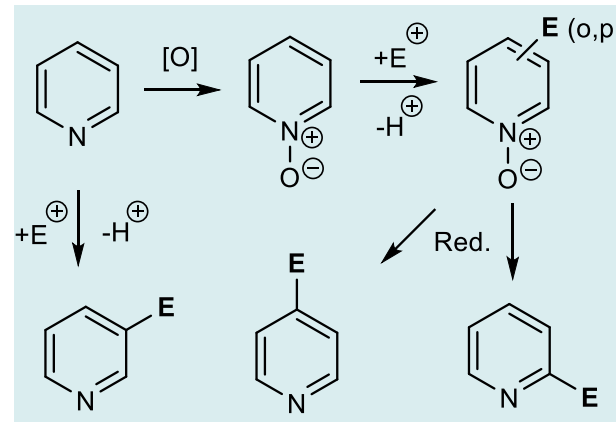


Übersicht zur Funktionalisierung von Pyridin

Elektrophile Substitution am Aromaten (S_EAr , Umpolung)

Vergleichbar zu den Regeln der Mehrfachsubstitution am Aromaten dirigiert der elektronegative N als „Erstsubstituent“ den zweiten Substituenten in die *meta*-Position. Eine vorherige Oxidation zum Pyridin-N-oxid bewirkt die **Umpolung** des Ringsystems und das E wird in *ortho*- bzw. *para*-Position dirigiert. Nachdem man den O reduktiv wieder entfernt hat, sind alle drei Substitutionsmuster zugänglich.

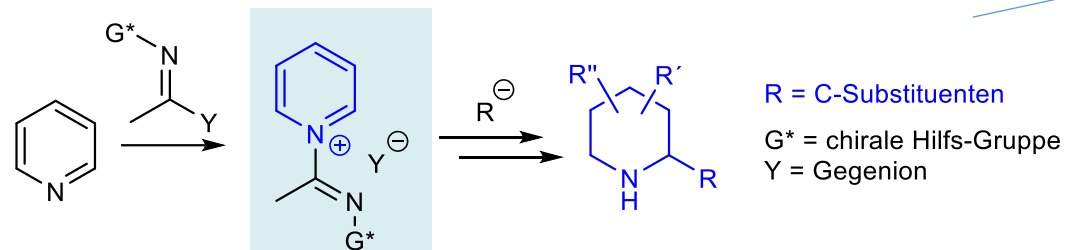


Pyridin-N-oxid kann man nur mit dipolaren Grenzformeln zeichnen, wobei die mesomeren Grenzformeln mit negativer Ladung im Ring als Erklärung für die bevorzugte S_EAr in *ortho*- bzw. *para*-Position dienen.

Addition an N-Acylpyridiniumsalze

Die elektronenarmen N-Acylpyridiniumsalze (bzw. Amidiniumsalze mit chiraler Hilfsgruppe) addieren Carbanionen in ortho-Position. Nach dieser **Dearomatisierung** werden die verbleibenden Doppelbindungen weiter funktionalisiert.

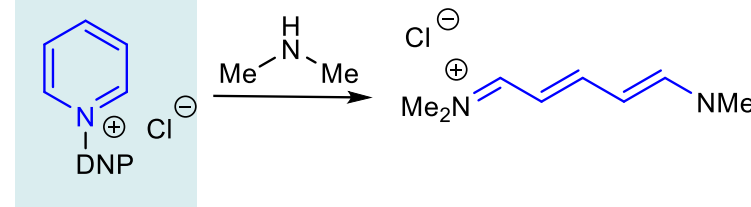
Die schrittweise Addition unter cyclischer Stereokontrolle ist eine wichtige Strategie zur Synthese von **Piperidin-Alkaloiden**.



Die Kombination von o,m,p-Substitution gefolgt von reduktiver Addition erlaubt die maximale Variation von Ringsubstituenten für die Entwicklung neuer Medikamente.

