Heterociklički aromatski spojevi

Jekić, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:955594

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek

Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Kristina Jekić

HETEROCIKLIČKI AROMATSKI SPOJEVI

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2015.

SAŽETAK

Aromatski spojevi su velika skupina cikličkih organskih spojeva izrazite kemijske stabilnosti. Takvi spojevi, iako nezasićeni, ne podliježu lako reakcijama adicije, već su za njih karakteristične reakcije supstitucije. Oni mogu biti benzenoidni (benzen, naftalen, antracen), heterociklički (pirol, piridin, tiofen) te nebenzenoidni (ferocen, azulen).

Heterociklički aromatski spojevi su organski ciklički spojevi koji u prstenu osim ugljikova atoma imaju i atome drugih elemenata (dušik, kisik, sumpor). Oni su važni u biološkom svijetu. Ugljikohidrati su heterociklički spojevi, to su i klorofil i hem koji daju zelenu boju lišća te crvenu boju krvi. Heterociklički aromatski prsteni često su reaktivna mjesta u mnogim enzimima i koenzimima. Vežu se na duge lance nukleinskih kiselina. Heterociklički aromatski spojevi se nalaze posvuda i njihova funkcija je često vrlo bitna.

Ključne riječi: benzen, aromatski spojevi, aromatski karakter, heterociklički spojevi, pirol, tiofen, furan, piridin, kinolin, elektrofilna aromatska supstitucija, nukleofilna aromatska supstitucija.

ABSTRACT

Aromatic compounds are a group of cycles organic compounds outstanding chemical stability. These compounds, although unsaturated, not respond to addition reactions, but they are characterized by the subtitution reaction. Their classification : benzenoid (benzene, naphthalene, anthracene) ,heterocycles (pyrolle, pyridine, thiophene) and nonbenzenoide (ferrocene, azulene).

Aromatic heterocycles are organic cycles compounds with atoms of other elements (nitrogen, oxygen, sulfur) in ring with the carbon atom. They are important in the biological world. Carbohydrates are aromatic heterocycles, the chlorophyll and heme are to. Chlorophyll gives green color of leaves, heme gives red color of blood. Aromatic heterocycles make reactive spot of many enzymes and coenzymes. They are attached to the long chains of nucleic acids. Aromatic heterocycles are everywhere and their function is very important.

Key words: benzene, aromatic compounds, aromatic character, heterocycles compounds, pyrrole, thiophene, furan, pyridine, quinoline, electrophilic aromatic substitution, nucleophilic aromatic substitution.

SADRŽAJ

1.UVOD 5
2. AROMATSKI SPOJEVI 5
2.1. BENZEN 6
2.2.ELEKTROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA 8
2.2.1.HALOGENIRANJE 9
2.2.2.NITRIRANJE 10
2.2.3.SULFONIRANJE 11
2.2.4.FRIEDEL-CRAFTS-OVO ALKILIRANJE 12
2.2.5.FRIEDEL-CRAFTS-OVO ACILIRANJE 12
3.HETEROCIKLIČKI SPOJEVI 13
3.1.PETEROČLANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI 14
3.1.1. PIROL 14
3.1.2. ELEKTROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA NA PIROLU 15
3.1.3. TIOFEN 17
3.1.4. FURAN 18
3.2.ŠESTEROČLANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI 18
3.3.KONDENZIRANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI 21
3.3.1. ELEKROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA NA KINOLINU I IZOKINOLINU 23
3.4.UPOTREBA HETEROCIKLIČKIH AROMATSKIH SPOJEVA 24
4.ZAKLJUČAK 31
5.LITERATURA 32

1.UVOD

Osnovni cilj završnog rada jest prikazati široki spektar reakcija u koje ulazi benzen po principu osnovnog mehanizma elektrofilne aromatske supstitucije kako bismo razumjeli primjenu tih reakcija na heterocikličkim aromatskim spojevima, tj. spojevima koji u prstenu osim ugljikova atoma imaju i atome drugih elemenata (dušik, kisik, sumpor).

Na samome početku objašnjeno je kakvi su to aromatski spojevi, njihova aromatičnost te pravila po kojima se ona određuje. Opisan je benzen kao aromatski spoj, njegova struktura, fizikalna i kemijska svojstva te samim time i reakcije kojima on podliježe.

