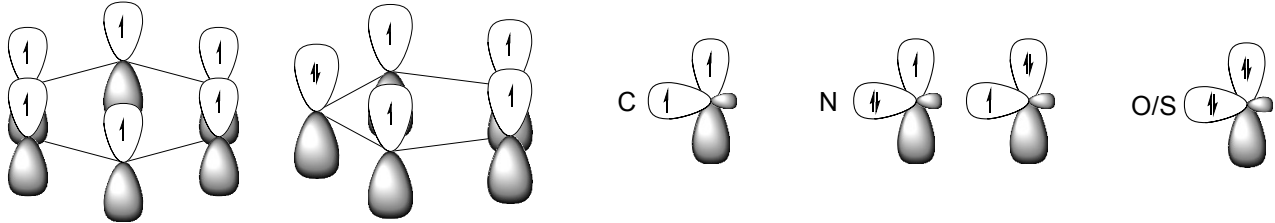


## Monocyclische Heteroaromaten

### Einführung

#### Definition:

Cyclische Systeme mit Heteroatomen im Ringgerüst (in der Regel N,O,S), die Hückelregel muss erfüllt sein ( $4n+2$   $\pi$ -Elektronen), planare Moleküle



#### Nomenklatur:

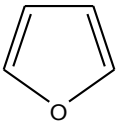
Trivialnamen üblich, mehrere verschiedene Nomenklatorsysteme (nicht eindeutige Benennung) am einfachsten: Name des entsprechenden Carbocyclus mit beschreibender Präfix.

aza  $\rightarrow$  Stickstoff

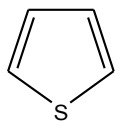
oxa  $\rightarrow$  Sauerstoff

thia  $\rightarrow$  Schwefel

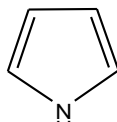
### Fünfringe



Furan



Thiophen



Pyrrol

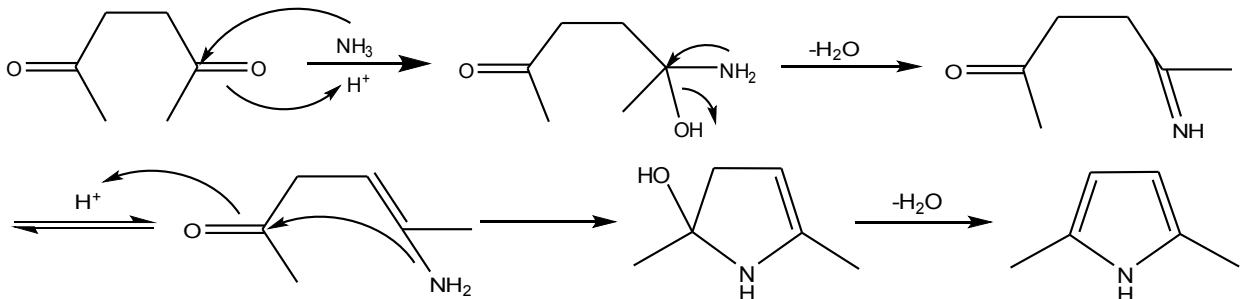
Aromatizität: Thiophen > Pyrrol > Furan

Elektronenpaar des Heteroatoms über den Ring delokalisiert  $\rightarrow$  Elektronenreiche, nicht basische Systeme.

### Synthese:

Paal-Knorr-Synthese:

Reaktion einer 1,4-Dicarbonylverbindung mit  $\text{NH}_3$  (Pyrrol),  $\text{H}_2\text{S}/\text{HCl}$  (Thiophen) oder  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (Furan).



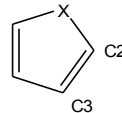
Bei Thiophen ist auch  $\text{P}_2\text{S}_5$  als Reagenz möglich, hier erfolgt zuerst die Überführung in das Thiokeeton und anschließend der Ringschluss unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff.

### Reaktionen

Sehr reaktiv gegenüber elektrophiler aromatischer Substitution. Reaktivität: Pyrrol > Furan > Thiophen > Benzol. Grund dafür sind unterschiedliche Elektronenverteilungen im Ring, sowie die Aromatizität.

