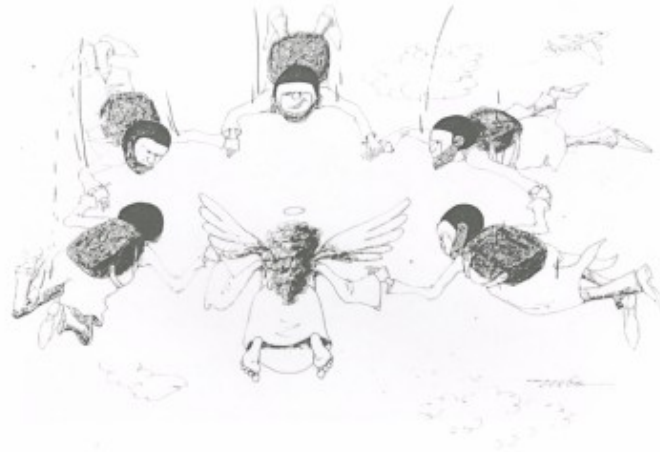


Skriptum zur Vorlesung Heterocyclen I

Frankfurt, WS 2005

Dr. Irene Lagoja

Heterocyclen Synthese und Anwendungen



Ringverbindung mit Heteroatom

1

Was erwartet uns in dieser Vorlesung?

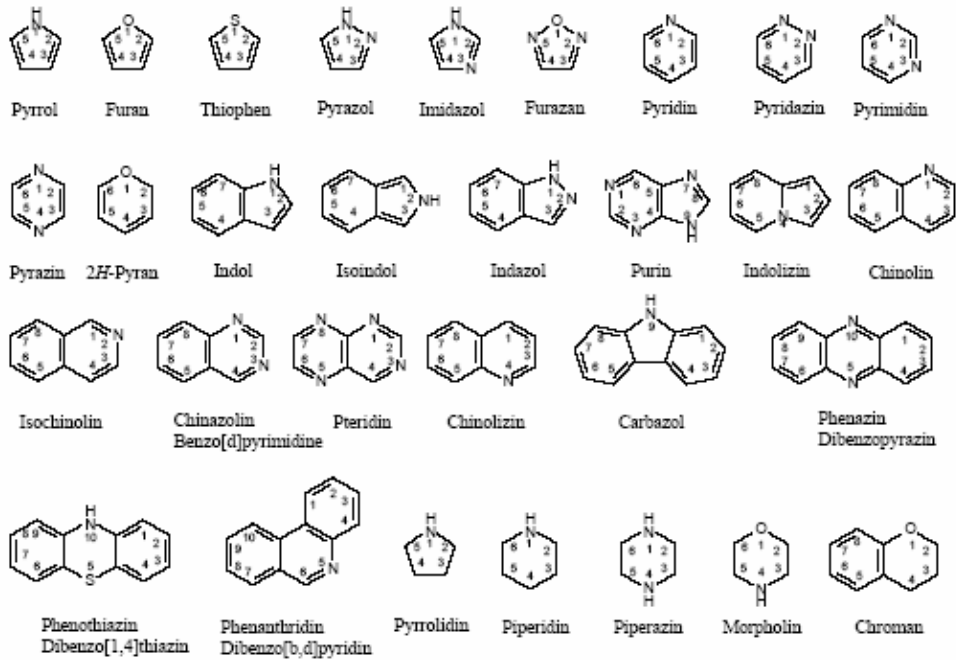


- **Nomenklatur von Heterocyclen**
- **Aromatische Heterocyclen**
(Beispiele elektronenarme- und elektronenreiche Heterocyclen, Kriterien für Aromatizität)
- **Nicht aromatische Heterocyclen**
Beispiele, Winkelspannung, Gauche Effekt, Torsionsspannung, anomerer Effekt, attraktive Wechselwirkungen
- **Ringsynthesen**
 - **Cyclisierungsreaktionen**
 - **Cycloadditionen**

die jeweiligen Mechanismen werden durchbesprochen und mit Anwendungsbeispielen aus der medizinischen Chemie illustriert

2

Verbindungen mit anerkanntem Trivialnamen



3

Hantzsch-Widmann Nomenklatursystem

Präfixe:

Das letzte „a“ wird weggelassen, wenn dem Präfix ein Vokal folgt

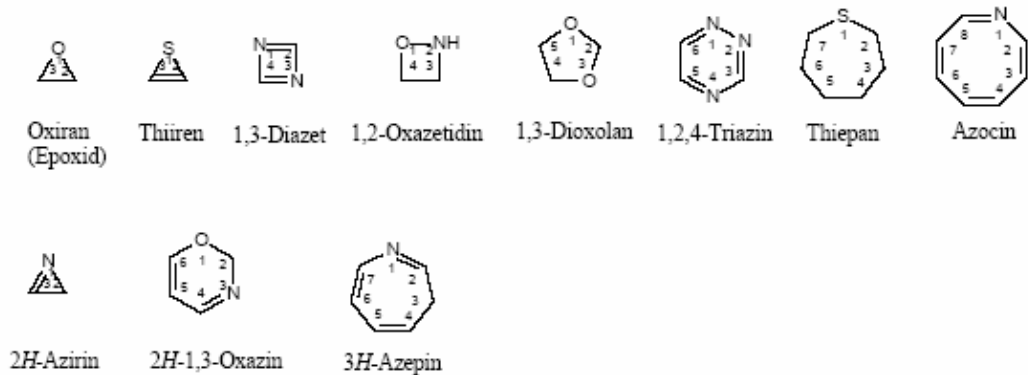
Element	Wertigkeit	Präfix
Sauerstoff	II	Oxa
Schwefel	II	Thia
Selen	II	Selena
Tellur	II	Tellura
Stickstoff	III	Aza
Phosphor	III	Phospha
Arsen	III	Arsa
Silizium	IV	Sila
Germanium	IV	Germa
Bor	III	Bora

Suffixe:

Anzahl der Ringglieder	Stickstoffhaltige Ringe		Stickstofffreie Ringe	
	ungesättigt (a)	gesättigt	ungesättigt (a)	gesättigt
3	-irin	-iridin	-iren	-iran
4	-et	-etidin	-et	-etan
5	-ol	-olidin	-ol	-olan
6	-in (b)	(c)	-in (b)	-an (d)
7	-epin	(c)	-epin	-epan
8	-ocin	(c)	-ocin	-ocan
9	-ouin	(c)	-ouin	-ouan
10	-ecin	(c)	-ecin	-ecan

4

Beispiele für nach Hantzsch-Widmann benannte Heterocyklen



5

Nomenklatur anellierter Ringsysteme



- Namen für die größte Komponente aus Liste anerkannter Trivialnamen (Indol statt Pyrrol, wenn ein Indolfragment enthalten ist).
- Systemen aus separat benannten Komponenten: eine **Basiskomponente**. Weitere Komponenten als **Präfix** an Namen der Basiskomponente angefügt. Präfix „o“ + Namen des Ringsystems („Pyrazin“ „Pyranzino“)

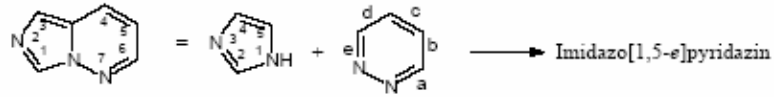
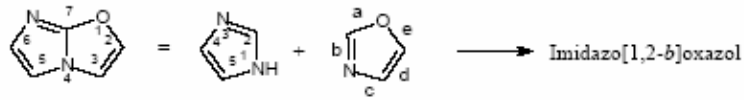
Ausnahmen:

Furan → Furo-; Imidzol → Imidazo-; Isochinolin → Isochino-;
 Pyridin → Pyrido-; Chinolin → Chino-; Thiophen → Thieno-;

- Bindungen Basiskomponente mit a,b,c bezeichnet, beginnend mit der Seite, die normalerweise die 1,2-Bindung hat.
- Atome der 2. Komponente werden in der normalen Weise nummeriert.
- Seite an der Verknüpfung stattfindet durch die entsprechenden Buchstaben und Zahlen (in der Reihenfolge in der sie in der Basiskomponente auftreten) kennzeichnen
- Nummerierung von kondensierten Systemen unabhängig von den vorangegangenen Operationen durchführen. An einem Atom das einer Brückenkoposition benachbart ist beginnen; Heteroatome sollen möglichst niedrige Zahlen erhalten. Ein sp³-hybridisiertes Atom im Ring wird wie bei monocyclischen Verbindungen gekennzeichnet.

6

Beispiele zur Nomenklatur



7

Substitutions-Nomenklatur

basiert auf dem Ersatz eines oder mehrerer Kohlenstoffatome eines Carbocyclus durch Heteroatome. Das entsprechende Kohlenstoff-Ringsystem wird entsprechend den IUPAC Regeln benannt



Azabenzol



1,3-Diazabenzol



1-Aza-4-phosphabenzol



7-Oxabicyclo
[2.2.1]hepta-2,5-dien

8

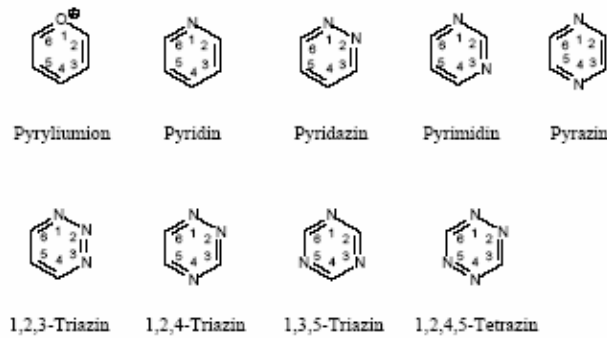
Aromatische Heterocyklen

6-gliedrige Heterocyklen mit 6 p-Elektronen

elektronenarme Heterocyklen



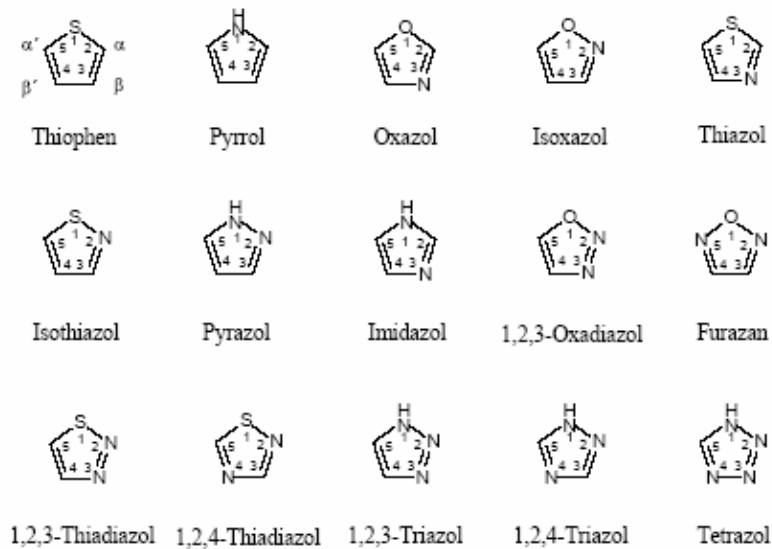
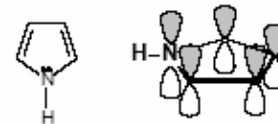
Hückel-Regel, die auf einfachen Molekülorbitalberechnungen beruht, sagt aus, dass planare Moleküle mit einem vollständigen und ununterbrochenen Ring von p-Orbitalen gegenüber ihren acyclischen Analoga stabilisiert sind, wenn sie **$(4n + 2) \pi$ -Elektronen** enthalten, wobei n eine ganze Zahl sein muss.