Benzen ne ulazi u reakcije karakteristične za nezasićene spojeve kao što je adicija, već podliježe reakcijama supstitucije u kojima se aromatski karakter ne narušava. Ovaj dio nas uvodi u poglavlje heterocikličkih aromatskih spojeva, njihovim svojstvima i reakcijama.

Molekule koje u cikličkom prstenu sadrže jedan ili više elemenata različitih od ugljika nazivaju se heterociklički spojevi. Kao heteroatomi, atomi različiti od ugljika najčešći su kisik, dušik i sumpor. Brojni su heterociklički spojevi biološko vrlo važni. Heterociklički prstenovi, kao dijelovi složenih spojeva, nalaze se u mnogim prirodnim spojevima bitnim za odvijanje životnih funkcija u biljnom i životinjskom svijetu (vitamini, alkaloidi, ugljikohidrati). Nadalje sastavni su dio brojnih lijekova, bojila, sredstava za zaštitu bilja, insekticida, itd., a često su to dijelovi koji molekulama takvih tvari daju specifičnu aktivnost.

Heterociklički aromatski spojevi dijele se na peteročlane, šesteročlane i kondenzirane spojeve. Svaka skupina ima svoje bitne predstavnike karakterističnih svojstava. Najpoznatiji peteročlani spoj jest pirol, šesteročlani piridin te kondenzirani kinolin. Ovi spojevi podliježu elektrofilnoj i nukleofilnoj aromatskoj supstituciji.

2. AROMATSKI SPOJEVI

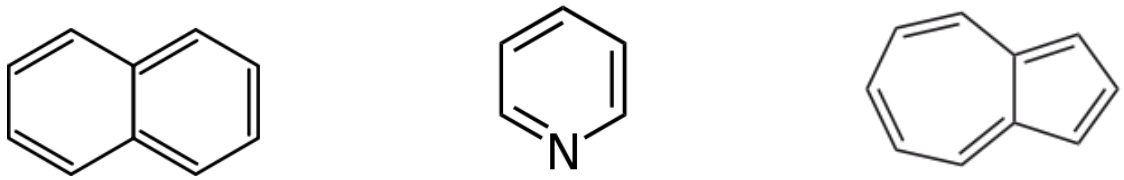
Organski spojevi dijele se na alifatske (značenje riječi: mastan) i aromatske (značenje riječi: ugodnog mirisa) spojeve. Alifatski spojevi su spojevi otvorenog lanca te ciklički spojevi koji su slični spojevima s otvorenim lancem. U alifatske spojeve ubrajaju se: alkani, alkeni, alkini, cikloalkani, cikloalkeni i cikloalkini. Aromatski spojevi su benzen i spojevi koji su po kemijskim svojstvima slični benzenu. Velika su skupina cikličkih organskih spojeva izrazite kemijske stabilnosti. Oni mogu biti benzenoidni (benzen, naftalen, fenantren), heterociklički (pirol, piridin, tiofen) te nebenzoidni (ferocen, azulen),

Slika 1. Aromatskima su nazvani zbog oštra mirisa nekih najjednostavnijih benzenskih derivata. Najbrojniji su benzenoidni spojevi. Ima ih u katranu kamenog ugljena (aromatski ugljikovodici: benzen, toluen, ksilen, naftalen, antracen i dr., zatim fenoli, aromatski amini itd.).

Aromatski spojevi su izrazito stabilni (postojani) spojevi. Stabilnost im daje aromatičnost koja je posljedica delokalizacije elektrona iz dvostrukih veza preko cijelog prstena.

Četiri kriterija moraju biti zadovoljena da bi spoj bio aromatičan:

1. Molekula mora biti ciklička
2. Molekula mora biti planarna
3. Molekula mora biti potpuno konjugirana, aromatski spoj mora imati *p*-orbitalu na svakom atomu i svaka se mora preklapati sa susjednim *p*-orbitalama
4. Molekula mora zadovoljiti Hückel-ovo pravilo, koje zahtjeva određeni broj π-elektrona, π-elektronski oblak mora sadržavati ukupan broj od 4n+2π-elektrona (n = 0,1,2,3,4).

