

Chinolin und **Isochinolin** gehen elektrophile und nucleophile Substitutionsreaktionen ein. Elektrophile Reagenzien greifen hauptsächlich am Benzolring an, da der Pyridinring insbesondere wenn protoniert, **desaktiviert** ist; S_E erfolgt wie bei Naphthalin bevorzugt auf die C-5 und C-8

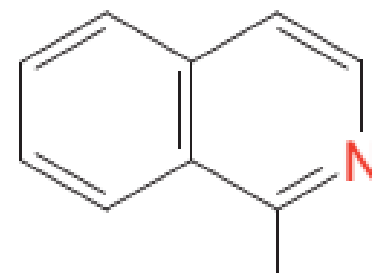
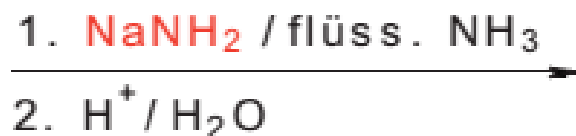
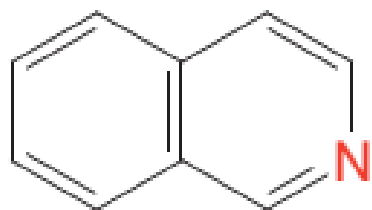


Numerierung aufpassen!

Nucleophile Substitutionen erfolgen, wie zu erwarten ist, am Pyridinring, z. B. die *Tschitschibabin*-Reaktion:

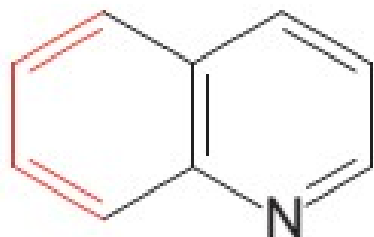


2-Aminochinolin

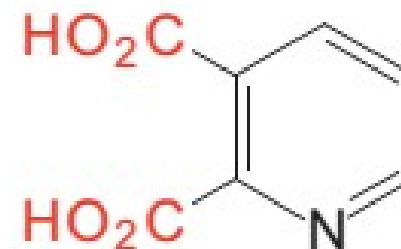
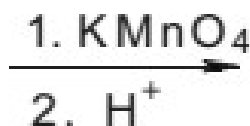


1-Aminoisochinolin NH_2

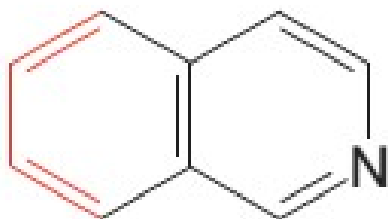
Oxidation von Chinolin und Isochinolin erfolgt am Benzolring, Endprodukte sind Pyridin-dicarbonsäuren:



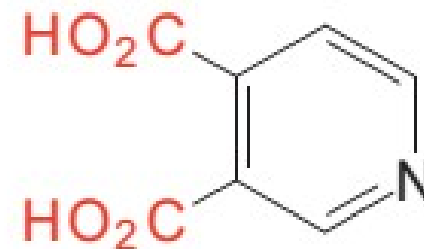
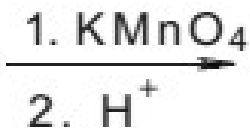
Chinolin