Aromatische Heterocyklen

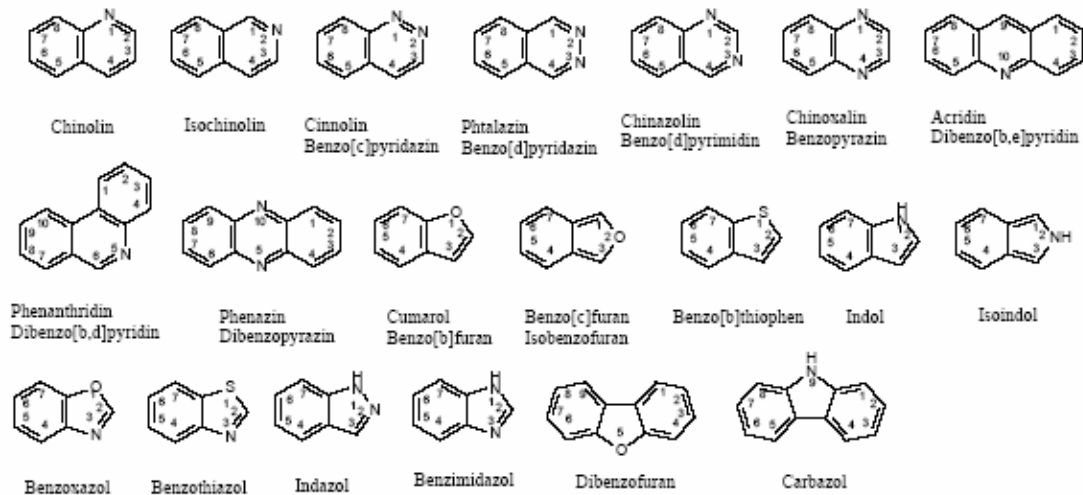
5-gliedrige Heterocyklen mit 6 p-Elektronen

elektronenreiche Heterocyklen



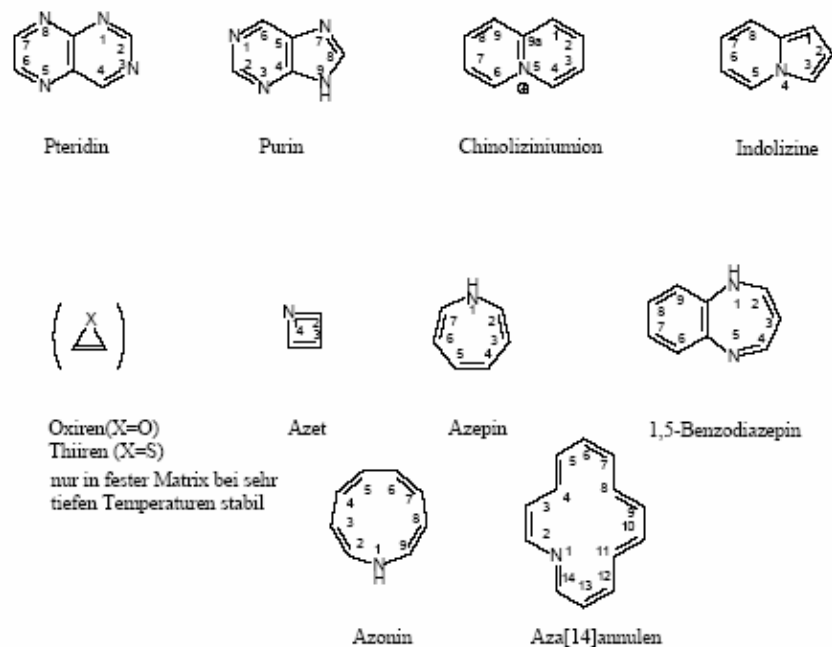
Aromatische Heterocyklen: Benzoannelierte Ringsysteme

Die Kriterien für die Aromatizität entsprechend der Hückel-Regel können genau genommen nur auf monocyclische Verbindungen angewandt werden. Es ist jedoch schon früh erkannt worden, dass Verbindungen, in denen ein Benzolring an andere aromatische Systeme anneliert wurde, ihren aromatischen Charakter behalten, wenn auch in modifizierter Form.



11

Andere aromatische Heterocyklen

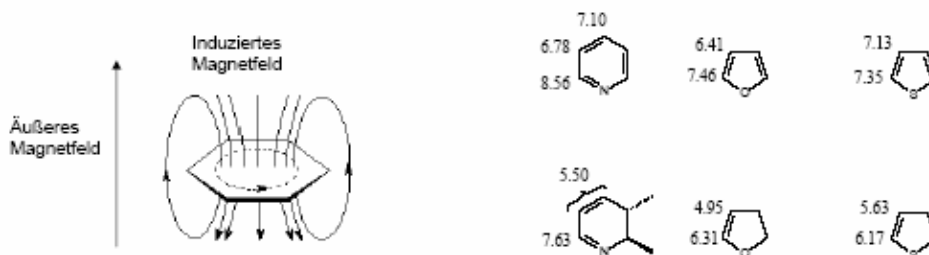


12

Kriterien Aromatizität

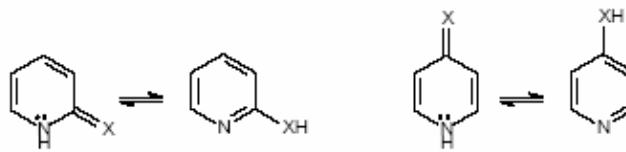
- **Analoge des Benzols**, in denen **eine oder mehrere CH-Gruppen** des Benzols durch **Stickstoff** ersetzt sind,
- Ringsysteme mit **fünf Atomen** und **sechs π -Elektronen** in einer **planaren, delokalisierten** Anordnung und
- Verbindungen, in denen Ringsysteme der ersten beiden Gruppen mit einem **Benzolring annelliert** sind.
- **Hückel-Regel**, cyclische π -Systeme mit $(4n + 2)$ π -Elektronen sind aromatisch, gilt angesichts ihres diamagnetischen Ringstromes auch für Heterocyclen mit 6, 10, 14 oder 18 π -Elektronen. Verbindungen mit 4 π -Elektronen sind selten und extrem instabil.
- Bindungslängen, die in aromatischen Verbindungen alternieren nicht (kaum).
- Chemische Verschiebungen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren

diamagnetischen Ringstrom: Charakteristikum für cyclisch delocalisiertes System, wenn – im Vergleich zu acyclischen Modellen – die Protonen an der Peripherie des Ringes entschirmt und innerhalb des Ringes abgeschirmt werden.

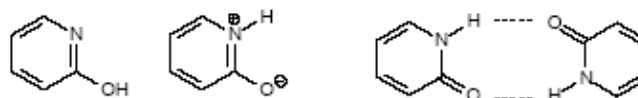


13

Tautomerie

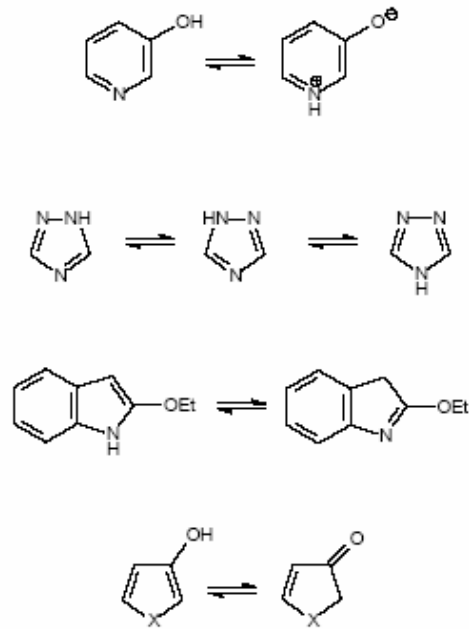


Prototrope Tautomerie bei 2- und 4- substituierten Pyridinen
 $X = \text{NR}, \text{O}$ oder S



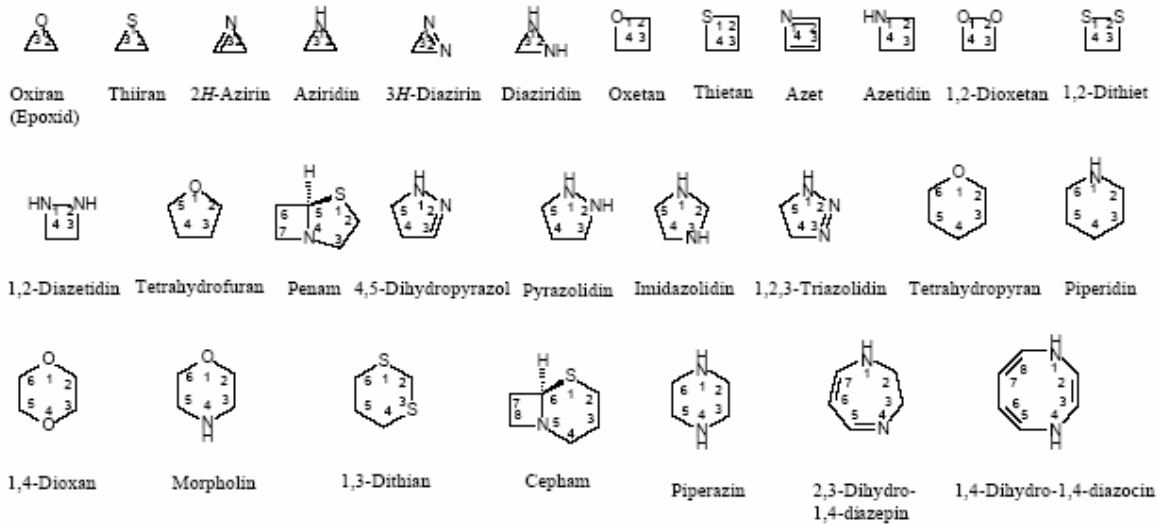
14

Tautomerie



15

Nicht Aromatische Heterocyklen



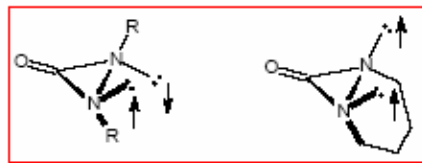
16

Winkelspannung, Gauche Effekt

Hybridisierung der Ringatome vom normalen sp^3 -Typ ab, um die Orbitaldeformation zu minimieren („Bananenbindungen“). Die Ringbindungen haben mehr π -Charakter, Bindungen zu Substituenten haben mehr σ -Charakter.

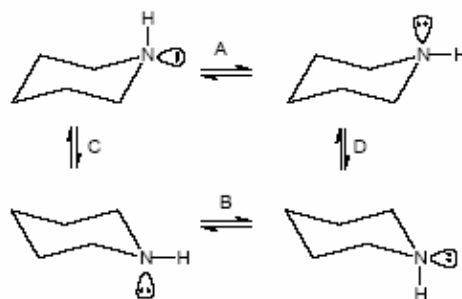
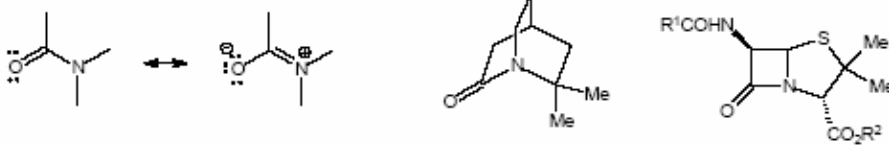
Torsionswinkel oder dihedrale Winkel ist das Maß für die Drehung der Bindung aus der Position in der die Substituenten ekliptisch (höchste Energie) angeordnet sind.

Konformationen bevorzugt, in denen die freien Elektronenpaare an benachbarten Heteroatomen orthogonal (senkrecht) zueinander angeordnet sind (der *gauche* Effekt).