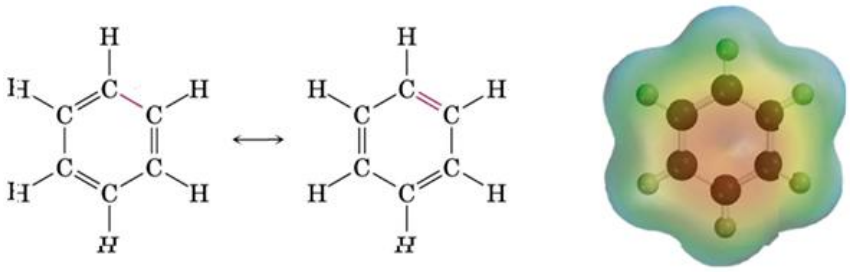


naftalen piridin azulen

Slika 1. Aromatični spojevi

2.1. BENZEN

Benzen, C_6H_6, osnovni je ugljikovodik u skupini aromatskih spojeva. Poznat je još od 1825.godine, pa su već tada proučavana njegova fizička i kemijska svojstva.



Slika 2. Benzen

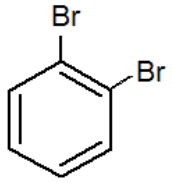
Po nekim svojstvima sličan je zasićenim ugljikovodicima (postojan prema oksidima; burno reagira sa sumpornom i dušičnom kiselinom).

Pri sobnoj temperaturi bezbojna je, lako hlapljiva, zapaljiva i otrovna tekućina karakteristična mirisa, t_t=5,5˚C i t_v=80˚C. Lakši je od vode i u vodi praktički netopljiv, ali se vrlo dobro otapa tj. miješa nepolarnim organskim otapalima (benzin, tetrakloruglјik, eter, itd.). Pare su mu vrlo otrovne, posjeduje potencijalno kancerogena svojstva. Benzen se upotrebljava u kemijskoj industriji kao važno otapalo (otapa masti i ulja, smole, boje, itd.), kao polazna sirovina za dobivanje mnogih aromatskih spojeva. Služi za proizvodnju lijekova, boja, lakova, plastičnih masa, eksploziva, sredstava za pranje, pesticida. Prirodan je sastojak u sirovoj nafti, a može se i sintetizirati iz drugih sastojaka nafte.

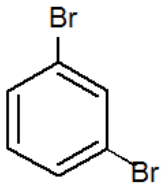
U strukturnim formulama benzenski se prsten redovito prikazuje bez ugljikovih i vodikovih atoma, katkad i bez dvostrukih veza, kao pravilan šesterokut s upisanom kružnicom. Strukturnu formulu benzena predstavio je August Kekulé, on je 1865.godine predložio strukturu molekule benzena kao heksagonalni prsten koji se sastoji od šest atoma ugljika s naizmjeničnim jednostrukim i dvostrukim ugljik-ugljik vezama. Podaci o stvarnoj građi benzena dobiveni su kasnije pomoću fizikalnih mjerenja te je utvrđeno da je molekula benzena planarna, tj. C-atomi leže u uglovima pravilnog šesterokuta, duljine svih šest C-C veza su jednake i iznose 0,139 nm (duljina jednostruke veze je 0,147 nm, a dvostruke 0,133 nm), a kutevi među vezama su isti i iznose 120˚, ***Slika 2.*** To je objašnjeno time da se π-orbitale susjednih ugljikovih atoma preklapaju i tvore delokaliziranu molekulsku orbitalu koja se proteže oko prstena, dajući mu dodatnu stabilnost i sukladno tomu smanjenu reaktivnost. To je razlog zašto se strukturna formula benzena predstavlja kao šesterokut s krugom u sredini koji predstavlja delokalizirane elektrone.

Prema teoriji rezonancije benzen je rezonantni hibrid dviju struktura, a te se strukture razlikuju samo prema rasporedu elektrona. Benzenska jezgra je vrlo stabilna, stabilnost uslijed rezonancije je izrazito velika, iako bi se zbog tri dvostruke veze očekivalo da će benzen biti reaktivan u smislu adicijskih reakcija, benzen se ponaša kao relativno zasićeni spoj, do adicijskih reakcija dolazi tek uz žestoke uvjete, a karakteristične reakcije benzena su supstitucije.