Ringöffnung

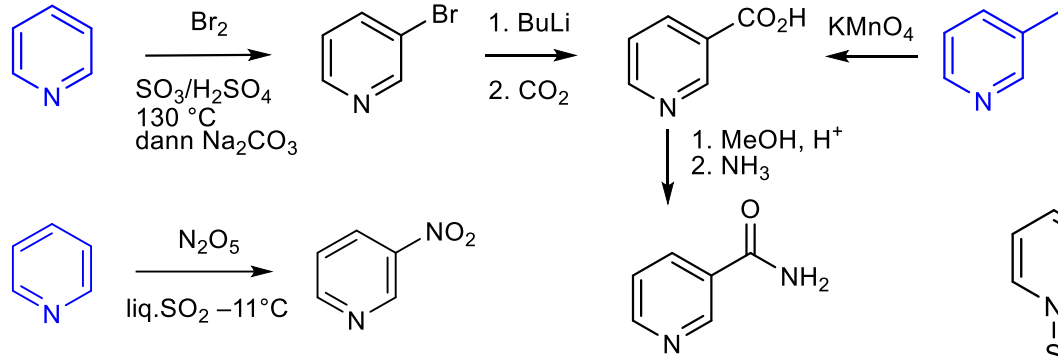
Stark elektronenziehende N-Substituenten verringern die aromatische Stabilisierung des Pyridins so sehr, dass es durch ein Amin zum **vinylogenen Amidiniumsalz** (Vinamidin = 1,5-Diazapentadien) geöffnet wird.



Vinyloge Amidiniumsalze sind nützliche C_5 -Bausteine für die organische Synthese.

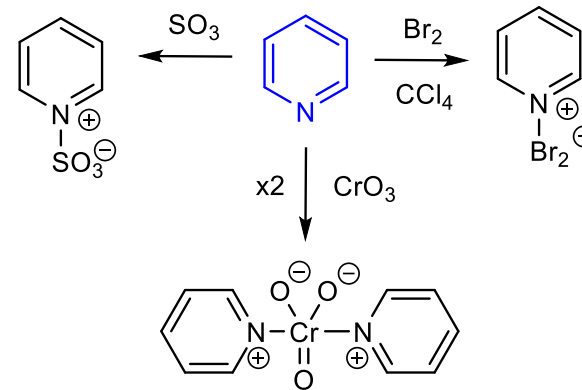
DNP = Dinitrophenyl-

Elektrophile arom. Substitution (S_EAr) am Pyridin



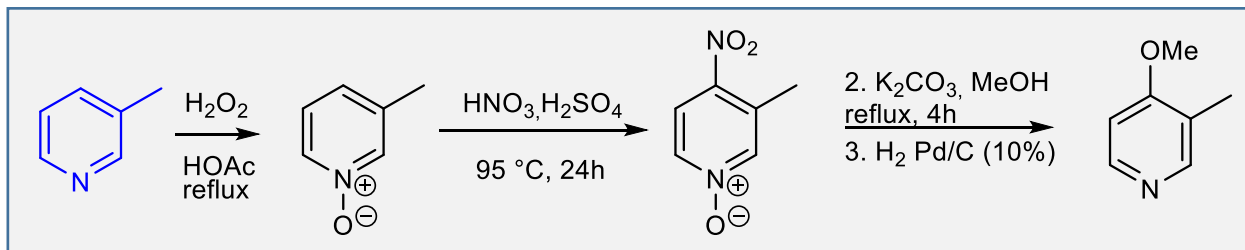
Die Nitrierung von Pyridin gelingt mit dem üblichen Reagenz $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ erst oberhalb von 350 °C mit nur geringen Ausbeuten (~12%). Besser geht es mit dem hochreaktiven N_2O_5 .

Das elektronegative N-Atom entzieht dem aromatischen Ring Elektronendichte und ist daher **deaktivierend** und **meta-dirigierend**. Pyridin koordiniert Elektrophile am N zu Lewis-Säure-Base-Komplexen. Das **Collins-Reagenz** ist ein sanfteres Oxmittel als CrO_3 . Der **Picolin-Boran-Komplex** ein sanfteres Reduktionsmittel als BH_3 . Der **Pyridin-SO₃-Komplex** wird in situ erzeugt (oben links) oder als weißes Pulver gelagert (Mitte).



Übung: Formulieren Sie detaillierte Reaktionsmechanismen mit relevanten Zwischenstufen, welche die Regioselektivität für folgende Reaktionen erklären: Bromierung von Pyridin mit Br_2/SO_3 , Nitrierung von Pyridin mit N_2O_5 , die Synthese von Nikotinamid (Niacin, Vitamin B3) sowie die grau hinterlegte Reaktionsfolge (unten links).

