

# HETEROCYCLEN

Aromatische und (partiell-)gesättigte cyclische Verbindungen, die ein oder mehrere Heteroatome (N, O, S) im Ringgerüst enthalten.

## 1. Dreigliedrige Heterocyclen

### 1.1 Nomenklatur

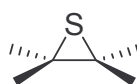
Ohne N: Präfix des Heteroatoms (Ox-, Thi-) + iran (gesättigt)  
Präfix des Heteroatoms (Ox-, Thi-) + iren (ungesättigt)

Mit N: Präfix des Heteroatoms (Az) + iridin (gesättigt)  
Präfix des Heteroatoms (Az) + irin (ungesättigt)

### Beispiele



Oxiran  
(Epoxid)



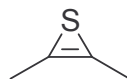
Thiiran



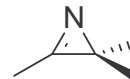
Aziridin



Oxiren



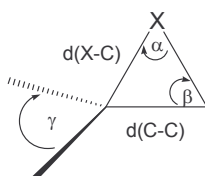
Thiiren



Azirin

als reaktive  
Zwischenstufe  
postuliert

### 1.2 Geometrie

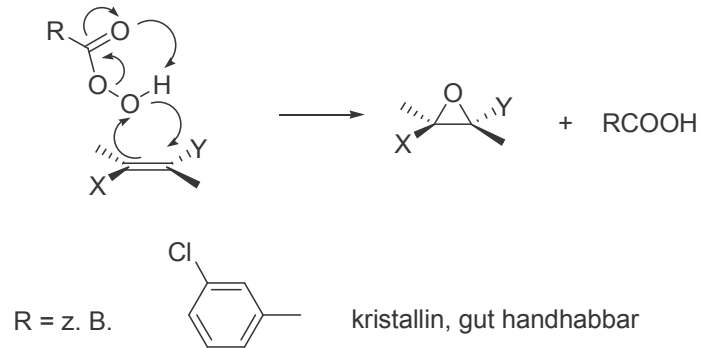


X	Heteroelement				
	CH <sub>2</sub>	O	N	S	Br <sup>+</sup>
d(X-C) (Å)	1,53	1,436	1,475	1,82	2,15
d(C-C) (Å)	1,53	1,472	1,481	1,49	1,497
α (°)	60	61,4	60,2	48,4	40,6
β (°)	60	59,3	59,9	65,8	70
γ (°)	115	116,6	115,7	116,0	
Ringspannung (kJ)	116	117,6	96,6	78,12	

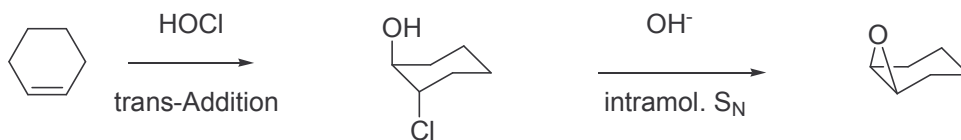
### 1.3 Synthese

#### 1.3.1 Oxirane

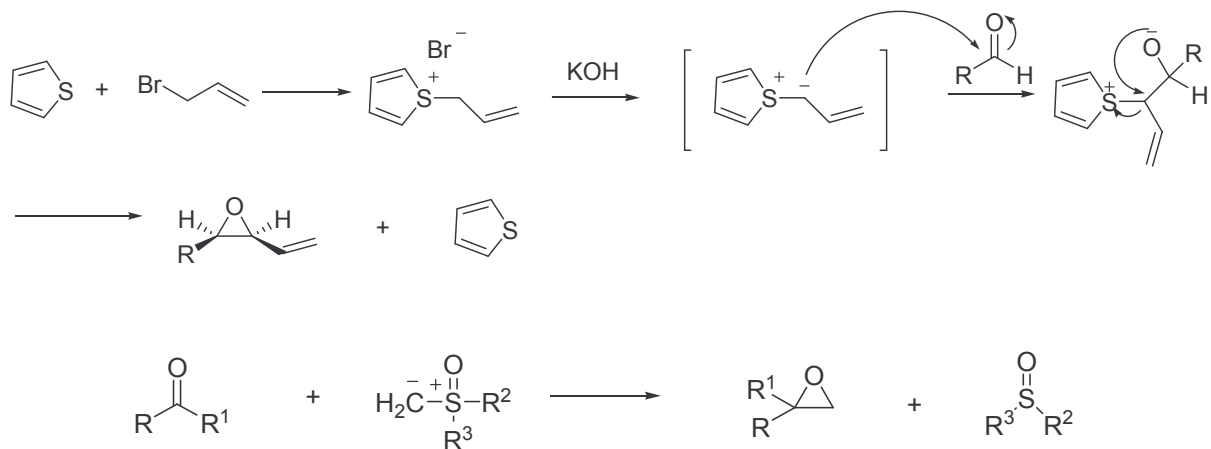
##### a) Aus Alkene und Persäuren (stereoselektive Reaktion)



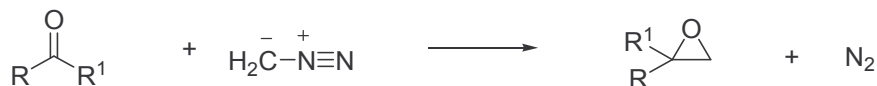
##### b) Über $\alpha$ -Chlorhydrine



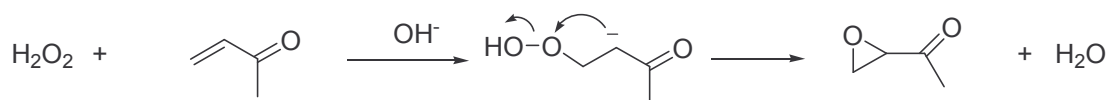
##### c) Über Schwefel-Ylide



##### d) Aus Diazomethan und Ketonen

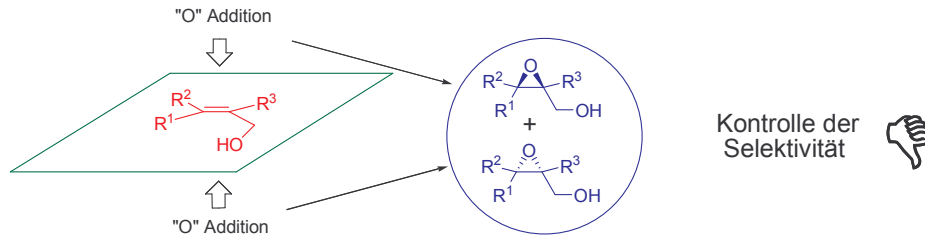


##### e) $\text{H}_2\text{O}_2$ Addition an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Systeme

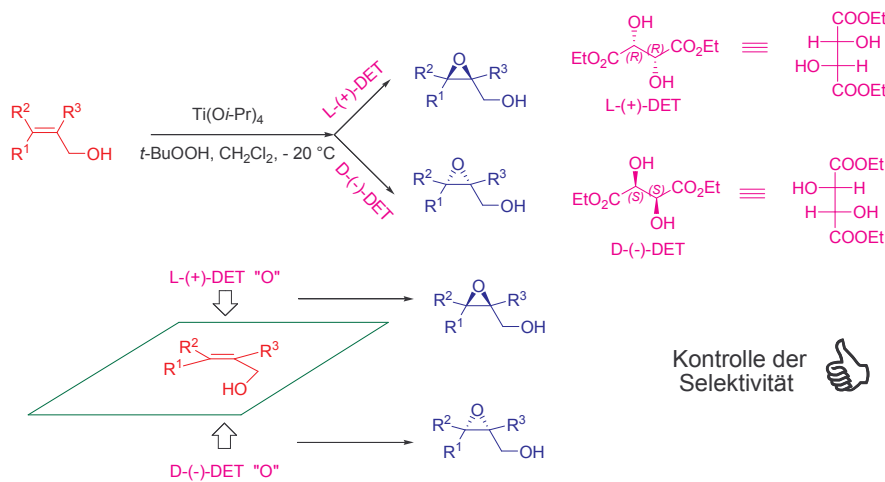


f) Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen (Ti<sup>4+</sup>-Katalysator und Diethyltartrat, DET)

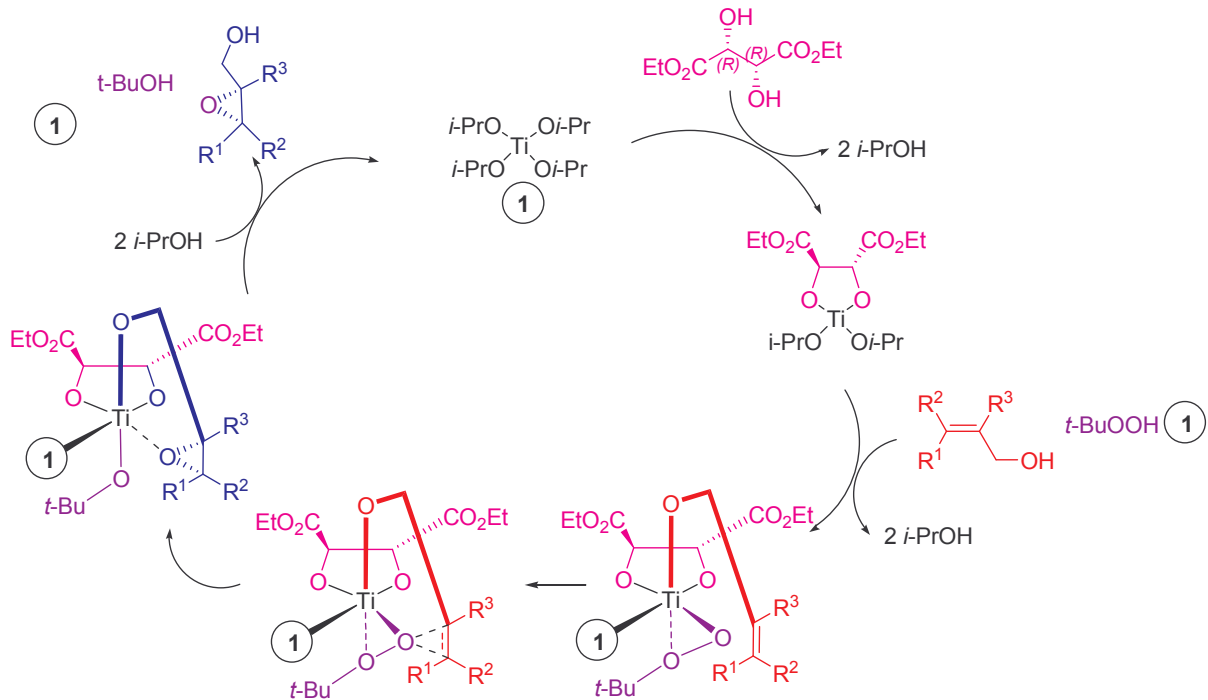
Substrat: Allylalkohole als **prochirale Moleküle** ⇒ „O“-Addition von **beiden Flächen** ⇒ **chirale Moleküle**



Kontrolle der Selektivität mit **chiralen Liganden** in dem Katalysator-Komplex: **(+)-DET** und **(-)-DET**

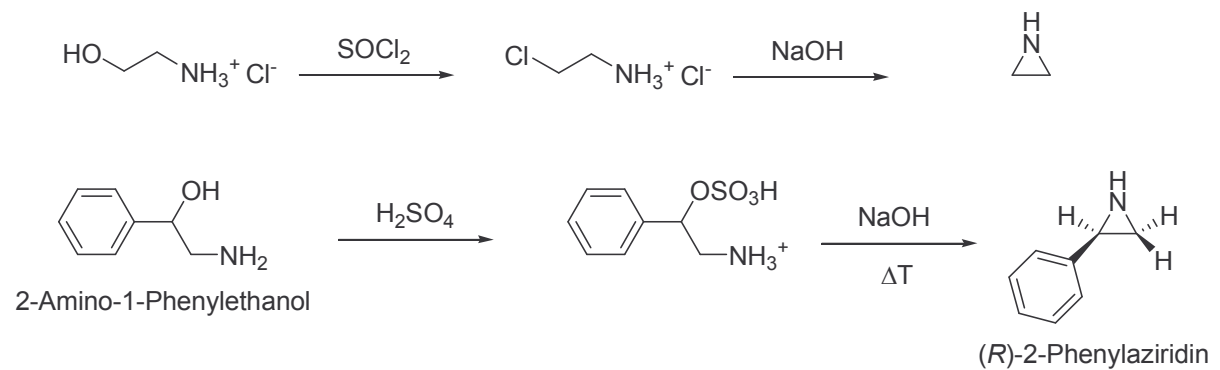


Vereinfachter Mechanismus:

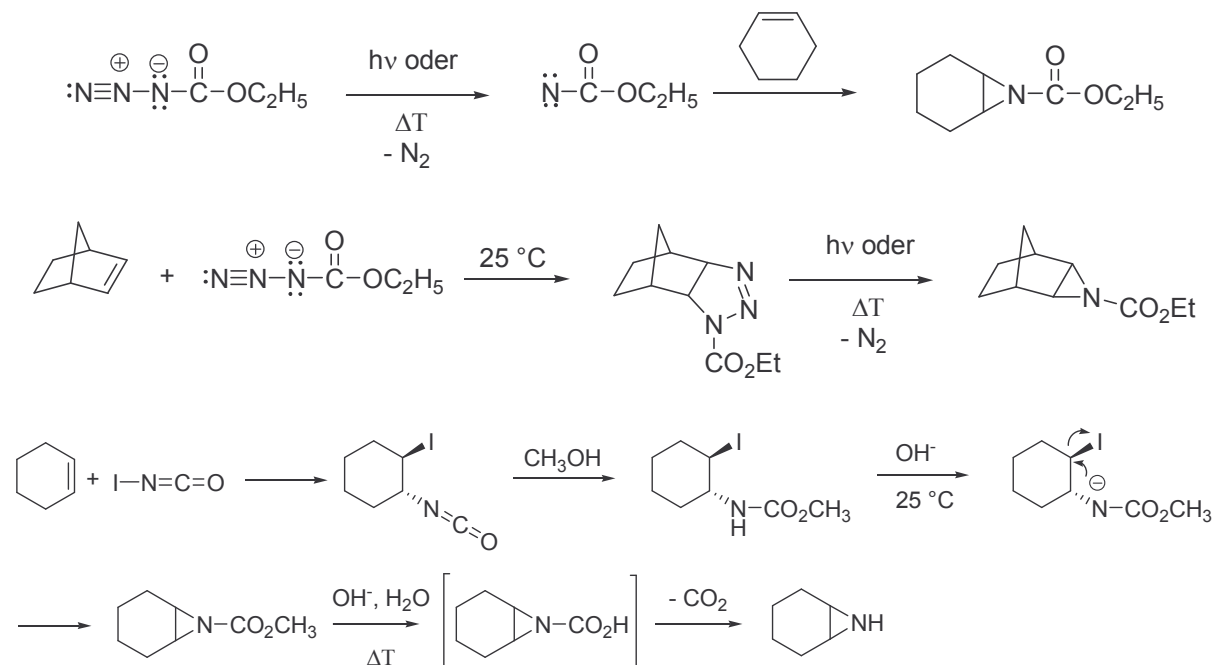


### 1.3.2 Aziridine

#### a) Über $\alpha$ -Chlorhydrine

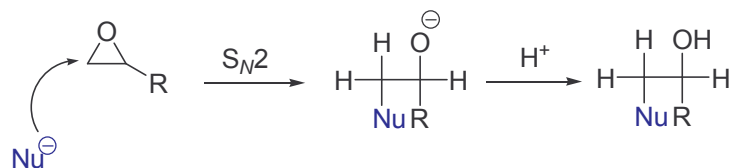


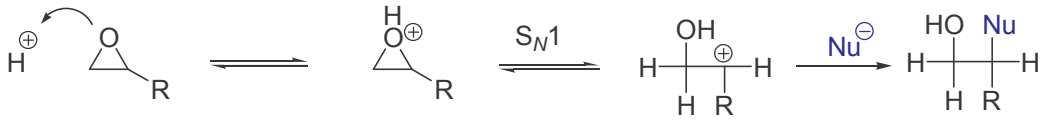
#### b) Über "Nitren"



