

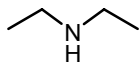
## Scriptum

**Heterocyclische Chemie I****Motivation**

Von ca. 20 Mio bekannten organischen Verbindungen (Chemical Abstracts) sind ca. 50% heterocyclische Verbindungen. Darunter versteht man i.a. cyclische organische Verbindungen mit mindestens einem Heteroatom (meist N, O, S, aber auch z.B. Übergangsmetalle) im Cyclus. Heterocyclische Verbindungen sind in der Natur weit verbreitet (Alkaloide, Kohlenhydrate, ...) und sind von entscheidender Bedeutung für viele biologische Prozesse (RNA, DNA, Chlorophyll, Häm, Vitamine, Coenzyme, ...). Zahlreiche Anwendungsbereiche beruhen auf heterocyclische Verbindungen (Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel, Farbstoffe, ...). In der Organischen Synthesechemie beinhalten viele Reagenzien und Katalysatoren heterocyclische Strukturen.

**Heterocyclische Verbindungen**

können in **aliphatische** (gesättigte oder ungesättigte) und **aromatische Heterocyclen** unterteilt werden. Diese Einteilung erscheint sinnvoll, da sich die chemischen Eigenschaften der Heteroaromaten meist deutlich von denen der entsprechenden cyclo-aliphatischen Verbindungen unterscheiden. Heteroaromaten unterscheiden sich aber auch deutlich von den C-Aromaten (chemische Eigenschaften aber auch strukturelle Vielfalt).



Diethylamin



Pyrrolidin



Pyrrolin



Pyrrol



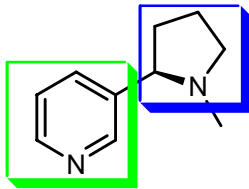
Pyridin

**Aliphatische Heterocyclen**

- Chemische Eigenschaften beruhen auf funktionelle Gruppen

**Aromatische Heterocyclen (Vorlesung)**

## Einige Beispiele für wichtige heteroaromatische Verbindungen (Bedeutung, Anwendung und strukturelle Beschaffenheit) (→ Folie 01)

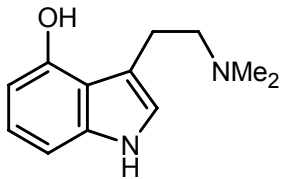


**Nicotin**

...eine der bekanntesten Drogen mit erheblichem Suchtpotential

*aliphatischer Heterocyclus (Pyrrolidin) gebunden an einen aromatischen Heterocyclus (Pyridin)*

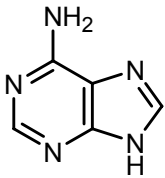
„Aromatische“ Heterocyclen (= Thema der Vorlesung)



**Psilocin**

...eine stark psychoaktive Droge, die sich von Serotonin - einem wichtigen Neurotransmitter - ableitet.

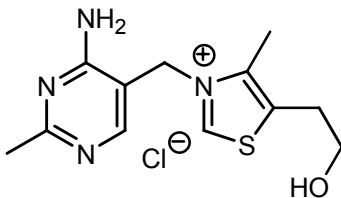
*benzanellierter Heterocyclus (Indol)*



**Adenin**

...eine der 6 Nucleobasen zum Aufbau der Nucleinsäuren (RNA, DNA) u. anderer essentieller Verbindungen in der belebten Natur (ADP, ATP)

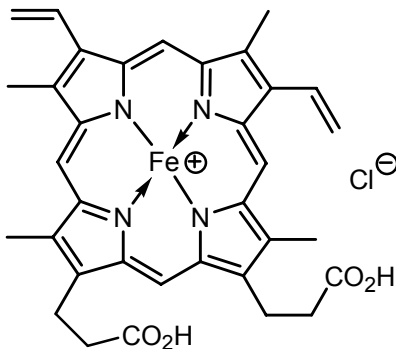
*komplizierter Heterocyclus mit mehreren Heteroatomen im anellierten Ringsystem.*



**Thiamin**

...besser bekannt als Vitamin B1, ist als Pyrophosphat ein wichtiges Coenzym (Pyruvat-Dehydrogenase, Transketolase, Decarboxylase, ...)

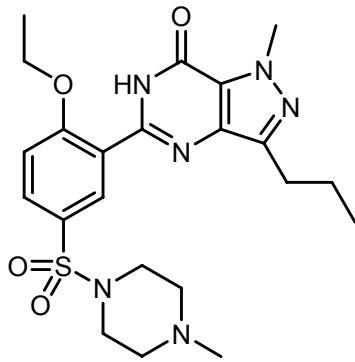
*Pyrimidin und Thiazol sind über Methylengruppe verbrückt*



**Häm**

...der heterocyclischer Grundkörper des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin

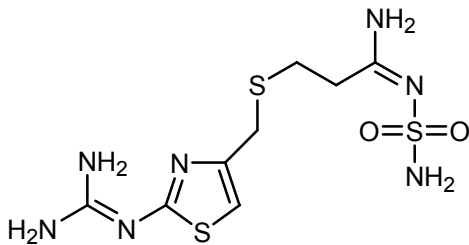
*Porphyrin Farbstoff (4 cyclisch konjugiert verknüpfte Pyrroleinheiten)*



... ist eher bekannt unter dem Handelsnamen Viagra (als Medikament gegen die erektile Dysfunktion).

*Synthetisch modifiziertes Guanin ähnliches System (anelliertes Pyrazol anstelle eines Imidazols)+ Seitenketten*

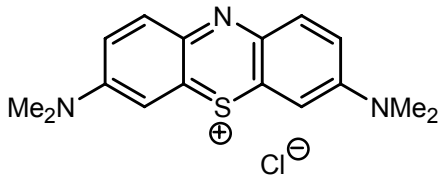
### Sildenafil



...ein Histamin-Rezeptor Antagonist (H<sub>2</sub>-Antihistaminikum) der die Magensäureproduktion reduziert (Sodbrennen, Gastritis...), Designtes Molekül

*Thiazol Grundkörper mit 2 stark hydrophilen Seitenketten*

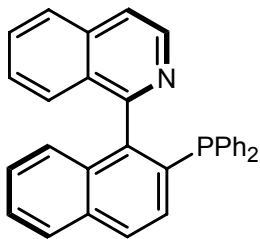
### Famotidin



...ein vielseitig verwendeter Farbstoff der auch pharmakologisch aktiv ist (früher gegen Malaria eingesetzt)

*zweifach benzanelliertes 3-Azathiopyrilium*

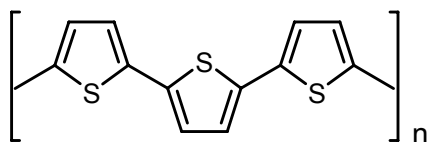
### Methylenblau



...ein axial chiraler Ligand für enantio-katalytische Reaktionen

*Isochinolin ersetzt zweite DPP-Naphthaleneinheit von BINAP*

"Diphenylphosphanyl - naphthalenylisoquinoline"



...ein einfaches elektrisch leitendes Polymer

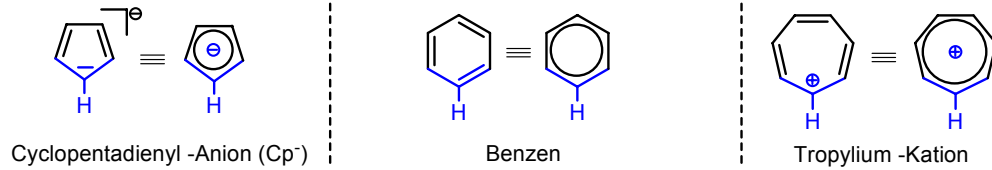
*2,5-verknüpfte Thiophene*

### Poly Thiophen (PTH)

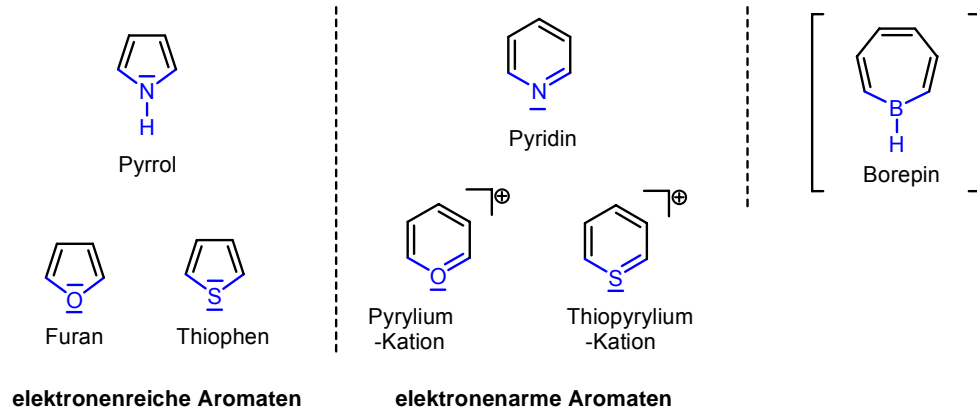
## Aromatische Heterocyclen

Hückel-Regel: cyclisch planares, konjugiertes Doppelbindungssystem mit  $4n + 2 \pi$ -Elektronen

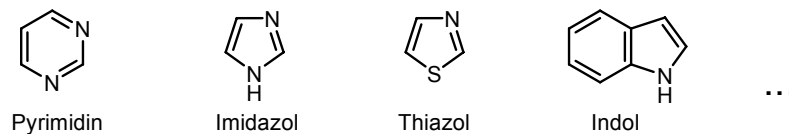
Hückel-Aromaten mit 6  $\pi$ -Elektronen



Einfache Heteroaromaten durch Austausch einer CH Einheit mit einer dazu isoelektronischen Gruppe



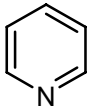
Komplexere Heteroaromaten wenn a) mehr als eine CH-Gruppe ersetzt wird und / oder b) anellierte Ringsysteme mit einbezogen werden



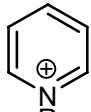
Übersicht über die wichtigsten Strukturtypen → Folie 02

## Folie 02

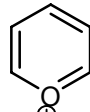
## Wichtige allgemeine Strukturtypen aromatischer Heterocyclen &amp; Nomenklatur

Sechsgliedrige aromatische Heterocyclen (Auswahl)

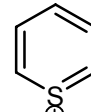
Pyridin



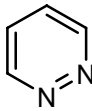
Pyridinium



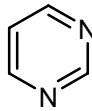
Pyrylium



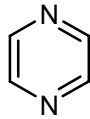
Thiopyrylium



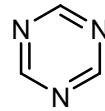
Pyridazin



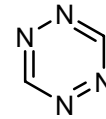
Pyrimidin



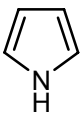
Pyrazin



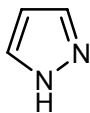
1,3,5-Triazin



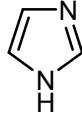
1,2,4,5-Tetrazin

Fünfgliedrige aromatische Heterocyclen (Auswahl)

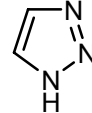
Pyrrol



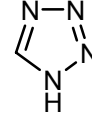
1H-Pyrazol



Imidazol



1H-[1,2,3]Triazol



Tetrazol



Furan



Oxazol



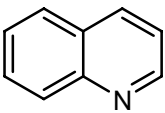
Isoxazol



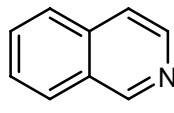
Thiophen



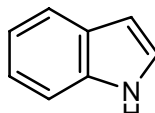
Thiazol

Benzoanellierte Heterocyclen (Auswahl)

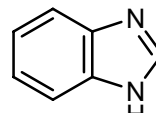
Chinolin



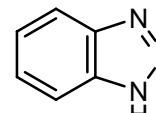
Isochinolin



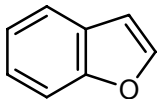
Indol



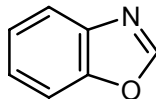
Benzimidazol



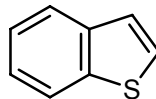
1H-Benzotriazol



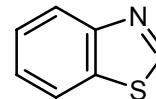
Benzofuran



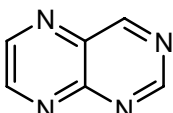
Benzoxazol



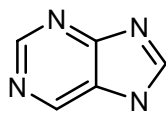
Benzothiophen



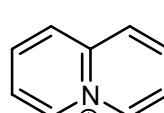
Benzothiazol

Ausgedehnte anellierte Heterocyclen (Auswahl)