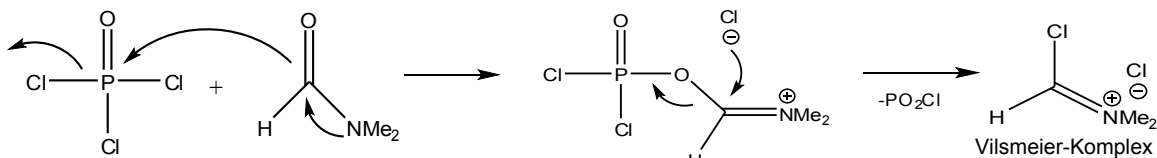
Substitution erfolgt meist selektiv zugunsten der C2-Stellung.

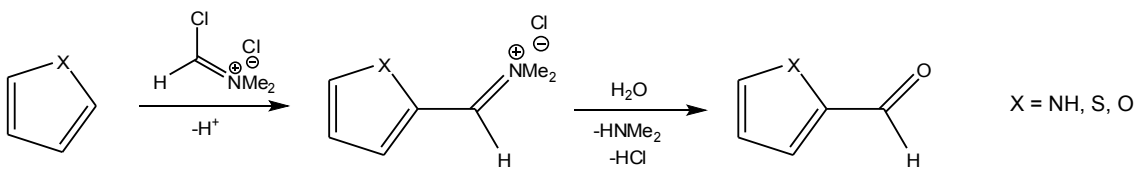
Bei starken Elektrophilen erfolgt die Substitution wahlloser.



Einzelne Reaktionen:

Vilsmeier-Reaktion: C2-selektive Formylierung von Pyrrol, Furan oder Thiophen mit dem vorher gebildeten Vilsmeier-Komplex:





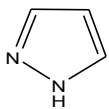
Außerdem: Mannich-Reaktion, Friedel-Crafts-Acylierungen und -Alkylierungen (nur von Thiophen, Furan und Pyrrol sind gegenüber Lewis-Säuren nicht stabil, Pyrrol kann aber mit -I-Substituenten stabilisiert werden und geht dann auch FC-Reaktionen ein)

### Vorkommen

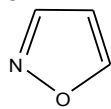
Einfache Pyrrol- und Thiophenderivate eher selten, Furanverbindungen recht häufig. Alle in Pflanzen zu finden.

### Diazole

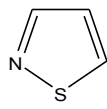
- Enthalten zwei Heteroatome, wovon eines Stickstoff ist. 1,2- und 1,3-Azole möglich
- Allesamt unbasisch auf Grund des -I-Effektes des zweiten Heteroatoms; Imidazol und Pyrazol deutlich basischer als die anderen Azole durch Resonanzstabilisierung des Kations
- Erhalten ihre Aromatizität durch die Delokalisierung eines freien Elektronenpaares des zweiten Heteroatoms.



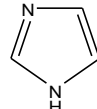
Pyrazol



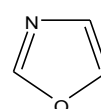
Isoxazol



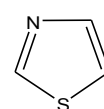
Isothiazol



Imidazol



Oxazol



Thiazol

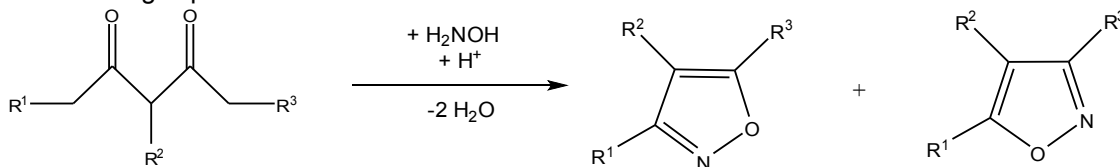
1,2-Azole

1,3-Azole

### Synthese

#### Isoxazol/Pyrazol

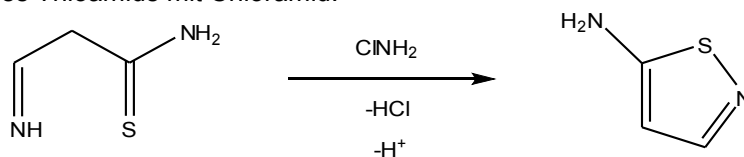
Kondensation eines 1,3-Diketons mit Hydroxylamin (Isoxazol) bzw einem Hydrazinderivat (Pyrazol). Bei unregelmäßig substituierten Ketonen können zwei verschiedene Produkte entstehen, in vielen Fällen ist die Reaktion aber regiospezifisch.