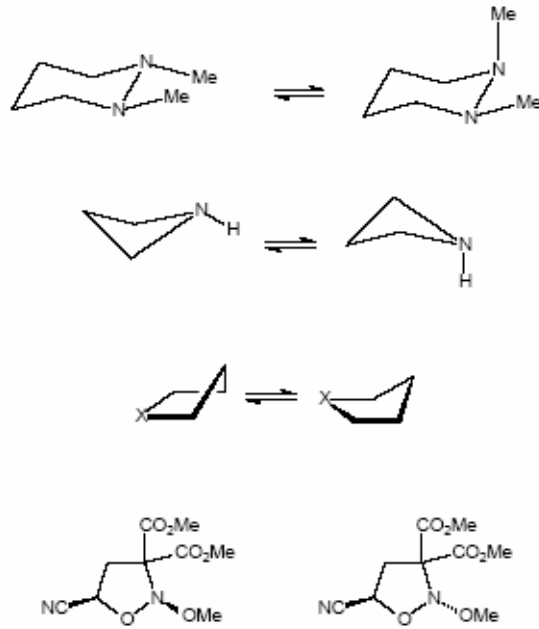
17

Torsionsspannung und bevorzugte Konformationen flexibler Heterocyklen



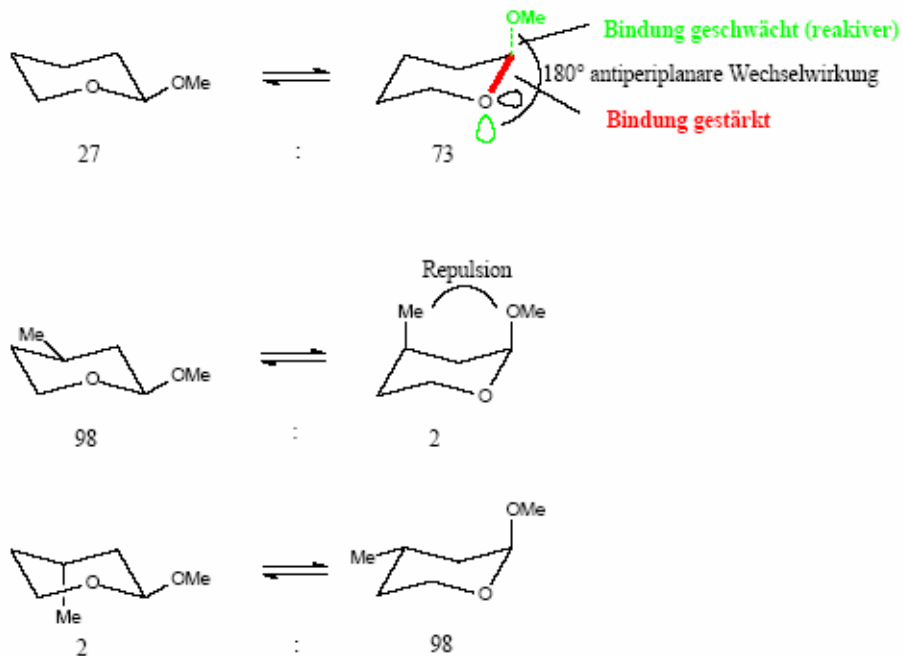
18

Bevorzugte Konformationen flexibler Heterocyklen



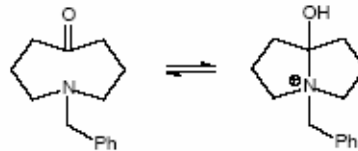
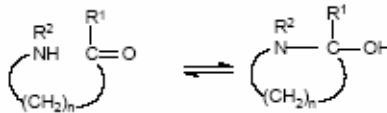
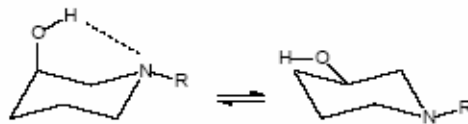
19

Der anomere Effekt



20

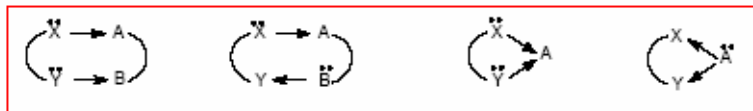
Attraktive Wechselwirkungen



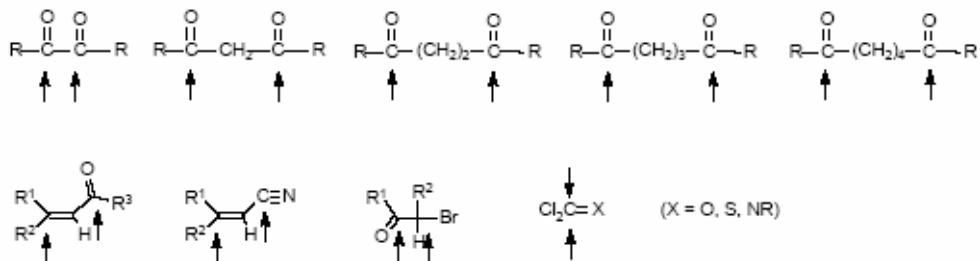
21

Ringsynthesen: Cyclisierungsreaktionen

Reaktionstypen



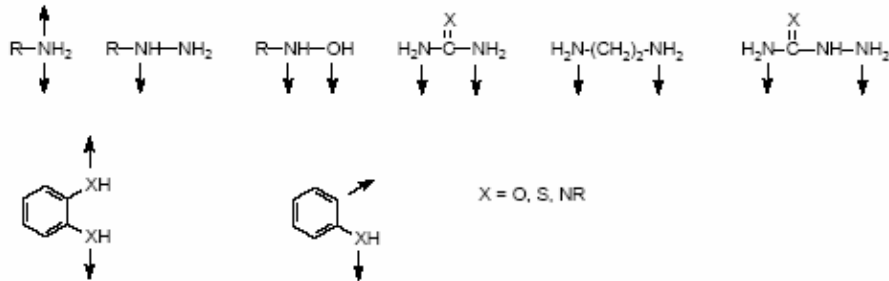
Doppelt elektrophile Reagenzien:



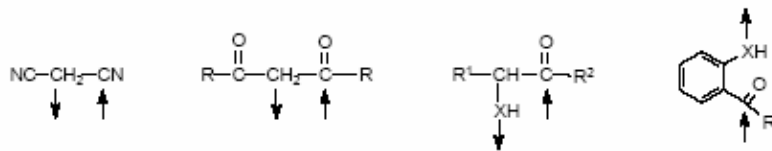
22

Ringsynthesen: Cyclisierungsreaktionen

Doppelt nucleophile Reagenzien:

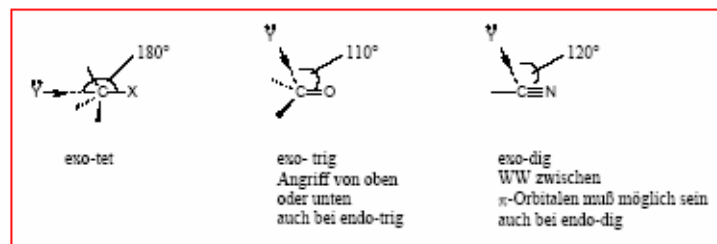
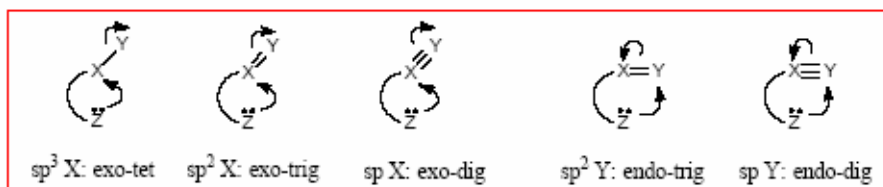


Reagenzien mit elektrophilen und nucleophilen Zentren



23

Baldwin-Regeln



tet					trig					dig	
Ringgröße			Ringgröße			Ringgröße		Ringgröße			
3-7	exo-tet	+	3-7	exo-trig	+	3-4	exo-dig	-			
5-6	endo-tet	-	3-5	endo-trig	-	5-7	exo-dig	+			
			6-7	endo-trig	+	3-7	endo-dig	-	+		

24

Substitution am gesättigten Kohlenstoff: exo-tet

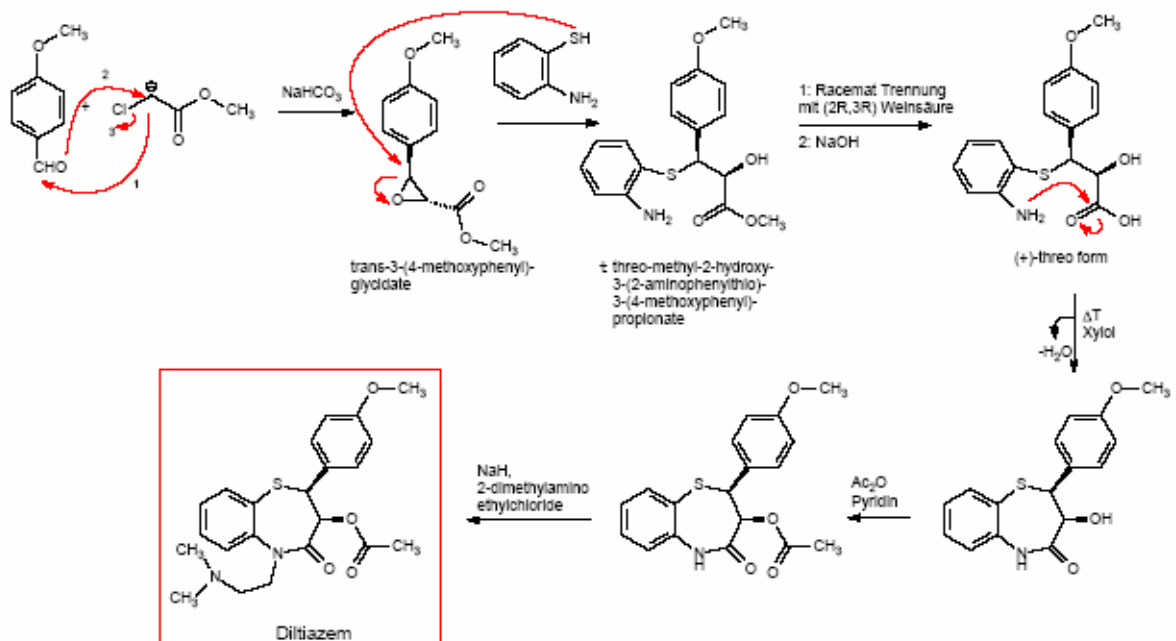
exo tet Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff zur Bildung von 3, 4, 5- und 6-Ringen

Diese Art von Substitutionen verlaufen stereoselektiv unter Inversion am Kohlenstoff (S_N2 Mechanismus).



25

Synthese Diltiazem (exo-tet- Ringschluss)



26

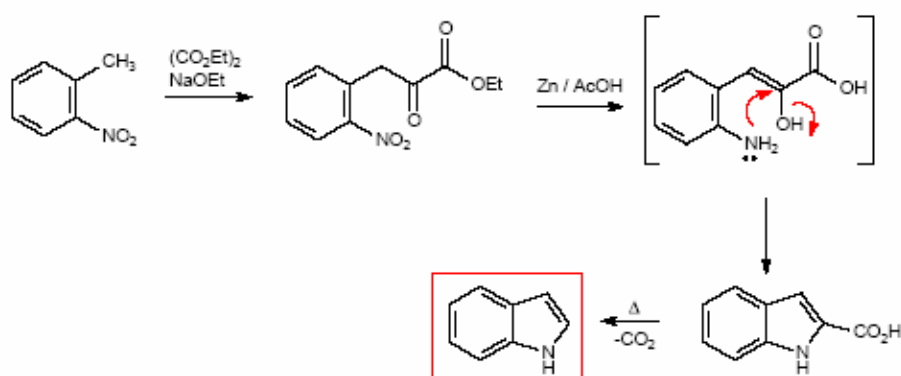
Intramolekulare nucleophile Addition an Carbonylgruppen und an andere Doppelbindungen: *exo-trig* Cyclisierungen

Es gibt drei Arten von intramolekularen Cyclisierungen an Aldehyd- oder Ketogruppen, **alle** sind **Beispiele** für *exo-trig* Cyclisierungen:

- Cyclisierungen vom Aldol-Typ (**Knorr-Synthese** von Pyrrolen)
- Cyclisierungen durch nucleophile Heteroatome (**Reissert-Synthese** von Indolen)
- Cyclisierungen in die *ortho*-Position eines Benzolringes (**Skraup-Synthese** von Chinolinen)

27

Reissert Indole Synthesis

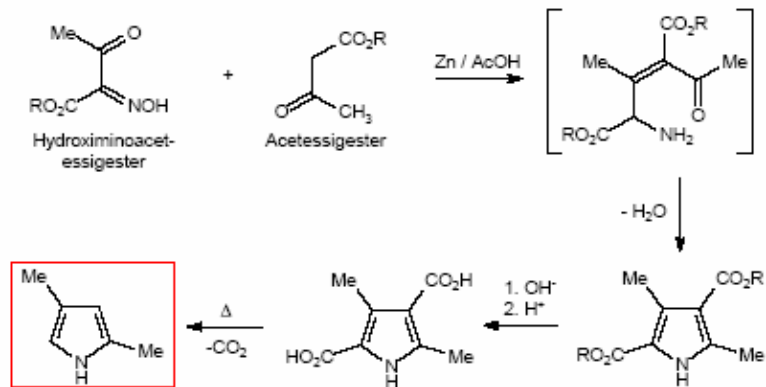


A. Reissert, Ber. 30, 1030 (1897)

W. O. Kermack, W. H. Perkin, Jr., and R. Robinson, J. Chem. Soc. 119, 1602 (1921)

28

Knorr Pyrrole Synthesis

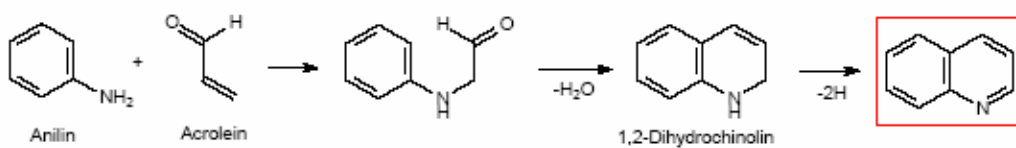


L. Knorr, Ber. 17, 1635 (1884); Ann. 236, 290 (1886)
L. Knorr and H. Lange, Ber. 35, 2998 (1902)

29

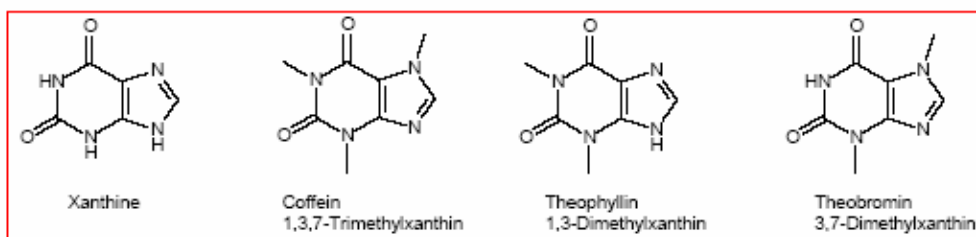
Skraupsche Chinolinsynthese

Anilin wird mit wasserfreiem Glycerin, H₂SO₄ conc. und Fe(II)SO₄ in Gegenwart von Nitrobenzol als Dehydrierungsmittel erhitzt. Zunächst bildet sich durch Wasserentzug Acrolein.