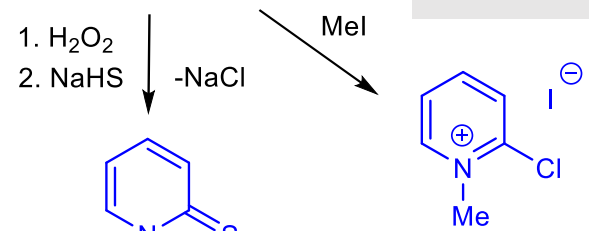
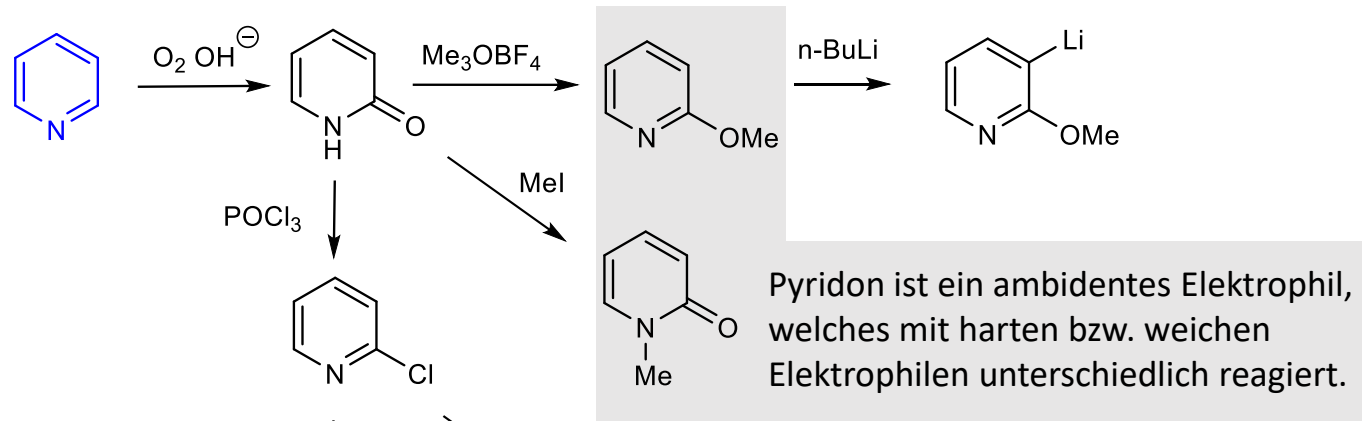
Die folgende Reaktionssequenz beginnt Bildung des N-Oxids, womit eine **Umpolung** der Reaktivität beobachtet wird. Dieses 3-Picolin-N-oxid ist ein **aktiverter** ortho- und **para-dirigierender** Aromat. Die Nitro-Gruppe wird durch Methanol substituiert (Tafel!) und der Sauerstoff reduktiv wieder entfernt.



Mehrfach substituierte Pyridine sind wichtige Edukte für die Synthese von Alkaloiden.

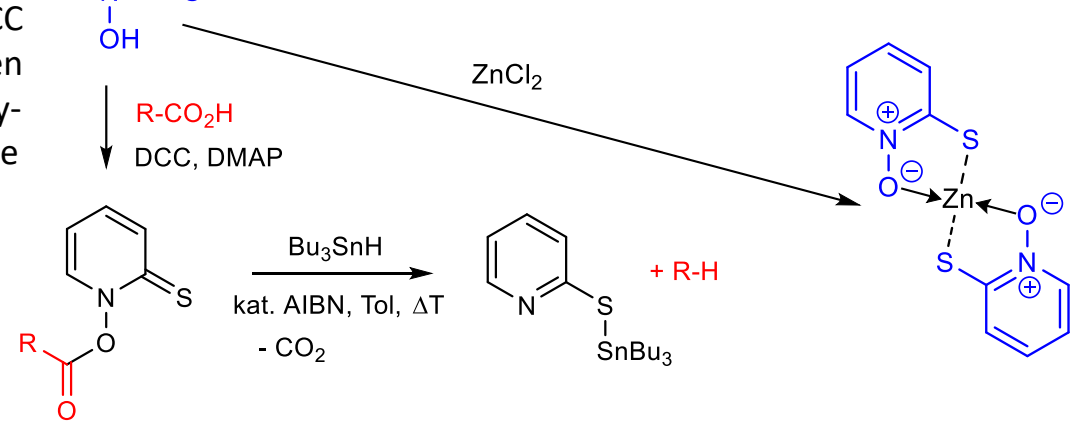
Die nach dem S_NAr-Mechanismus verlaufende Substitution der Nitro-Gruppe gelingt nur mit dem N-Oxid des Pyridins. An keinem anderen Aromaten können Sie eine Nitrogruppe substituieren! Beim Pyridin kennt man auch eine andere Abgangsgruppe, die bei Benzol niemals als solche funktionieren würde. Nämlich die Abstraktion eines Hydrid-Ions bei der Tschitschibabin-Reaktion.