(analog für Pyrazol)

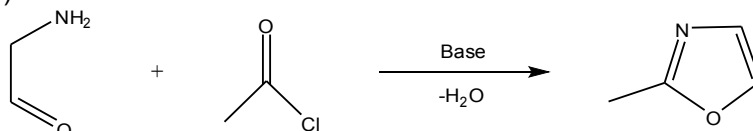
#### Isothiazol

Reaktion eines Thioamids mit Chloramid.



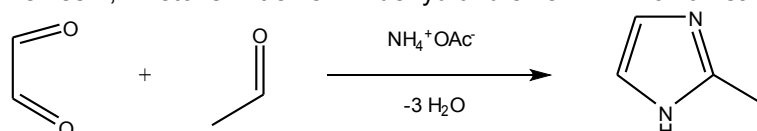
#### Oxazol

Robison-Gabriel-Synthese: Reaktion eines Aminoketons mit einem acylierenden Reagens (hier: Säurechlorid)



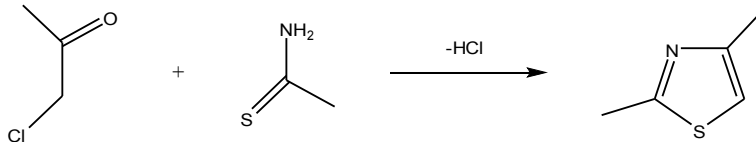
#### Imidazol

Kondensation eines 1,2-Ketons mit einem Aldehyd und einem Ammoniumsalz.



#### Thiazol

Hantzsch-Synthese: Reaktion eines Halogenketons mit Thioamid



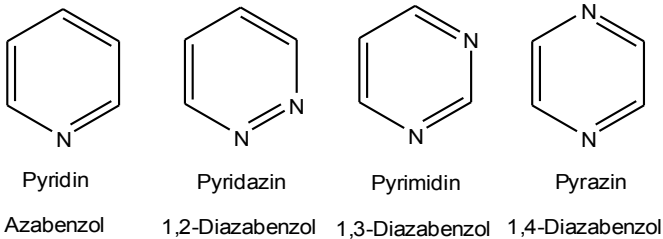
### Reaktionen

Das Stickstoffatom desaktiviert den Ring hinsichtlich elektrophiler aromatischer Substitution, diese kann jedoch mit elektronenabgebenden Gruppen im Ring (Ph-, NH<sub>2</sub>-,...) dennoch durchgeführt werden. Die Substitution erfolgt dann meist *meta* zum desaktivierenden Stickstoff.

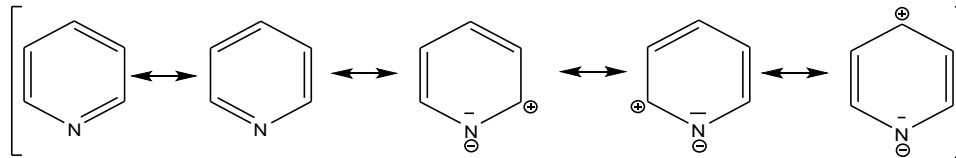
Nucleophile Substitutionen sind möglich, jedoch sind aktivierende Substituenten (Ph-, Br-,...) am Ring nötig.

### Sechsringer

Die heteroaromatischen aromatischen Sechsringer sind elektronische Analoga zum Benzol, es wird ein Elektron des Heteroatoms zur Ausbildung des aromatischen Zustandes benötigt. Das Elektronenpaar ist in der Ringebene in einem sp<sup>2</sup>-Orbital lokalisiert.