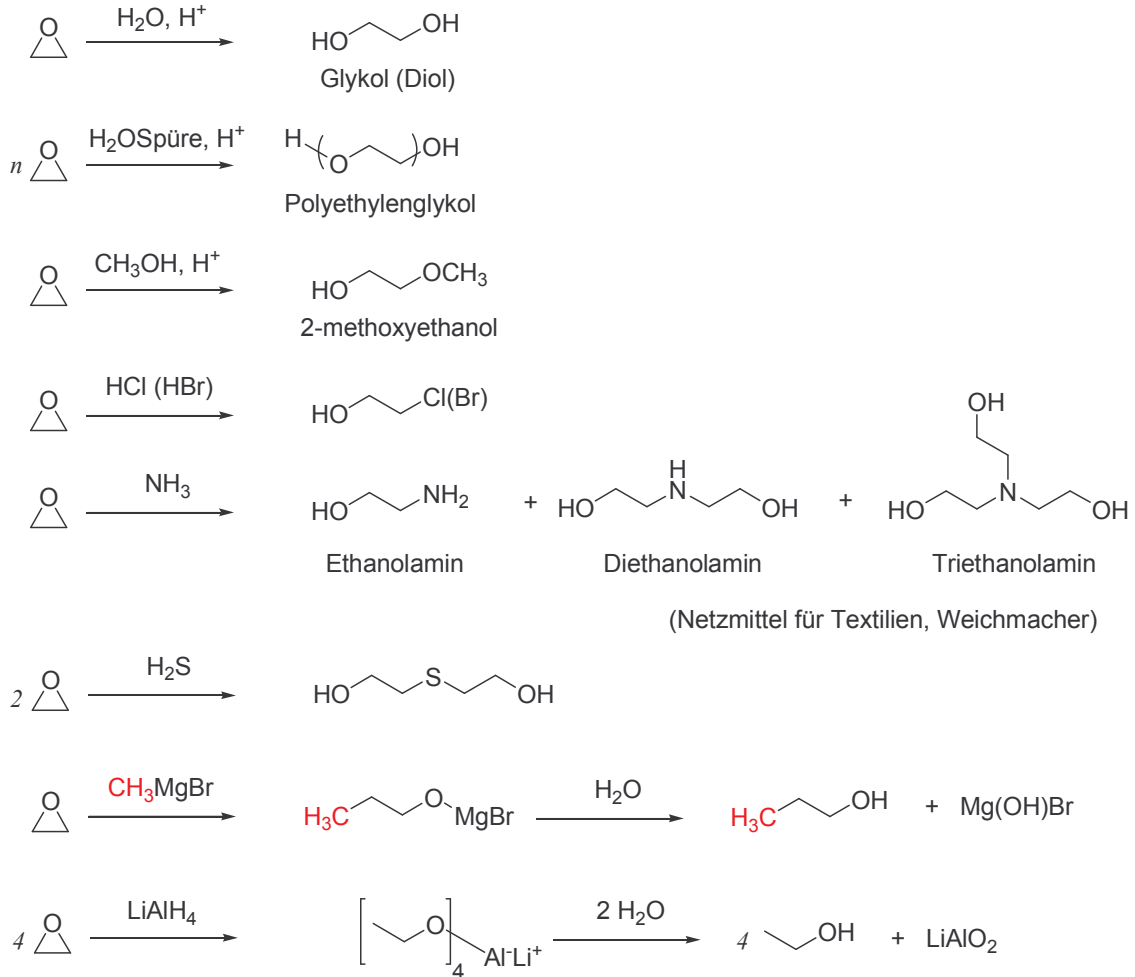
### 1.4 Ringöffnung der Oxirane

Hohe Reaktivität gegenüber Basen/Säuren/Nucleophile





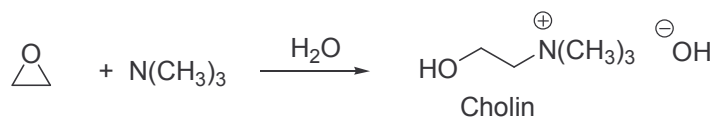
### Epoxid-Ringöffnung: Beispiele



## 1.5 Naturstoffe

### Cholin

Biogenes Amin und lebenswichtiger Metabolit, der vom Erwachsenen in einer Tagesmenge von ca. 0,5 g ben\u00f6tigt wird. Cholin wird \u00fcber Nahrungsmittel wie Getreide, H\u00fclsenfr\u00fcchte, Frischmilch, Eidotter und Leber aufgenommen, oder bei Bedarf in der Leber und Darmwand aus **Colamin** synthetisiert. Grundsubstanz des **Neurotransmitters Acetylcholin**, Baustein des **Lecithins**, dient als Leberschutzstoff und Methylgruppen-Donator.

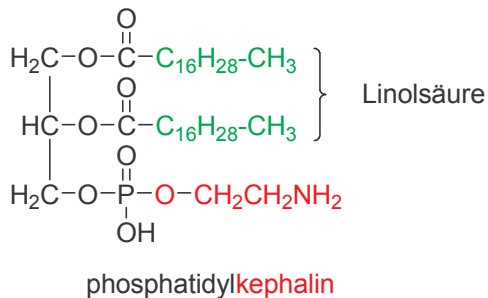
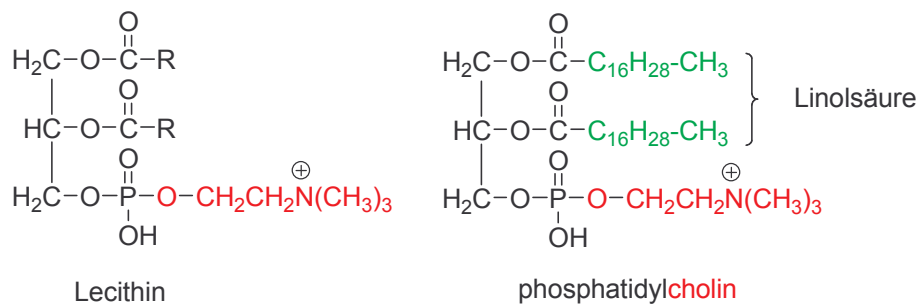


## Phospholipide

Phospholipide sind **phosphorhaltige** Naturstoffe mit **Fettcharakter**, am Aufbau zellulärer Membranen und an wichtigen Transport- und Regelmechanismen des Stoffwechsels beteiligt. Das **Phosphatidylcholin** ist der prominenteste Vertreter der Phospholipide und wird industriell durch Extraktion aus Soja-**Lecithin** isoliert.

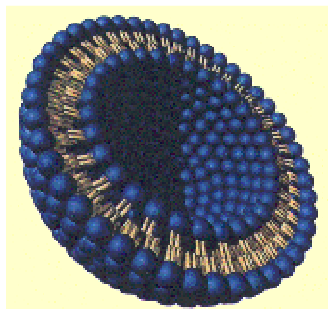
**Lecithin** ist ein essentieller Bestandteil von Zellwänden und Nervengewebe (vor allem des Gehirns). Bei der Verdauung sorgt es als Bestandteil der Galle dafür, dass die aufgenommenen Nahrungsfette vom Körper resorbiert werden können.

In der Lebensmittelindustrie wird **Lecithin** als Antioxidationsmittel, Emulgator, Stabilisator und Mehlbehandlungsmittel eingesetzt.



## Liposomen

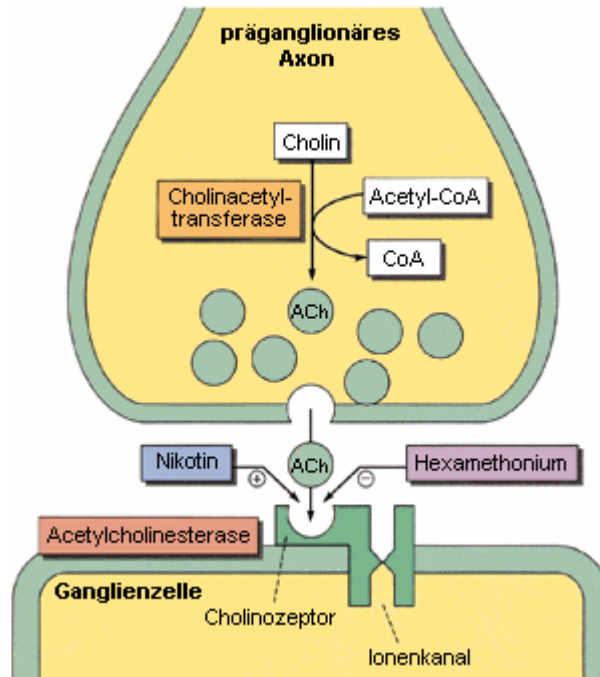
Anders als **Lecithin** bildet **Phosphatidylcholin** in Verbindung mit Wasser zellähnliche Körper aus, deren Membranen wie bei den natürlichen Zellen **doppelschichtartig** aufgebaut sind. Diese Hohlkörper werden Liposomen genannt. In **Liposomen** können Wirkstoffe verkapselt werden, die dann in die Haut penetrieren.



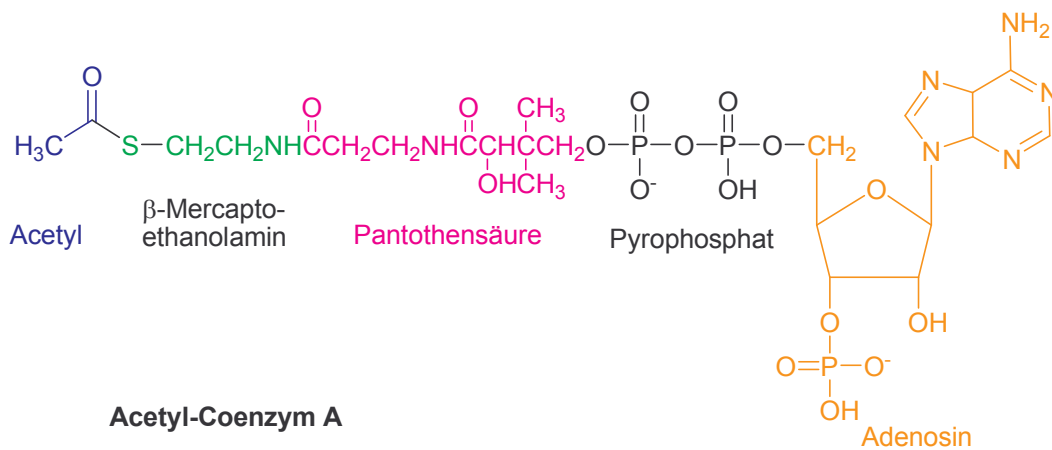
Liposom mit Hülle aus Phosphatidylcholin

## Acetylcholin

Leicht **hydrolysierbare Essigsäureester des Cholins**. Ein biogenes Amin (quartäre Ammoniumbase), enzymatisch reguliertes Gewebshormon. Seine Wirkung ist nicotinartig an Nicotin-Cholinozeptoren, muscarinartig an den Muscarin-Rezeptoren. Effekte: Herzfrequenzverlangsamung, Erschlaffung der Gefäßmuskulatur, Kontraktion glatter Muskulatur, Zunahme der Sekretion der Speichel-, Bronchial-, Darm- sowie der Schweißdrüsen.



**Acetylcholin:** Schema der ganglionären Übertragung. Bei Erregung des präganglionären Axons wird Acetylcholin (ACh) aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt. CoA = Coenzym A. An Ganglienzellen bindet ACh an nikotinempfindliche Cholinozeptoren, öffnet dadurch Ionenkanäle und bewirkt eine Erregung der Ganglienzelle. Die Wirkung von ACh wird durch Acetylcholinesterase unterbrochen, die das Molekül in Acetat und Cholin spaltet. An den Acetylcholinrezeptoren der Ganglienzelle ist Nikotin ein Agonist und Hexamethonium ein Antagonist (Ganglienblocker).



## Muscarin

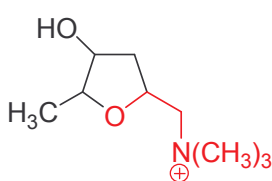
Giftige quartäre Ammoniumbase verschiedener Pilze (*Amanita muscaria*).

## Adrenalin

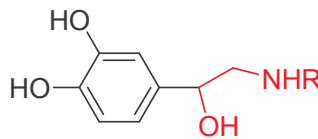
In Nebennierenmark gebildetes Hormon. Wie auch das Noradrenalin ein Catecholamin, das an adrenergen Rezeptoren des Sympathikus wirkt. Effekte: Regulation des Gefäßtonus mit Blutdruckerhöhung, Herzfrequenz- und Herzkraftsteigerung, Stoffwechselbeeinflussung. Biosynthese aus L-Tyrosin. Die Freisetzung in das Blut (bei Stress bzw. als Notfallreaktion gesteigert) erfolgt aus dem Nebennierenmark durch Erregung von Nervenfasern. *Therapeutische Anwendung* beim Herz-Kreislauf-Stillstand sowie bei anaphylaktischen Reaktionen mit Schocksymptomatik; ferner zur Vermeidung von Blutungen (Vasokonstriktion) z.B. als Zusatz zu Lokalanästhetika (im Mund-/Kieferbereich verlangsamt durch Vasokonstriktion die Resorption des Lokalanästhetikums in das Blut).

## Ephedrin

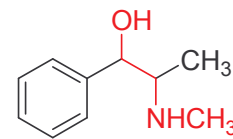
Alkaloid. Wegen seiner vasokonstriktorischen Wirkung zur Abschwellung der Nasenschleimhaut, am Auge, bei Bronchialasthma, in Hustensäften, zur Blutdrucksteigerung bei Hypotonie.



Muscarin



R = CH<sub>3</sub> Adrenalin  
R = H Noradrenalin



Ephedrin

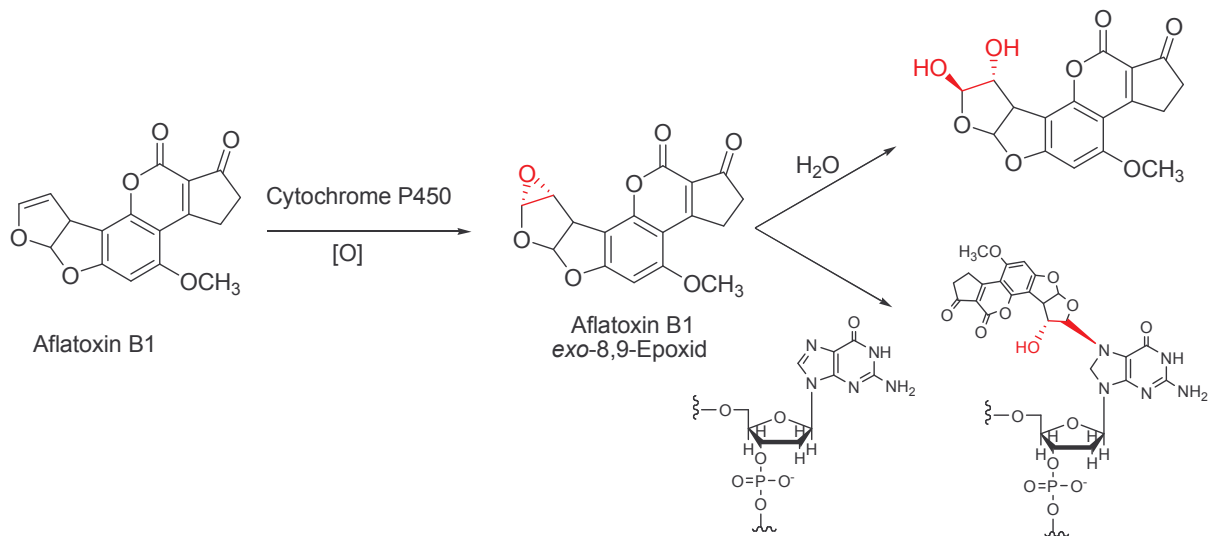
## Aflatoxin B1

Aflatoxine gehören zu den Schimmelpilzgiften (Mykotoxine). Zur Gruppe der Aflatoxine gehört das **Aflatoxin B1**. Aflatoxin B1 ist ein blauer, kristalliner Feststoff. Er ist der am stärksten Krebs erzeugende Pflanzenstoff. Aflatoxin B1 kommt in Reis, Nüssen, Leber, Nieren, Erdnüssen, Erdnusschrot, gemahlene Mandeln und Muskatnüssen, Pistazien, Feigen und Getreide vor.