30

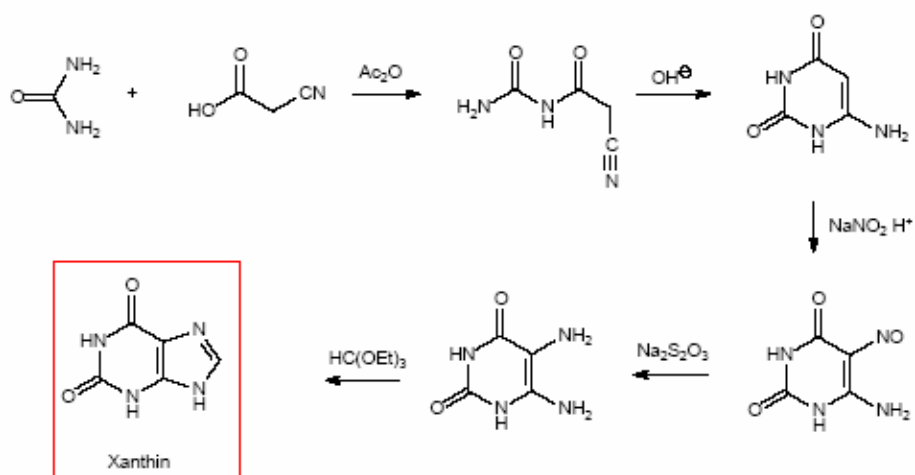
Xanthin-Derivate (exo-trig) Ringschlüsse



Coffein	Kaffeebohnen (1-1.5 %), schwarzer Tee (bis 5%), Kola-Nuß (~ 1.5 %), Mate-Tee (0.3-1.5 %)
Theophyllin	in geringen Mengen im schwarzen Tee
Theobromin	Kakaobohnen (~ 2 %)

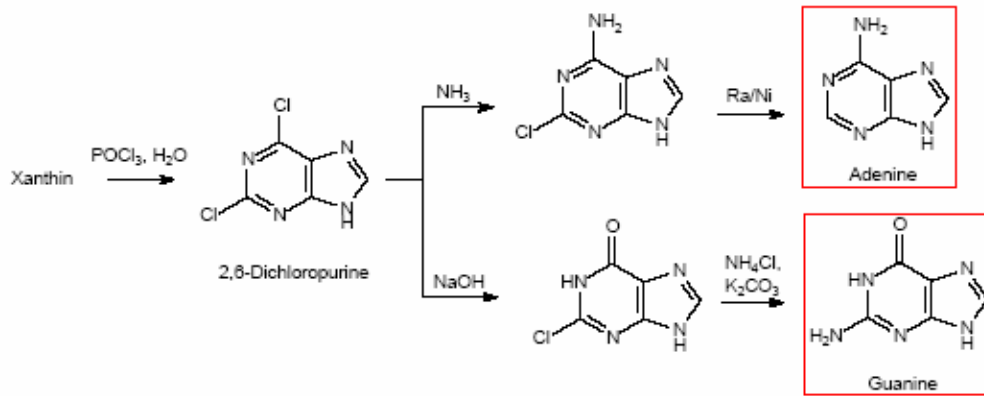
31

Traube Synthese (1908)



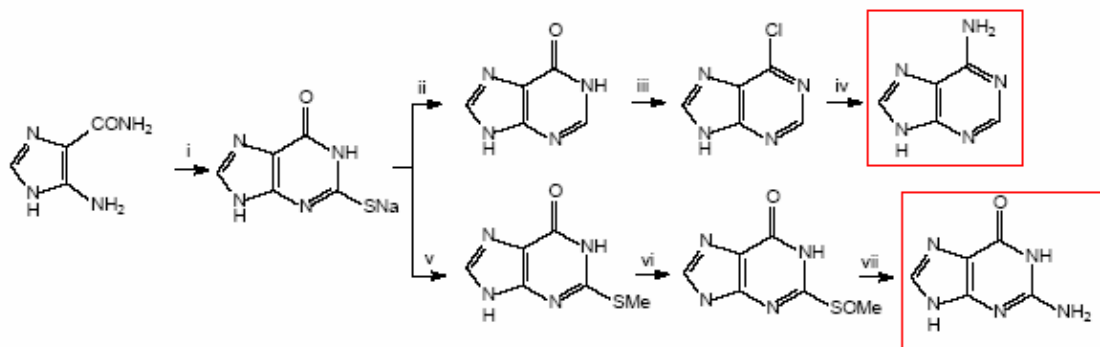
32

Beispiel zur Synthese von Adenin und Guanin



33

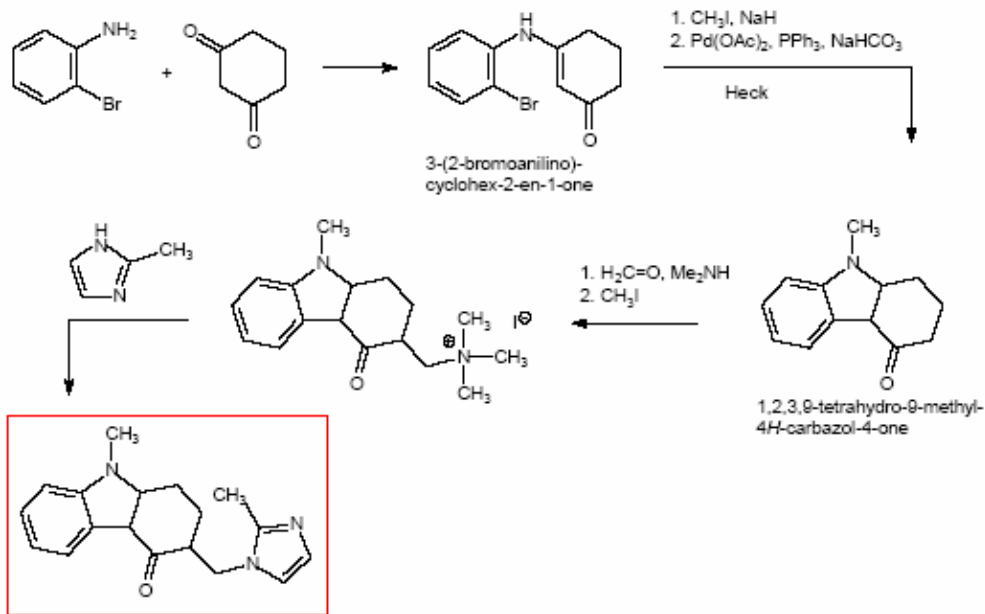
Sarassin-Wegmann Synthese



i: NaSCSOEt; ii: RaNi, HCO₂H; iii: POCl₃; iv: KHCO₃ / NH₄Cl; v: MeI, H₂O; vi: oxone; vii: KHCO₃ / NH₄Cl.

34

Synthese Odansetron (exo-trig Reaktion)



Odansetron (Zofran)

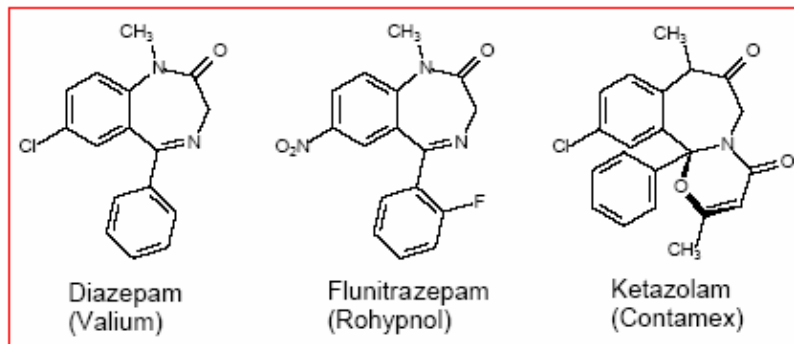
Systematischer Name:
1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[[2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-one

35

Benzodiazepine

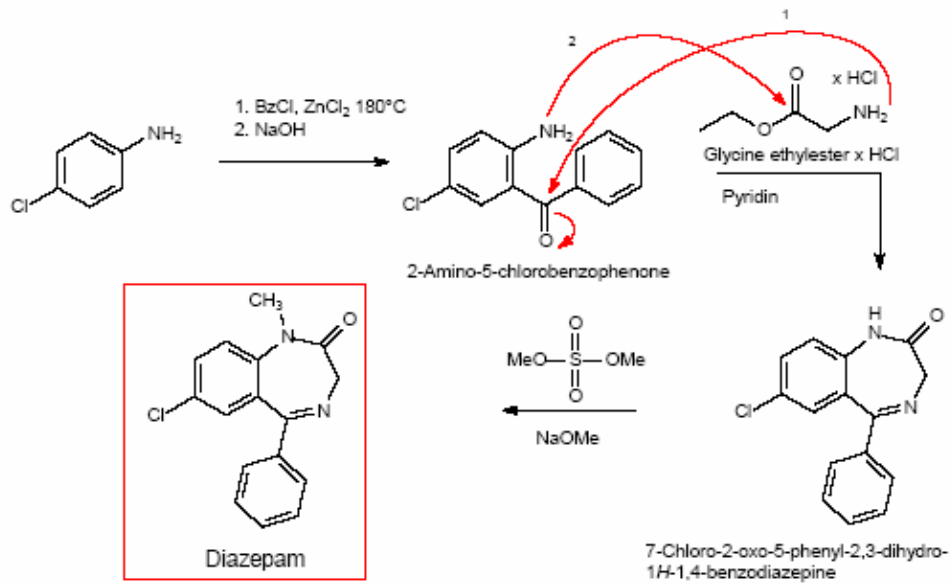
Benzodiazepine bilden die größte Gruppe der **Tranquillantien** (lat. *tranquillare* = aufheitern, beruhigen), auch **Ataraktika** (griech. *tarachos* = Angst, Unruhe) genannt.

Durch das Substitutionsmuster kann die Wirkdauer stark beeinflusst werden.



36

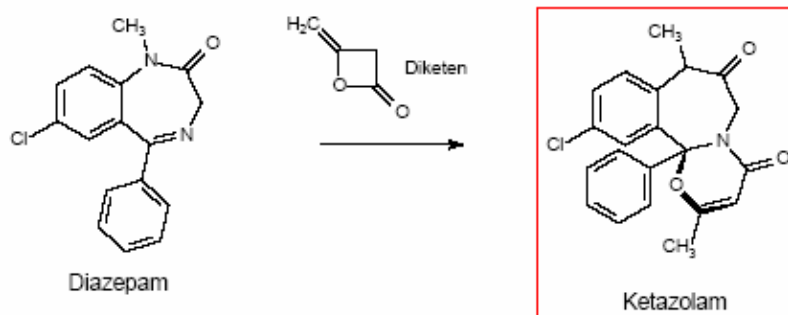
Synthese Diazepam und Flunitrazepam: (exo-trig Reaktion)



Synthese **Flunitrazepam** analog: (4-Chloranilin + 2-Fluorbenzoylchlorid). Cl selektiv entfernt (R-Ni); Nach Ringschluß zum Diazepine Derivat durch Umsetzung mit NaNO₃/H₂SO₄ Nitrogruppe eingeführt, abschließend wird mit Methyljodid / NaH methyliert.