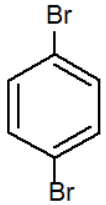
Benzen daje samo jedan monosupstituirani produkt te tri izomerna disupstituirana produkta (*ortho*-, *meta*- i *para*-), ***Slika 3.***:



ortho-dibrombenzen



meta-dibrombenzen



para-dibrombenzen

Slika 3. Disupstitucijski produkti

Najvažnije reakcije supstitucije su: nitriranje, sulfoniranje, halogeniranje, Friedel-Crafts-ovo alkiliranje te Friedel-Crafts-ovo aciliranje. Ove su reakcije u sintetskoj organskoj kemiji važnije od ostalih reakcija. Te reakcije nisu karakteristične samo za benzen već i za mnoge druge aromatske prstenove. U ovim reakcijama vodikov se atom zamjenjuje nekim drugim atomom ili atomskom skupinom te dolazi do stvaranja međuprodukta (karbokationa). Navedene reakcije supstitucije nazivaju se elektrofilnom aromatskom supstitucijom (EAS).

2.2.ELEKTROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA

Benzen ne podliježe reakcijama adicije jer bi tada došlo do razaranja benzenskog prstena i smanjene stabilnosti uslijed gubitka aromatičnosti. U karakteristične reakcije benzena spada EAS u kojoj rezonancijom stabiliziran benzenski prsten ostaje sačuvan time i aromatski karakter benzenskog prstena.

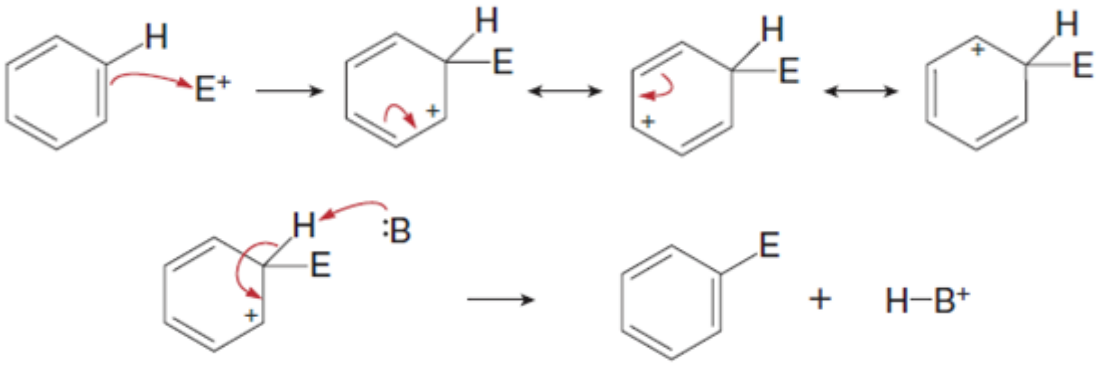
Benzenski prsten služi kao izvor elektrona (baza). Spojevi s kojima on reagira imaju manjak elektrona, oni su elektrofilni reagensi (kiseline). Ove reakcije su karakteristične za mnoge aromatske benzenoidne i nebenzenoidne prstenove. U EAS spada čitav niz reakcija (halogeniranje, nitriranje, sulfoniranje) koje se mogu provesti s gotovo svim aromatskim prstenovima.

Reakcije kao što su nitroziranje i kopuliranje diazonijevih soli mogu se provesti samo s prstenovima visoke reaktivnosti. Reaktivnost i orijentacija kod EAS određeni su stabilnošću karbokationa koji je međuprodukt. Njegova se stabilnost određuje na temelju sklonosti supstituenata da otpuštaju ili privlače elektrone. Skupine koje su vezane na benzenski prsten djeluju na reaktivnost prstena i određuju orijentaciju supstitucije. Skupina može otpuštati ili privlačiti elektrone zbog induktivnog efekta ili zbog rezonancije ili oba efekta. U EAS obraćamo pažnju na utjecaj supstituenata na orijentaciju supstitucije. Skupine koje su vezane na benzenski prsten djeluju na reaktivnost prstena i određuju orijentaciju supstitucije. Kad elektrofilni reagens napada aromatski prsten, supstituent koji je već vezan na jezgru određuje kako će brzo doći do supstitucije i na kojem mjestu. Skupina koja povećava reaktivnost benzenskog prstena (stabilizira benzonijev ion, reakcija ima nižu energiju aktivacije) naziva se aktivirajuća skupina te usmjerava napad u *ortho*- i *para*- položaj, a ona koja smanjuje reaktivnost (destabilizira benzonijev ion, reakcija ima višu energiju aktivacije) deaktivirajuća skupina te uzrokuje napad u *meta*-položaj. Izuzetak

su halogeni supstituenti koji usmjeravaju supstituciju u *ortho*- i *para*- položaj, ali smanjuju reaktivnost aromatskoj jezgri prema elektrofilnoj supstituciji.