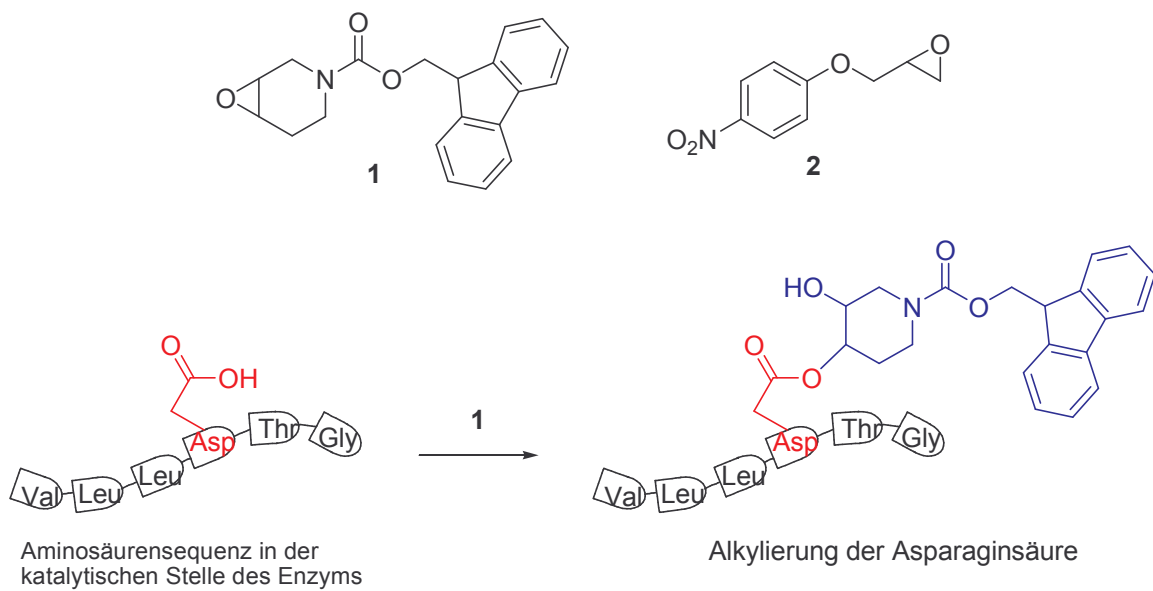
### Reaktion von Aflatoxin B1 *exo-8,9-Epoxid* mit *N*<sup>7</sup>-Guanin der DNA

**Aflatoxin B1** wird von Cytochrom P450 zum entsprechenden **8,9-Epoxid** oxidiert. Das Epoxid wird zum Teil zum Diol hydrolysiert, kann aber zwischen den DNA-Basen interkalieren und sich kovalent an Guanin binden (PNAS 94, 1997, 6121-25).





**Synthetische Epoxide als Inhibitoren von HIV und SIV (*Human und Simian Immunodeficiency Viruses*) Proteasen (Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 2019)**



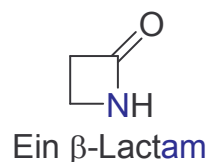
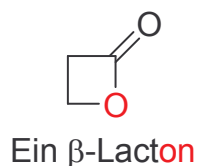
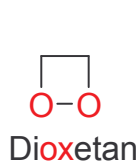
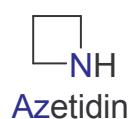
## 2. Viergliedrige Heterocyklen

### 2.1 Nomenklatur

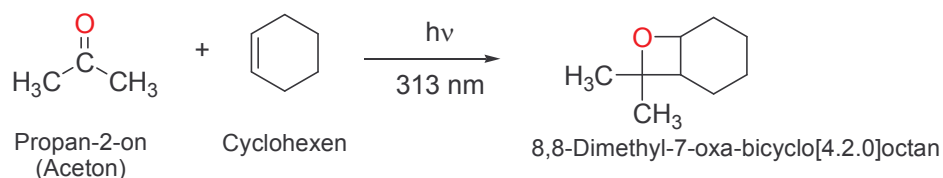
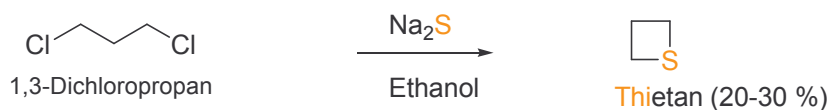
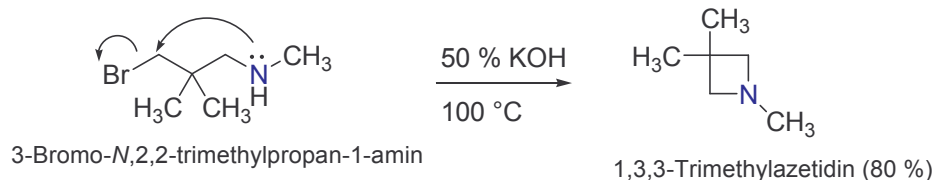
Ohne N: Präfix des Heteroatoms (Ox-, Thi-) + etan (gesättigt)  
 Präfix des Heteroatoms (Ox-, Thi-) + eten (ungesättigt)

Mit N: Präfix des Heteroatoms (Az) + etidin (gesättigt)  
 Präfix des Heteroatoms (Az) + etin (ungesättigt)

#### Beispiele

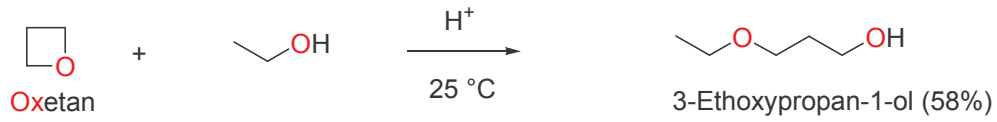


### 2.2 Synthese

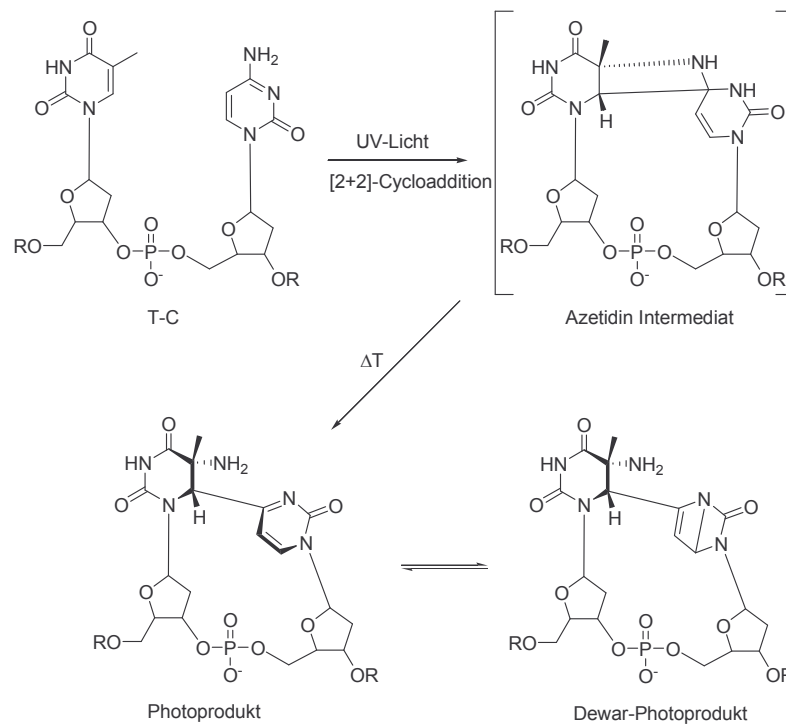
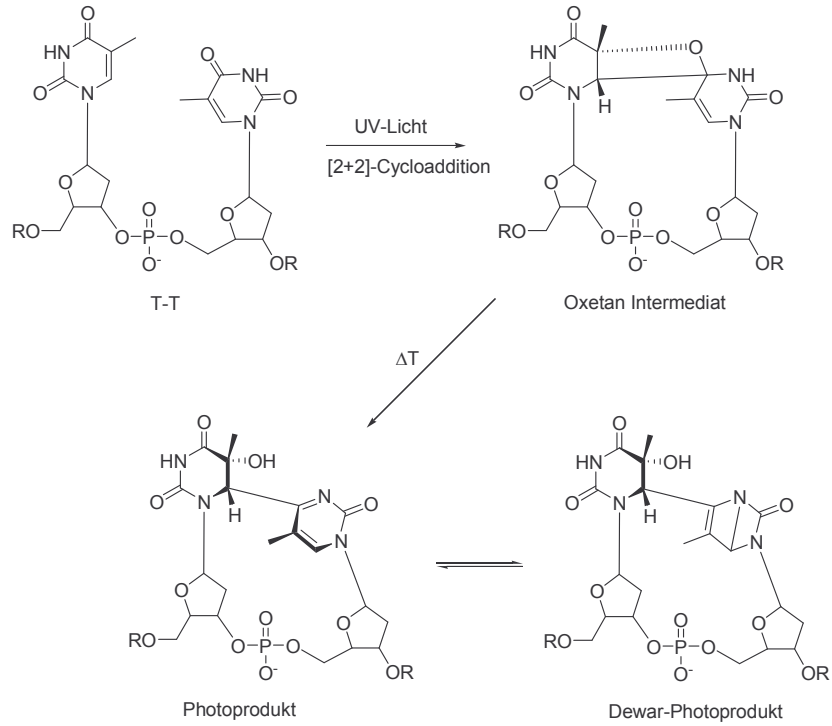


### 2.3 Ringöffnung

Reaktivität gegenüber Säuren  $\Rightarrow$  Einführung einer  $\text{C}_3$ - Einheit:



## 2.4 UV-Induzierte Entstehung eines Photoprodukts mit der Basensequenz T-T und T-C



### 3. Fünfgliedrige Heterocyclen

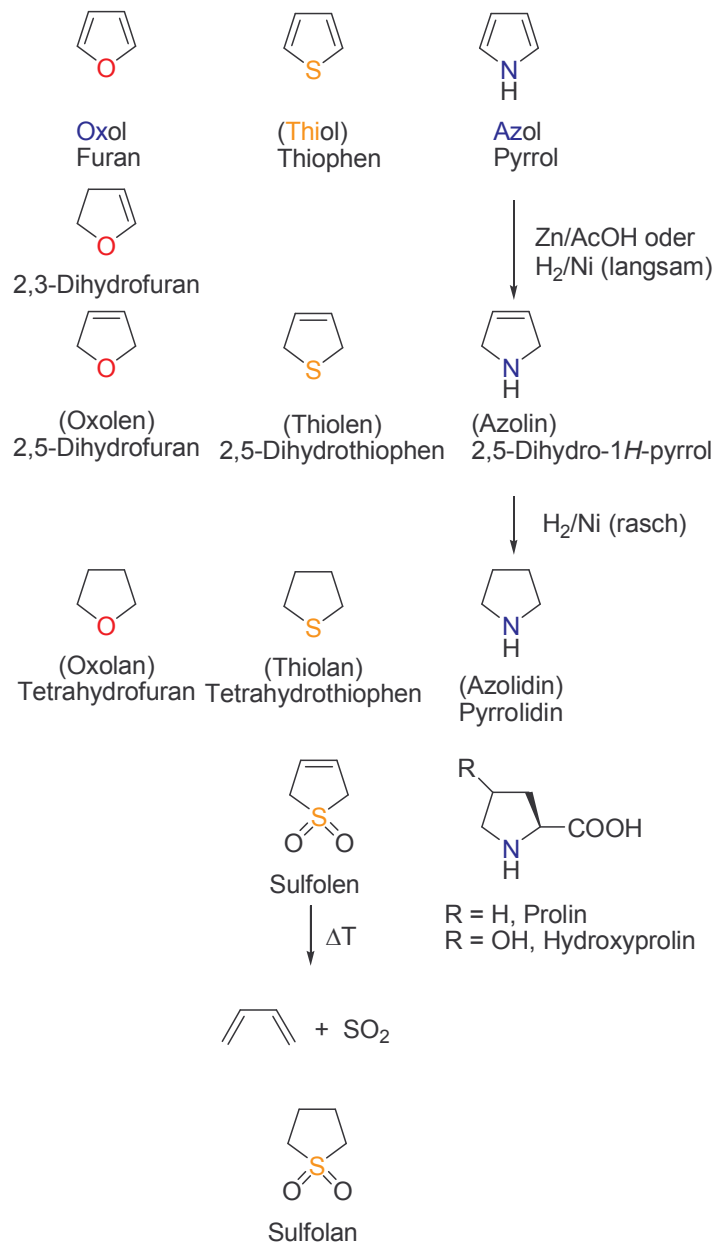
#### 3.1 Ein Heteroatom

##### 3.1.1 Nomenklatur

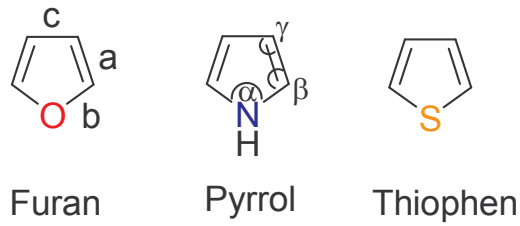
Ohne N: Präfix des Heteroatoms (**Ox-**, **Thi-**) + ol (ungesättigt)  
 Präfix des Heteroatoms (**Ox-**, **Thi-**) + olen (dihydro)  
 Präfix des Heteroatoms (**Ox-**, **Thi-**) + olan (tetrahydro)

Mit N: Präfix des Heteroatoms (**Az-**) + ol (ungesättigt)  
 Präfix des Heteroatoms (**Az-**) + olin (dihydro)  
 Präfix des Heteroatoms (**Az-**) + olidin (tetrahydro)

#### Beispiele

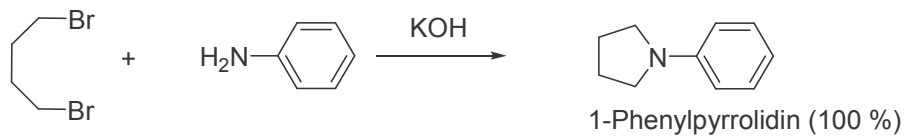
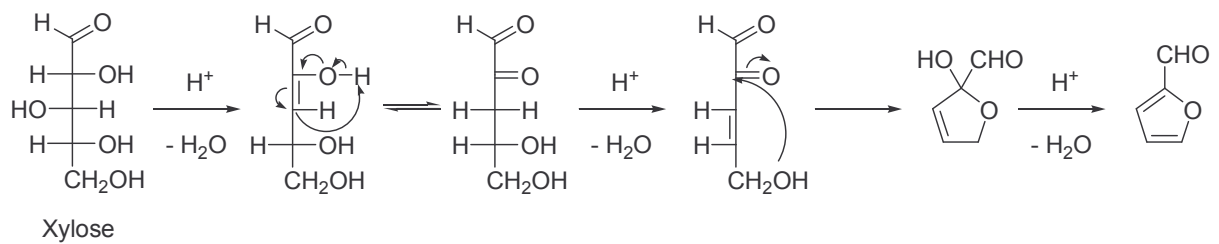
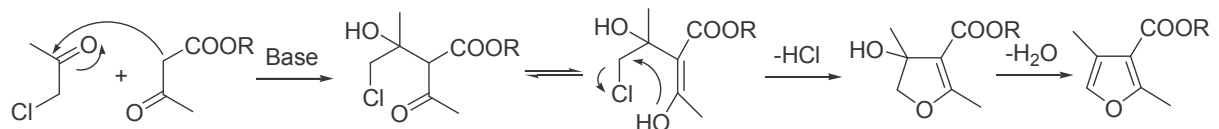


## 3.1.2 Geometrie

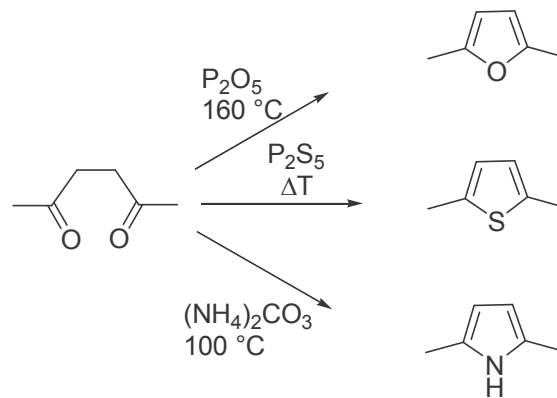


	Bindungslängen (Å)			Bindungswinkel (°)			Sdp. (°C)
	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	
Furan	1,362	1,361	1,431	106,6	110,7	106,0	32
Pyrrol	1,383	1,371	1,429	108,9	107,5	107,6	130
Thiophen	1,714	1,370	1,423	92,2	111,5	112,4	84