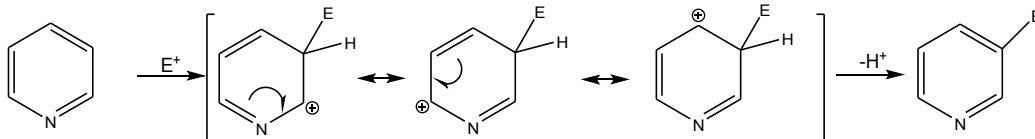
Die elektronegativeren Stickstoffatome (-I-Effekt) setzen die Elektronendichte des Ringsystems herab, daher anderes Verhalten als Benzol in Bezug auf verschiedene Reaktionen (Doppelcharakter Aromat/cyclisches Imin).



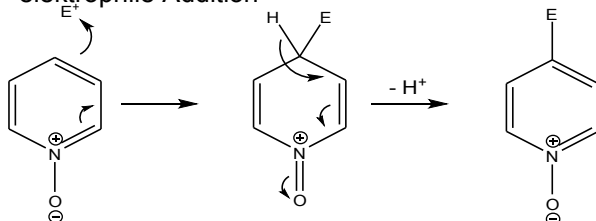
### Pyridin

Pyridin ist der einfachste sechsgliedrige Heterocyclus, das freie Elektronenpaar des Stickstoffs ist im sp<sup>2</sup>-Orbital lokalisiert. Das Reaktionsverhalten unterscheidet sich stark von dem des Benzols:

- elektrophile Substitutionen sind aufgrund verminderter Ladungsdichte erschwert (erfordern Aktivierung); verlaufen regioselektiv nach *meta*

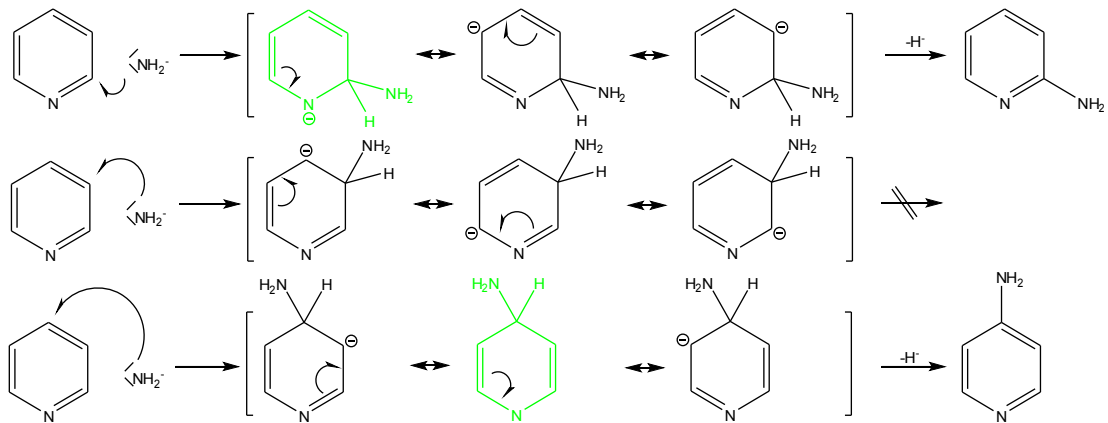


- elektrophile Addition



elektrophile Addition am aktivierten Pyridin, das in ein N-Oxid überführt wurde.