2,3-Pyridindicarbonsäure
oder auch: **Chinolinsäure**

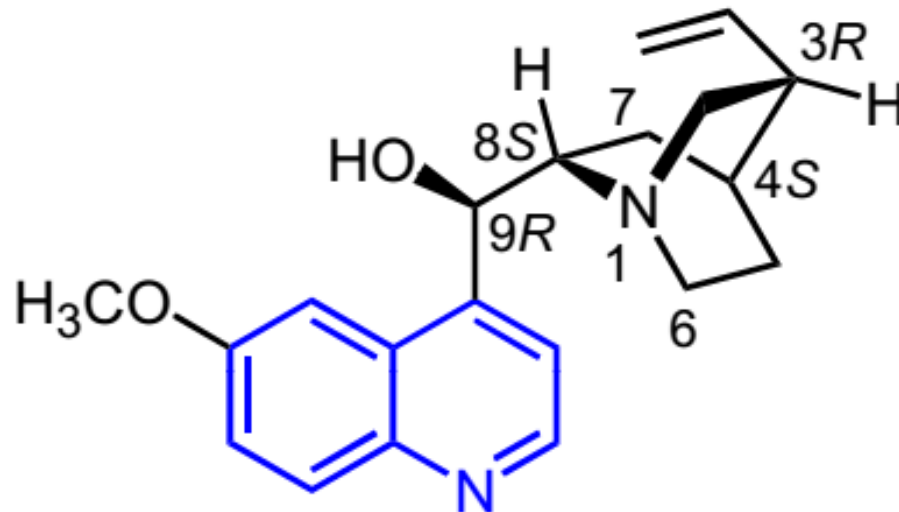


Isochinolin



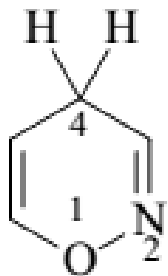
3,4-Pyridindicarbonsäure
Cinchomeronsäure

Alkaloid **(-)-Chinin** (engl. **quinine**; ohne die Methoxygruppe: **Cinchonin**) aus der Rinde subtropischer Bäume der Gattungen *Cinchona*:

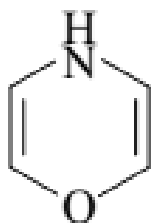


Eingesetzt als Chemotherapeutikum gegen **Malaria**.
(in geringen Mengen in Getränken wie *Bitter Lemon* oder *Tonic Water*)

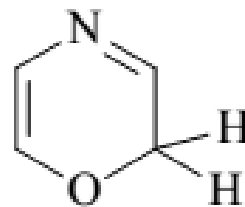
Sechsgliedrige Heterocyclen mit zwei Heteroatomen: Übersicht.



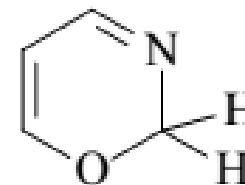
4*H*-1,2-Oxazin



4*H*-1,4-Oxazin

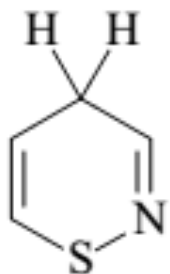


2*H*-1,4-Oxazin

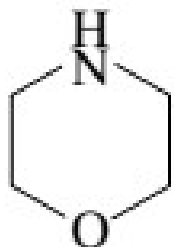


2*H*-1,3-Oxazin

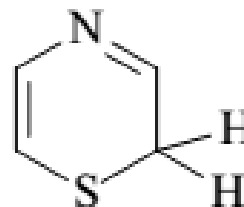
H₂/kat.



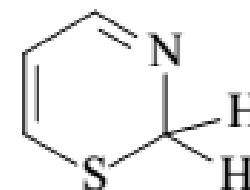
4*H*-1,2-Thiazin



Morpholin



2*H*-1,4-Thiazin

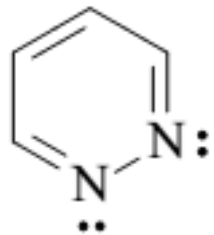


2*H*-1,3-Thiazin

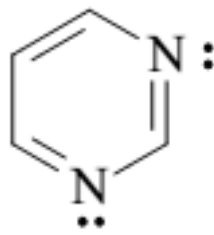
ALLE NICHT AROMATISCH !