Disupstitucijom u *ortho*- i *para*- položaju nastaju stabilniji karbokationi (međuprodukti), a stabilniji su jer u prijelaznom stanju nastaju četiri rezonantne strukture. Primjeri aktivirajućih skupina (*ortho*- i *para*- usmjerivači): -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$,… Primjeri deaktivirajućih skupina (*meta*- usmjerivači): $-SO_3H$, -CHO, $-NO_2$, $-CCl_3$,… Primjeri deaktivirajućih skupina koje usmjeravaju u *ortho*- i *para*- položaj: -F, -Cl, -I, -Br

U EAS u prvom koraku elektrofil reagira s dva π-elektrona iz aromatskog prstena pri čemu nastaje arenijev ion (karbokationski međuprodukt) koji je stabiliziran rezonancijom (=delokalizira naboj). Zatim u drugom koraku, uklanja se proton i obnavlja aromatski sustav. Prvi korak ove reakcije je jako endoterman, u tom se koraku gubi aromatičnost veoma stabilnog benzenskog prstena, što je energetski jako nepovoljno te ovaj korak određuje brzinu reakcije. Drugi korak je jako egzoterman, prsten vraća aromatsku stabilnost, što je energetski vrlo povoljno. Opći mehanizam elektrofilne aromatske supstitucije prikazan je na ***Slici 4.*** :

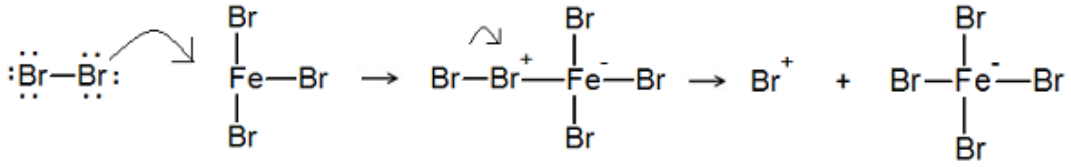


Slika 4. Općeniti mehanizam EAS

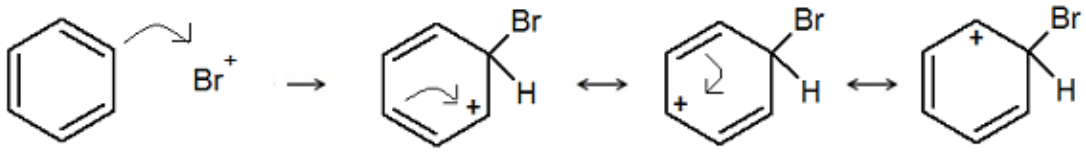
2.2.1.HALOGENIRANJE

Halogeni elementi mogu reagirati s aromatskim ugljikovodicima na tri načina: mogu se adirati na dvostruke veze jezgre, dajući produkte koji više nemaju aromatska svojstva; ako je prisutan alkil kao bočni lanac, mogu zamijeniti vodikov atom iz bočnog lanca; mogu zamijeniti vodikove atome benzenske jezgre. Na koji način će se odvijati reakcija ovisi o uvjetima reakcije. Ukoliko je prisutan katalizator (npr. $FeCl_3$ ili $FeBr_3$) kod kloriranja i bromiranja benzena dolazi do EAS prema općem mehanizmu. Mehanizam halogeniranja aromatske jezgre, npr. bromiranje, uključuje slijedeće stupnjeve reakcije:

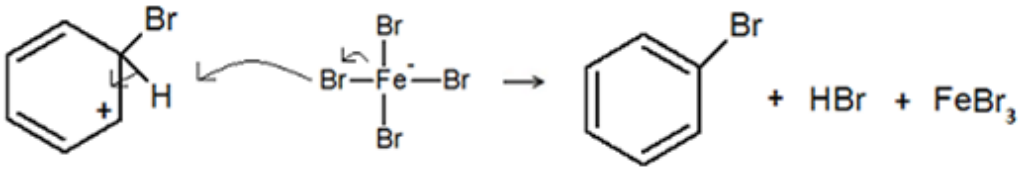
Prvi stupanj: generiranje elektrofila



Drugi stupanj: adicija elektrofila

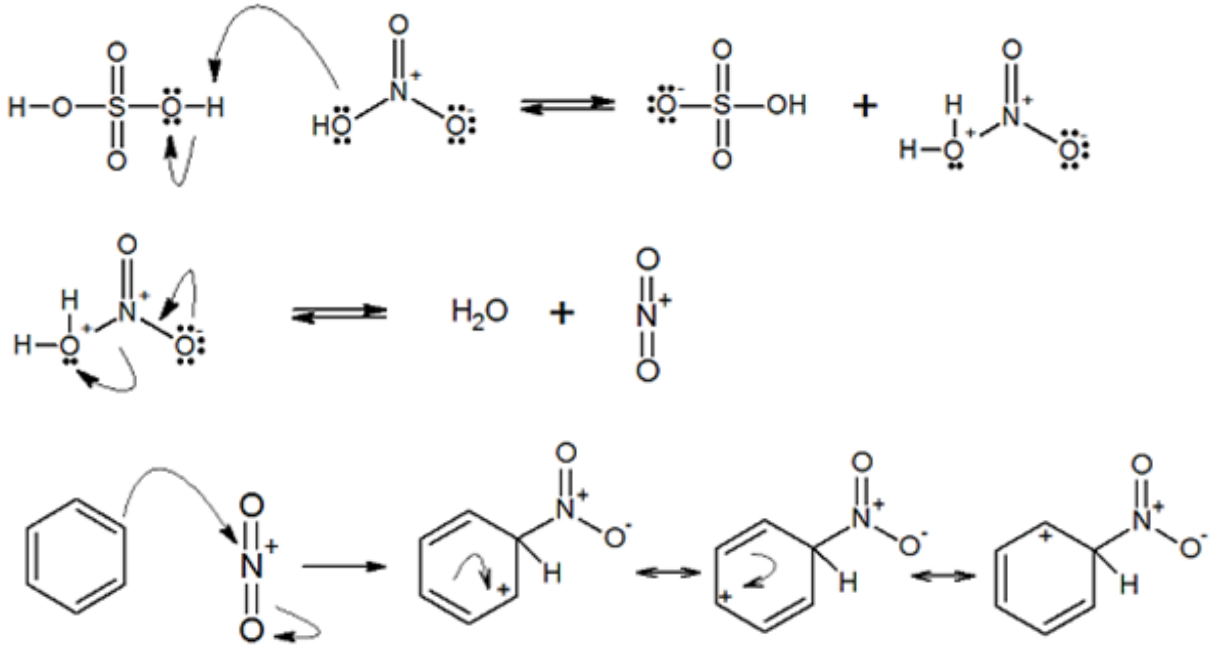


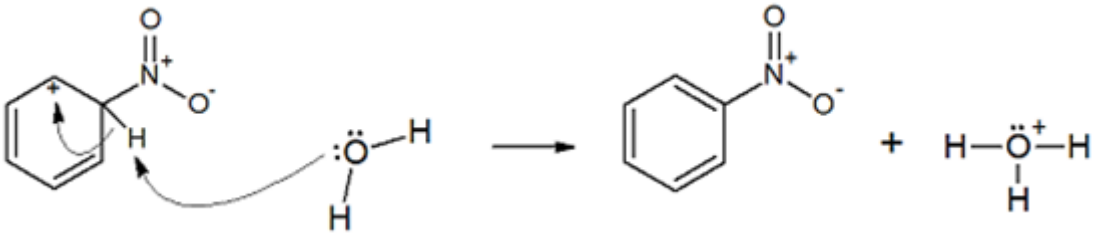
Treći stupanj: eliminacija protona



2.2.2.NITRIRANJE

Nitriranje se odvija sa smjesom koncentrirane dušične i sumporne kiseline. Elektrofil u reakciji jest nitronijev ion (NO_2^+), on nalazi raspoložive π-elektrone u benzenskom prstenu te se veže na jedan od ugljikovih atoma kovalentnom vezom. Produkt ove reakcije je nitrobenzen.