Übung: Erklären Sie die Chemo- bzw. die Regioselektivität anhand relevanter mechanistischer Zwischenstufen. Argumentieren Sie bei der Methylierung über harte/weiche Nukleophile bzw. Elektrophile.



Mukaiyama Reagenz wird für schwierige d.h. sterisch anspruchsvolle Amidierungen wie die Synthese von β -Lactamen oder für Veresterungen angewendet. Formulieren Sie damit die Aktivierung einer Carbonsäure.

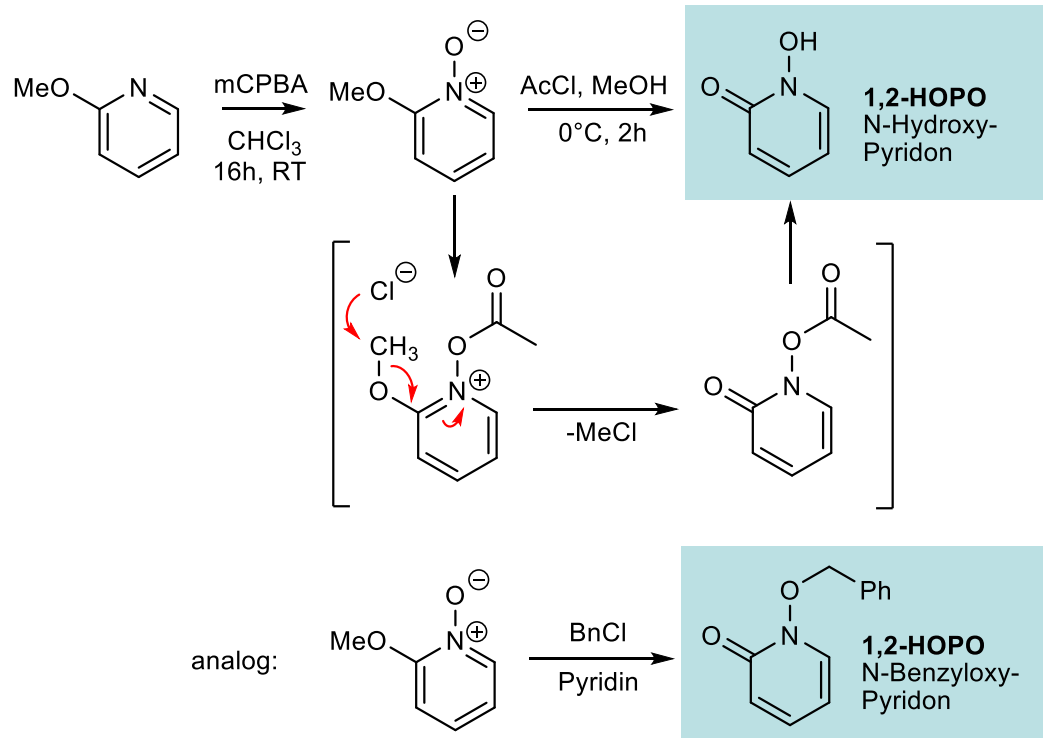
N-Hydroxy-thiopyridon, DCC und eine **Carbonsäure** bilden den **Bartonester**, ein Thiohydroxamsäureanhydrid. Diese Zwischenstufe der Barton-Decarboxylierung wird radikalisch mit Bu_3SnH (AIBN Radikalstarter) fragmentiert und **R-H** freigesetzt.