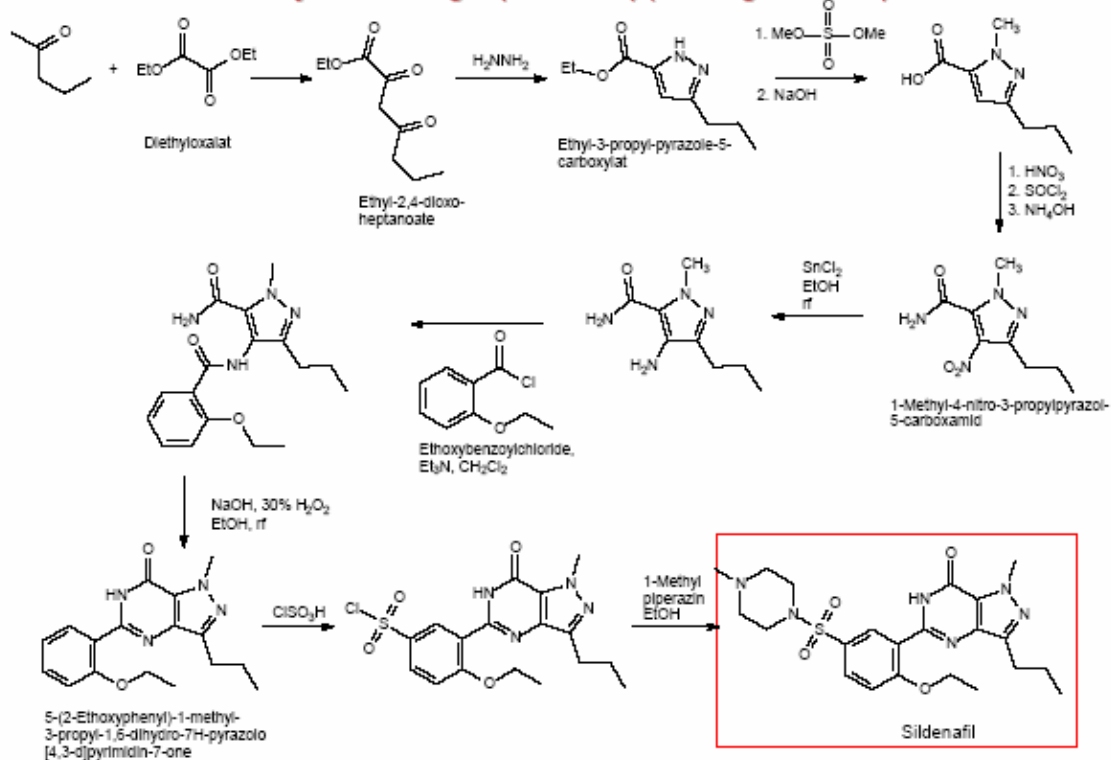
37

Synthese Ketazolam



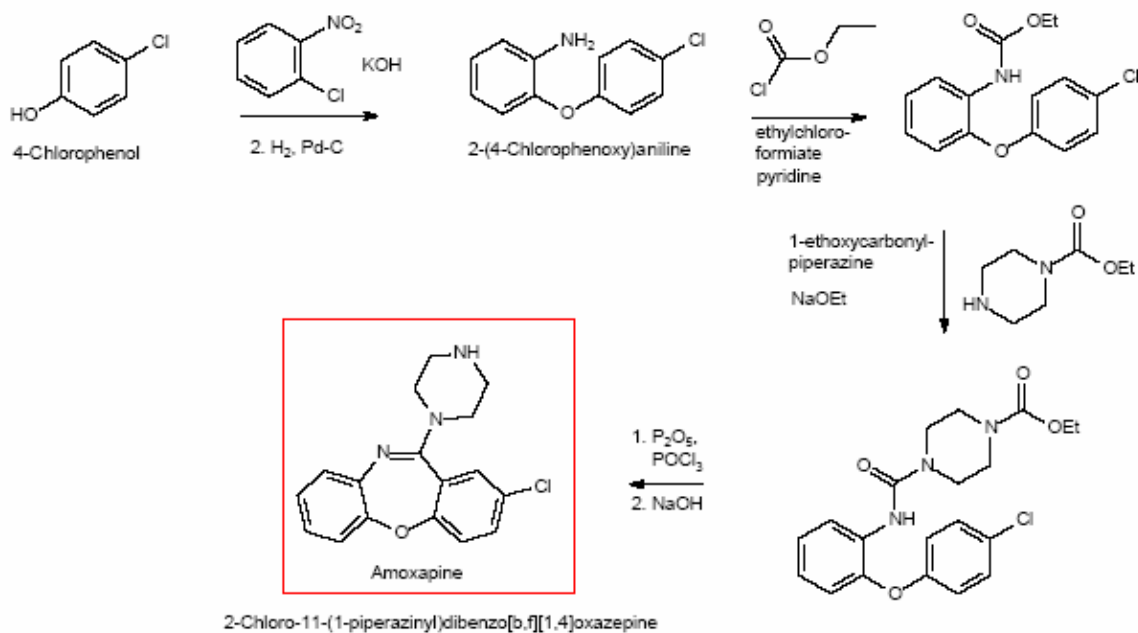
38

Synthese Viagra (Sildenafil) (exo-trig Reaktion):



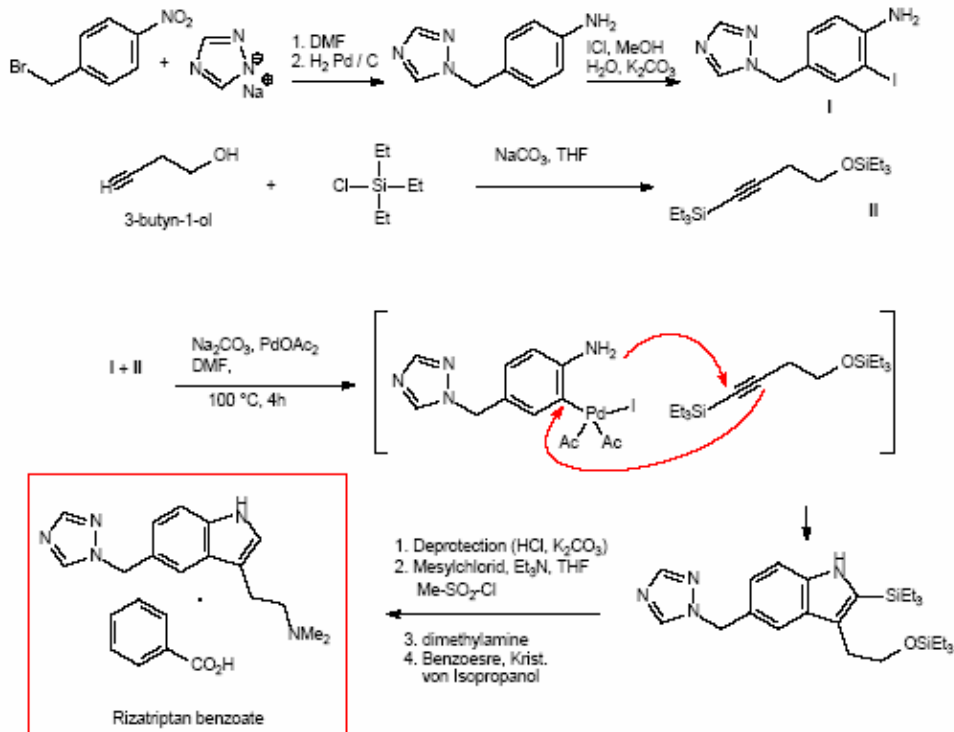
39

Synthese Amoxapine (exo-trig-Reaktion in die *ortho* Position)



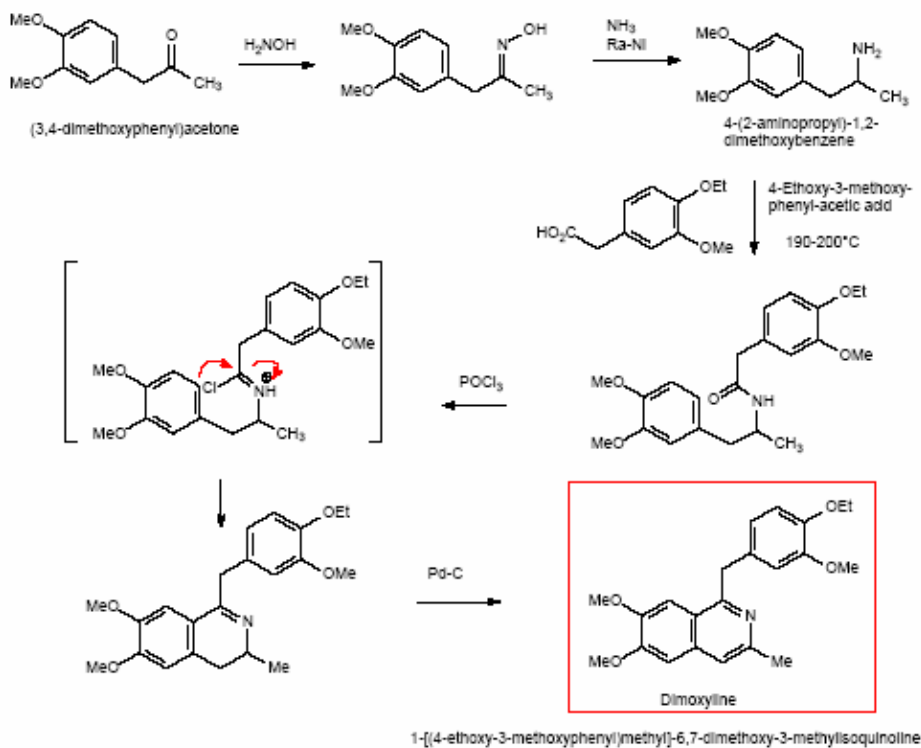
40

Synthese von Maxalt (Rizatriptan benzoate) (Interne Heck-Reaktion – exo-trig Reaktion)



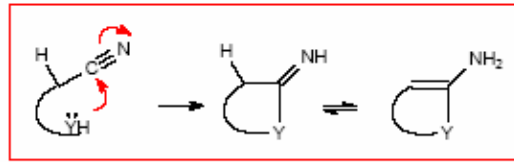
41

Synthese Dimoxyline (endo-trig Reaktion):

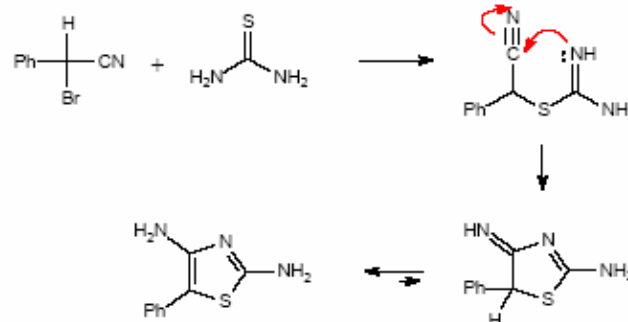


42

Cyclisierungen an Dreifachbindungen: exo-dig Mechanismus

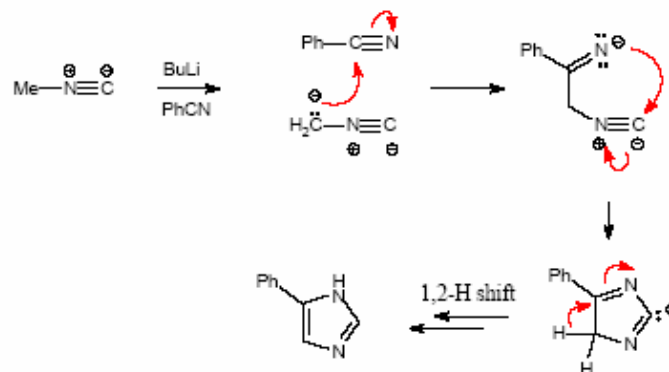
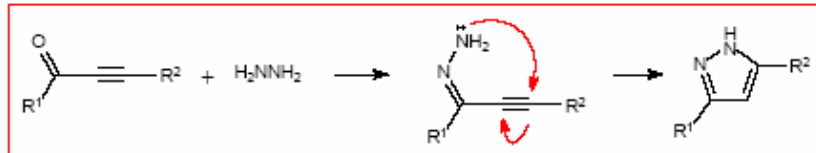