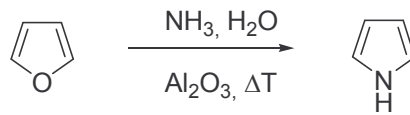
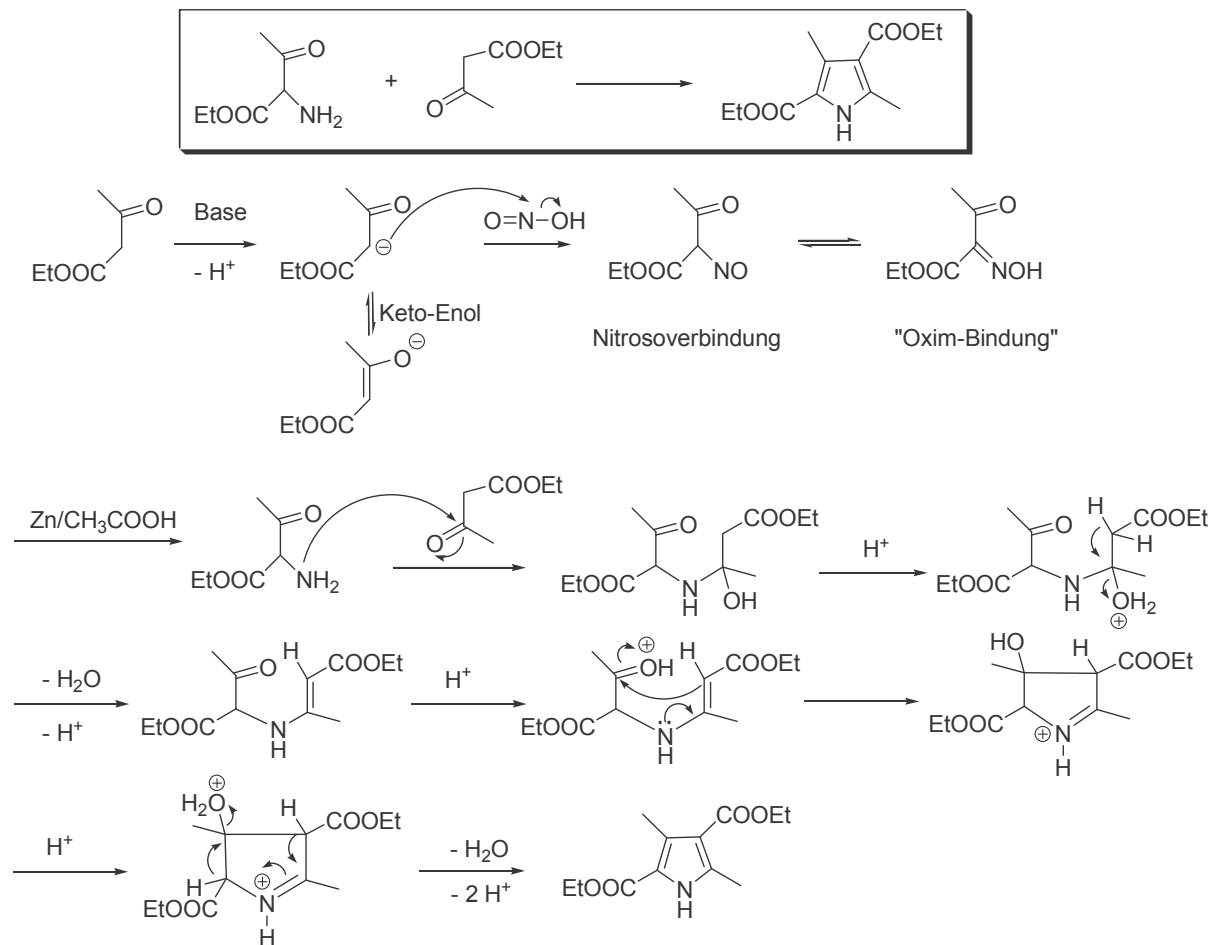
## 3.1.3 Synthese

**Pyrrolidin****Furfural:** Dehydratisierung von Pentosen (Zucker aus Stroh, Maiskolben)**2,4-Dimethyl-Furan-3-Carbonsäureester**

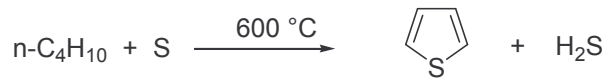
## Paal-Knorr Synthese



## Pyrrol (industriell):

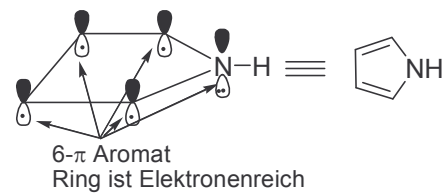
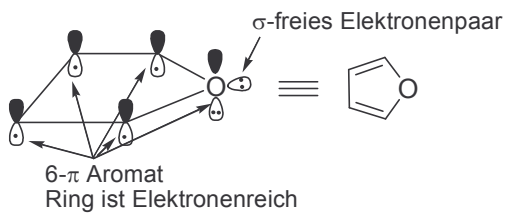
Knorr Pyrrol Synthese ( $\alpha$ -Aminoketon +  $\beta$ -Ketoester)

**Thiophen** (industriell):

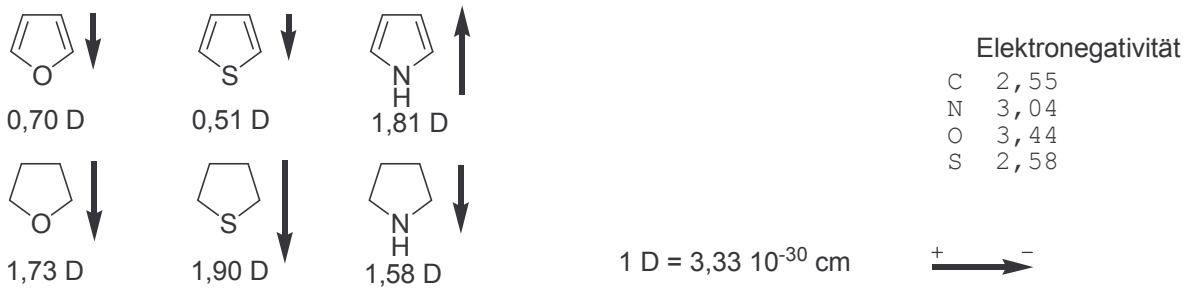


### 3.1.4 Eigenschaften

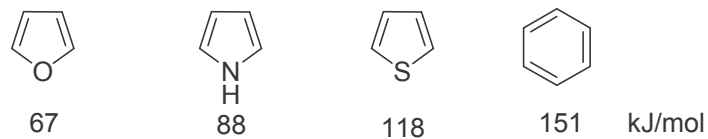
**Orbitalbild für Furan und Pyrrol:** 6  $\pi$ -Elektronen unter Beteiligung eines freien Elektronenpaares am Heteroatom (aromatisches System).



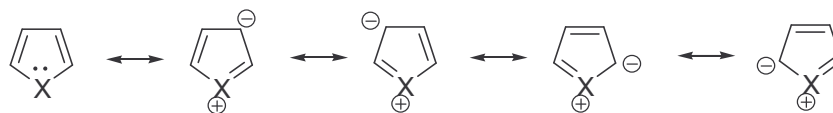
**Dipolmomente:**



**Resonanzenergie:**



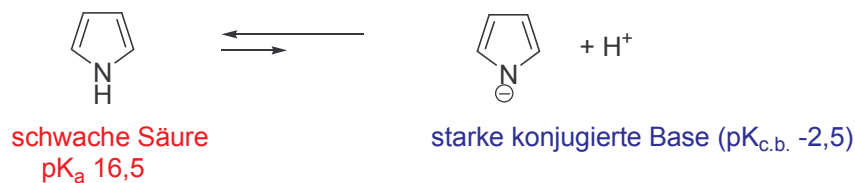
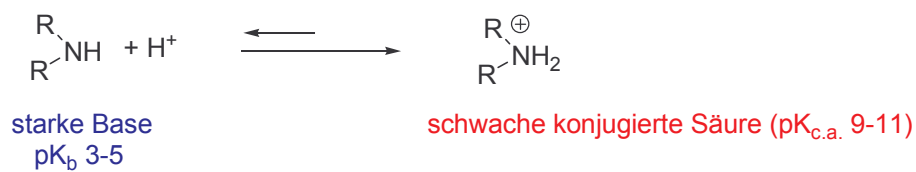
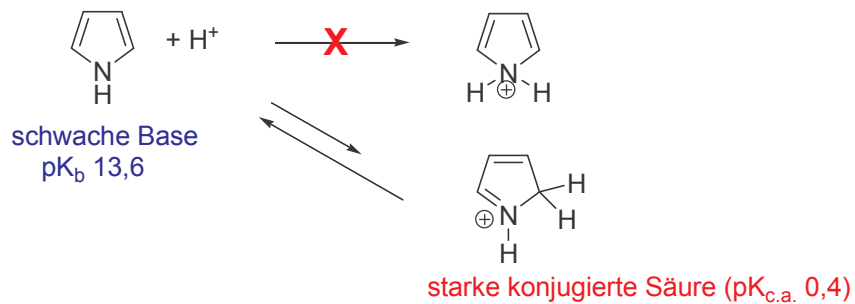
**Resonanzstrukturen:**



günstiger bei X = N als X = O (Elektronegativität O > N)

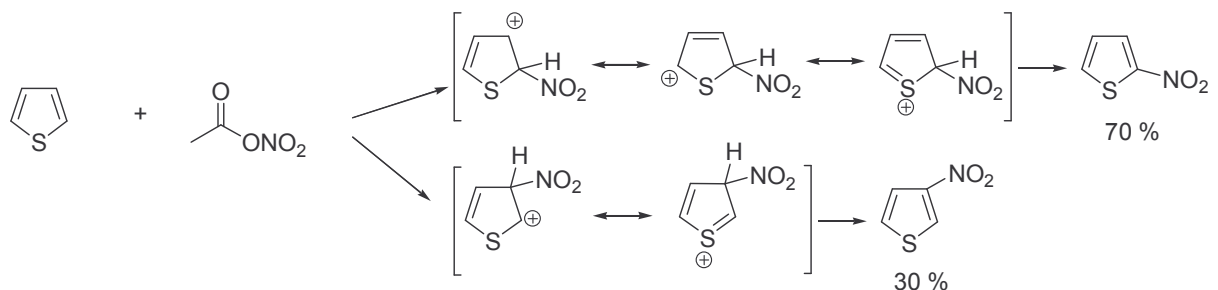
**Pyrrol Basizität:**

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

**3.1.4 Reaktionen****1) Elektrophile Substitution (Ring ist elektronreich)**

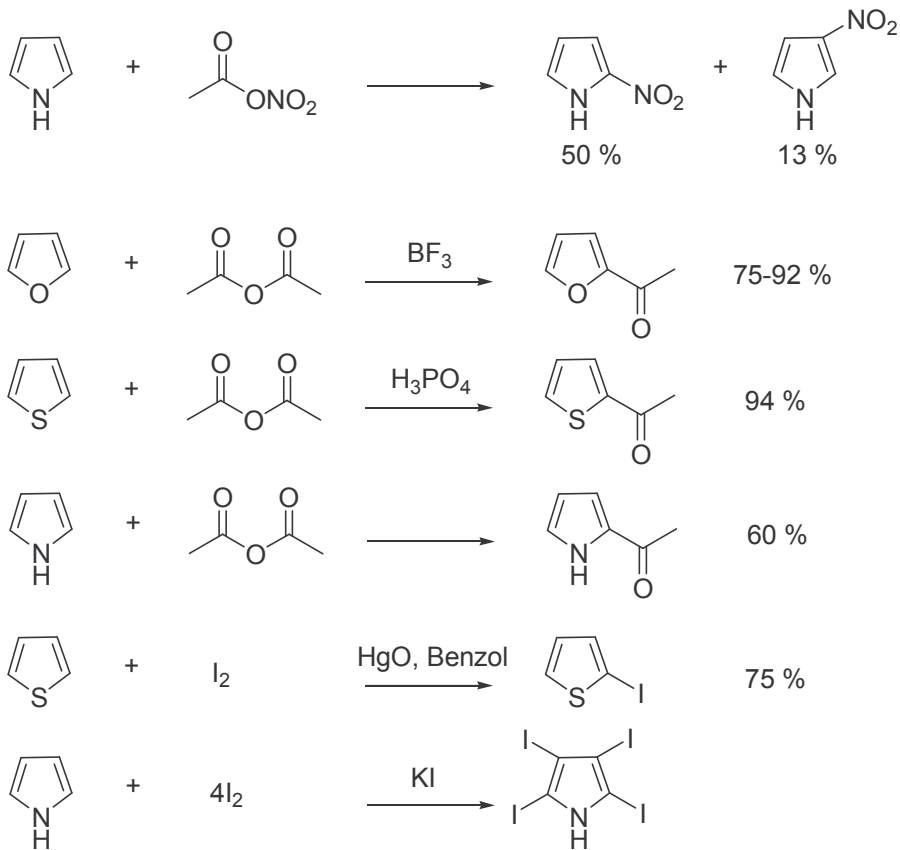
***Pyrrol > Furan > Thiophen >> Benzol***

Die Substitution an Position 2 ist bevorzugt, aber ist auch an 3 möglich:



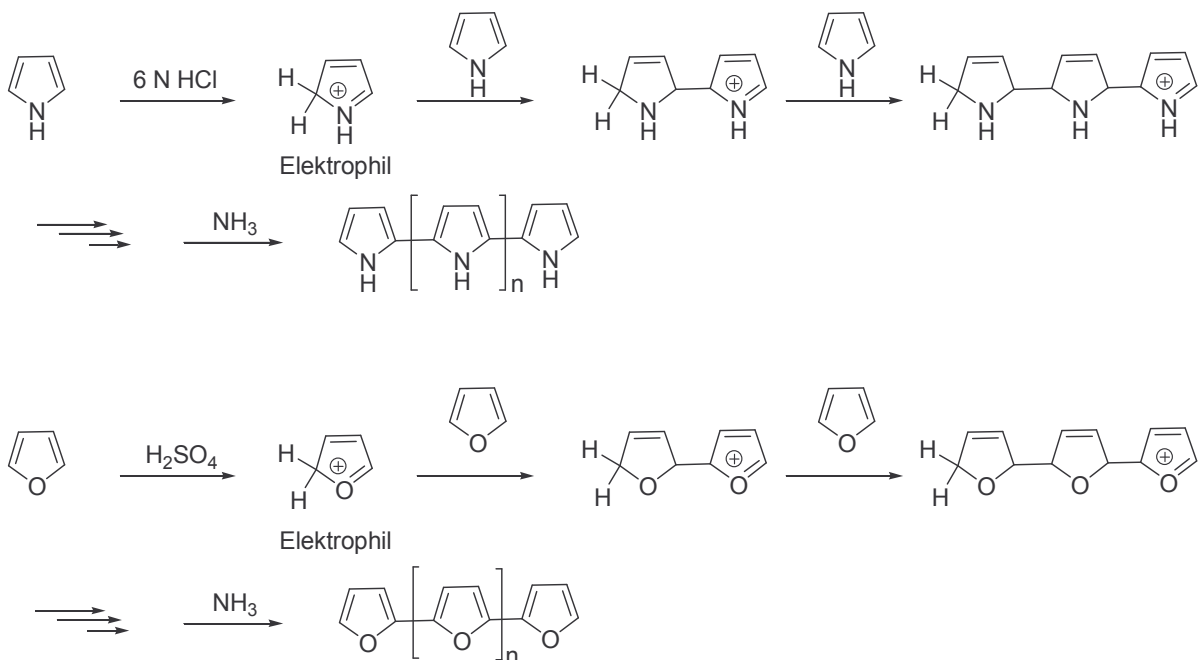


## Beispiele von elektrophilen Substitutionen

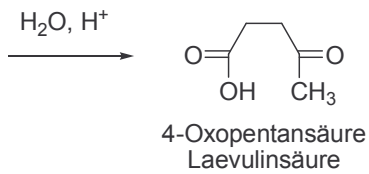
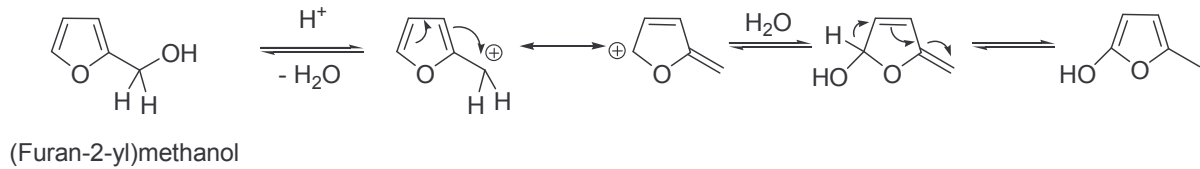
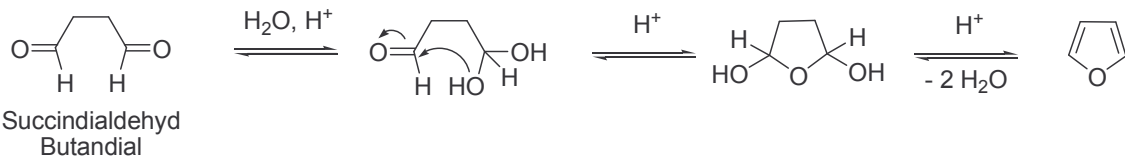


## 2) Mit Säuren

Pyrrole und Furane sind sehr säureempfindlich (Polymerisierung). Thiophen ist relativ säurebeständig.