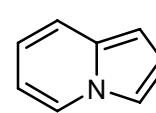
Pteridin



Purin



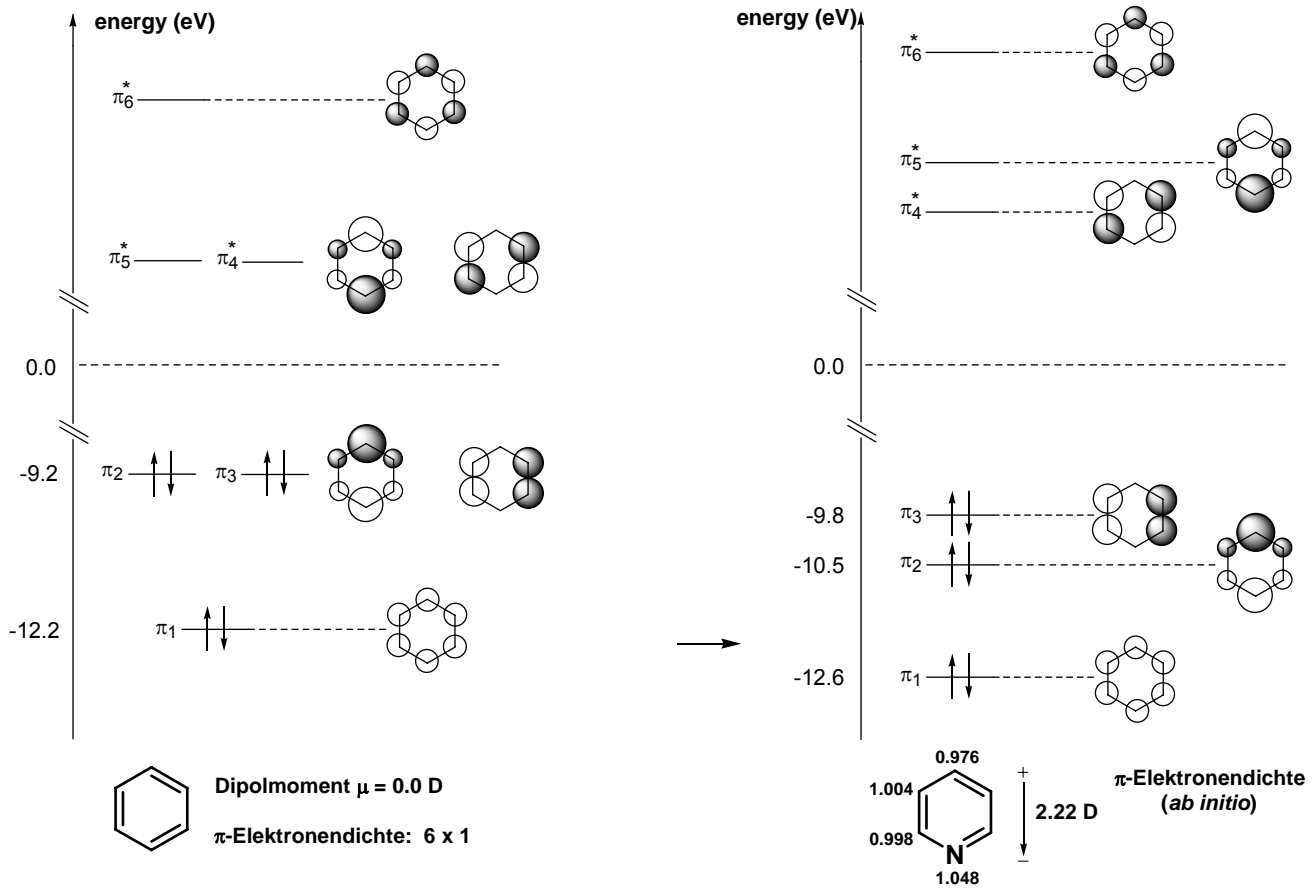
Chinolizinium



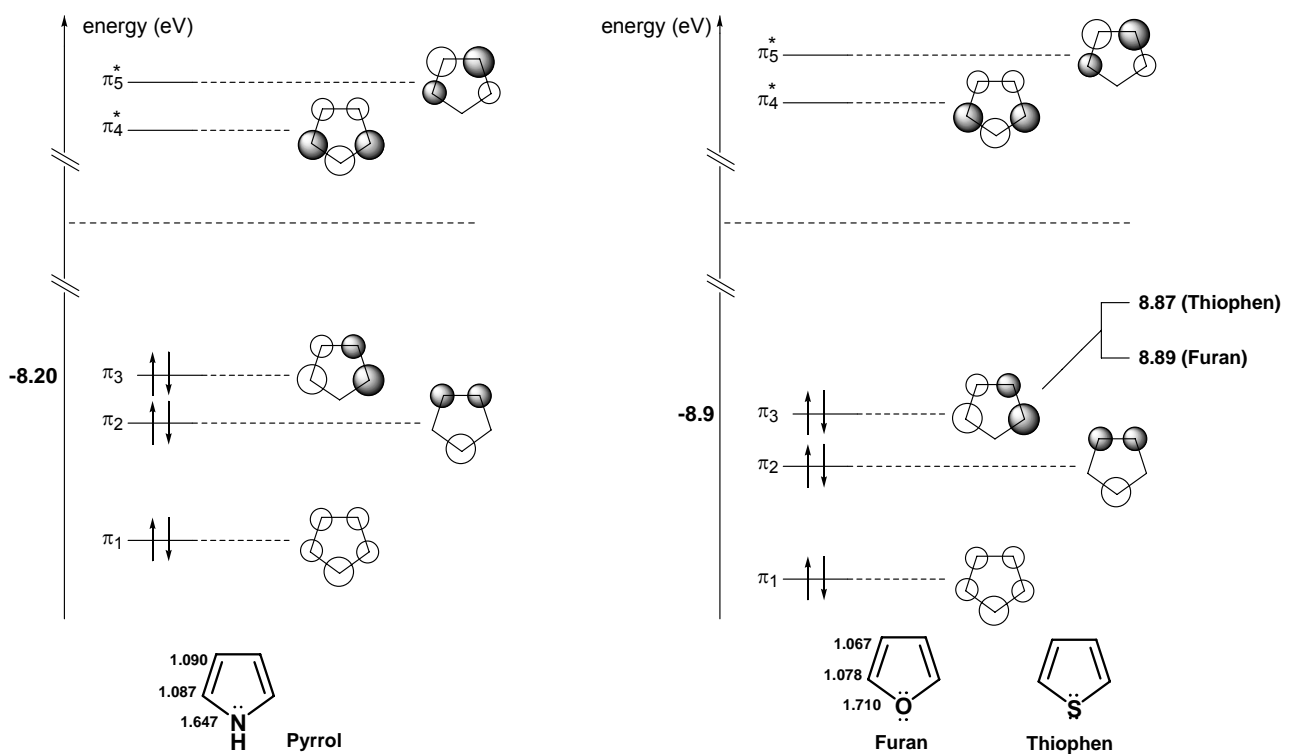
Indolizin

## Elektronische Eigenschaften und Aromatizität (→ Folie 03)

MO Schemata von Benzen und Pyridin: LCAO von 6 pz-AOs ergibt 6 Hückel-MOs

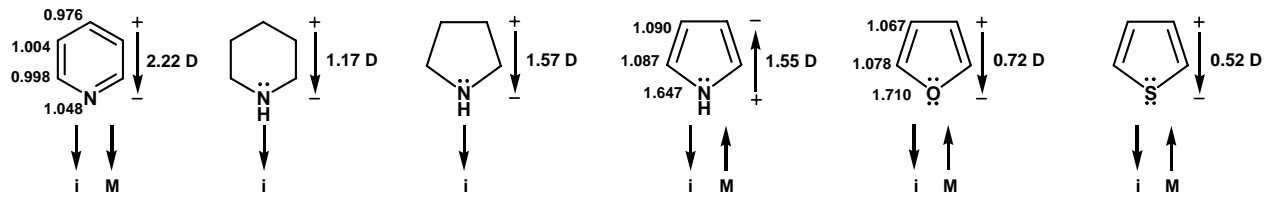


MO Schemata von Pyrrol, Furan u. Thiophen: Linearkombination von 5 pz-AOs ergibt 5 Hückel-MOs

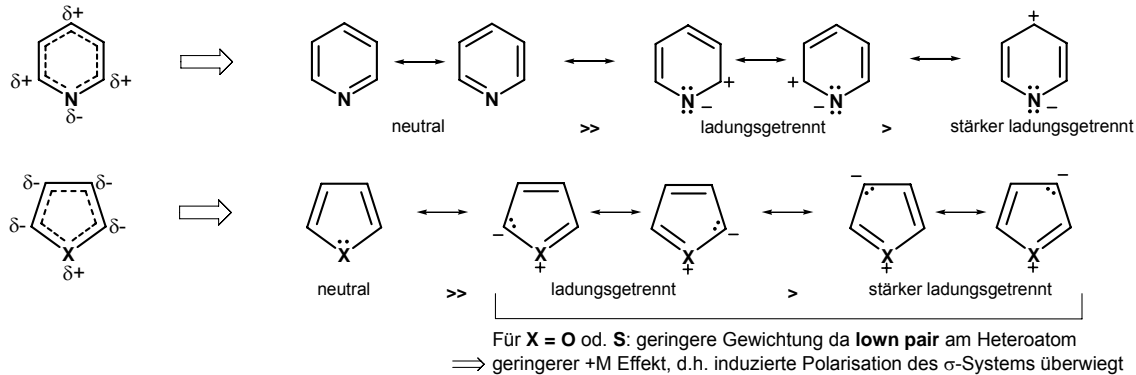


## Elektronische Eigenschaften (→ Folie 04)

Vergleich der  $\pi$ -Elektronendichten (*ab initio*) und elektrischen Dipolmomente



VB Theorie: Struktur = Resonanzhybrid verschiedener kanonischer Strukturen (mit unterschiedlicher Gewichtung)



### Wie aromatisch sind heteroaromatische Verbindungen?

Das Konzept der Aromatizität ist eine empirisch entwickelte besondere Eigenschaft von Benzol-ähnlichen Molekülen. Neben den *Hückel-Bedingungen* werden i.a. noch weitere Kriterien mit einbezogen um eine Verbindung als aromatisch zu klassifizieren:

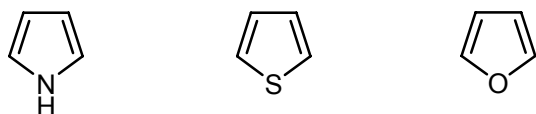
- Strukturelle Kriterien (Bindungslänge zwischen Doppel und Einfachbindung)
- Spektroskopische Kriterien (Diamagnetischer Ringstromeffekt, NMR Tieffeldverschiebung)
- Thermodynamische Kriterien (Resonanzstabilisierungsenergie)
- ...

Damit sind zumindest qualitative Aussagen über den aromatischen Charakter einer heterocyclischen Verbindung möglich:

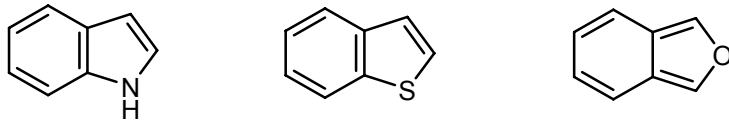
- Azabenzole sind aromatisch, wobei der Stabilisierungsgrad etwas geringer ist als beim Benzol. Benzoanellierte Azabenzole zeigen eine etwas geringere Stabilisierung.



- Fünfgliedrige Heterocyclen zeigen abhängig von den Heteroatomen stark unterschiedliche Delokalierungsgrade.