(nach dem **Hantzsch-Widman-System**)

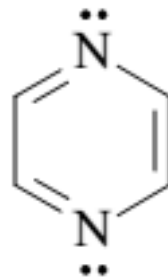
Pyrimidin- und Purin-Gruppen



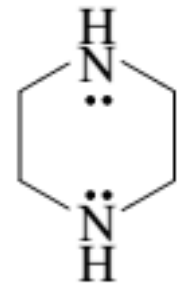
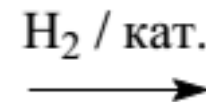
1,2-Diazin
Pyridazin



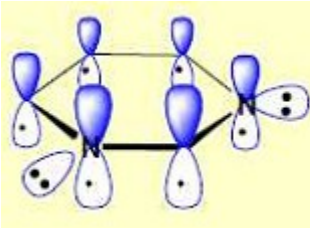
1,3-Diazin
Pyrimidin



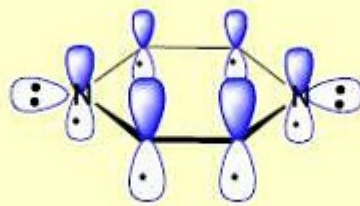
1,4-Diazin
Pyrazin



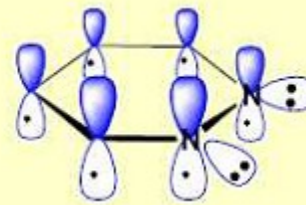
Perhydro-
1,4-Diazin
Piperazin



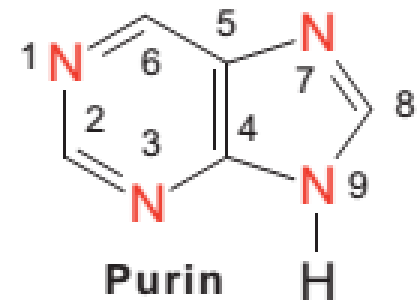
1,3-Diazin
Pyrimidin



1,4-Diazin
Pyrazin



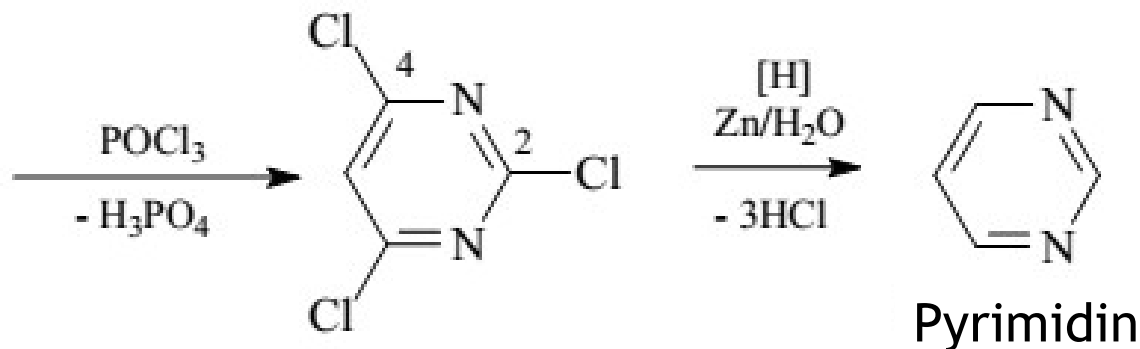
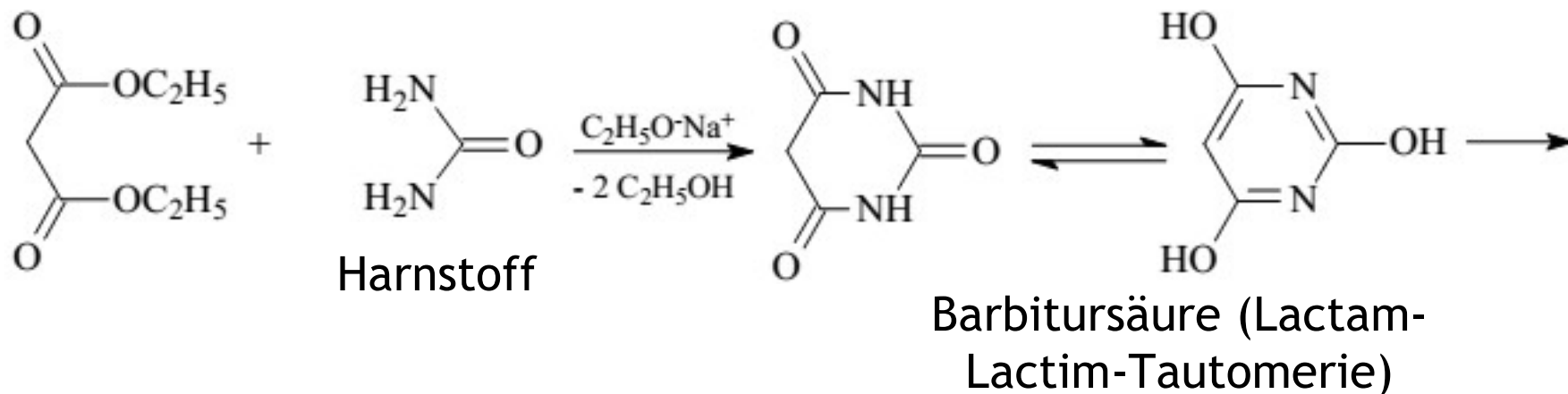
1,2-Diazin
Pyridazin