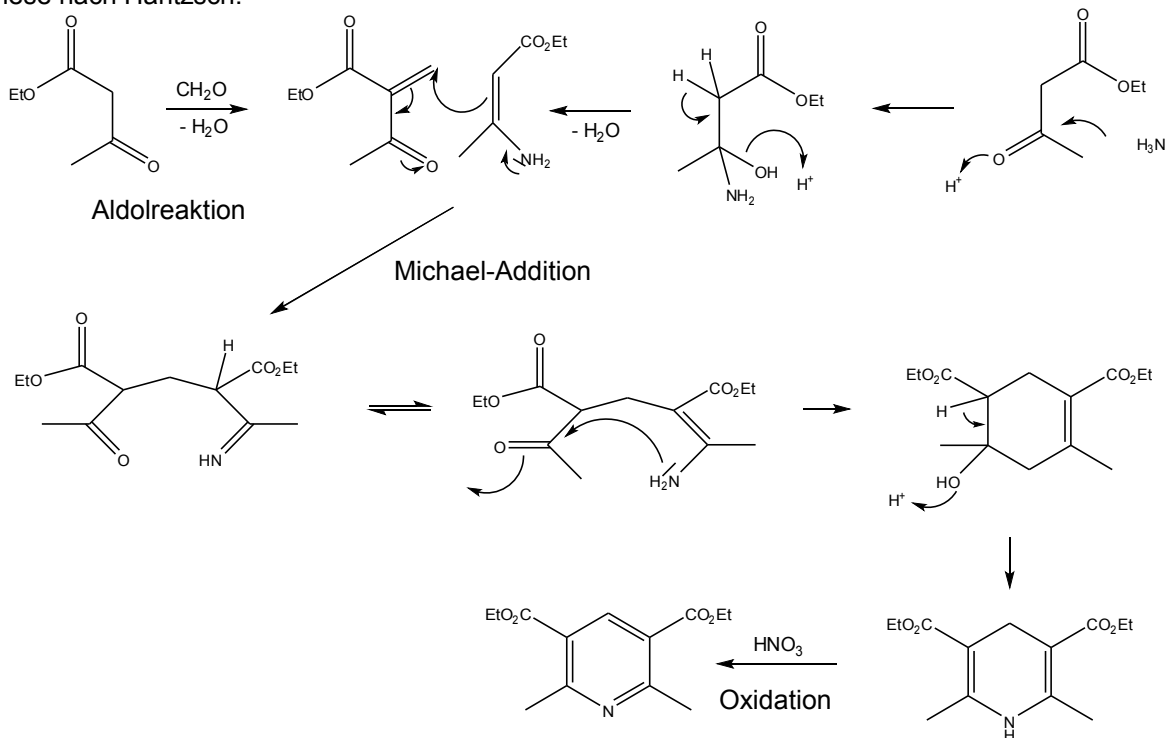
- nucleophile Substitution erleichtert (ebenfalls wegen verminderter Elektronendichte), verläuft ebenfalls regioselektiv, schneller als Benzol



Tschischibabin-Reaktion, bessere Abgangsgruppen als Wasserstoff erleichtern die Substitution

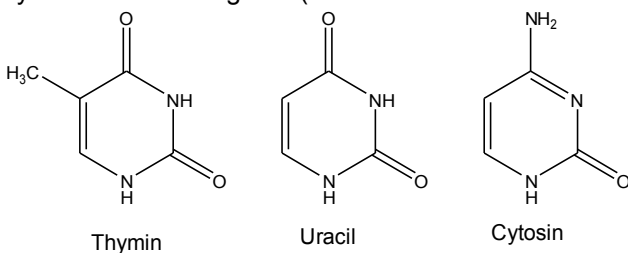
- Basenreaktionen aufgrund des freien Elektronenpaares möglich (Brønstedt-Reaktionen, Komplexbildung)

Synthese nach Hantzsch:



### Derivate der Diazabenzole

Drei mögliche: Pyridazin (N-Atome *ortho*), Pyrimidin (N-Atome *meta*), Pyrazin (N-Atome *para*)  
 Pyrimidin am wichtigsten (Derivate sind Bestandteil von RNA/DNA)



### Literatur

- D.T. Davis, Aromatische Heterocyclen, VCH Verlag, Weinheim, 1995  
 Brückner, Reaktionsmechanismen, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2004  
 Vollhardt, Schore, Organische Chemie, 4. Auflage, Wiley-VCH, 2005  
 Kaufmann, Grundlagen der Organischen Chemie, 11. Auflage, Birkhäuser Verlag, Berlin, 2006