- In benzoanellierten fünfgliedrigen Heterocyclen ist der Stabilisierungsgrad deutlich geringer als im nicht anellierten Heterocyclen

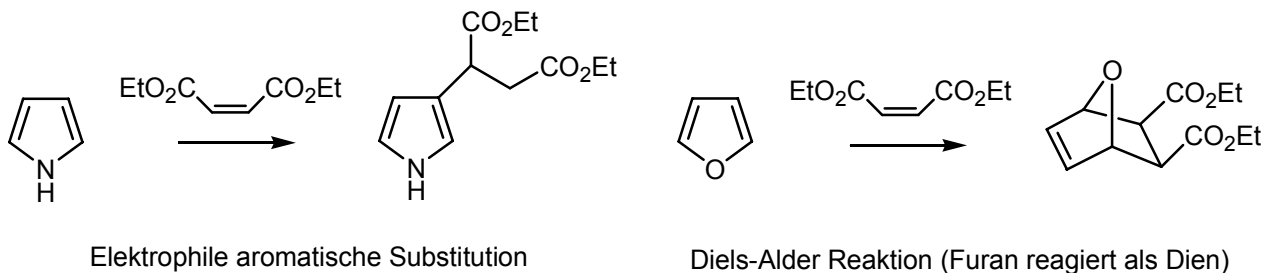
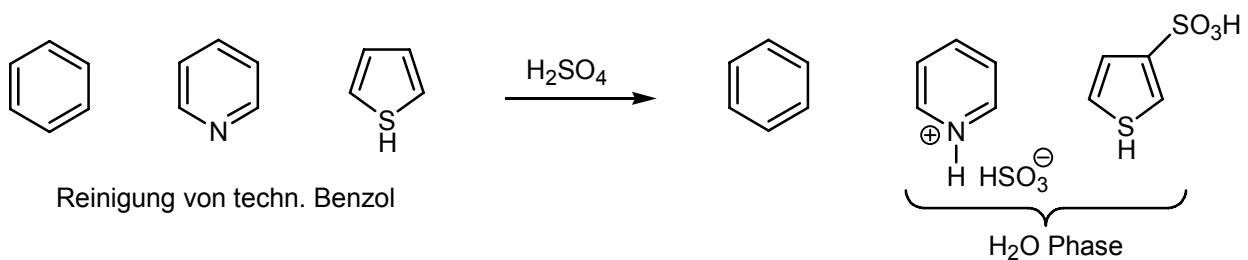


Die *Aromatizität als mehrdimensionales Konzept*, berücksichtigt, dass es weitgehend voneinander unabhängige Aromatizitätstypen gibt und es somit auch zu verschiedenen Aussagen über die Aromatizität einer bestimmten Verbindung führen kann.

In der Reihe *Pyrrol, Thiophen, Furan* kann mit den o.g. Kriterien Furan klar als die am wenigsten aromatische Verbindung klassifiziert werden. Vergleicht man hingegen Pyrrol und Thiophen sind unterschiedliche Aussagen möglich: Gemäß energetischer Kriterien ist Pyrrol „aromatischer“ als Thiophen, hinsichtlich magnetischer und geometrischer Kriterien ist Thiophen die „aromatischere“ Verbindung.

Achtung: **Reaktivität ist kein Aromatizitätskriterium!** Entscheidend für die Reaktivität ist immer die Energiedifferenz zwischen Grundzustand und Übergangszustand. Z. B. ist Silabenzol eine Verbindung mit ausgeprägtem aromatischem Charakter, die jedoch hoch reaktiv ist. Die Aromatizität bewirkt lediglich eine geringere Reaktivität verglichen mit isolierten (nicht aromatischen) C-Si- $\pi$  Bindungen.

### Beispiele für unterschiedliche Reaktivitäten von (hetero)aromatischen Verbindungen





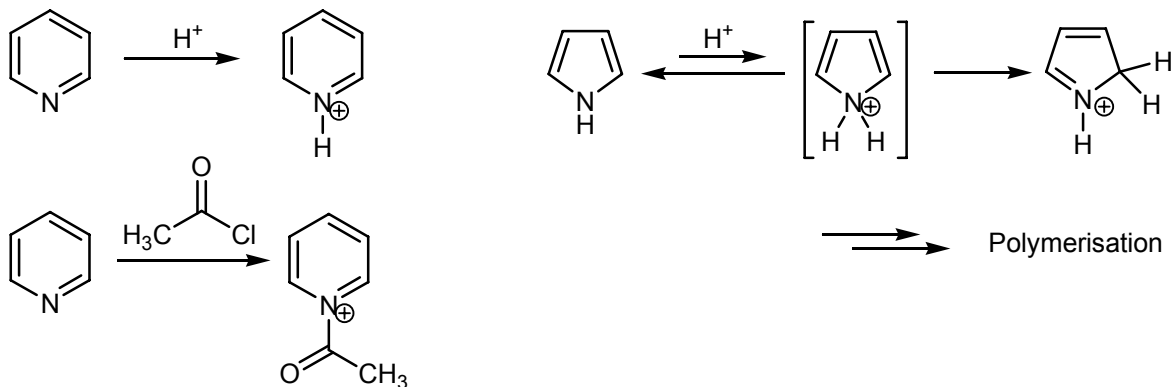
## Reaktivität heteroaromatischer Verbindungen

- Relative Reaktivität verschiedener Heterocyclen mit einem vorgegeben Elektrophil oder Nucleophil
- Erklärung der Selektivität beim Angriff auf die versch. Positionen eines vorgegeben Heterocyclus

Diskussion anhand verschiedener **Näherungsmethoden**

### 1. Generelle Näherung – Betrachtung des Grundzustands

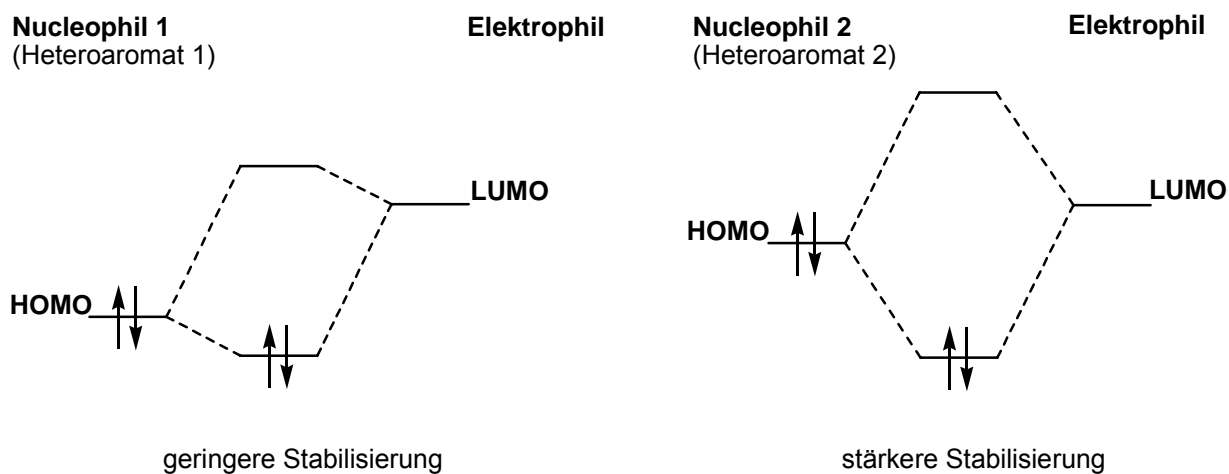
a) *Primärer Angriffsort* für Elektrophile = Atom mit höchster Elektronendichte



Gilt besonders für wenig polarisierbare (harte) Elektrophile. Bei stärker polarisierbaren (weichen) Elektrophilen ist es besser die Energien u. Koeffizienten der Molekülgrenzorbitale zu betrachten.

b) *Grenzorbital Theorie (FMO Theorie = Frontier Molecular)*

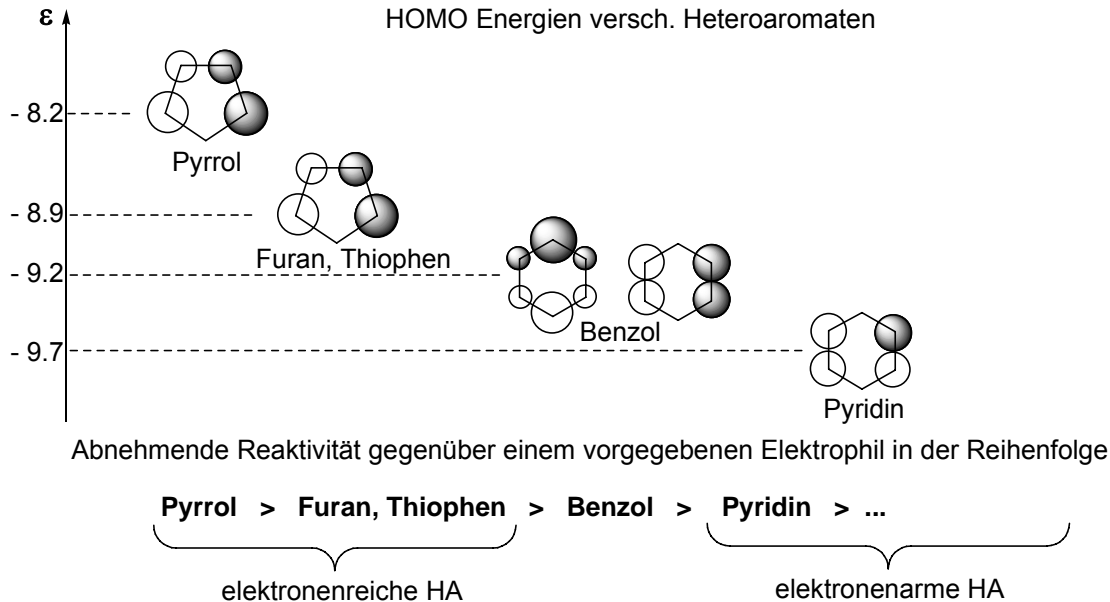
Reaktion von Heteroaromaten mit Elektrophilen



Je geringer die Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO desto besser ist die Wechselwirkung (Überlappung) zwischen den Orbitalen und umso größer ist die Stabilisierung des Übergangszustands.








FMO-Theorie:  $\Delta E$  (HOMO/LUMO) geringer  $\Rightarrow$  größere WW (HOMO/LUMO)  
 $\Rightarrow$  bessere Stabilisierung des [ÜZ]<sup>‡</sup>  $\Rightarrow$  erhöhte Reaktivität

Photoelektronen Spektroskopie (PES) & Koopmann Theorem: **Ionisierungsenergie = Orbitalenergie des abgetrennten Elektrons**:  $I_i = -\epsilon_i$ . Die Energie der höchsten besetzten Molekülorbitale der Heteroaromaten ( $\pi$ -HOMO) ist durch PES bestimmbar.



Weitere Schlussfolgerung: Angriff des Elektrophils (LUMO) am Atom mit dem größten Orbitalkoeffizienten im Nucleophil (HOMO). D.h. Pyrrrol, Furan u. Thiophen werden bevorzugt in den Positionen 2 und 5 angegriffen.

Erweiterung der o.a. Reihe incl.  $\epsilon_i$ -Werte (HOMO Energien)

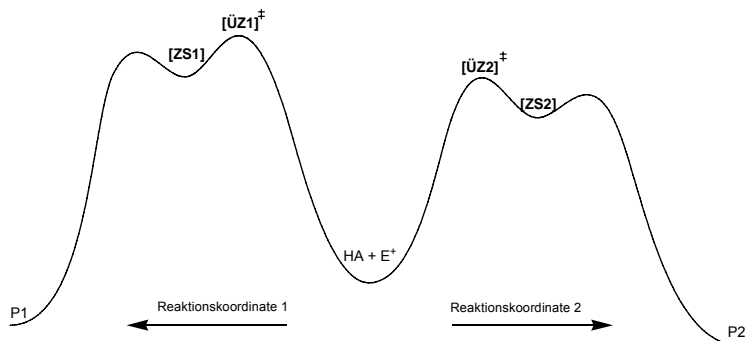
						
Pyrrrol	Imidazol	Thiophen	Thiazol	Pyridin	Pyrimidin	1,3,5-Triazin
-8.2	-8.8	-8.9	-9.4	-9.7	-10.4	-11.7

Wichtige Schlussfolgerung: Der Ersatz weiterer Kohlenstoffatome im Ring durch *Pyridin-ähnliche* Stickstoffatome (*Azomethin-N*) bewirkt eine deutliche Absenkung der Reaktivität gegenüber Elektrophilen.