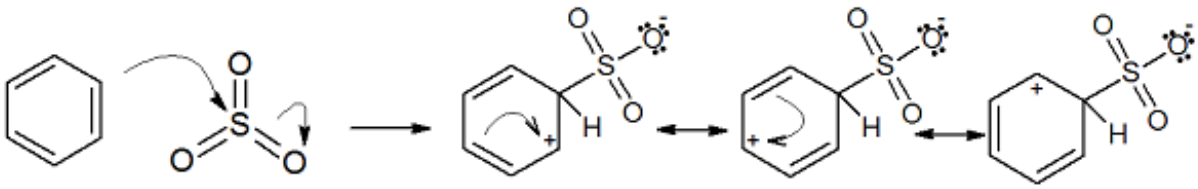


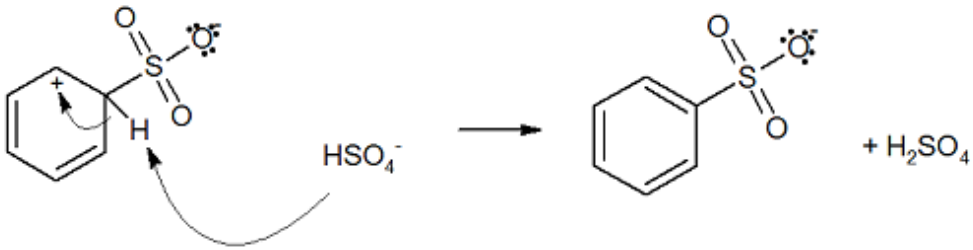
2.2.3.SULFONIRANJE

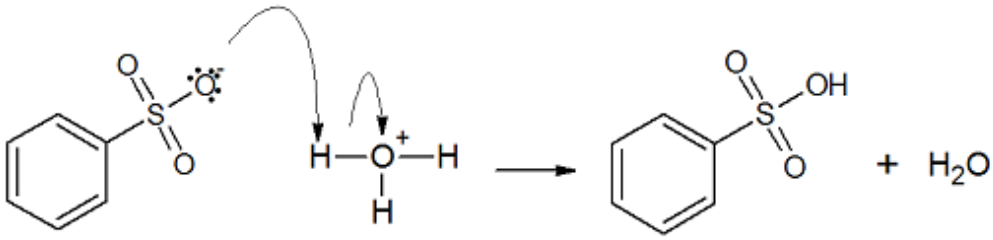
Aromatske sulfonske kiseline priređuju se uglavnom direktnim sulfoniranjem. Lakoća sulfoniranja ovisi o već prisutnom supstituentu na jezgri. Ako je prisutna aktivirajuća skupina, sulfoniranje se odvija već pri sobnoj temperaturi, a ukoliko se na benzenskom prstenu nalazi deaktivirajuća skupina, za sulfoniranje je potrebna povišena temperatura.

Sulfoniranje se najbrže odvija korištenjem dimeće sumporne kiseline (oleum; koncentrirana suporna kiselina koja sadržava SO_3). Reakcija se odvija i u koncentriranoj H_2SO_4, jer se također stvara mala količina elektrofila SO_3.