Hantzsch-Thiazol-Synthese



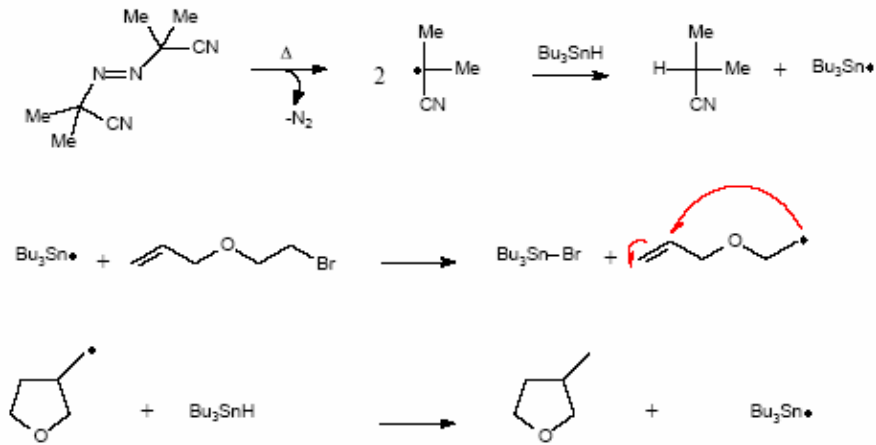
43

Beispiele für endo-dig Cyclisierungen



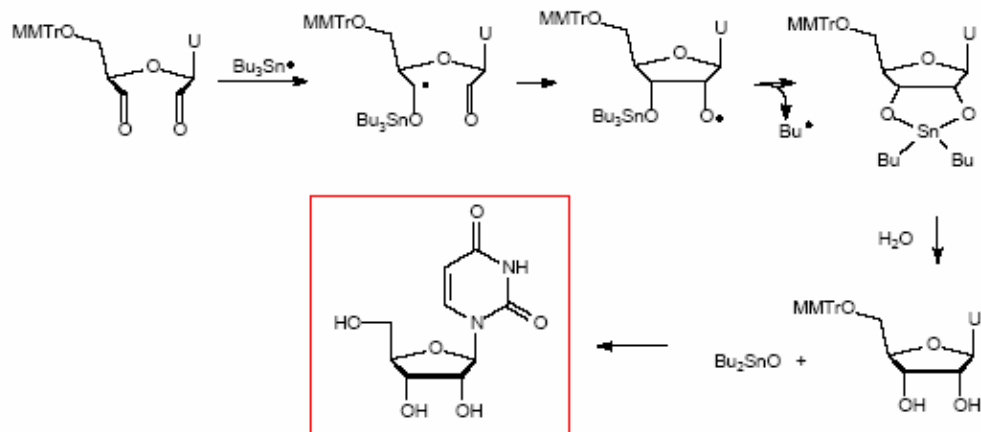
44

Radikalische Cyclisierungen: reduktive Cyclisierung



45

Radikalische Cyclisierungen durch Pinakolreaktion

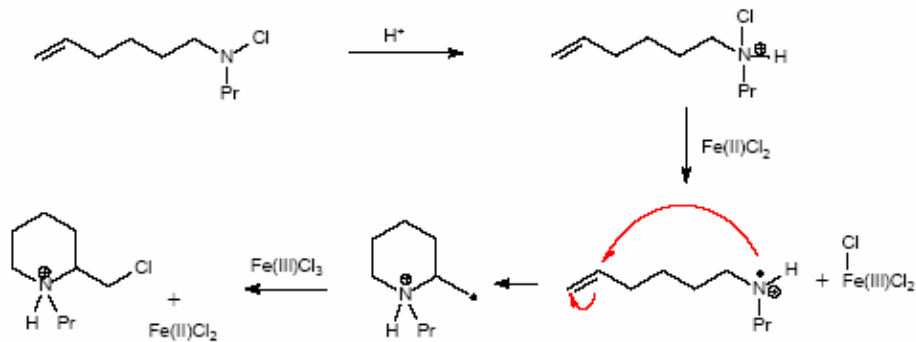


46

Reductive Ringschlüsse mit Samarium(II)iodid oder Eisen(II)sulfat

Weitere Methoden für die reduktive Darstellung von Radikalen ist die Verwendung von Ein-Elektronen-Reduktionsmitteln wie zum Beispiel **Samarium(II)iodid** oder **Eisen(II)**.

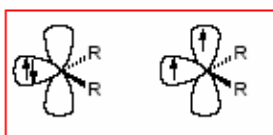
Die Ausbeuten dieser Cyclisierungen sind besser, wenn sie in Gegenwart von 1 Äquivalent Säure durchgeführt werden, was darauf hinweist, dass protonierte Aminoalkylradikale und Stickstoff-Radikale elektrophiler sind als neutrale Teilchen.



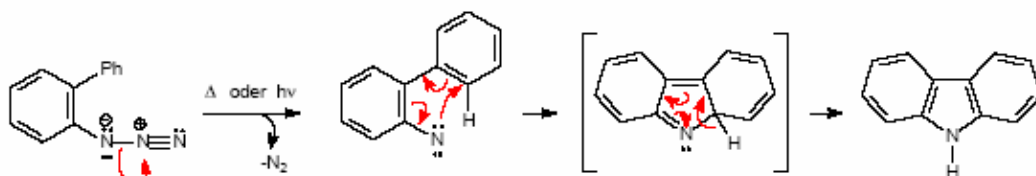
47

Carben- und Nitrencyclisierungen

Monovalente Stickstoff-Zwischenstufen (Nitrene) und **divalente Kohlenstoff-Zwischenstufen (Carbene)** sind hochreaktive Verbindungen, die Additionsreaktionen mit Mehrfachbindungen eingehen oder sich in nicht aktivierte Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen einschleiben können.

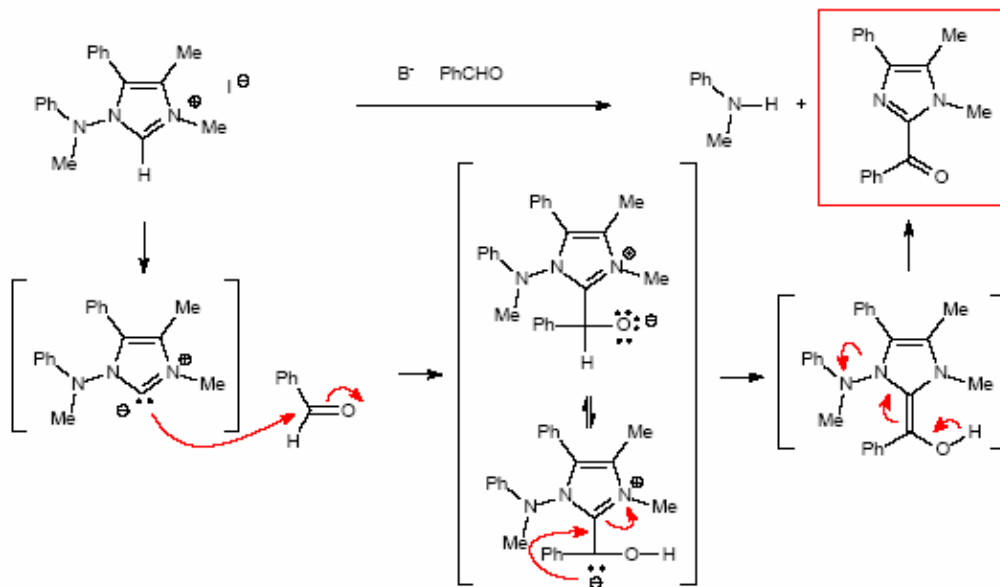


Je nachdem ob die beiden nicht bindenden Elektronen mit antiparallelem Spin oder mit parallelem Spin vorliegen spricht man von **Singulett- ($\uparrow\downarrow$)** oder **Triplet ($\uparrow\uparrow$) Carbenen**.



48

Synthese von 2-Aryl substituierten Imidazolderivaten

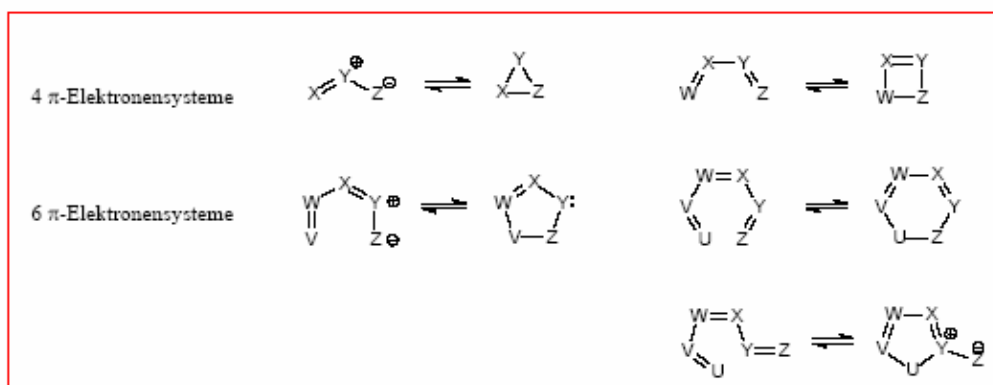


49

Electrocyclische Reaktionen

vollständig konjugiertes π -Elektronensystem ;

electrocyclische Ringschluss ist Reaktion, bei der durch Energiezufuhr (Licht, Wärme) eine σ -Bindung an den Enden eines π -Systems gebildet wird.



50

Woodward und Hoffmann Regeln

Reaktion aus dem Grundzustand : thermische Reaktion

Reaktion aus dem ersten angeregten Zustand des Polyens: photochemische Reaktion

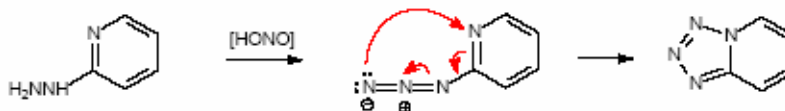
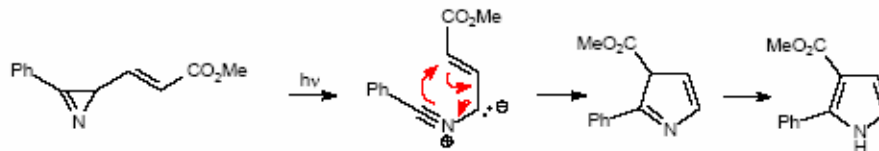
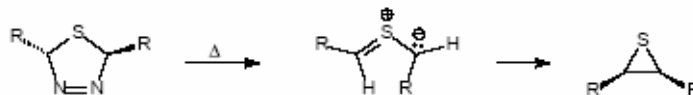
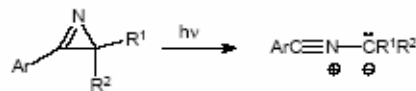


konrotatorisch verlaufen: **thermische Reaktionen** von **4 π -Elektronen** und bei **photochemischen Reaktionen** von **6 π -Elektronen**

disrotatorisch verlaufen: **photochemischen Reaktionen** von **4 π -Elektronen** und bei **thermischen Reaktionen** von **6 π -Elektronen**

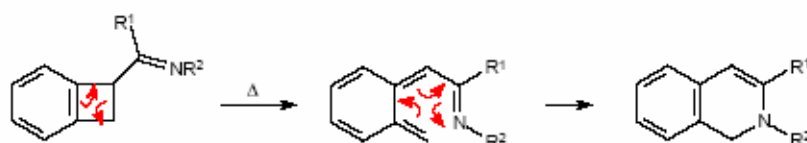
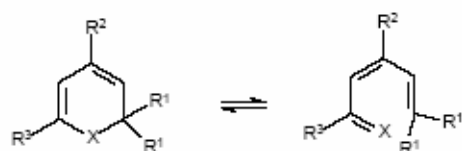
51

Beispiele elektrocyclische Reaktionen



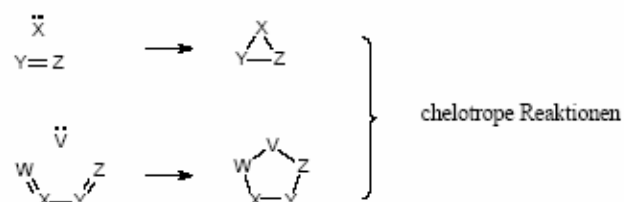
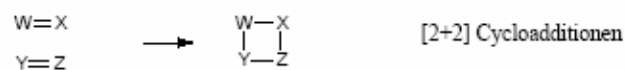
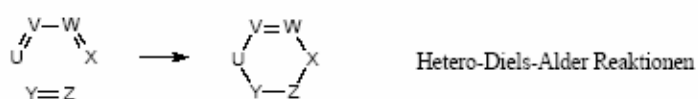
52