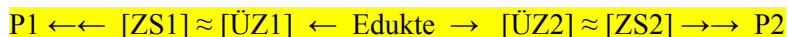
Analoge Betrachtung gelten für die Reaktion von Heteroaromaten mit Nucleophilen. Allerdings sind dann die Koeffizienten und die relative Lage des LUMO des Heteroaromaten Ausschlag gebend.

## 2. Generelle Näherung – Betrachtung der Zwischenstufen

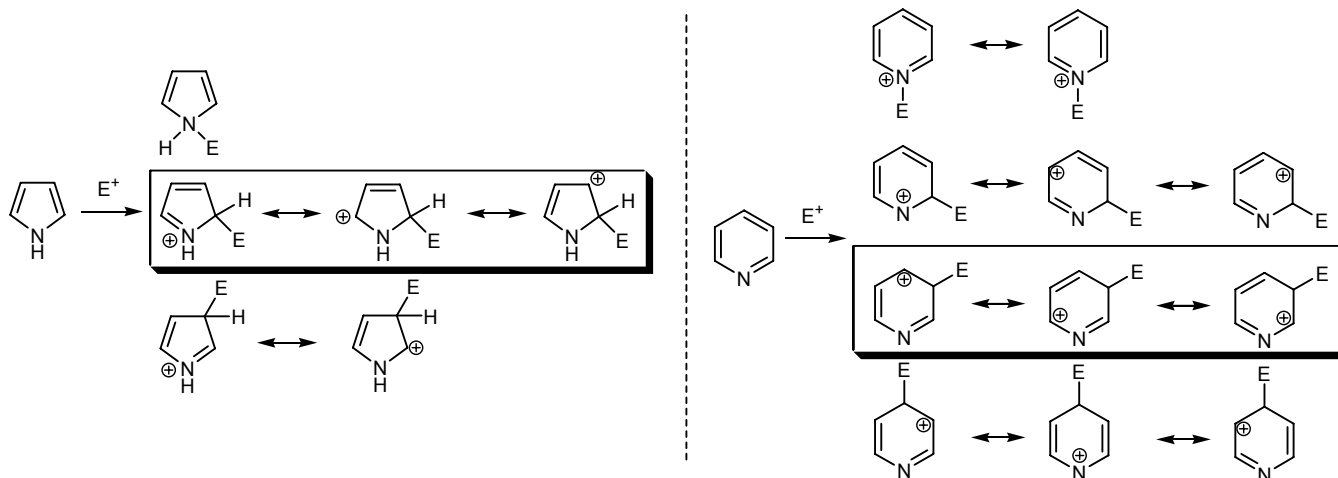
Zwischenstufe als Modell für den (nicht beobachtbaren) Übergangszustand



*Hammond-Postulat:* Bei endergonischen Reaktionen ( $\Delta G > 0$ ) ähnelt der Übergangszustand strukturell und energetisch dem Produkt (welches w.o. auch eine reaktive Zwischenstufe sein kann). Bei zweistufigen Reaktionen, die über eine energiereiche Zwischenstufe ablaufen ähnelt also die Energie der Zwischenstufe der des Übergangszustandes.



D.h. wenn es möglich ist die *relativen Energien der Zwischenstufen* abzuschätzen, kann man daraus auch die *relativen Energien der Übergangszustände* folgern und somit die kinetische Produktverteilung abschätzen. Besonders geeignet: **VB-Theorie**: Man betrachtet die möglichen Resonanzhybride verschiedener Zwischenstufen und ermittelt damit deren relative Stabilität.

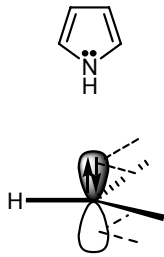


Bei kinetisch kontrollierter Reaktionsführung der elektrophilen Substitution von Pyrrol bzw. Pyridin sollten also folgende Produkte bevorzugt gebildet werden:

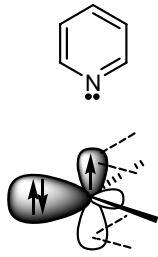


## Säure-Base-Eigenschaften von Heteroaromaten

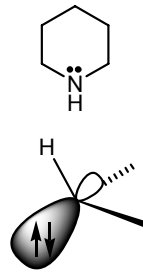
### Vergleich Pyrrol, Pyridin und Piperidin



Pyrrol - N  
 $sp^2$  hybridisiert  
 2  $e^-$  ( $p_z$ ) Teil des  $6\pi$  Systems  
 3  $\sigma$ -Bindungen



Pyridin - N  
 $sp^2$  hybridisiert  
 1  $e^-$  ( $p_z$ ) Teil des  $6\pi$  Systems  
 2  $\sigma$ -Bindungen  
 1  $sp^2$  lone pair



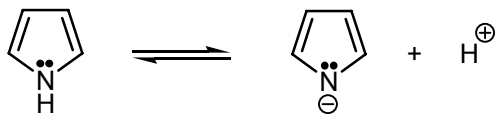
Piperidin-N (= Amin N)  
 $sp^3$  hybridisiert  
 ---  
 3  $\sigma$ -Bindungen  
 1  $sp^3$  lone pair

### Säure-Base Eigenschaften und Hybridisierung:

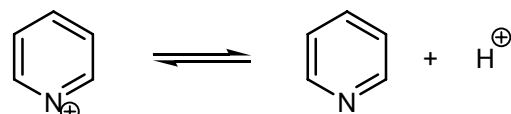
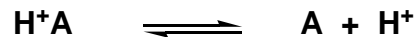
$pK_a$ :  $sp^3 > sp^2 > sp$ ; zunehmender s-Charakter ( $sp^3 \rightarrow sp$ ),  $e^-$  näher am Kern, d.h. die neg. Ladung im Anion wird besser stabilisiert und ist somit weniger basisch.

Konsequenz: Pyrrol nicht basisch (da kein lone pair)

Pyridin ist merklich basisch, aber deutlich schwächer basisch als z.B. Piperidin



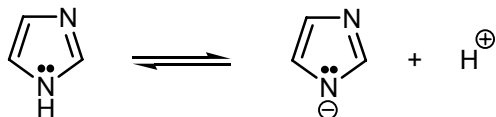
$pK_a = 16,5$



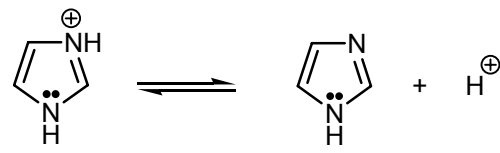
$pK_a = 5,1$

Pyrrol ist eine sehr schwache Säure und wird von starken Basen (BuLi, LDA, NaH, ) vollständig deprotoniert.

Pyridin ist eine mittelschwache Base. Bei pH 5 liegt Pyridin zu ca. 50% auch in protonierter Form vor.



$pK_a = 14,5$



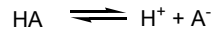
$pK_a = 6,9$

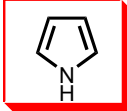

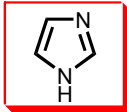

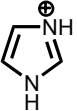
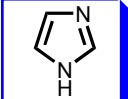
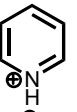
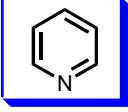
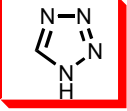
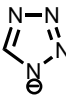
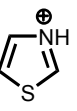
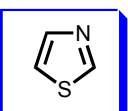
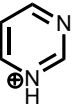
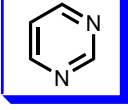
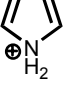
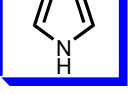
Imidazol ist eine etwas stärkere Säure als Pyrrol und wird bereits von NaOMe merklich deprotoniert.

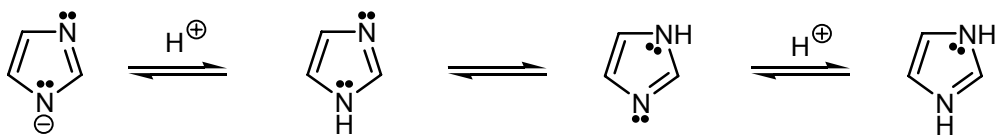
Imidazol ist gleichzeitig eine stärkere Base als Pyridin. Bei pH 7 (Physiologischer Bereich) liegt Pyridin zu 50% auch in protonierter Form vor. Wichtig in biologischen Systemen (*Imidazol als Protonen Shuttle*)

Strukturelle Einflüsse: im 5-Ring bewirken zusätzliche Azomethin N erhöhte NH-Acidität  
 im 6-Ring bewirken zusätzliche Azomethin N abgesenkte N-Basizität

(→ Folie 05)

**Acidität und Basizität von N-Heterocyclen**

	<b>R<sub>2</sub>NH</b>	40 - 44	R <sub>2</sub> N <sup>⊖</sup>
		16.5	
	<b>ROH</b>	16 - 17	RO <sup>⊖</sup>
		14.5	
↓ <b>Acidität</b>	R <sub>3</sub> NH <sup>⊕</sup>	11 - 12	R <sub>3</sub> N
		6.9	
		5.1	
	Ar-NH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	5	<b>Ar-NH<sub>2</sub></b>
		4.7	
	<b>AcOH</b>	4.7	AcO <sup>⊖</sup>
		2.5	
		1.3	
		-4	

*Genauere Betrachtung von Imidazol*

Säure-Base Gleichgewicht I

Tautomerie Gleichgewicht

Säure-Base Gleichgewicht II

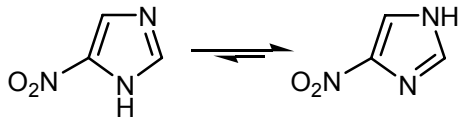
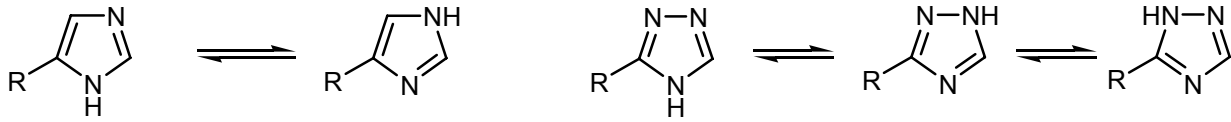
Zwei Gleichgewichtsarten:

1. Säure/Base

2. Prototrope Tautomerie (intermolekularer Prozess)

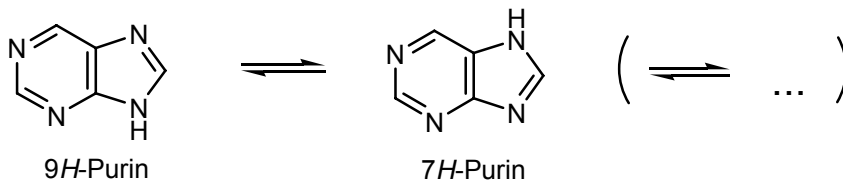
## Tautomerie von Heteroaromatischen Verbindung

### Pyridin-N - Pyrrol-NH Tautomerie

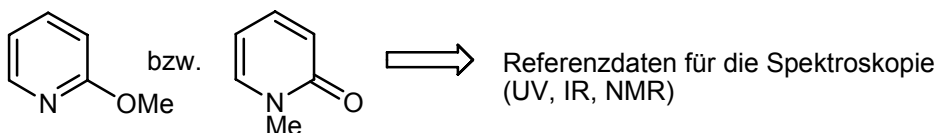
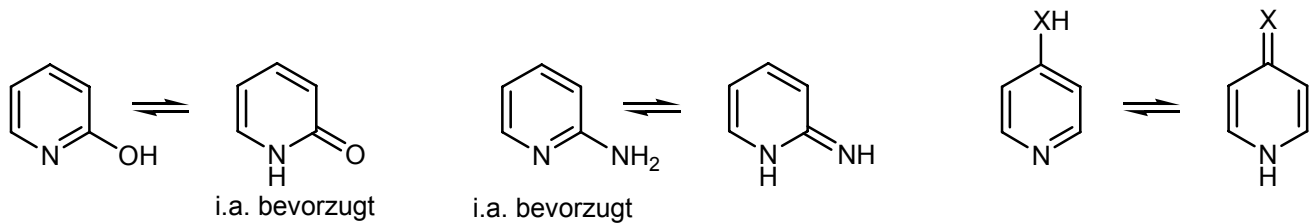