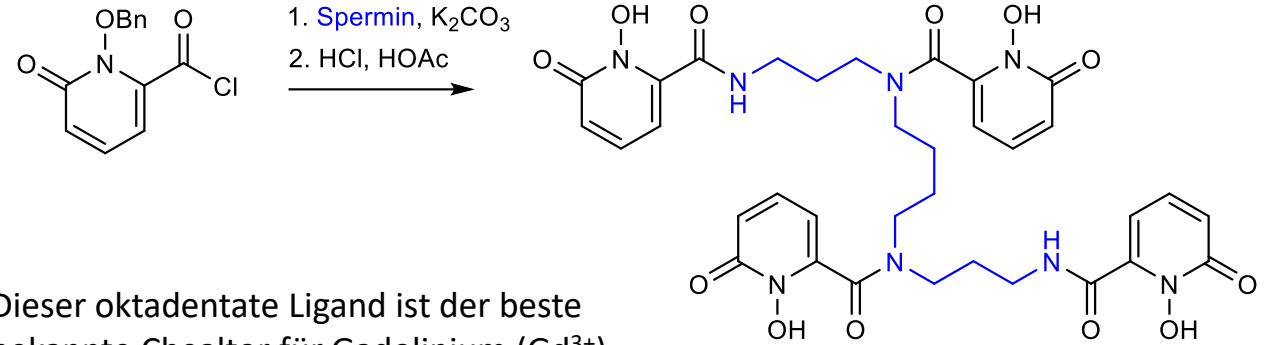
Zink-Chelat-Komplex des Pyriothion (nächste Seite!)

1,2-HOPO = N-Hydroxy-1,2-Pyridon = 2-Pyridinol-1-oxid

Aus 2-Methoxy-Pyridin-N-Oxid wird der effiziente Chelat-Ligand HOPO gewonnen, der Anwendungen in der medizinischen Analytik und als Medikament gewonnen hat. Hier die Schutzgruppentechnik



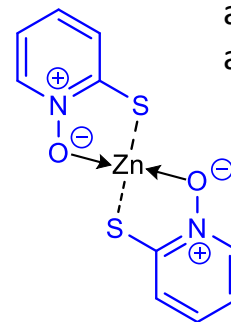
Anwendung von 1,2-HOPO als Chelator in der medizinischen Chemie



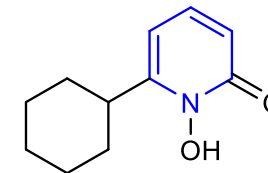
Dieser oktaedentate Ligand ist der beste bekannte Chelator für Gadolinium (Gd³⁺).

Die Bindungskonstante (log K) für das schwere f-Block Metallion Gd³⁺ liegt bei 20.5. Dieser Komplex wird als Kontrastmittel in der Kernspinresonanz (MRI) eingesetzt.

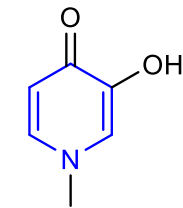
Chelatbilder auf Pyridin-Basis dienen als Medikamente.



antibakteriell/
antimykotisch



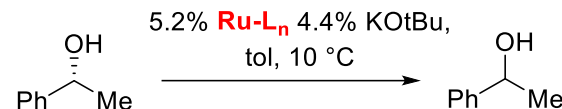
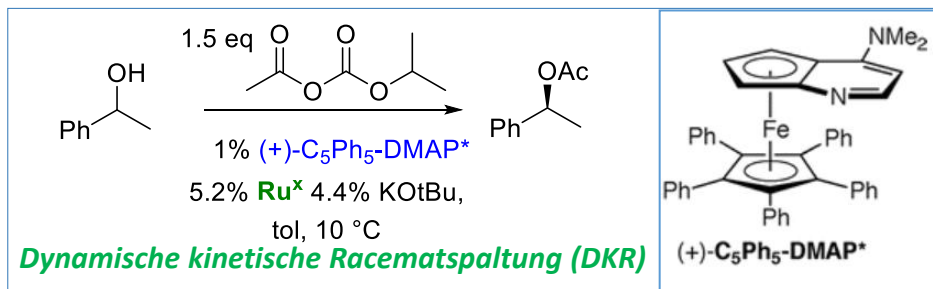
Ciclopirox