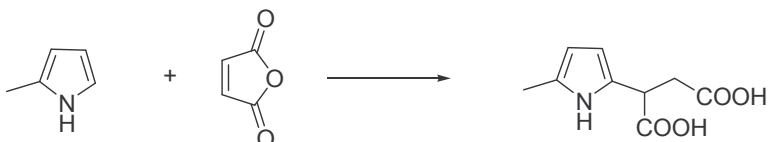
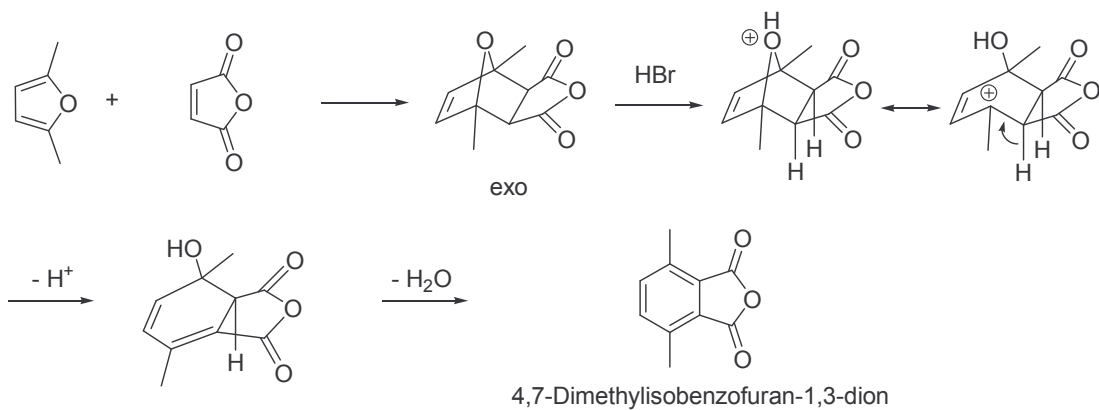
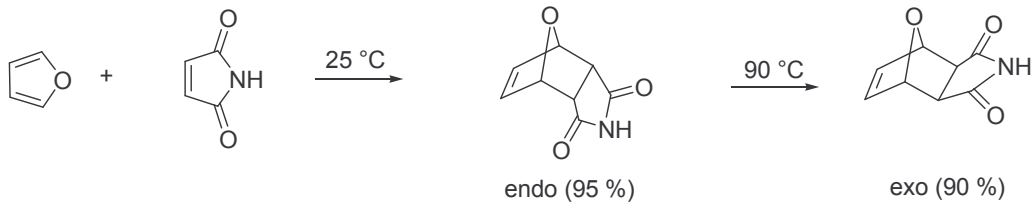


### 3) Ringschluss und Ringöffnung am Furan



### 4) Reaktivität als Diene:

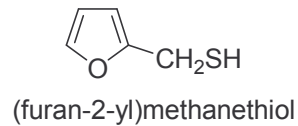
**Furan** ja  
**Pyrrrol und Thiophen** nein (höher Aromatizität)



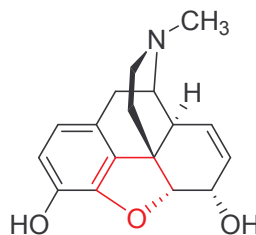
### 3.1.5 Vorkommen von *Furan*-, *Thiophen*- und *Pyrrol*-Derivate in der Natur

#### 1) *Furan*-Derivate

**Furfurylmercaptan:** Aromastoff imKaffeepulver



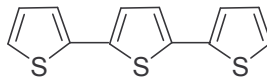
#### *Morphium*



#### 2) *Thiophen*-Derivate



*Calendula...*

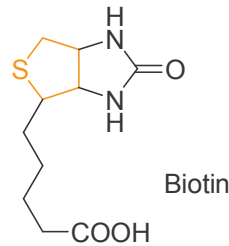


#### **Biotin (Vitamin H)**

**Biotin** gehört zu den Vitaminen der B-Gruppe. Dieses Vitamin kann in der Darmflora gebildet und zusätzlich über die Nahrung aufgenommen werden. Das Biotin spielt eine wichtige Rolle bei Stoffwechselprozessen. Es hilft bei der Glukosesynthese, beim Abbau von Amino- und Fettsäuren und begünstigt Zellwachstum und -teilung.

Biotin hat eine hohe Bindungsaffinität für das Protein **Avidin** (im Eiklar in großen Mengen enthalten). Isst man täglich das rohe Eiweiß von mehreren Eiern, kann das Biotin nicht mehr resorbiert werden, weil es sich an Avidin bindet.

Vitamin H kommt in Hefeprodukten, Nieren, Leber, Hülsenfrüchten und Nüssen vor. Auch Sojabohnen, Vollkornprodukte und Milchprodukte enthalten Biotin.



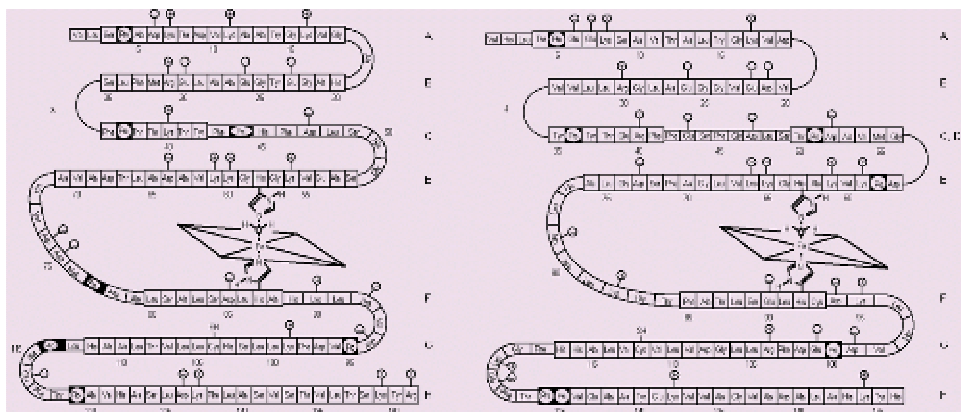
### 3) Pyrrol-Derivate

#### Hämoglobin

**Hämoglobin (Hb)** ist der rote Blutfarbstoff, der in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) enthalten ist. Es handelt sich um ein Eisen(II)-haltiges Chromoprotein, bestehend aus **Häm** als prosthetischer Gruppe und **Globin** (ca. 94% des Hb) als immunspezifischem Protein. Die Bildung erfolgt aus je 4 Häm-Molekülen und normalerweise 4 paarweise identischen, über Kreuz aneinander gelagerten Globinketten; die Ketten bestehen aus 141 ( $\alpha$ -Kette) bzw. je 146 ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) Aminosäuren und liegen paarweise als Dimer (z.B.  $\alpha_2\beta_2$ ) vor.

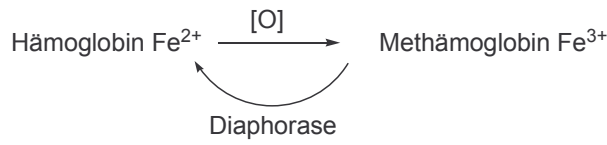
#### Biologische Funktionen:

- a) Transport molekularen Sauerstoffs ( $O_2$ ) durch umkehrbare Bildung von Oxy-Hb (stufenweise Bindung von 4  $O_2$  an die 4 Häm ohne Änderung der Wertigkeit des Eisens = Oxygenierung). Kohlenmonoxid (CO) zeigt eine 100mal größere Affinität zu Hb als  $CO_2$ .
- b) Transport von Kohlendioxid ( $CO_2$ ), und zwar ca. 20% des Blut- $CO_2$  in Carbamino-Hb (Hb-NHCOO<sup>-</sup>).
- c) Puffersubstanz, und zwar durch freie COOH- und NH<sub>2</sub>-Gruppen



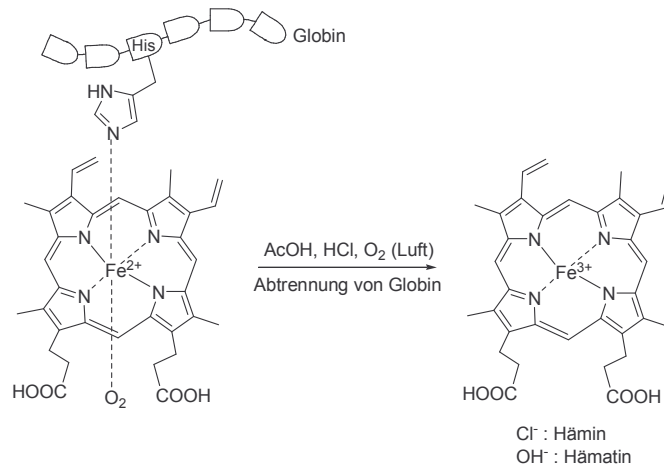
Durch die Oxidation von Hb erfolgt die Bildung von **Hämoglobin** (= **Methämoglobin**). Nach der bei Abbau der roten Blutkörperchen erfolgenden Freisetzung des Hb erfolgt dessen Abbau zu Gallenfarbstoffen, Eisen und Globin. Hb ist ein rotbraunes, wasser- und alkalilösliches, optisch aktives (rechtsdrehend) Kristallpulver mit einem Molekulargewicht von ca. 68000, dessen I.P. bei pH 6,8 und dessen  $\lambda_{max}$  bei 554 nm liegt. Wird verwendet als Nährbodenzusatz und für Enzymbestimmungen.

### Oxidation von Hb (Fe<sup>2+</sup> / Fe<sup>3+</sup>)



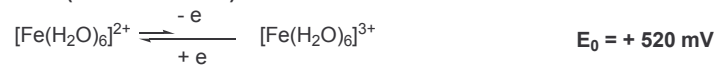
\* Medikamente, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup>-haltiges Trinkwasser gefährden besonders Säuglinge bis zu 4 Monaten, da diese noch nicht das Enzym Diaphorase besitzen.

### Oxidation von Hb (Fe<sup>2+</sup> / Fe<sup>3+</sup>) während Häm-Isolierung

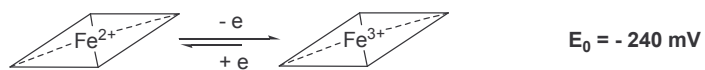


### Fe<sup>2+</sup> / Fe<sup>3+</sup> Redox-Verhalten

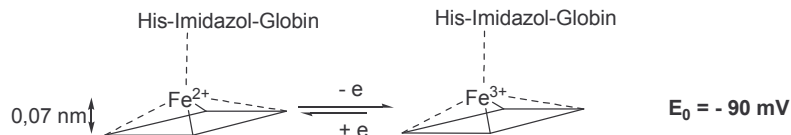
1) solvatisiert (hexakoordiniert)



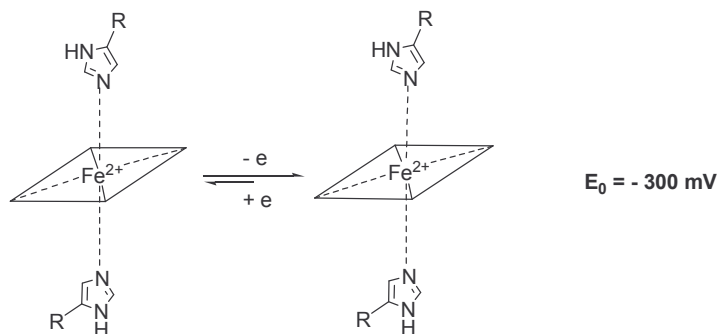
2) Porphyrin-Komplex (tetrakoordiniert)



3) Hämoglobin (pentakoordiniert)

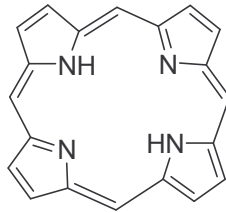


4) Porphyrin-Histidin<sub>2</sub>-Komplex (hexakoordiniert)



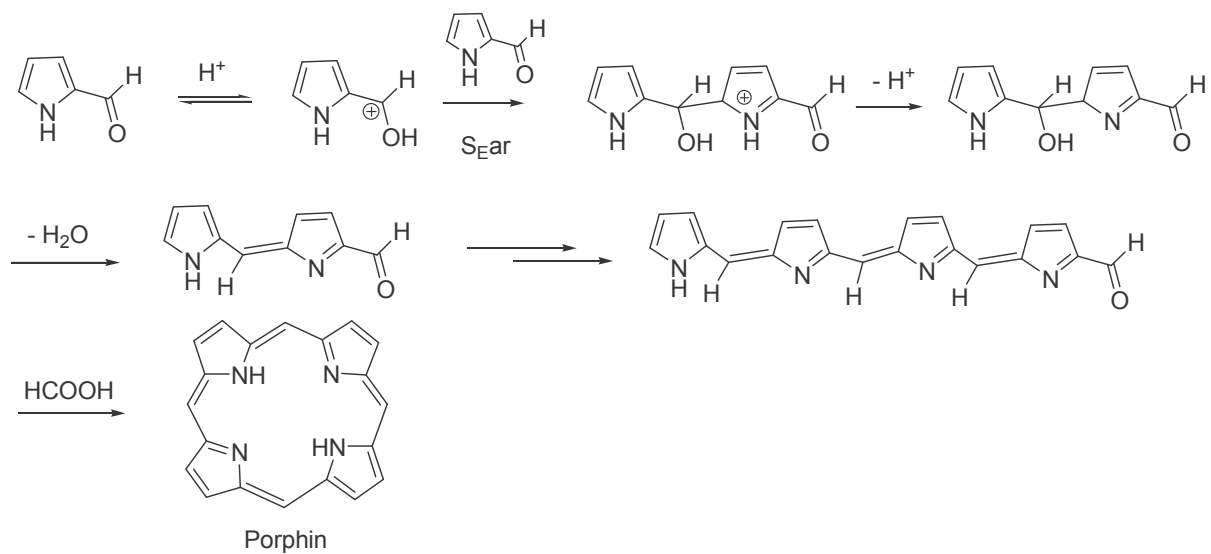
## Das Porphin-Gerüst

Einer wichtigen Klasse von Naturstoffen liegt das **Porphin**-Gerüst zu Grunde:

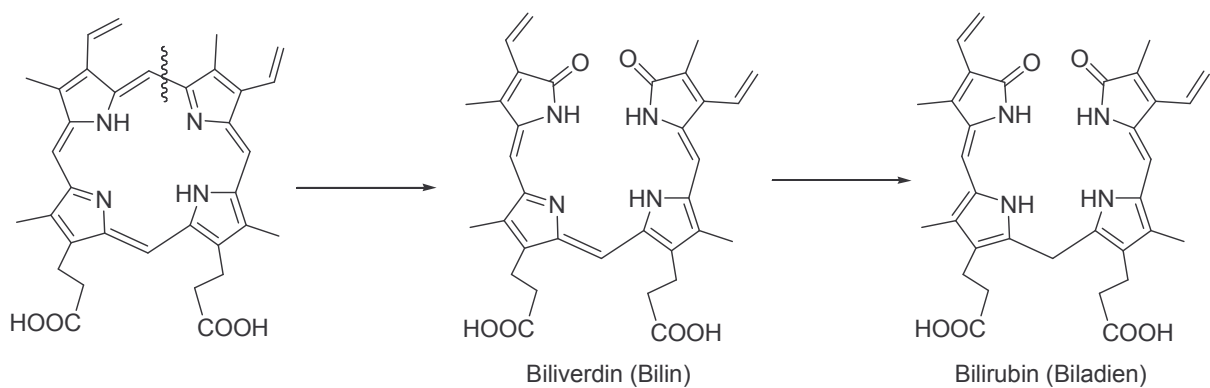


Porphin (dunkelrot):  $\epsilon$  (396.3 nm, Toluol) =  $261000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