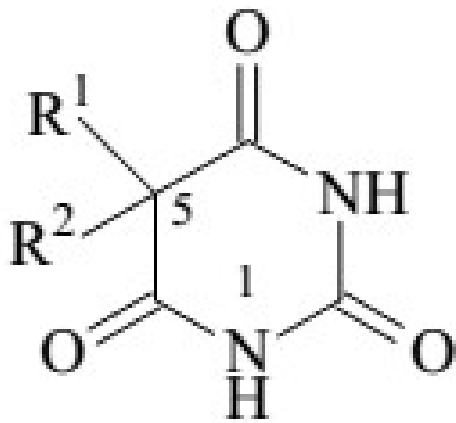


ALLE AROMATISCH (ausgenommen Piperazin)!

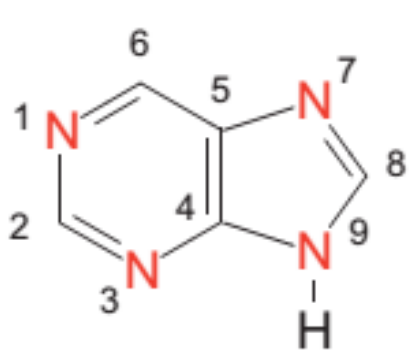
Synthese von Pyrimidin über Barbitursäure (Beispiel)

Aus **Malonsäure-diethylester** und Harnstoff in Gegenwart einer Base (Na-Ethanolat):

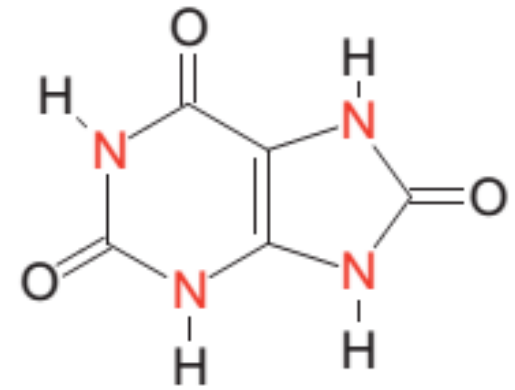
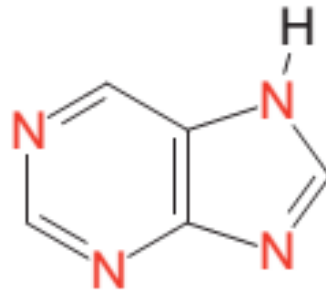
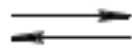




Barbiturate als Arzneimittel: Barbital, Phenobarbital, Thiopental, u.a.
 Barbitursäurederivate waren für viele Jahrzehnte die Schlafmittel. Seit 1992 sind sie in Deutschland und der Schweiz nicht mehr zugelassen.