Beispiele electrocyclische Reaktionen



53

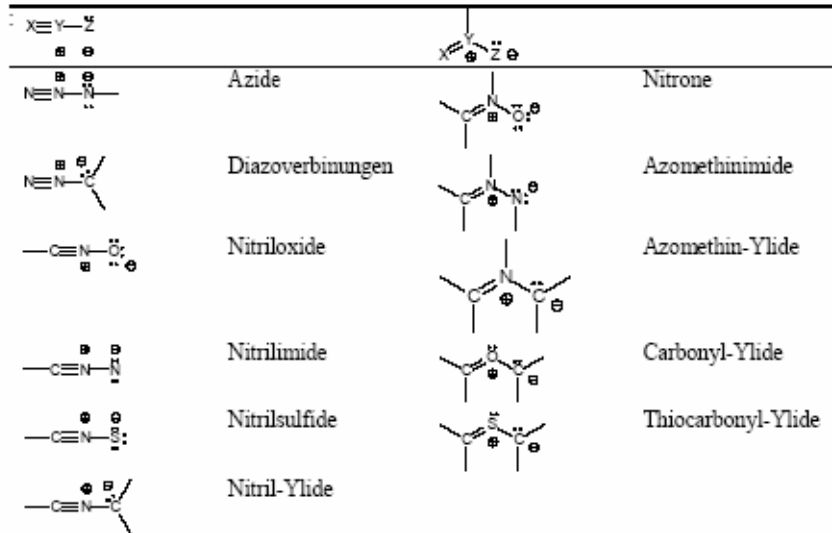
Cycloadditionsreaktionen: Reaktionstypen



54

1,3-Dipolare Cycloadditionen: Dipole / Dipolarophile

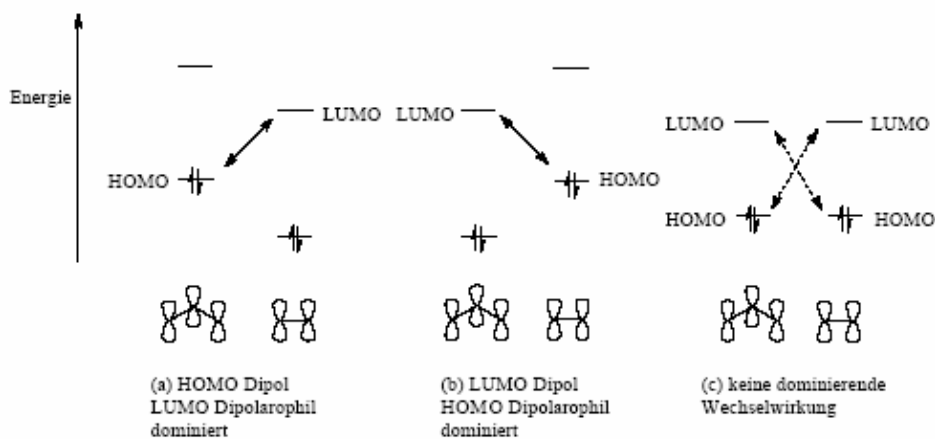
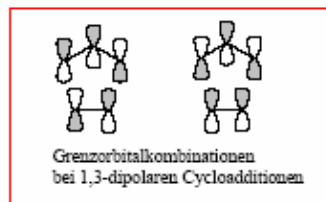
Dipole:



Dipolarophile enthalten ungesättigte funktionelle Gruppen wie $C \equiv C$, $C=C$, $C \equiv N$, $C=N$, $C=O$ und $C=S$.

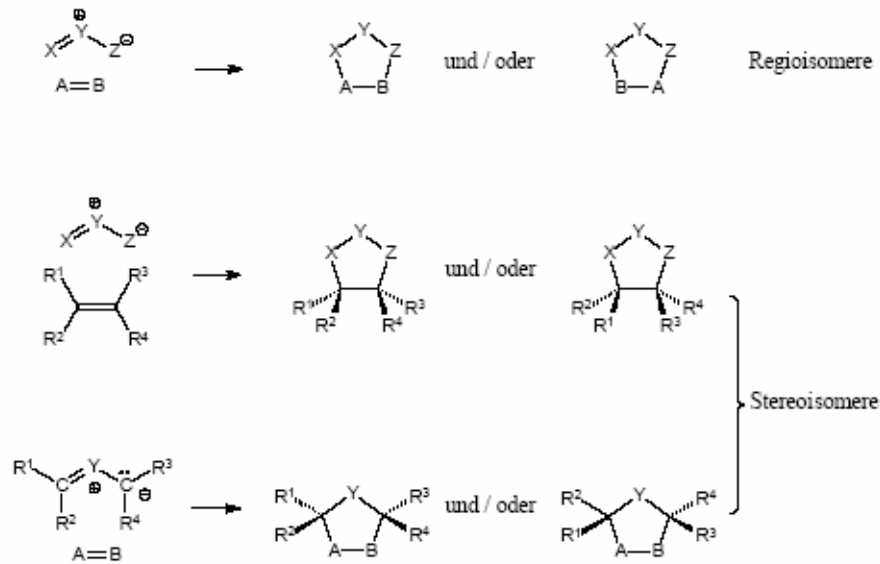
55

1,3-Dipolare Cycloadditionen: Grenzorbitaltheorie



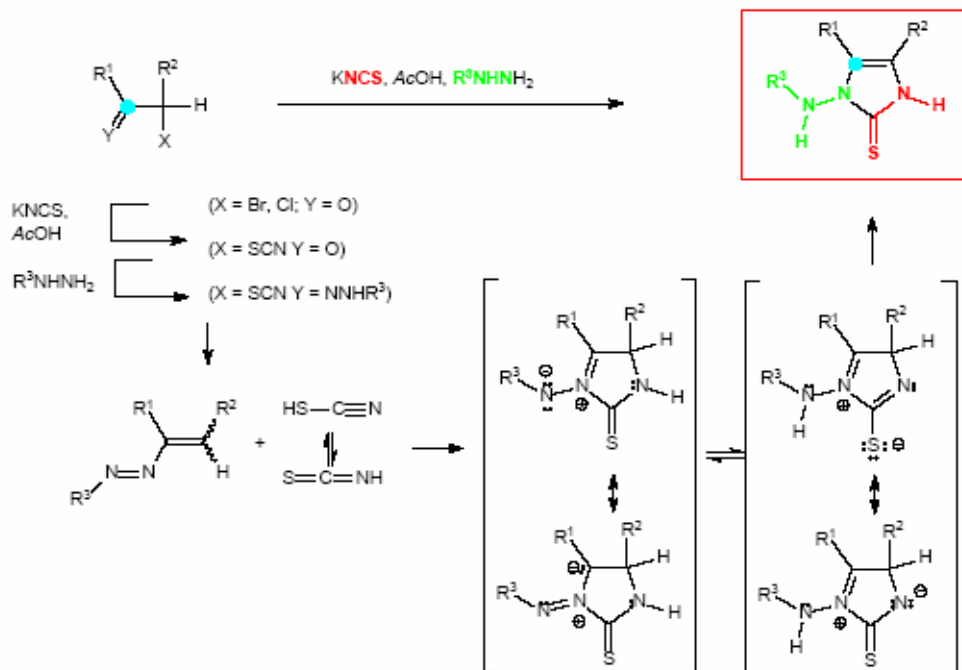
56

1,3-Dipolare Cycloadditionen: Selektivität



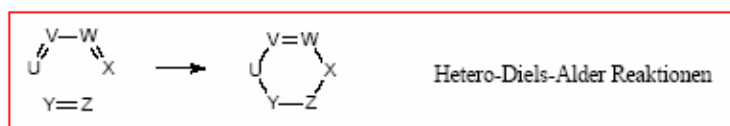
57

Synthese von *N*-Aminoimidazol-2-thion-Derivaten ([3+2] Cycloaddition)

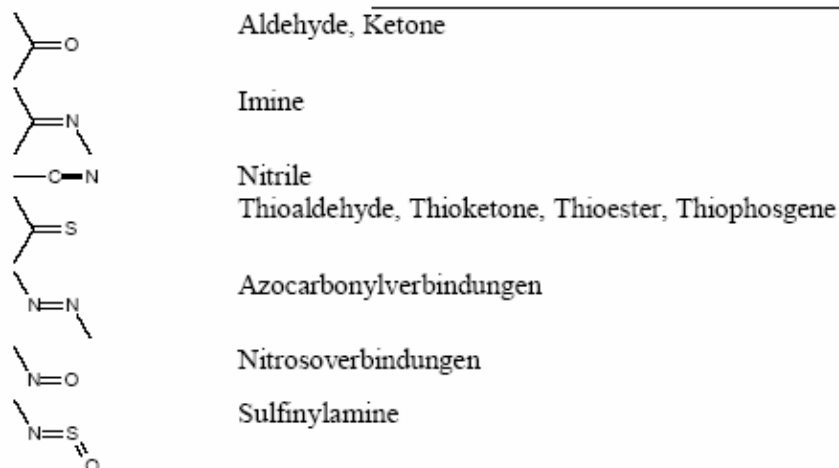


58

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen



Beispiele für Heterodienophile



59

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen

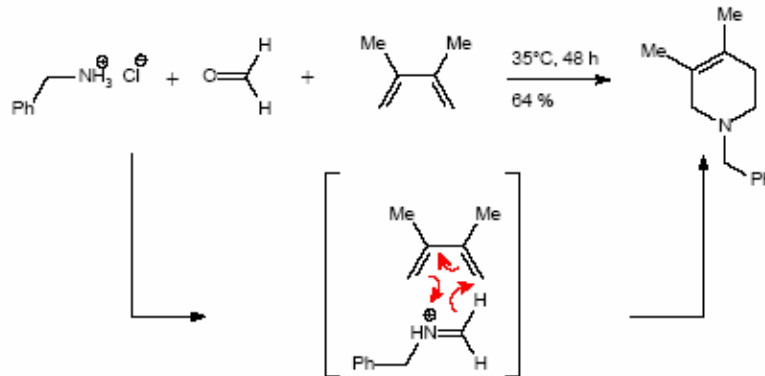
Beispiele für Heterodienophile



60

Diels Alder mit normalem Elektronenbedarf

Wechselwirkung zwischen dem **HOMO des Diens** und dem **LUMO des Dienophils**;
hohe Stereoselektivität, kinetisch bevorzugter *endo*-Übergangszustand



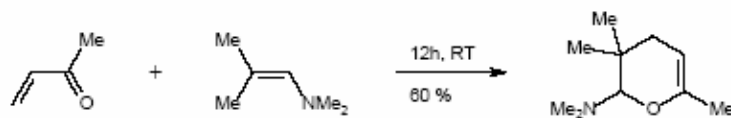
61

Diels Alder mit inversem Elektronenbedarf

Reaktionen von Heterodienen mit **elektronenreichen Dienophilen**;

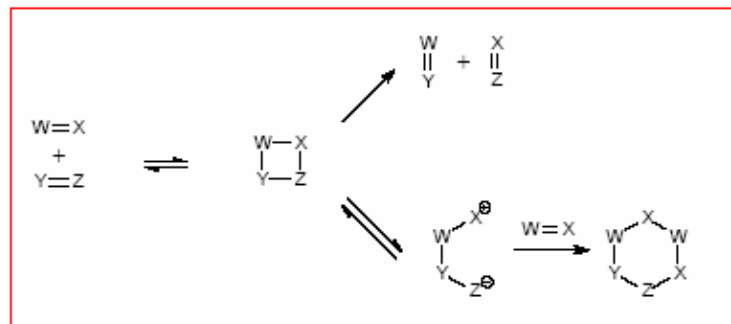
Heterodiene sehr viel elektronenärmer als alle Kohlenstoff-Diene und wirken im Übergangszustand als Elektronenakzeptoren;

Die dominierende Grenzorbitalwechselwirkung tritt bei diesen Reaktionen zwischen dem **LUMO des Diens** und dem **HOMO des Dienophils**

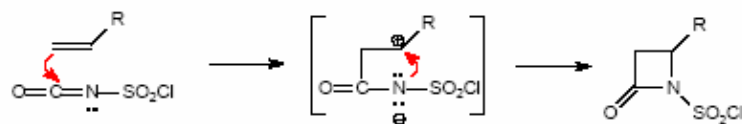


62

[2 + 2] Cycloadditionen

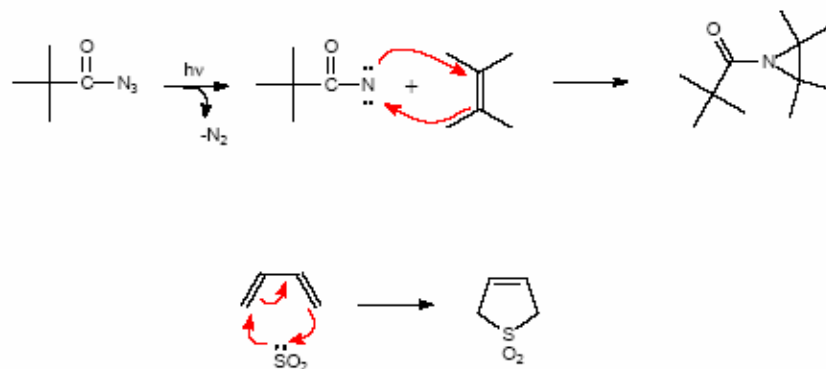


Die wichtigsten Reaktionspartner sind Ketene und Heterocumulene wie Isocyanate, Isothiocyanate, Carbodiimide oder Azocarbonylverbindungen. Diese Verbindungen können mit Alkenen, Dienen, Enolethern oder Enaminen reagieren.