## Porphinsynthese:

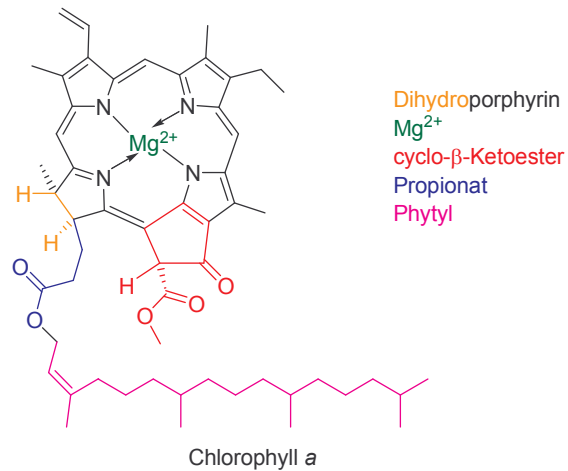


## Abbauprodukte Hämoglobins: *Biliverdin* und *Bilirubin*



## Chlorophyll

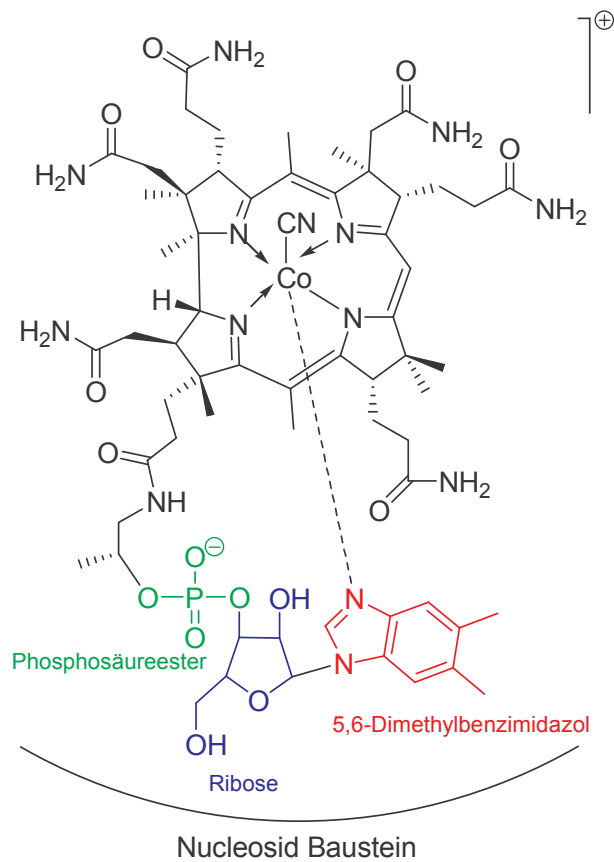
Der grüne Pflanzenfarbstoff mit einer wichtigen Funktion bei der Photosynthese ist ein Komplex aus  $\text{Mg}^{2+}$  und Dihydroporphyrin. Andere funktionelle Gruppen sind ein cyclischer  $\beta$ -Ketoester und eine Propionsäure, die mit einem Phtyl-Rest derivatisiert ist ( $\Rightarrow$  Fettlöslichkeit). 3 chirale Zentren sind vorhanden.



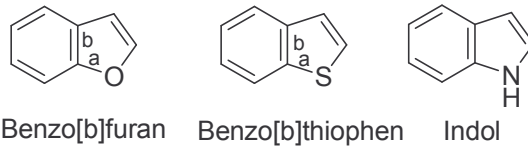
Totalsynthese: Woodward RB (1960). Nobel Preis 1965

### Vitamin B12 (Cobalamin)

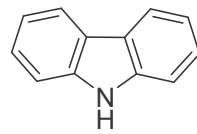
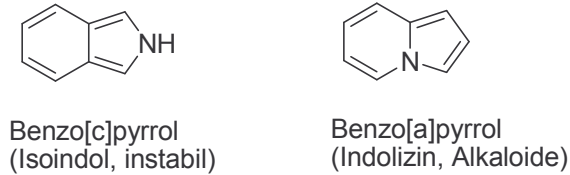
Enthalten in Fleisch, Leber, Milch, Eier. Wichtig für die Bildung von roten Blutkörperchen und die Nervenfunktion.



#### 4. Benzoannilierte Fünfgliedrige Heterocyclen mit einem Heteroatom

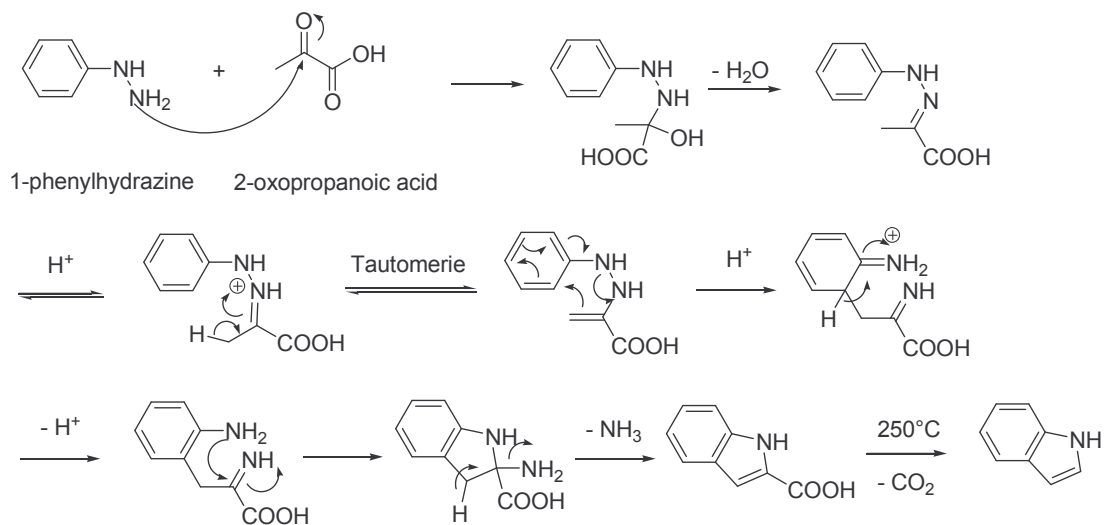


Isomere zu Indol



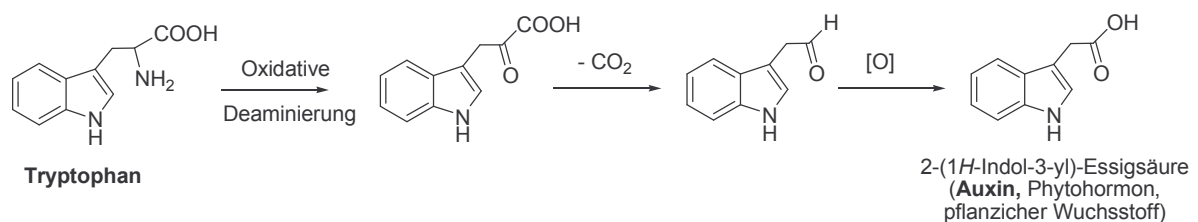
Carbazol (zweifach benzoanniliert)

##### 4.1 Synthese von Indol nach Fischer



##### 4.2 Indolderivate in Naturstoffen

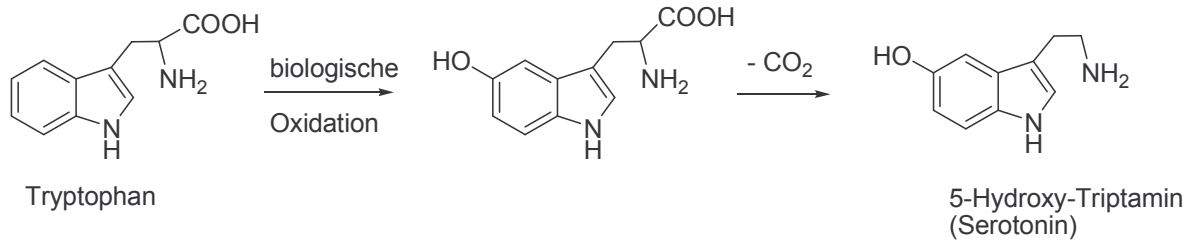
###### Tryptophan und Auxin





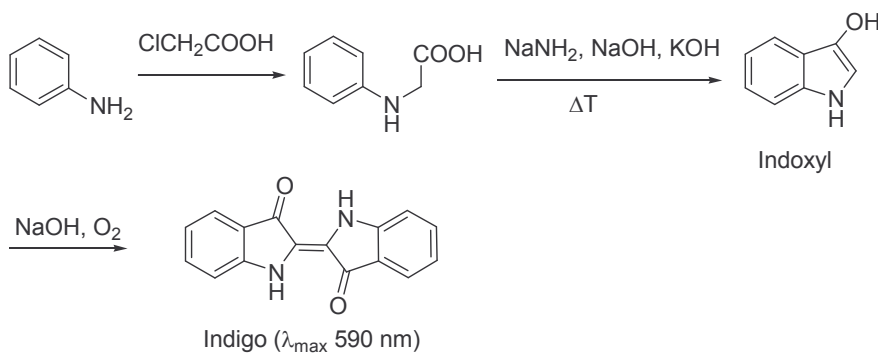
## Serotonin

Biogenes Amin, das beim Menschen aus L-Tryptophan (in Zentralnervensystem, Lunge, Milz) biosynthetisiert wird. Ein Gewebshormon, wirksam als Neurotransmitter. Effekte: Vasodilatation bzw. -konstriktion (dosisabhängig). Die Blockade des Serotoninabbaus wird zur Behandlung von Depressionen genutzt.

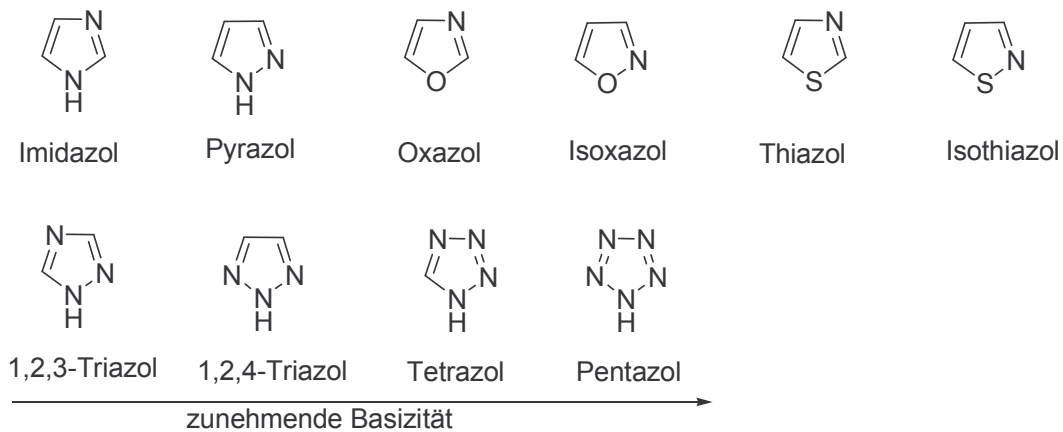


## Indigo

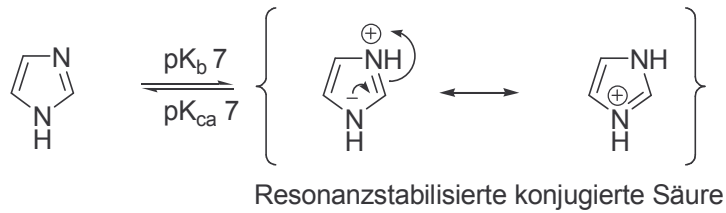
Blauer unlöslicher Farbstoff, der aus der indischen Pflanze *Indigofera tinctoria* gewonnen wird. 1878 gelang dem Chemiker Adolf von Baeyer von der Firma BASF die chemische Synthese von **Indigo**.



## 5. Fünfgliedrige Heterocyclen mit zwei oder mehr Heteroatomen

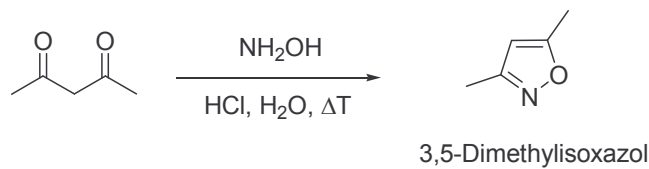
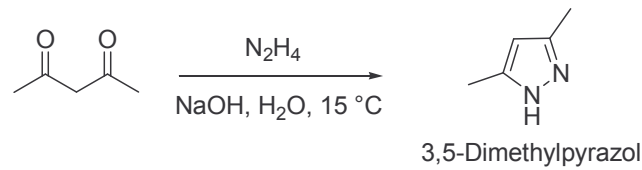


Sind im allg. schwache Basen ( $pK_b$  13.5-14.7,  $pK_{ca}$  1.3-2.5) mit Ausnahme von **Imidazol** ( $pK_b$  7,  $pK_{ca}$  7)

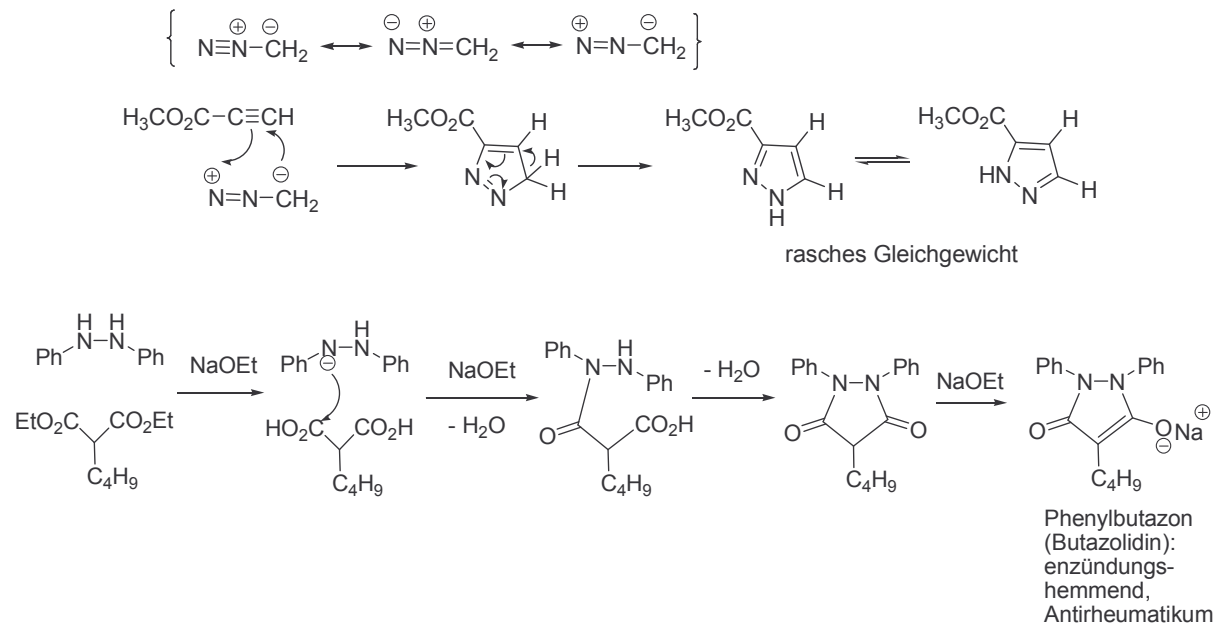


## 5.1 Synthese: Einige Beispiele

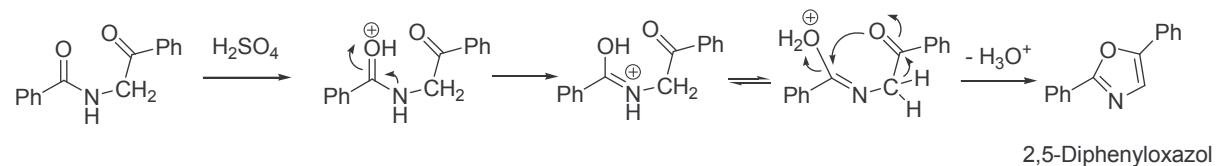
### a) Über 1,3-Diketone



### b) Über 1,3-dipolare Cycloaddition

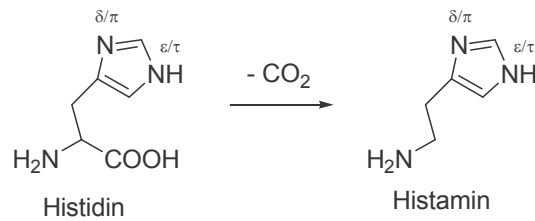


### c) Über acetylierte $\alpha$ -Amino-Ketone



## 5.2 Vorkommen in der Natur

### Histidin und Histamin



**Histamin:** einer der bekanntesten Mediatoren der allergischen Entzündung. Biogenes Amin, Decarboxylierungsprodukt von **Histidin**; beim Menschen in allen Körpergeweben vorhanden, höchste Konzentrationen finden sich in der Lunge.