Purin (Tautomere)

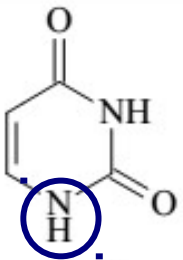
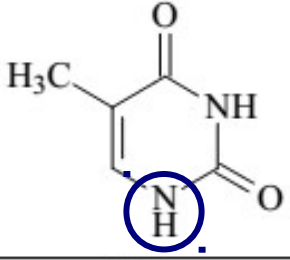
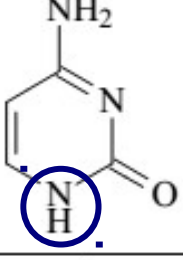
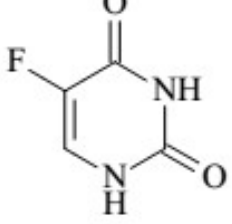


Harnsäure

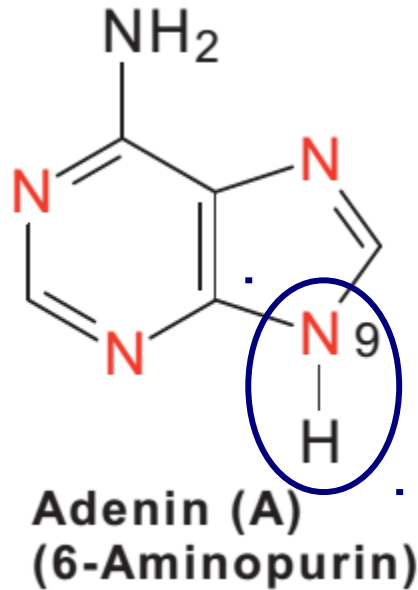
Numerierung aufpassen !

2,6,8 (1H,3H,7H)-Trioxopurin

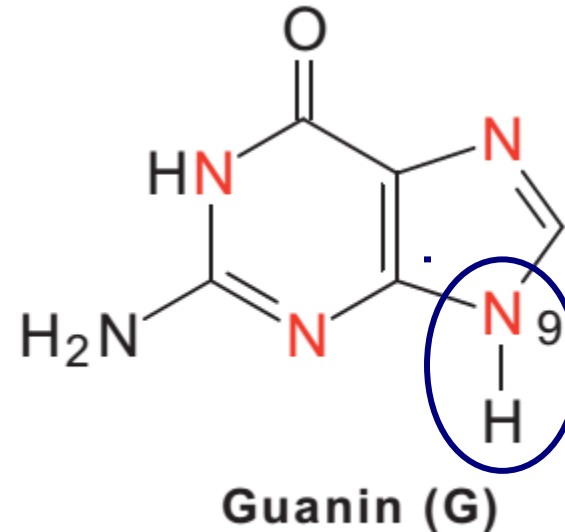
Wichtige Pyrimidinderivate - Nucleobasen

Uracil (U) → RNS	 <p>The chemical structure of Uracil is a six-membered pyrimidine ring with two carbonyl groups (C=O) at the 2 and 4 positions and two NH groups at the 1 and 3 positions. The NH group at the 3-position is circled in blue.</p>
Thymin (T) → DNS	 <p>The chemical structure of Thymine is a pyrimidine ring with carbonyl groups at the 2 and 4 positions and NH groups at the 1 and 3 positions. It has a methyl group (H₃C) at the 5-position. The NH group at the 3-position is circled in blue.</p>
Cytosin (C) → DNS, RNS	 <p>The chemical structure of Cytosine is a pyrimidine ring with a carbonyl group at the 2-position and an NH group at the 3-position. It has an amino group (NH₂) at the 4-position. The NH group at the 3-position is circled in blue.</p>
5-Fluoruracil (Antimetabolit gegen Krebs)	 <p>The chemical structure of 5-Fluorouracil is a pyrimidine ring with carbonyl groups at the 2 and 4 positions and NH groups at the 1 and 3 positions. It has a fluorine atom (F) at the 5-position. The NH group at the 3-position is circled in blue.</p>