Protonenübertragung von saurem *Pyrrol-NH* zu basischem *Pyridin-N*,  
sehr geringe Aktivierungsenergie d.h. sehr schneller Austauschprozess  
(→ NMR Linienbreite)  
Gleichgewichtslage abhängig von Substituenten

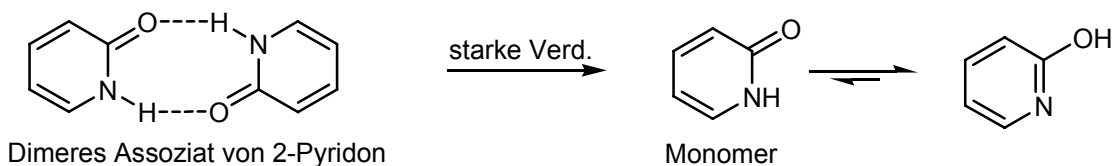
Von besonderer Bedeutung: Purin Tautomere



### Hydroxypyridin-Pyridon u. ähnliche Tautomerie Gleichgewichte

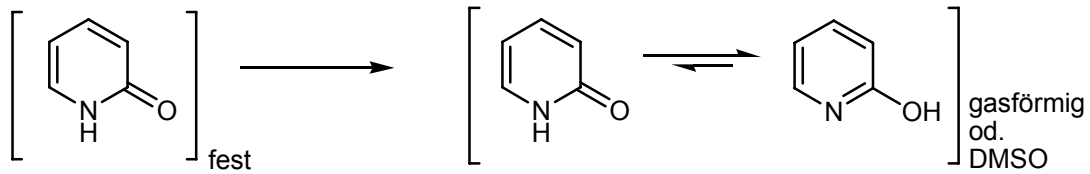


Lage des Gleichgewichts ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Insbesondere von der Polarität des Lösungsmittels und der Konzentration:

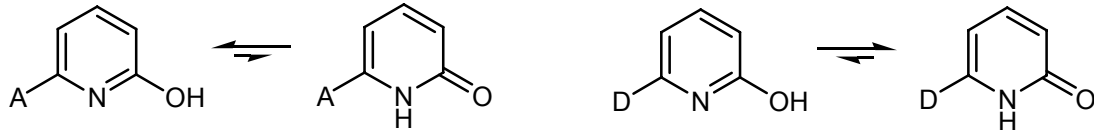


Dimeres Assoziat von 2-Pyridon  
in mäßig polarem- unpolarem Solvens

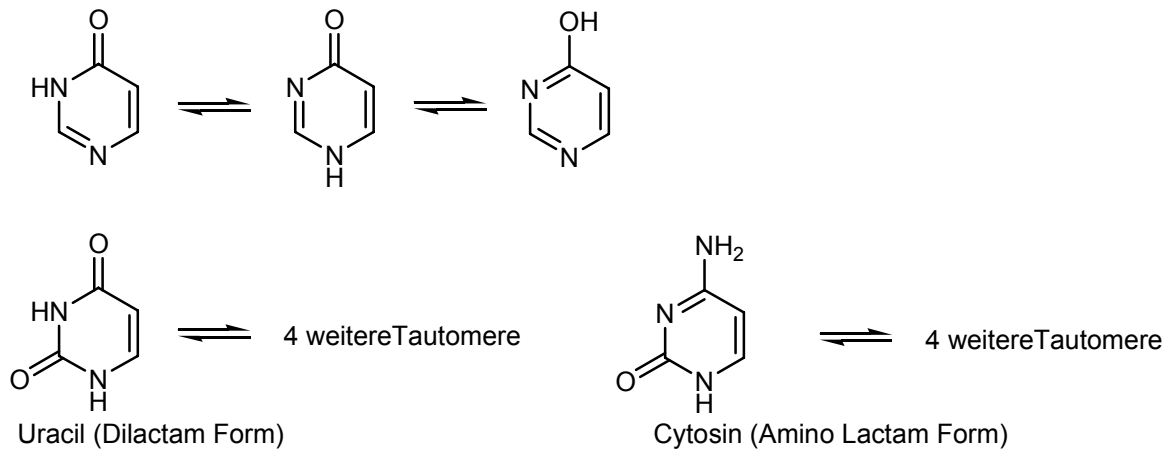
In stark polaren Lösemitteln (z.B. DMSO) oder in der Gasphase überwiegt das Hydroxy-Tautomer



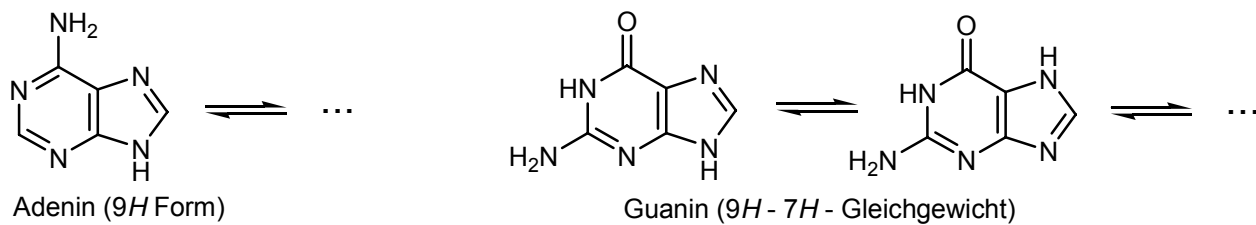
Auch Substituenten können das Tautomeren Gleichgewicht beeinflussen:



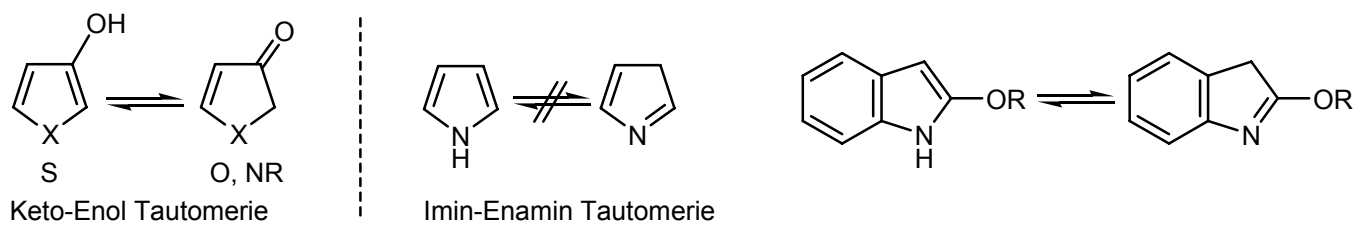
Von besonderer Bedeutung: Pyrimidon und Pyrimidion (= Uracil) und Amino-Pyrimidon (= Cytosin)



und noch komplexer die Tautomeren von Adenin und Guanin



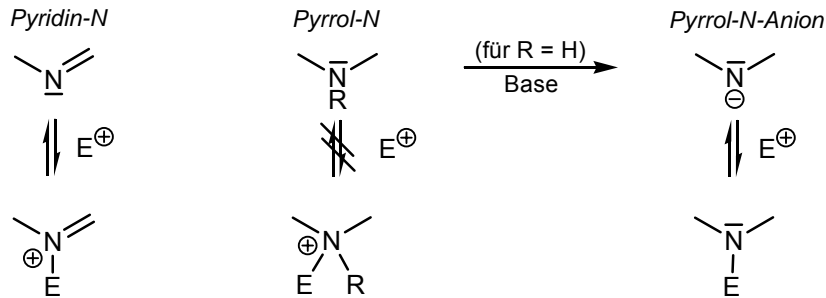
Tautomerie unter Einbeziehung der CH Acidität



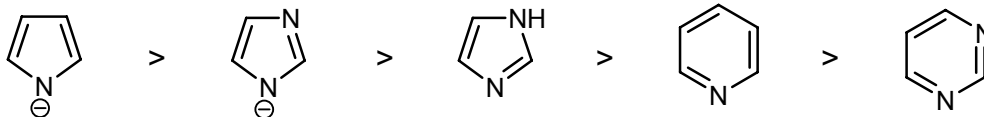
## Reaktion von Heteroaromaten mit Elektrophilen

- 2 Möglichkeiten: → Reaktionen am Heteroatom (insbes. N), hängt eng mit der Basizität zusammen  
 → Reaktionen am Ring-C, Elektrophile Substitution

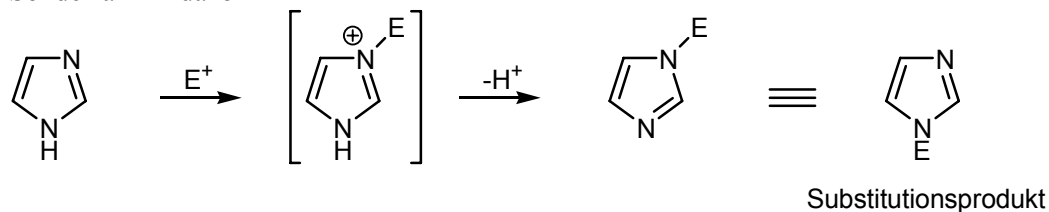
### Elektrophiler Angriff an N (elektrophile Addition)



Vergleich der Reaktivitäten (Reihenfolge entspricht abnehmender Basizität)



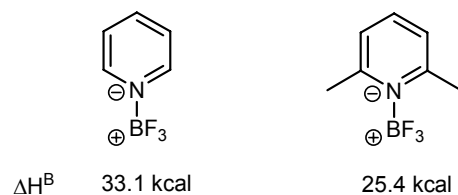
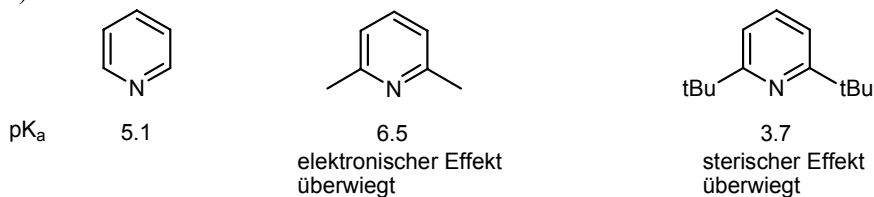
Sonderfall Imidazol



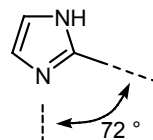
Wichtige Einflüsse auf die Reaktivität:

- a) Elektronische Effekte → e<sup>-</sup>-Akzeptoren senken die Nucleophilie am N  
 → e<sup>-</sup>-Donoren erhöhen die Nucleophilie am N

b) Sterische Effekte



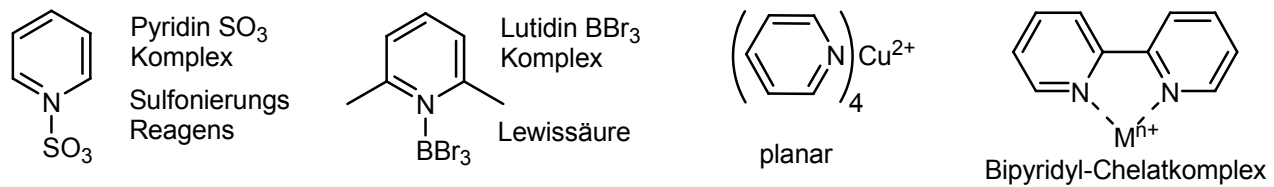
Geringerer Einfluß bei 5 gliedrigen Ringen