**Funktionen:** **1)** Dilatation der Kapillaren, Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Blutdruckabfall. **2)** Kontraktionen der glatten Muskulatur. **3)** Induktion einer erhöhten Magensäuresekretion. **4)** Erhöhung der Herzfrequenz.

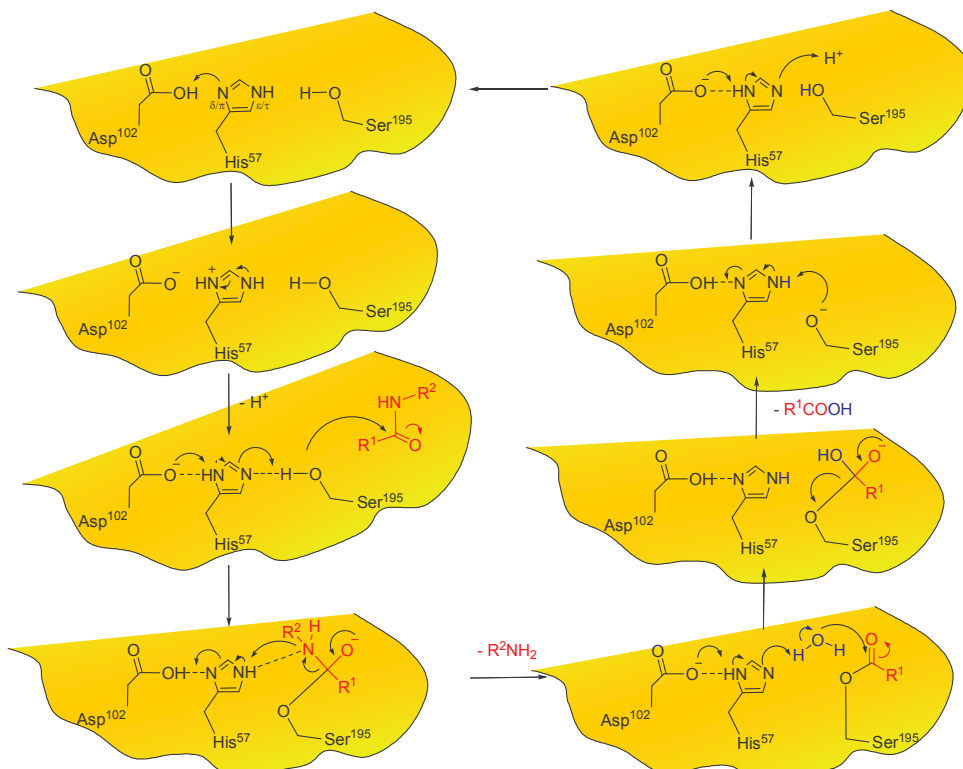
Vermittlung der Wirkungen durch **Histaminrezeptoren** (H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren), zu denen wirkt Histamin möglicherweise als Neurotransmitter. Hemmung erfolgt durch an den genannten Histaminrezeptoren angreifende Antihistaminika (H<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker, H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker).

### Der „Charge relay“ Mechanismus von Histidin in Serinproteasen

Der Imidazolring von **Histidin** wirkt in vielen Enzymen als Protonenacceptor.

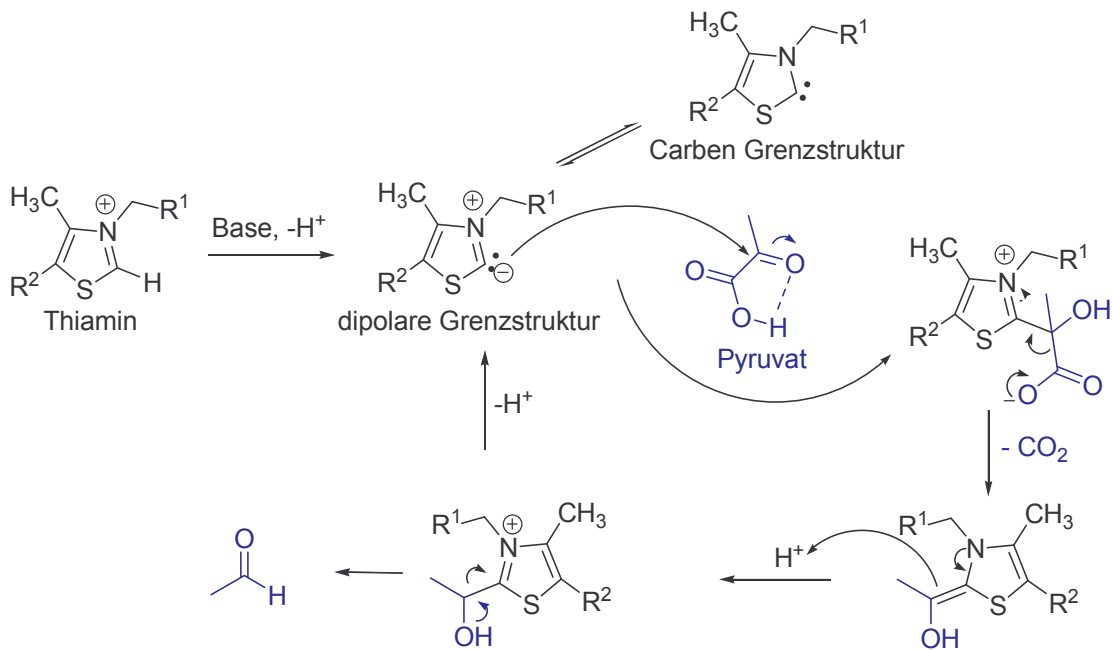
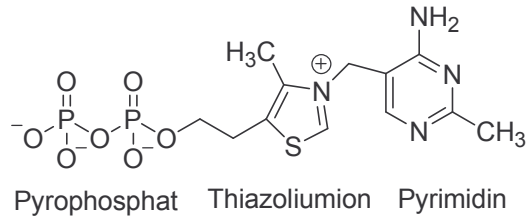
**Serinprotease:** Enzyme mit proteolytischer Wirkung. Sie enthalten eine besonders reaktive Hydroxy-Gruppe der Aminosäure Serin in der katalytischen Tasche.  $\alpha$ -Chymotrypsin, Trypsin, Thrombin und Subtilisin sind Serinproteasen.

### Proton-Transport von Ser auf His und von His auf Asp (concerted):

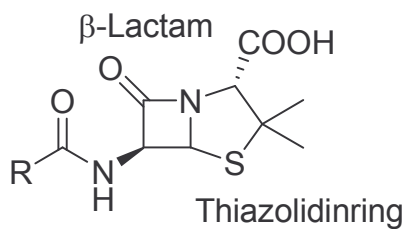


**Vitamin B1, Thiamin:** Coenzym von **Pyruvat Dehydrogenase**

Vitamin B1 (Thiamin)

**Penicilline**

(A. Fleming 1928) Antibiotikum aus *Penicillium notatum*, *P. chrysogenum* etc.. Biosynthetische (**Penicillin G** und **V**) oder halbsynthetische Varianten. Wirkt bei ausreichender Dosierung bakterizid. **Penicillin G**, **V** und **Propicillin** wirken auf grampositive Bakterien ohne  $\beta$ -Lactamase, **Ampicillin** auch auf *E. coli*, Enterokokken und *Proteus*-Stämme. Kann allergische Reaktionen und andere akute Störungen bedingen.

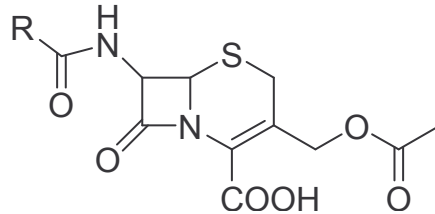


R =

PhCH<sub>2</sub>    G  
 PhOCH<sub>2</sub>    V  
 PhOCH(Et)    Propicillin  
 PhCH(NH<sub>2</sub>)    Ampicillin

## Cephalosporine

Wirkung auf *Staphylokokken* und die meisten anderen grampositiven Keime. Wirkung auf viele Enterobakterien. Erhöhte  $\beta$ -Lactamase-Festigkeit. Wirkung auch auf gramnegative Stämme.



## *Aureomycin*, *Tetracyclin*: gegen Infektionen und Cholera

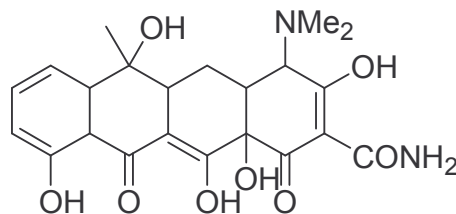
Infektionen durch *Mykoplasmen* und *Chlamydien*. Eine Anwendung bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes erfolgt z. B. bei Cholera- und *Campylobacter*-Infektionen.

Außerdem werden **Tetracycline** bei schweren Formen der *Acne Vulgaris* eingesetzt, bei der häufig eine Infektion mit *Propionibacterium acnes* vorliegt.

### Wirkungsmechanismus

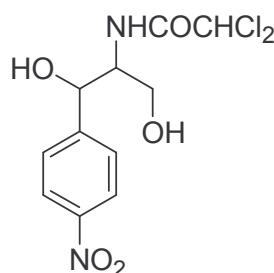
Die antibiotische Wirkung von **Tetracyclinen** beruht auf einer Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese der Bakterien. Die Tetracycline binden an einer speziellen Bindungsstelle der Ribosomen an.

Ribosome sind Zellpartikel, an denen die Biosynthese der Eiweißkörper stattfindet. Durch die Bindung der Tetracycline an die Ribosomen wird die Anbindung der bakteriellen Aminoacyl-tRNA verhindert. Dadurch wird die vollständige Bildung der Eiweißkette unterbrochen, und somit der Fortpflanzungsprozeß der Bakterien unterbunden.



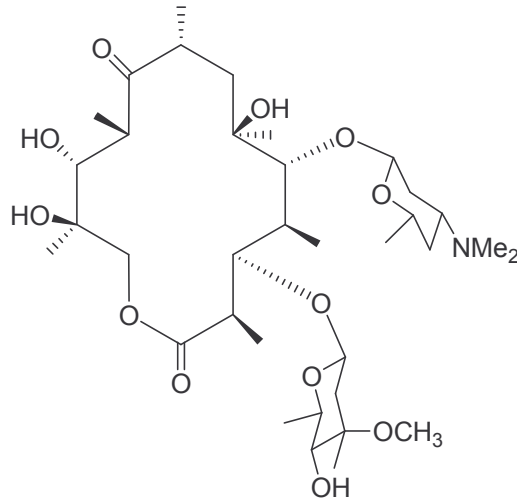
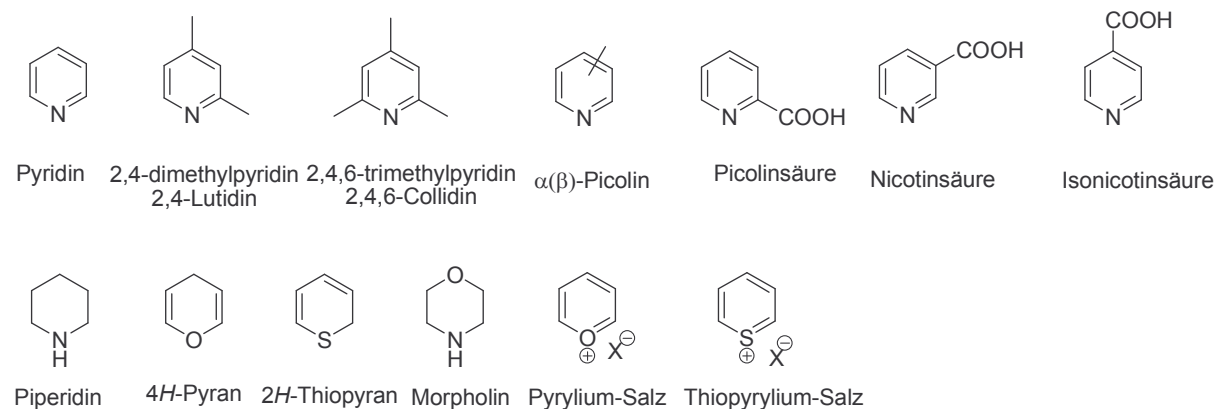
## *Chloramphenicol*: gegen Salmonelleninfektion

Antibakterielle Wirkung. Bindet an eine spezielle Bindungsstelle (50S) der Ribosomen und hemmt die bakterielle Proteinsynthese; Wirkung auf Gram-positive and Gram-negative Bakterien, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, und *Chlamydia*.

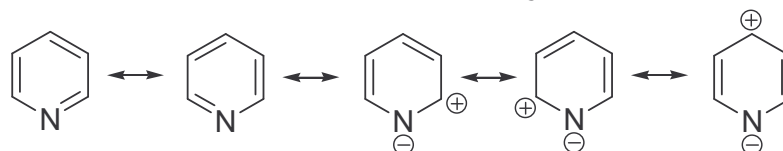


**Erythromycin:** gegen alle Arten von Infektionen

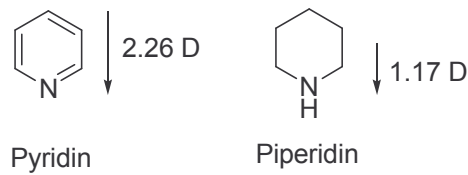
Makrolide wirken gut auf grampositive Bakterien, auf *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter*, *Legionellen*, *Mykoplasmen* und *Chlamydien*. Wichtige Indikationen sind akute Infektionen des Respirationstraktes, leichte Haut- und Gewebsinfektionen sowie nicht gonorrhöische Urethritis. Makrolide können **Penicilline** bzw. **Cephalosporine** bei Überempfindlichkeit oder Allergie ersetzen.

**6. Sechsgliedrige Heterocyclen****6.1 Sechsgliedrige Heterocyclen (mit einem Heteroatom)****6.1.1 Beispiele und Eigenschaften**

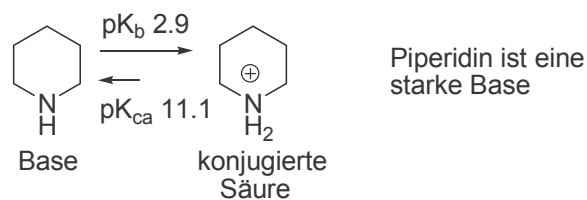
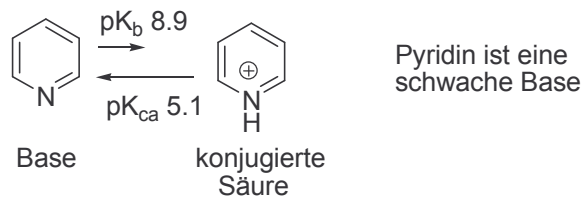
**Pyridin** und **methylierte Pyridine** können aus Steinkohlenteer durch Destillation oder Schwefelsäureextraktion erhalten werden

**Resonanzformeln von Pyridin**

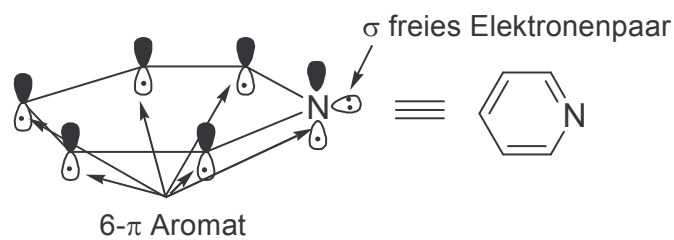
### Dipolmomente von *Pyridin* und *Piperidin*



### $pK_a$ Werte von *Pyridin* und *Piperidin*



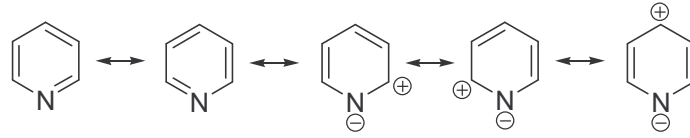
**Pyridin:** *N* führt zur Polarisierung des Aromaten. Der Ring ist arm an  $\pi$ -Elektronen ( $\Rightarrow$  deaktiviert gegenüber Elektrophyle). Resonanzenergie: 130 kJ/mol. Freies Elektronenpaar an *N* liegt senkrecht zum  $\pi$ -System. *N* ist basisch aber weniger basisch als in **Piperidin** ( $sp^2$ -Hybridisierung an *N*).