Deferipron komplexiert überschüssiges Eisen im Körper

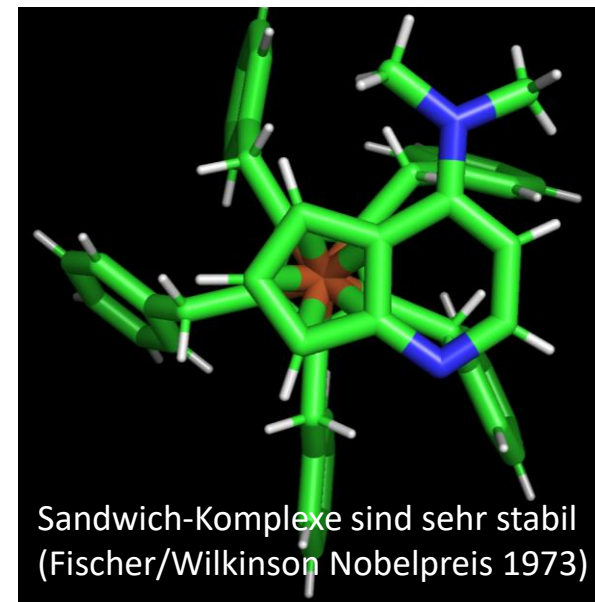
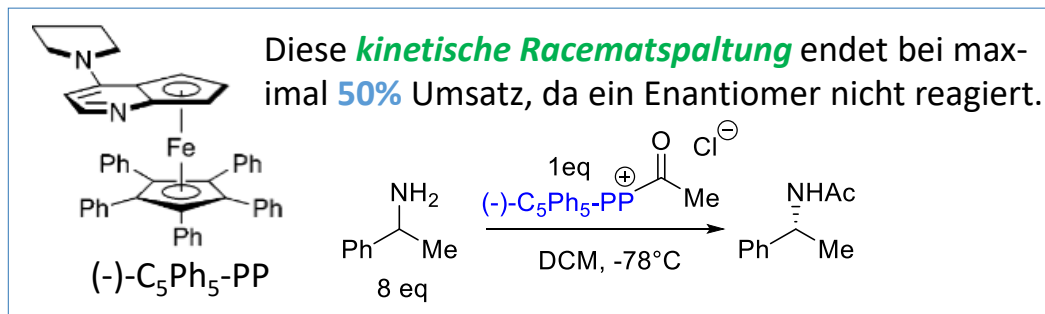
Vom Pyridin über DMAP (Dimethylaminopyridin) zum planar chiralen Ferrocen-DMAP-Katalysator

Bei der Acylierung von Alkoholen mit Carbonsäurechloriden (= Veresterung) katalysiert das Lösungsmittel **Pyridin** über ein intermediäres hochreaktives *N*-Acyl-Pyridiniumsalz die Übertragung des Acyl-Restes auf das Heteroatom-Nu. Wolfgang Steglich entwickelt daraus das Resonanz-stabilisierte **DMAP**, welches als Vorlage für die beiden abgebildeten spiegelbildlichen **planar-chiralen Ferrocen-DMAP*** diente. Einen der beiden chiralen Acylierungs-Katalysatoren nutzen wir zur Racematspaltung eines Alkohols in einer **dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR)**, wobei in einer parallel verlaufenden Hintergrundreaktion ein Ru-Komplex den Alkohol racemisiert, um 100% Umsatz zu erreichen. Diese Katalyse lässt sich aus nicht einfach auf Amine übertragen (unten).



Die Racemisierung mit einem Ruthenium-Kat. Ru-L_n über einen intermediären Keto-hydrid-Komplex (siehe Thema Transferhydrierung) führt bei der **DKR** zum vollständigen Umsatz (**100%** des racemischen Alkohols verbraucht).

Vollständiger Mechanismus an der Tafel
 $\text{C}_5\text{Ph}_5\text{Fe}$ schirmt *Si*-Seite des Acetyl ab



Das Ferrocen wird hierbei nicht als Kat., sondern als stöchiometrisches Reagenz eingesetzt. Darüber hinaus muss das Amin im großen Überschuss vorgelegt werden. Diskutieren Sie die Gründe, warum die **kinetische Racematspaltung** von Aminen keine gute Idee ist.