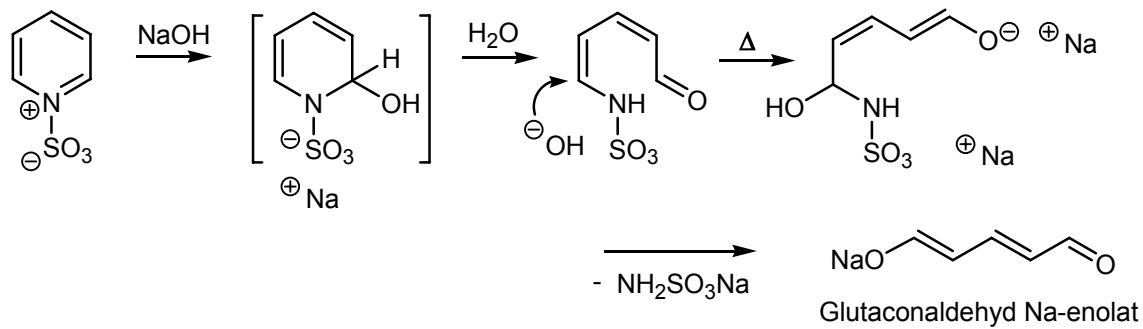


## Reaktion mit Lewissäuren und Metallionen

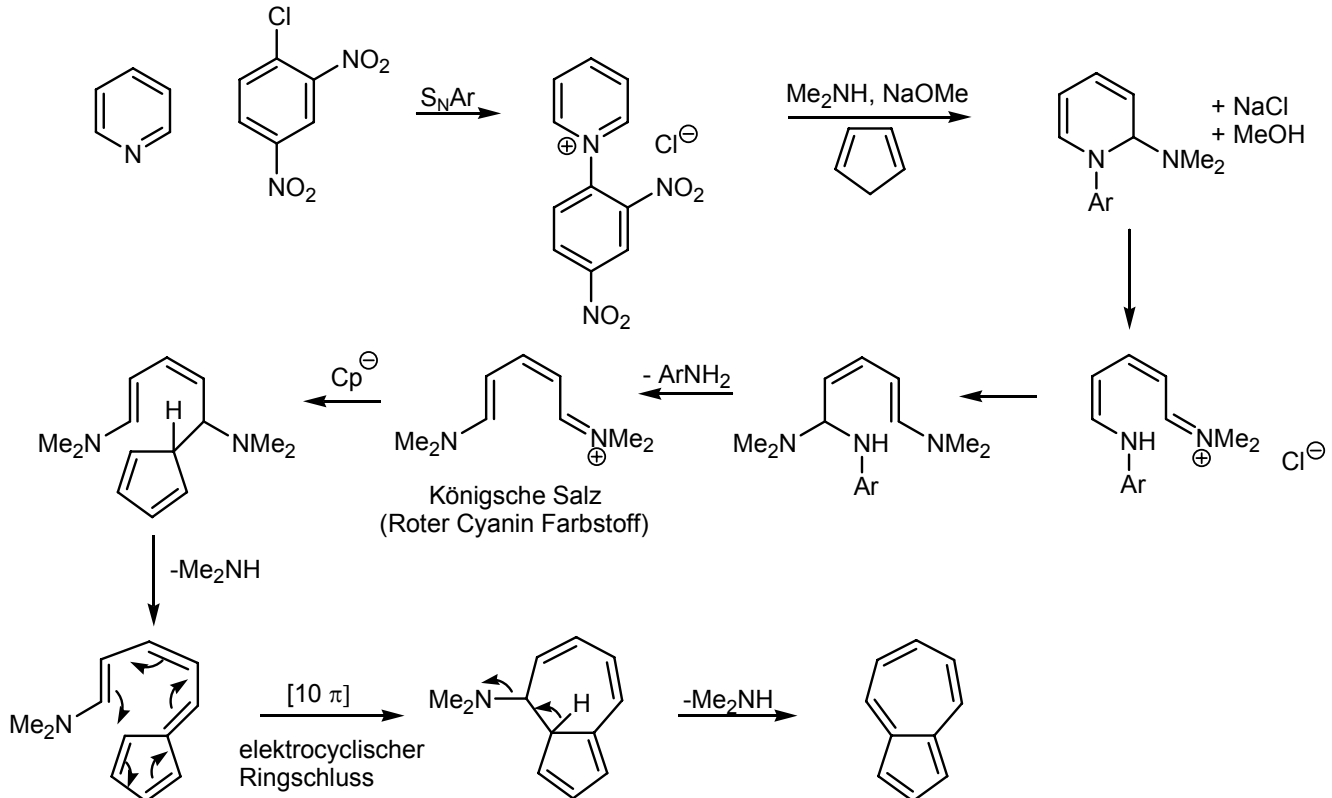
am *Pyridin-N* liefern stabile Koordinationsverbindungen



häufig auch als **einleitende Reaktion für Ringöffnungen** genutzt:

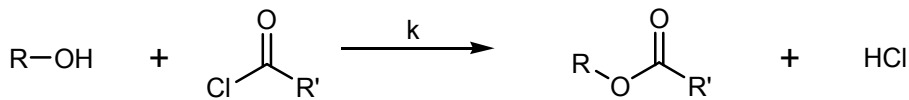


*Einschub: Ziegler-Hafner Azulen Synthese (Berühmtes Beispiel für Pyridin Ringöffnung)*



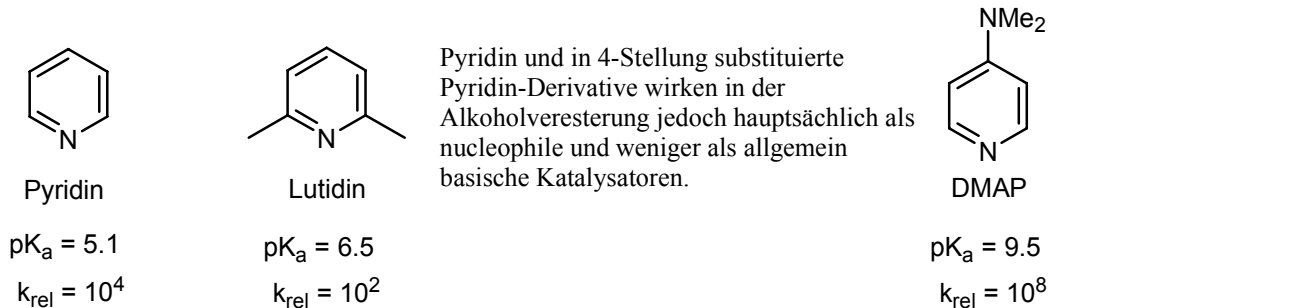
## Reaktion mit Acylhalogeniden und Carbonsäureanhydriden

**Acylierungsreaktionen** sind von genereller Bedeutung: Eine typische Acylierungsreaktion ist z.B. die Reaktion von Alkoholen mit Säurechloriden (Acylchloriden).

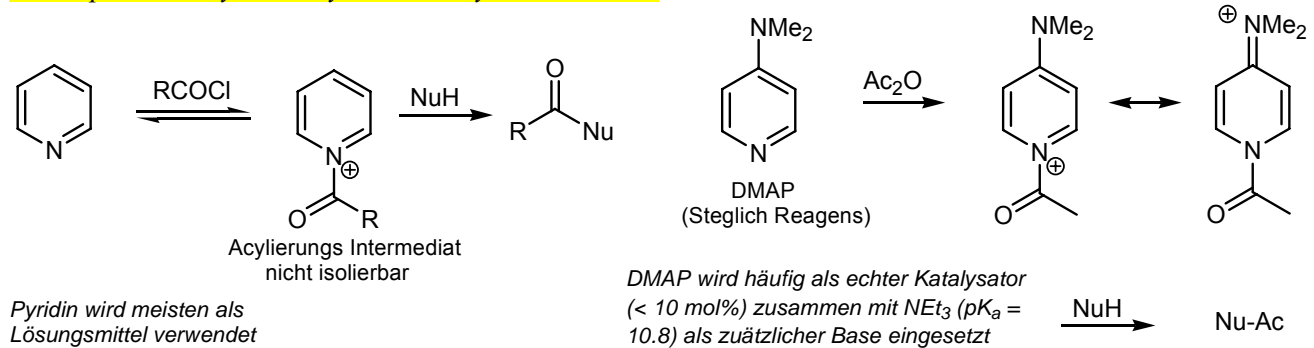


für R = PhCH<sub>2</sub> und R' = Ph sei k = k<sub>rel</sub> = 1

Reaktion kann generell durch die Zugabe von Basen beschleunigt werden (Neutralisation der entstehenden HCl!).

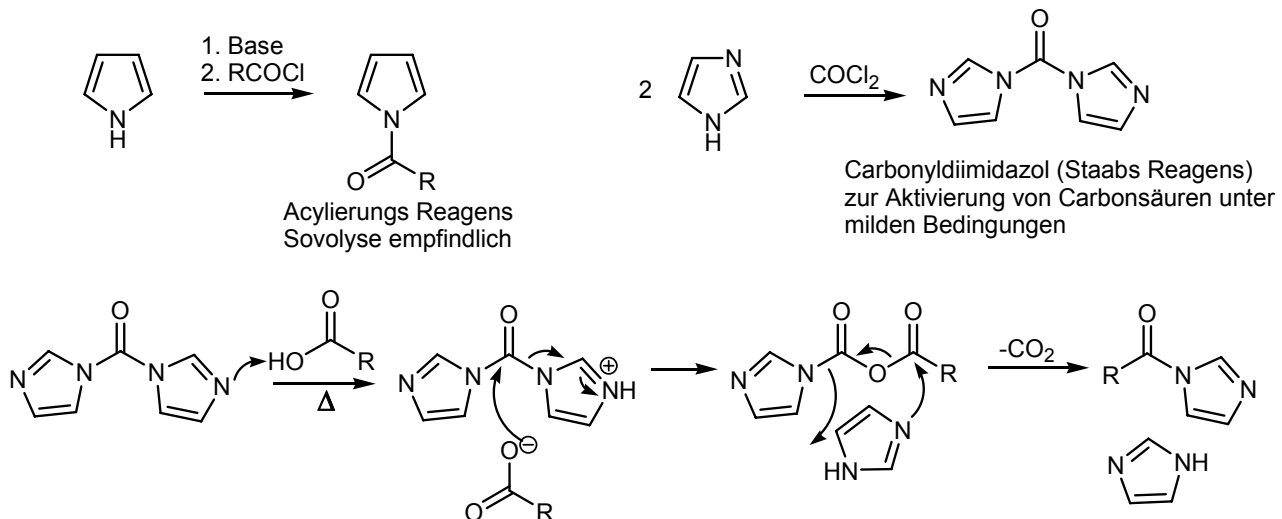


## Nucleophile Katalyse mit Pyridin und Pyridinderivaten

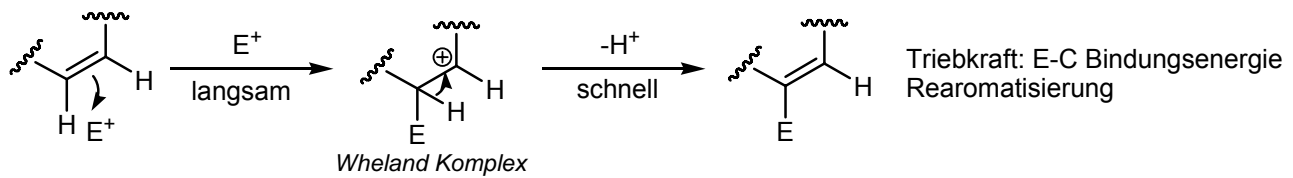


Zum Mechanismus der Katalyse mit DMAP siehe: *Angewandte Chemie* **2004**, 116, 2-7

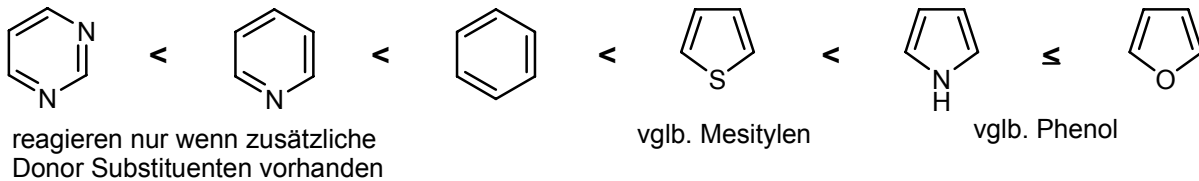
Auch acylierte Pyrrole und Imidazole werden als Acylierungsmittel eingesetzt