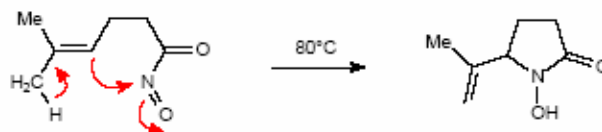
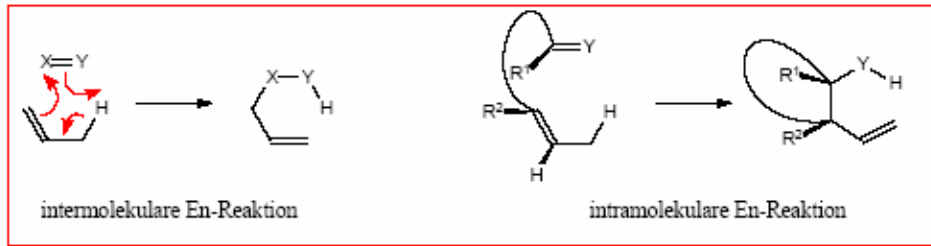
63

Chelotrope Reaktionen



64

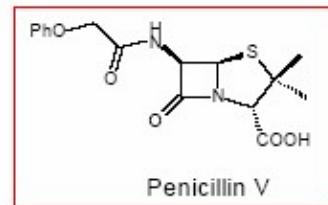
En-Reaktionen



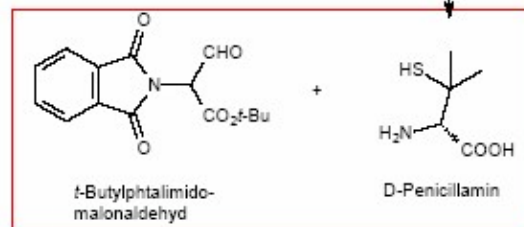
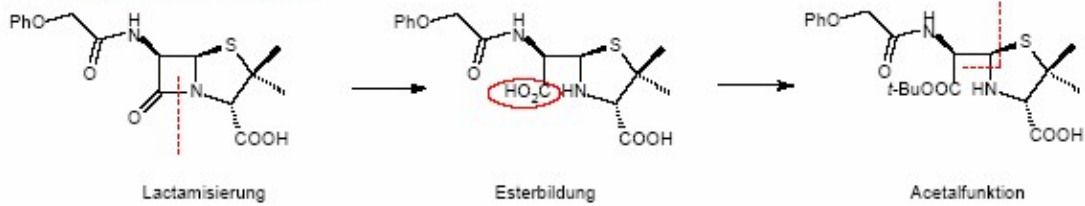
65



Totalsynthese von Penicillin V

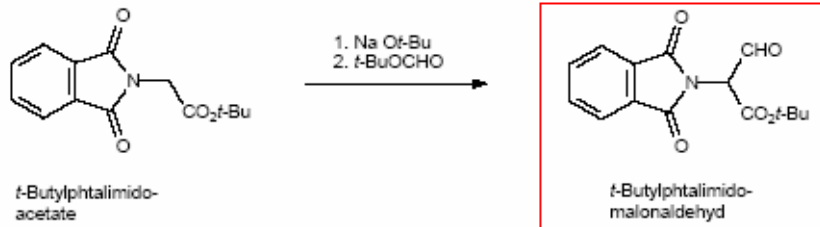


Retrosynthetische Analyse:



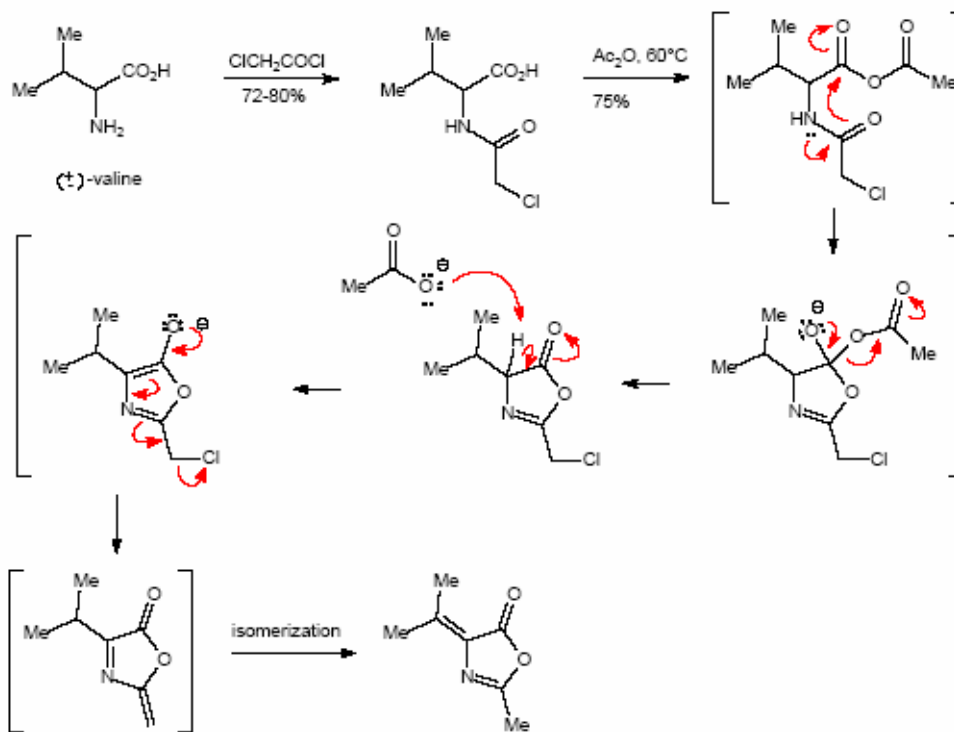
66

Penicillin V: Synthese Malonaldehyd



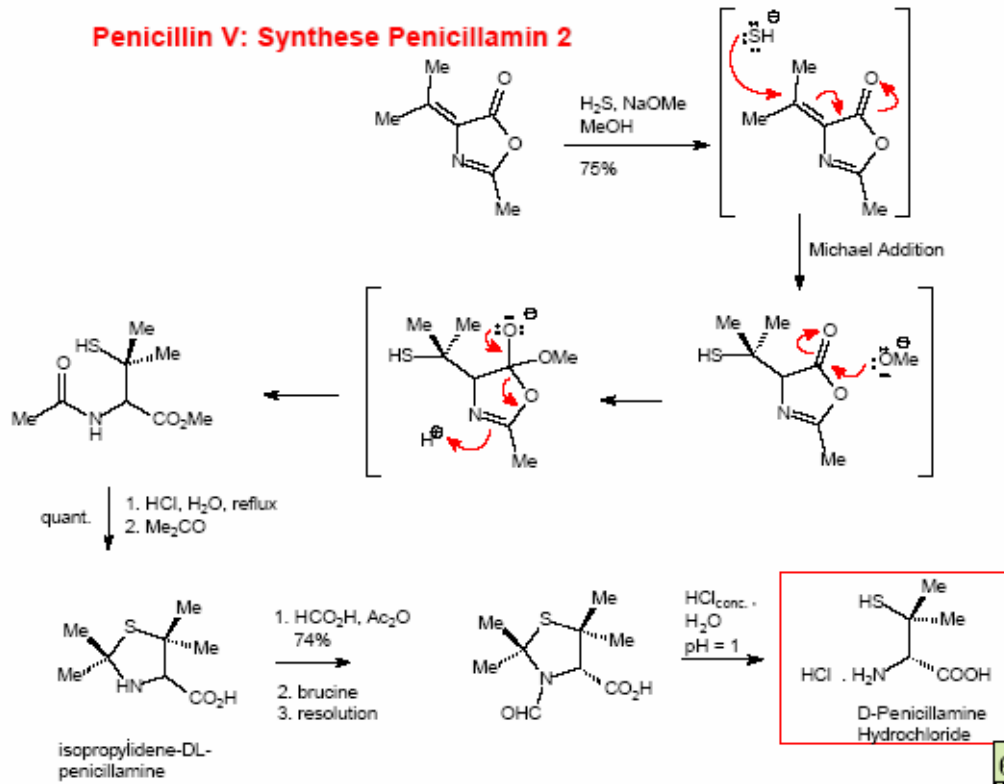
67

Penicillin V: Synthese Penicillamin 1



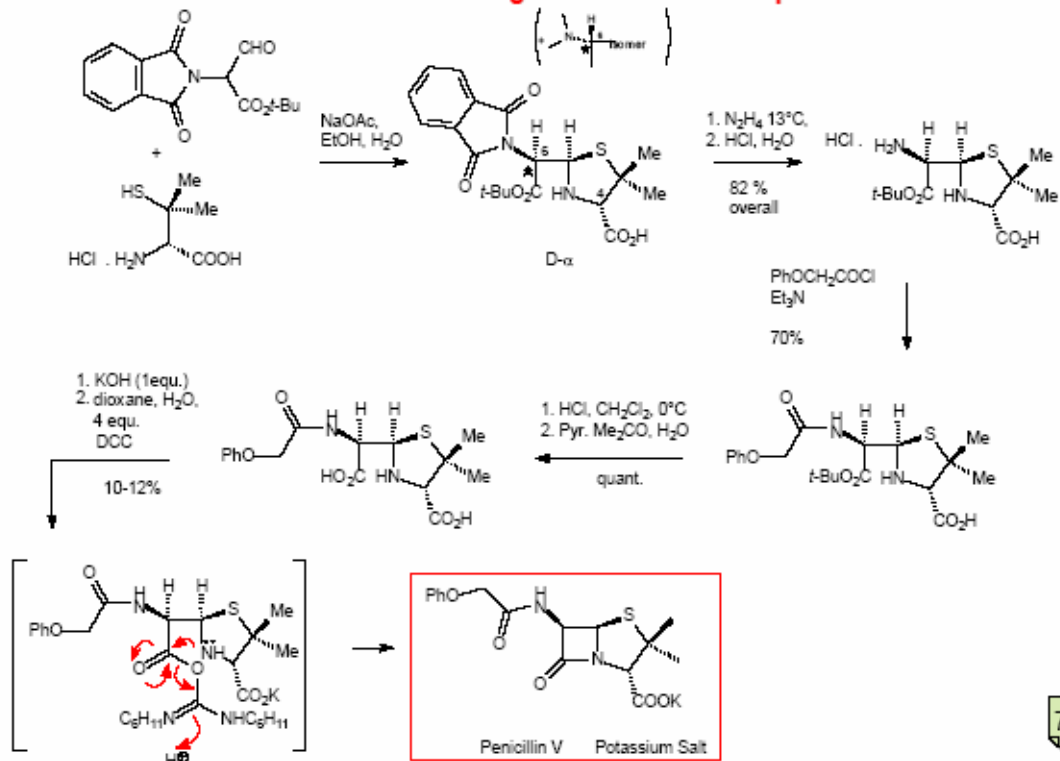
68

Penicillin V: Synthese Penicillamin 2



69

Penicillin V: Zusammenfügen der beiden Komponenten



70

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.