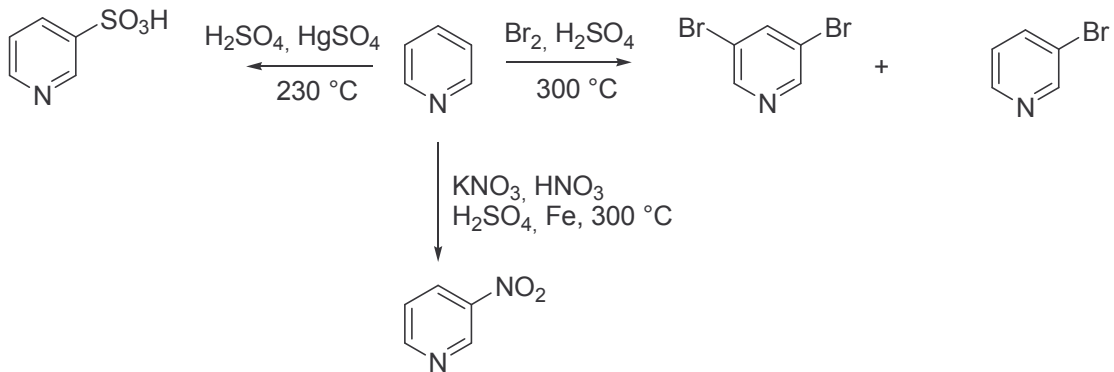




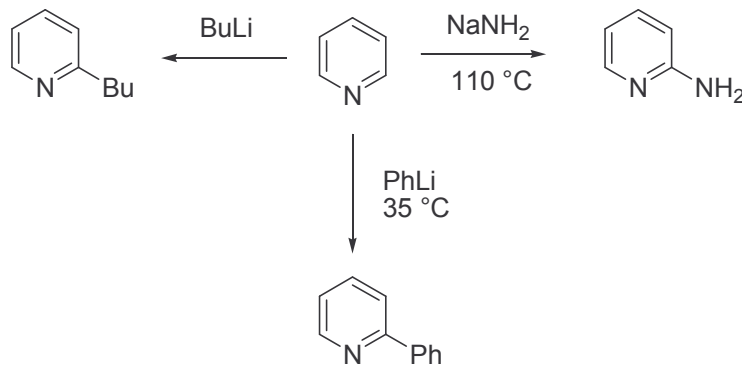
**b) Elektrophile Substitutionen:** der Ring ist deaktiviert, vergleichbar zu Nitrobenzol. Unter stärkeren Bedingungen bekommt man eine Substitution an der  $\beta$ -Position.



### Beispiele



**c) Nukleophile Substitutionen in  $\alpha$ -Position**

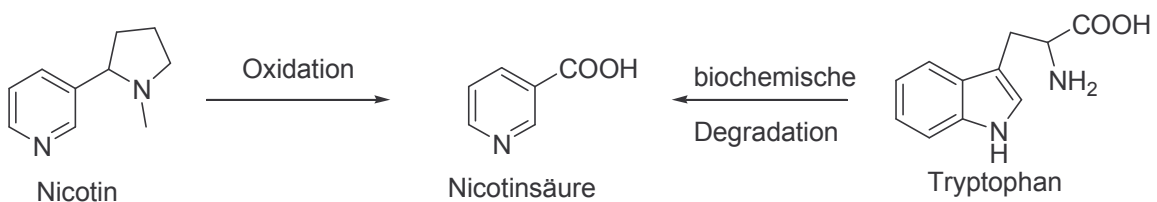


### 6.1.4 Pyridin in der Natur

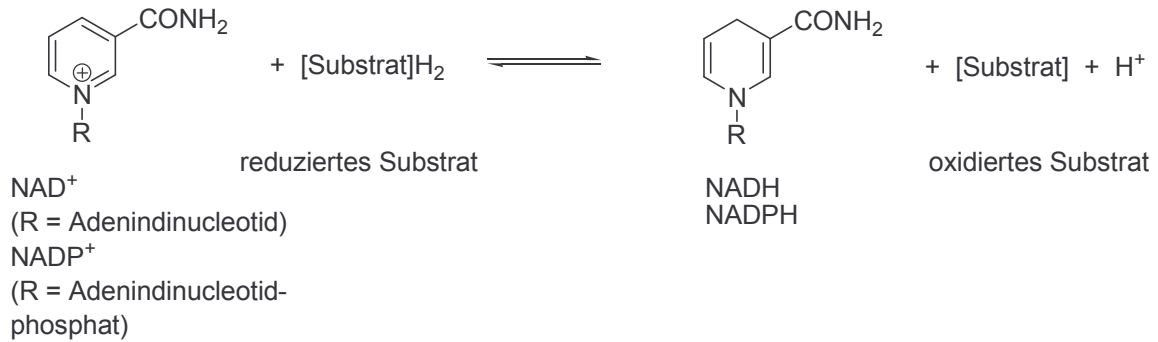
#### Nicotin, Nicotinsäure, Nicotinsäureamid

**Nicotin:** Alkaloid, in Blättern und Wurzeln der Tabakpflanze, wirkt Blutdrucksteigernd, größere Mengen führen zu Atemlähmung.

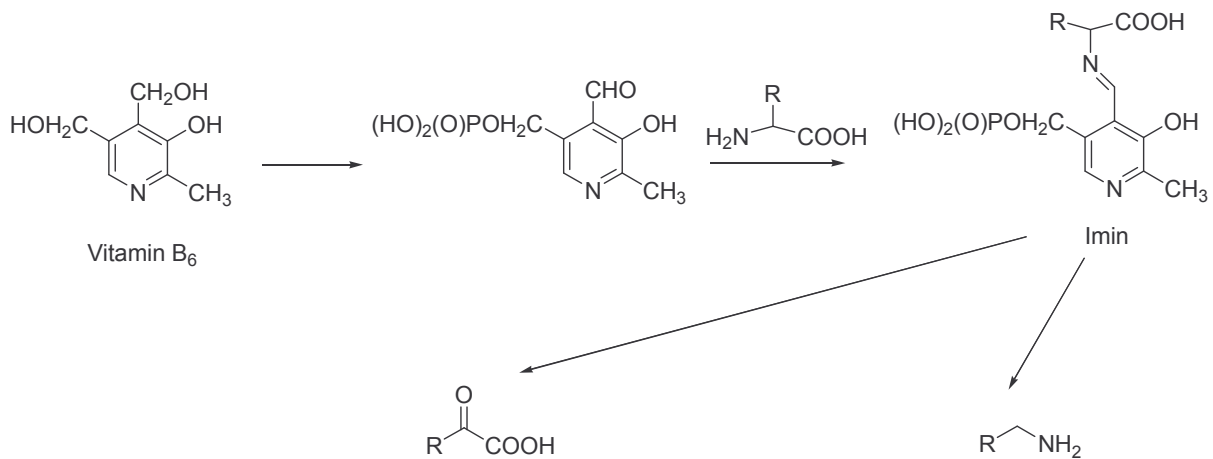
**Nicotinsäure:** aus der Oxidation von Nicotin gewonnen. Biosynthese: Degradation von Tryptophan.



**Nicotinsäureamid:** gehört zur Vitamin B Familie. Nimmt an biochemischen Redoxreaktionen teil.

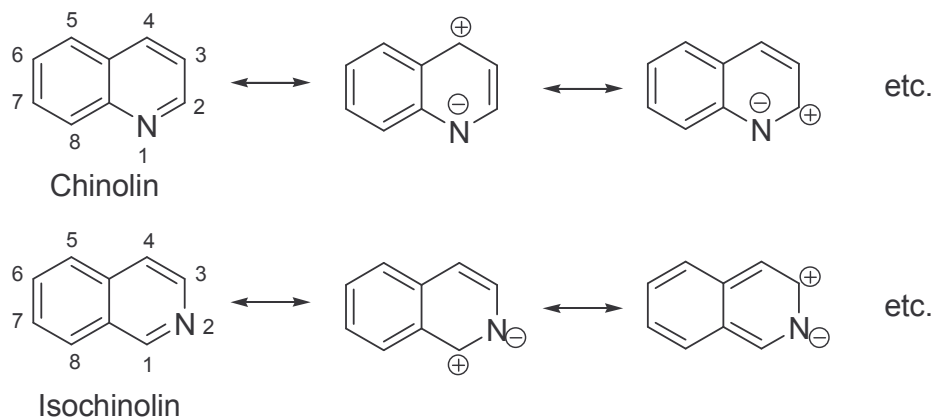


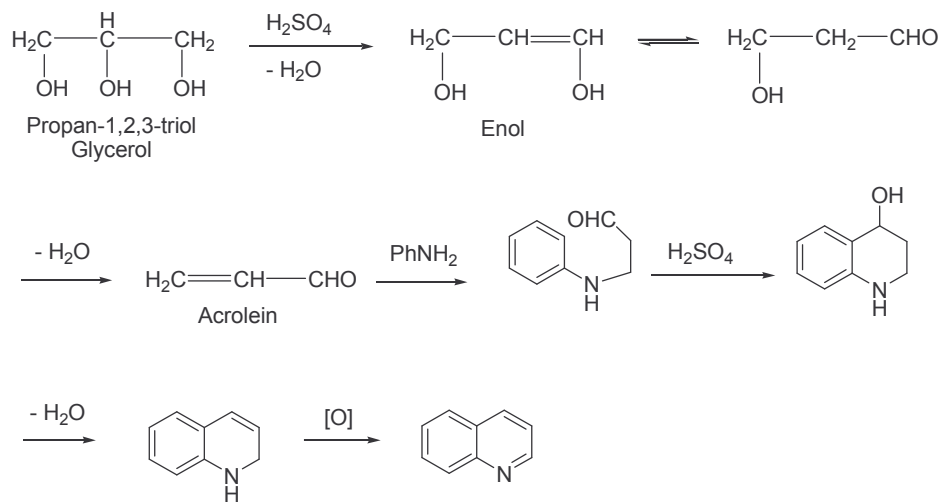
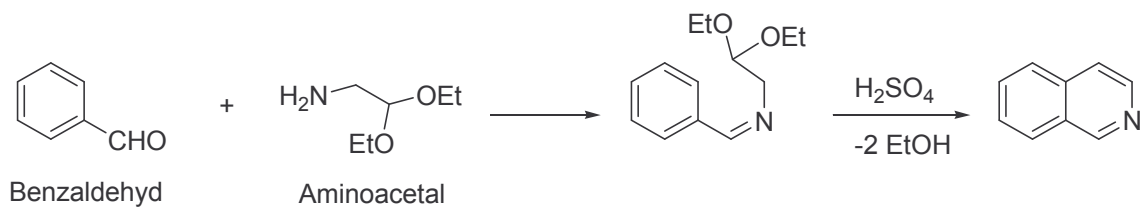
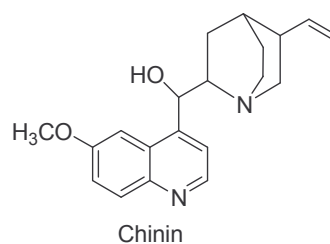
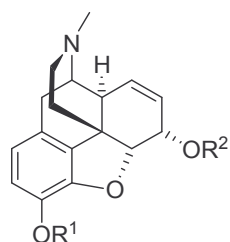
**Vitamin B<sub>6</sub>:** nimmt an biochemischen Transformationen von Aminosäuren teil, wie der Decarboxylierung und der oxidativen Deaminierung.



### 6.1.5 Benzoannilierte Pyridine

**Chinolin und Isochinolin:** isoliert aus Steinkohlenteer.

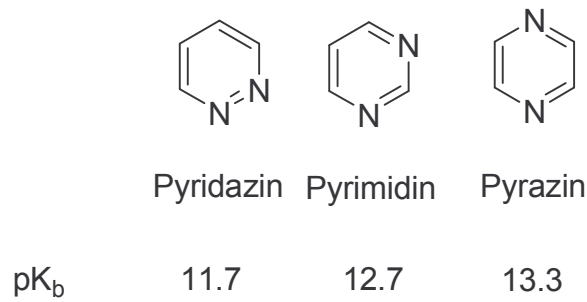


**Skraup'sche Chinolinsynthese****Pomeranz-Fritsch'sche Isochinolinsynthese****Naturstoffe****Chinin:** gegen Malaria**Alkaloide: Morphium (s. Furan-derivate), Eroin, Codein**

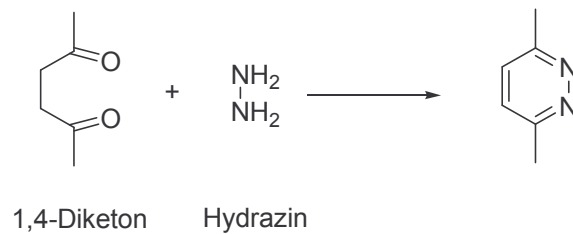
Morphium  $R^1 = R^2 = \text{H}$   
 Eroin  $R^1 = R^2 = \text{COCH}_3$   
 Codein  $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$

## 6.2 Sechsgliedrige Heterocyclen (2 Heteroatome)

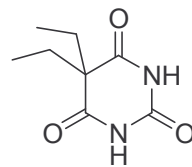
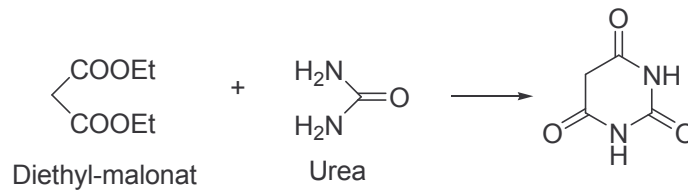
### 6.2.1 Diazine



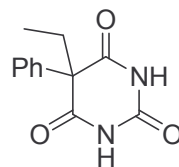
#### Pyridazinsynthese



#### Pyrimidinsynthese



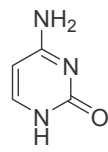
Veronal  
(Barbital)



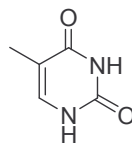
Luminal  
(Phenobarbital)

**Veronal:** Schlaf- und Beruhigungsmittel, wirkt sehr lange, vermittelt hypnotischen Zustand, bei langem Gebrauch Sucht.

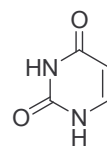
### Pyrimidinbasen in Nucleinsäuren



Cytosin

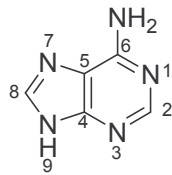


Thymin

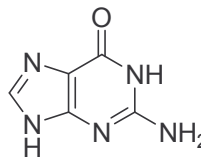


Uracil

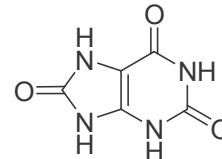
### Purinbasen in Nucleinsäuren



Adenin

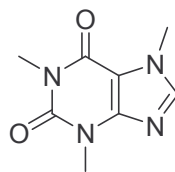


Guanin

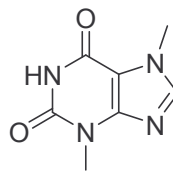


Harnsäure

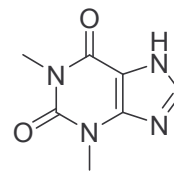
### Coffein, Theobromin und Theophyllin



Coffein

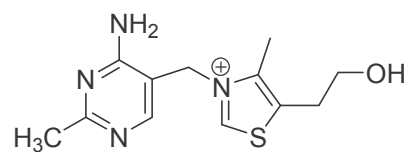


Theobromin (Kakao)



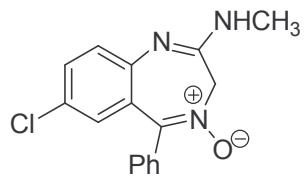
Theophyllin (Tee)

**Thiamin, Vitamin B<sub>1</sub>**, ist ein wasserlösliches, hitzeempfindliches Vitamin. Es wird durch UV-Strahlung und Sauerstoffoxidation deaktiviert. In Getreideschalen, Kartoffel, Hefe enthalten (s. auch Seite 28).

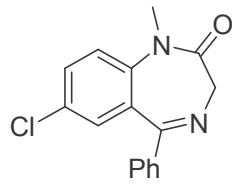


## 7. Siebengliedrige Heterocyclen (mit zwei Heteroatome)

**Benzodiazepine:** Wirkstoffe mit sedativer und – dosisabhängig – hypnotischer sowie angst- und spannungslösender, aber auch muskelrelaxierender und antikonvulsiver Wirkung. Anwendung als Tranquilizer (Anxiolytika), zur Sedierung, bei Muskelspasmen sowie bei Epilepsie. Es besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung.



7-Chlor-2-Methylamino-3H-1,4-Benzodiazepin-4-Oxid  
(Librium)



Diazepam (Valium)