## Elektrophiler Angriff am Ring C (elektrophile Substitution)



Kinetische Reaktivität von Heteroaromaten gegenüber Elektrophilen

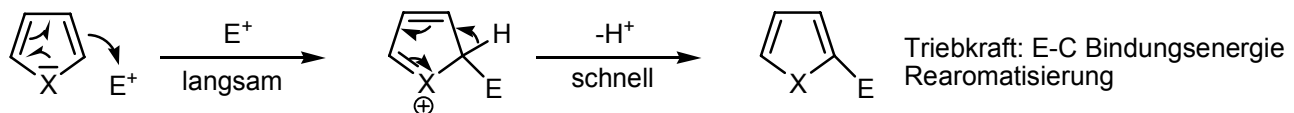


Prinzipiell: *Pyridin N* desaktivierend

*Pyrrol-N* (sowie *O* u. *S*) aktivierend

Substituenteneffekte (wie bei Benzol) → e<sup>-</sup>- Akzeptoren desaktivierend (*m* dirigierend)  
→ e<sup>-</sup>- Donoren aktivierend (*o,p* dirigierend)

## S<sub>E</sub> Reaktionen an 5-gliedrigen Heteroaromaten



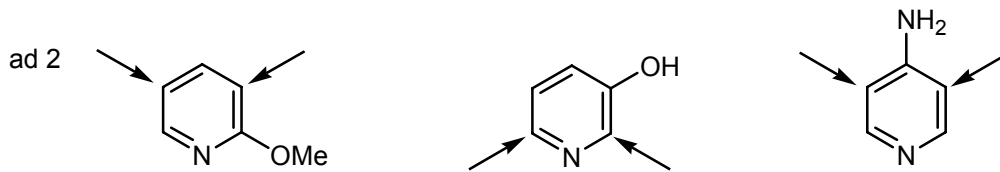
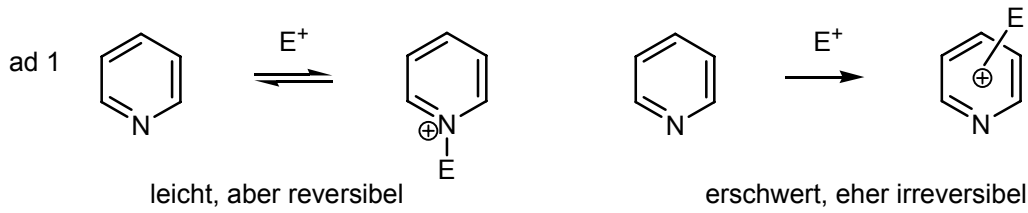
Regioselektivität bevorzugt in Position 2 (bzw. 5 falls 2 besetzt ist)

Typische Elektrophile → **RCOCl** (Friedel Craft Alkylierung)  
Meist ohne Katalysator, bei Thiophen milde Lewisäure erforderlich  
→ **SO<sub>3</sub>** (Sulfonierung)  
→ **CH<sub>2</sub>O, HCl** (Chlormethylierung)

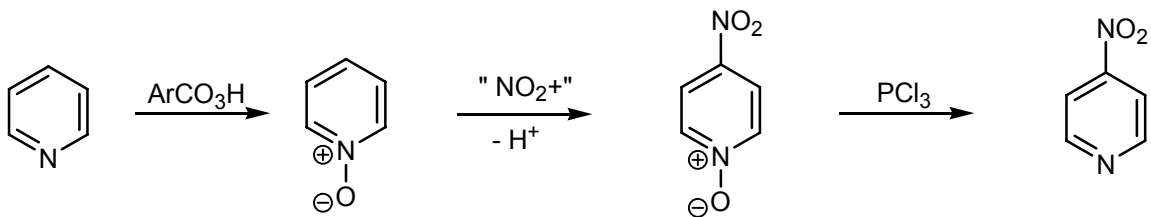
**S<sub>E</sub> Reaktionen an 6-gliedrigen Heteroaromaten**

Mehrere Probleme:

1. N vs. C Reaktivität
2. Prinzipiell wenig reaktiv (Donorsubstituenten günstig!)
3. Zusätzliche Desaktivierung bei Vorhandensein von H<sup>+</sup> (Pyridinium)

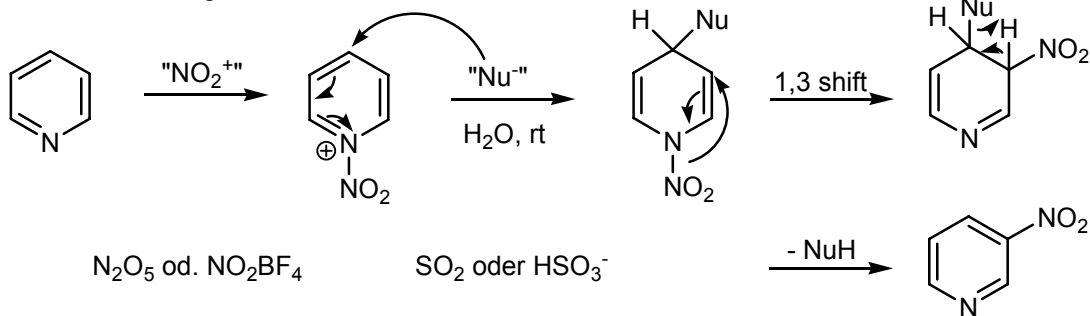


ad 3 Intermediäre Blockierung des basischen N durch Überführung in das N-Oxid



Direkte Nitrierung in 3-Position (modernes Bsp.)

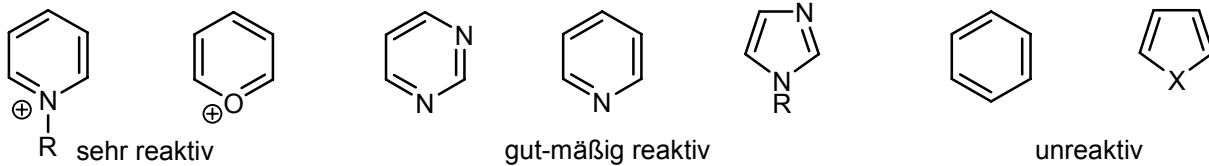
Bakke - Nitrierung



## Reaktion von Heteroaromaten mit Nucleophilen

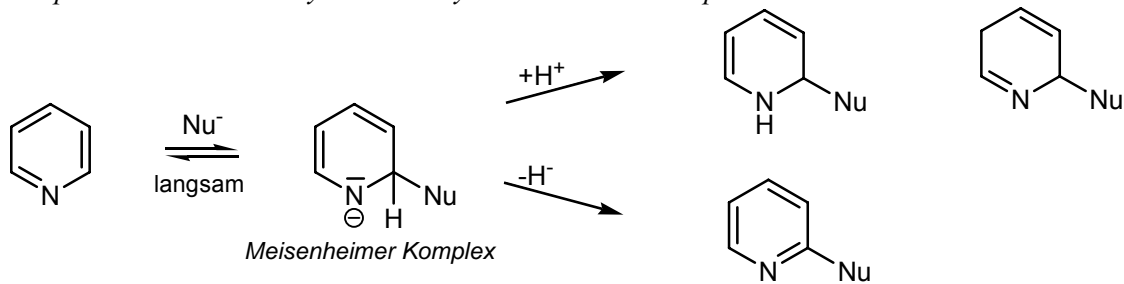
- 2 Möglichkeiten: → Reaktionen am Heteroatom (NH), Deprotonierung (Acidität) ✓  
 → **Reaktionen am Ring-C, Nucleophile Substitution**

- Geeignete Substrate: → kationische Heteroaromaten  
 → 5 und insbes. 6-gliedrige Heteroaromaten mit mindestens einem *Pyridin-N*

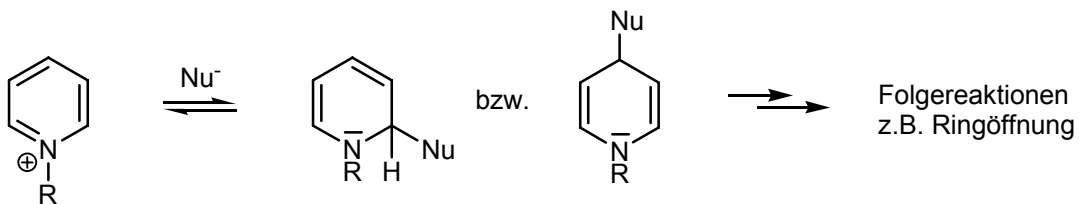


### Reaktion mit Nucleophilen an 6-gliedrigen Heteroaromaten

Beispiel Reaktivität von Pyridin und Pyridinium mit Nucleophilen



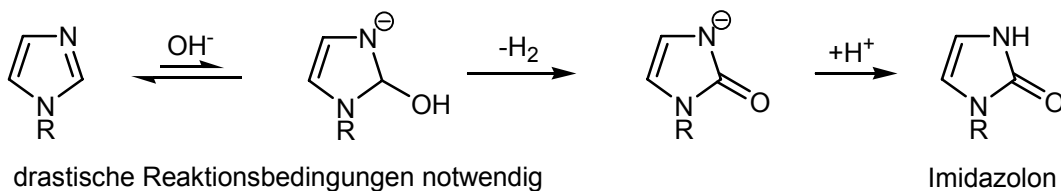
nur mit starken Nucleophilen und/oder drastischen Reaktionsbed. (LiR, LiAlH<sub>4</sub>, NR<sub>2</sub><sup>-</sup>, OMe<sup>-</sup>)



Reagiert bereits mit eher schwachen Nucleophilen und/oder milden Reaktionsbed. (CN<sup>-</sup>, NaBH<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>, OH<sup>-</sup>)

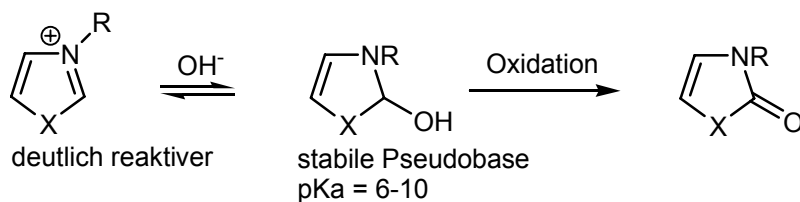
### Reaktion mit Nucleophilen an 5-gliedrigen Heteroaromaten

Z.B. Reaktivität von Azolen und Azolium Ionen



drastische Reaktionsbedingungen notwendig

Imidazolone



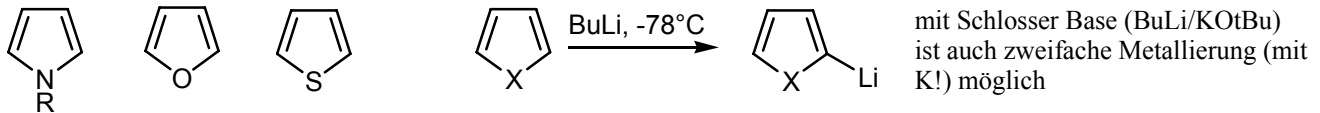
deutlich reaktiver

stabile Pseudobase  
pKa = 6-10

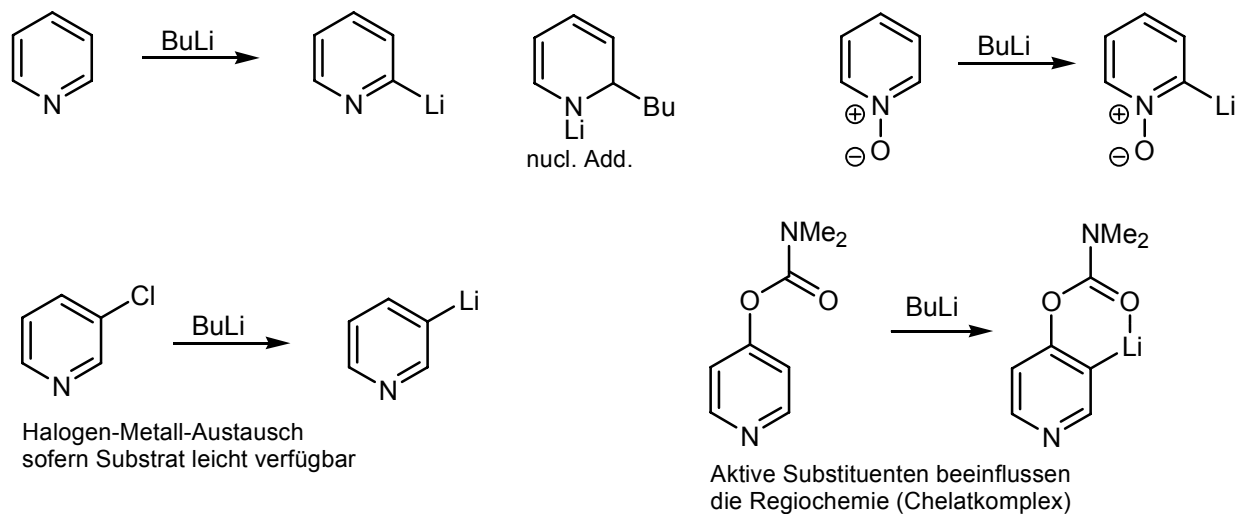
## Metallierungsreaktionen (CH-Acidität von Heteroaromaten)

Direkte Metallierung ist i.a. möglich, da heteroaromatische Verbindungen eine höhere CH Acidität (5-10 pK<sub>a</sub>-Einheiten) aufweisen als die entsprechenden C-Aromaten. Synthetische Nutzbarkeit ist jedoch nur bei guter Regioselektivität gegeben.