Wichtige Purinderivate - Nucleobasen



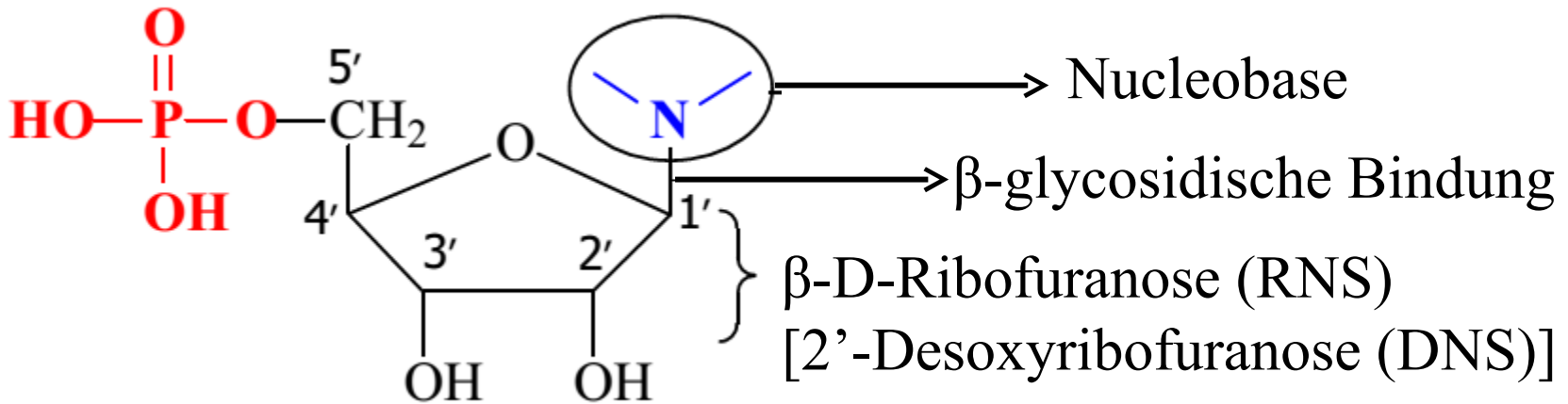
→ **DNS, RNS**



→ **DNS, RNS**

Alle Nucleobasen mit einem Sauerstoff am Ring (Guanin, Cytosin, Thymin und Uracil) liegen als **Lactamtautomere** vor.

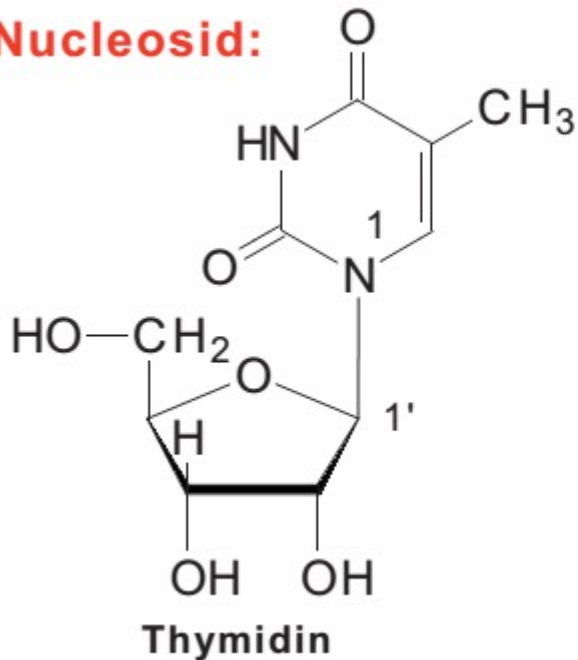
Allgemeine Formel einer RNS:



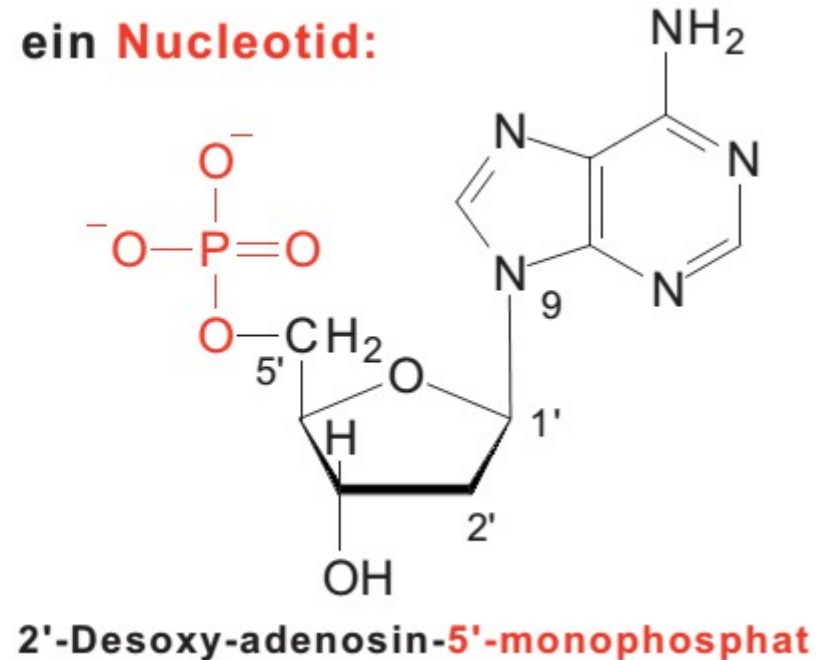
Die Verteilung der vier Nucleobasen (ob A,T,G,C oder A,U,G,C) auf die anomeren C-Atome erscheint wahllos, in Wirklichkeit erfolgt sie nach einem Plan, welcher das *Geheimnis des Lebens* ausmacht (Buddrus).

Die Verbindung aus einer Nucleobase und einem Saccharid heißt **Nucleosid**, die aus einer Nucleobase, einem Saccharid und Phosphorsäure wird **Nucleotid** genannt.

ein **Nucleosid**:



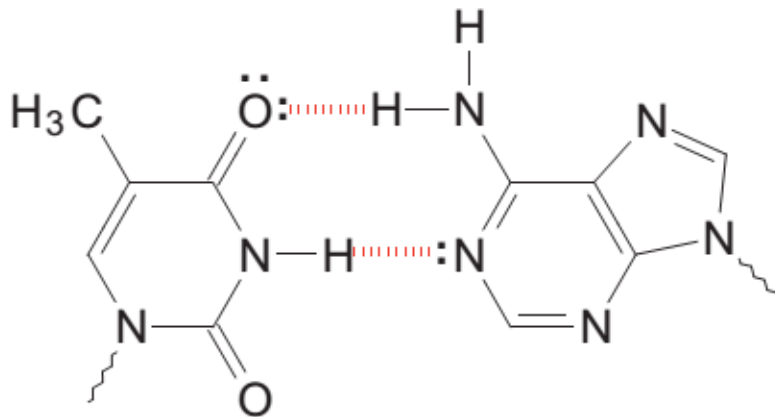
ein **Nucleotid**:



Sekundärstruktur der Desoxyribonucleinsäure (DNS)

Desoxyribonucleinsäure tritt zweisträngig und zudem verdrillt auf. Verantwortlich dafür sind intermolekulare Wasserstoffbrücken:

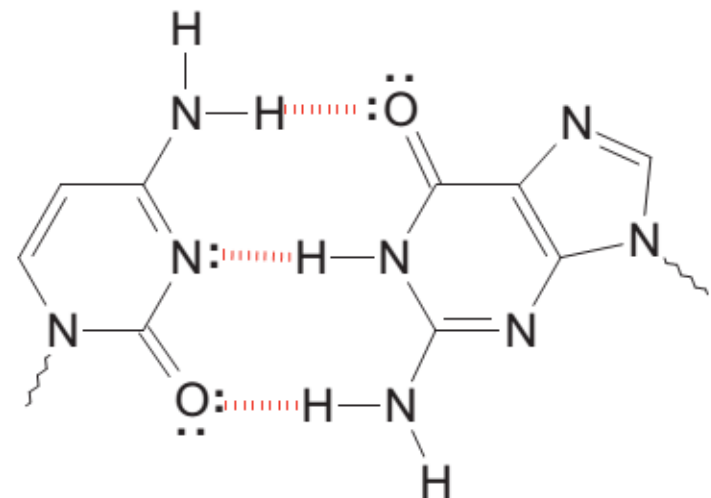
zwei H-Brücken zwischen T und A:



Thymin (T)

Adenin (A)

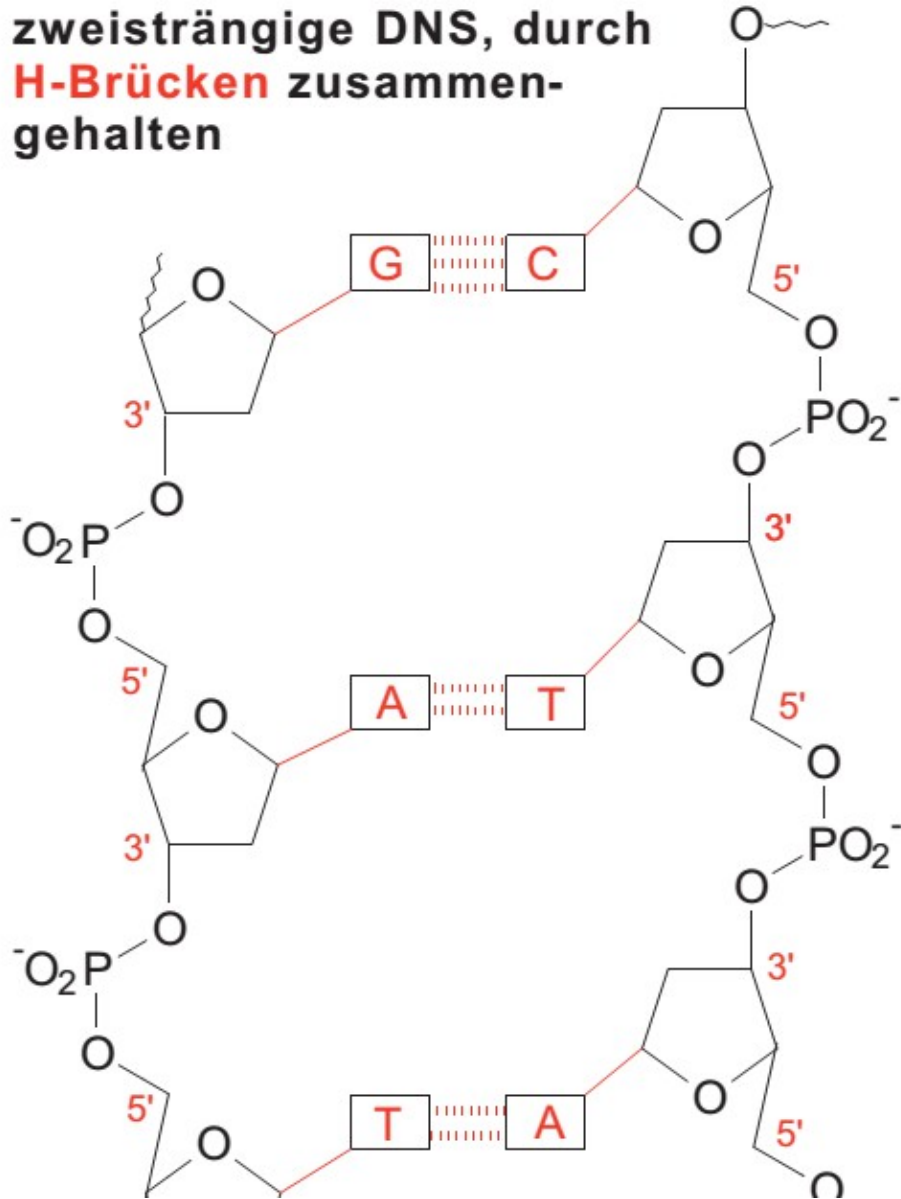
drei H-Brücken zwischen C und G:



Cytosin (C)

Guanin (G)

zweisträngige DNS, durch
H-Brücken zusammen-
gehalten



Prof. Ivo C. Ivanov

räumliche Darstellung
der zweisträngigen DNS
(Doppelhelix)



61