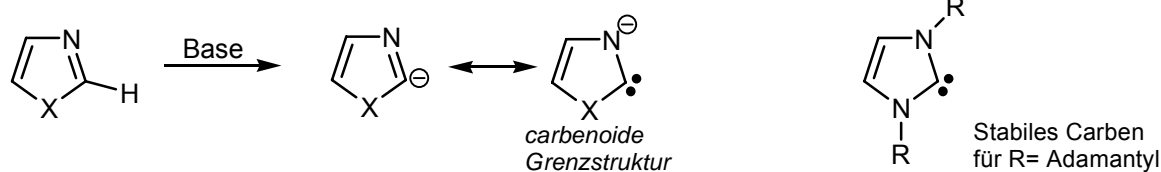
Besonders gut geeignet sind die einfachen 5-gliedrigen Heteroaromaten



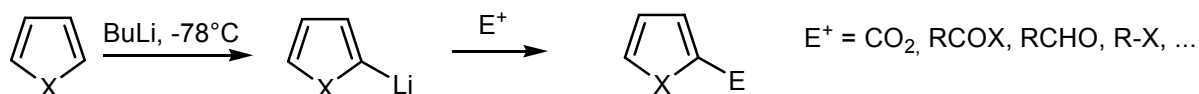
Pyridine sind i.a. weniger gut für Metallierungsreaktionen geeignet.



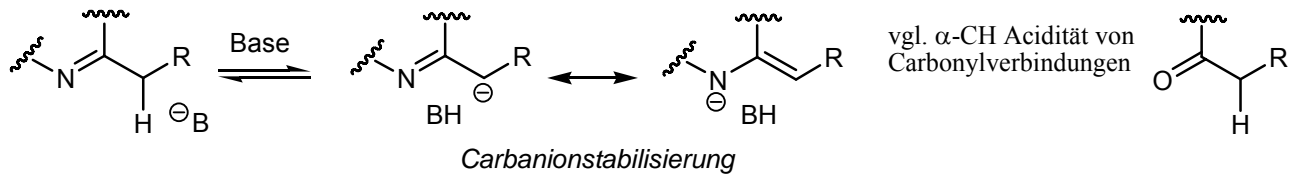
Azole sind in 2-Position leicht deprotonierbar



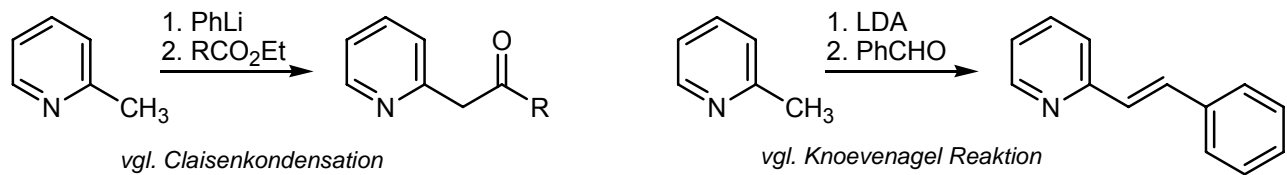
Metallierte Heteroaromaten sind wichtige Syntheseintermediate.



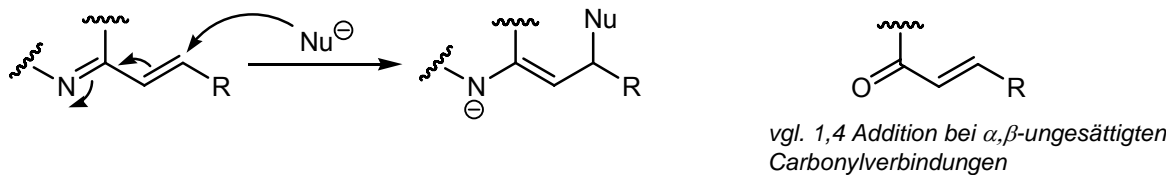
## Seitenkettenaktivierung durch Azomethin-N (Pyridin-N)



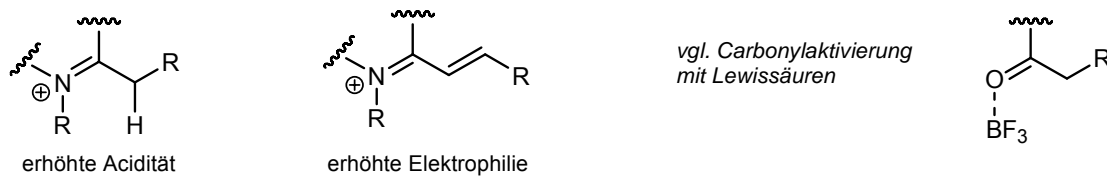
Mit starken Basen (PhLi, LDA, NaNH<sub>2</sub>, ...) erfolgt vollständige Deprotonierung.



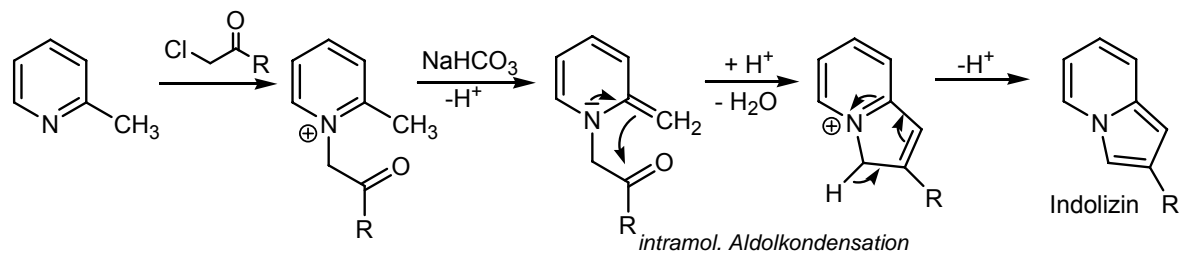
weitere Analogie zur Carbonyl-Reaktivität:



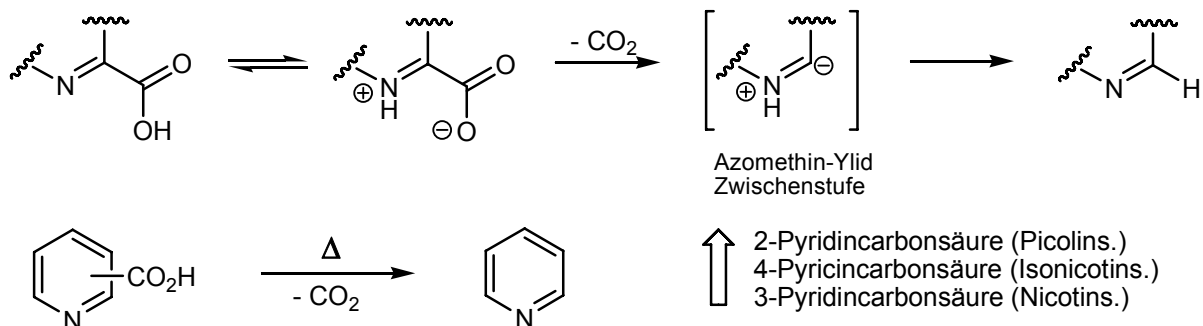
Erhöhte Reaktivität bei kationischem Azomethin-N



Beispiel



## Wichtige Besonderheit: Decarboxylierungsreaktionen

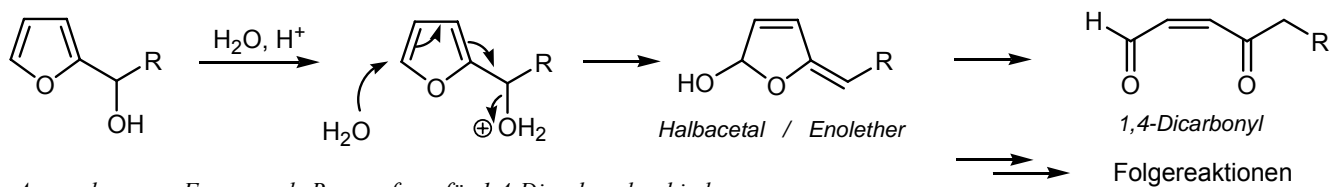


## Seitenkettenaktivierung durch Pyrrol-N (sowie O und S)

Bisher carbanionische Stabilisierung bei elektronenarmen Heteroaromaten, bei elektronenreichen Aromaten ist dementsprechend eine carbokationische Stabilisierung zu erwarten.

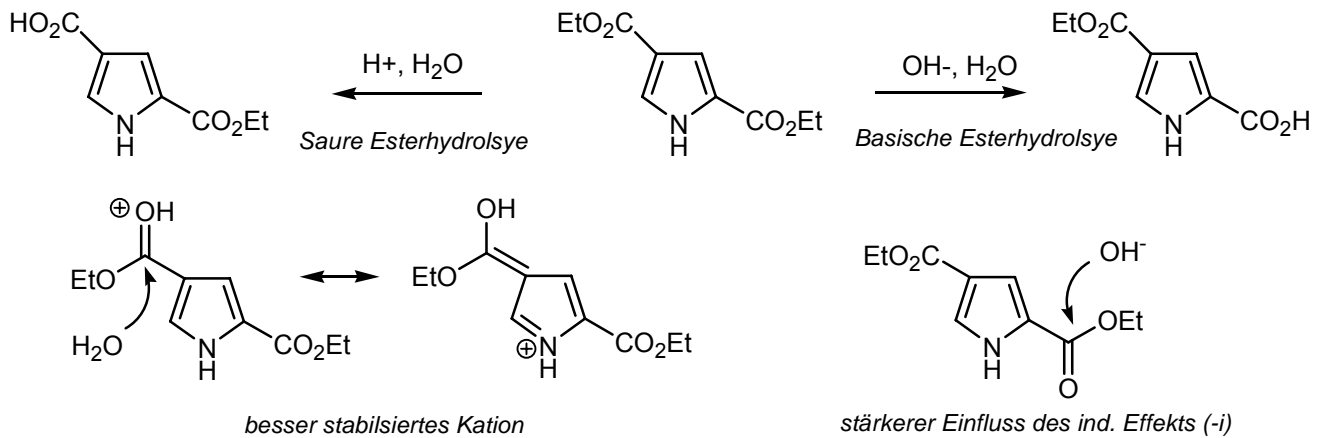


Wichtiges Beispiel - Hydrolyse von Furfurylalkohol



Anwendung von Furanen als Reserveform für 1,4-Dicarbonylverbindungen

Weiteres Anwendungsbeispiel: Esterhydrolyse von Pyrrol-2,4-diethylidicarboxylat



Auch bei 5-gliedrigen Heteroaromaten sind **Decarboxylierungsreaktionen** stark erleichtert