$$2\,H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^+ + HSO_4^-$$

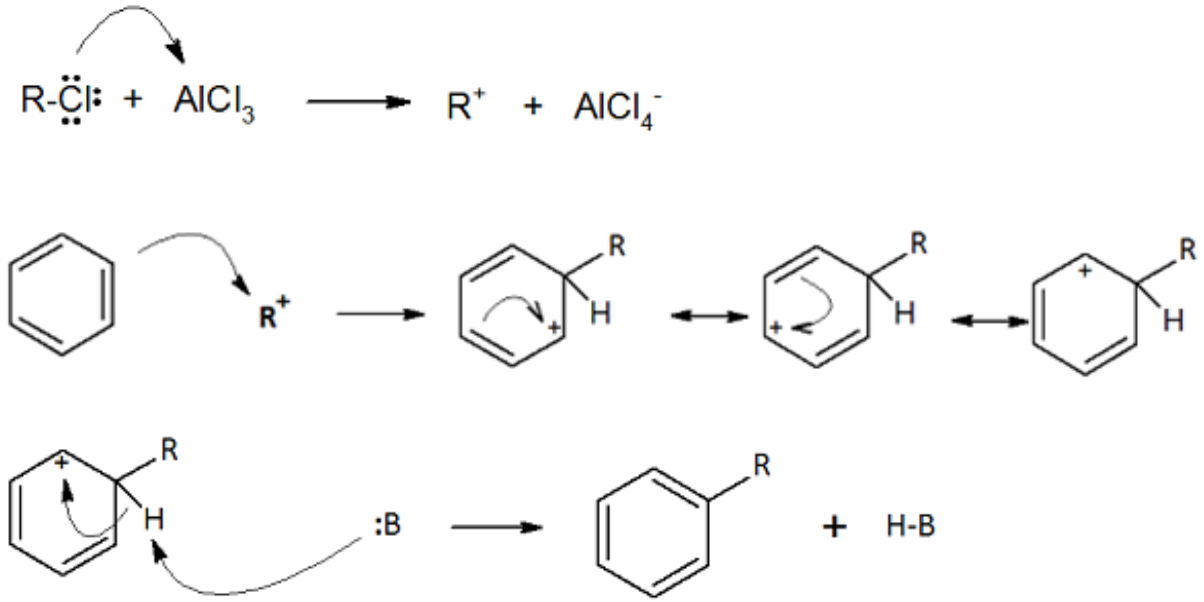






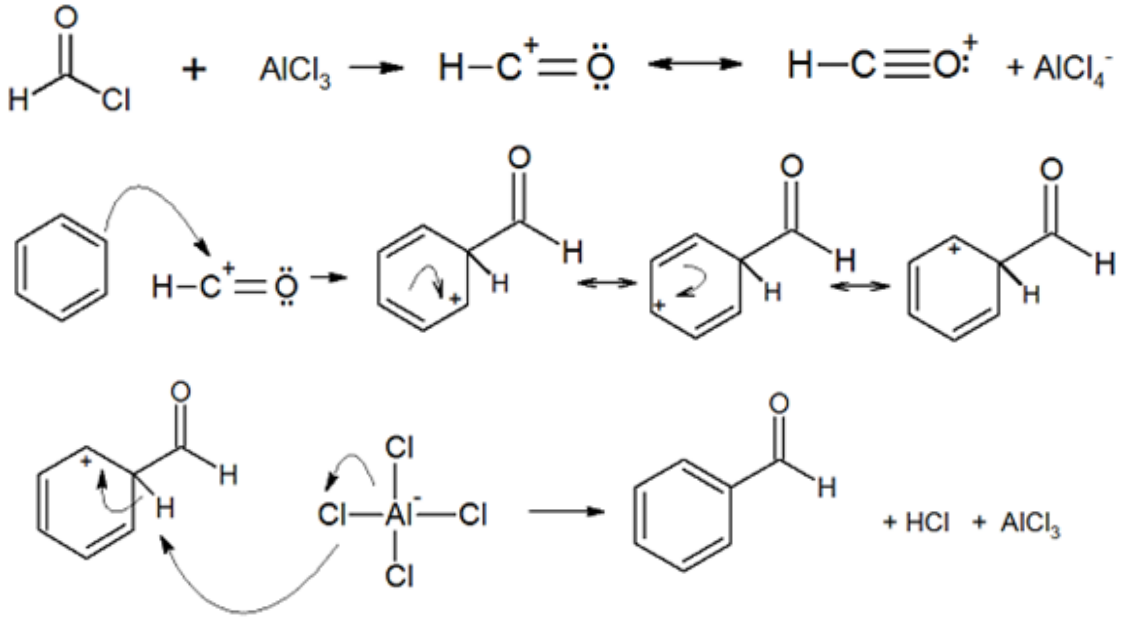
2.2.4.FRIEDEL-CRAFTS-OVO ALKILIRANJE

Friedel-Craftsovo alkiliranje se koristi kako bi se u benzenski prsten uvela alkilna skupina. Najčešće se kao reagens koriste alkil-halogenidi, a kao katalizator spojevi s aluminijem ili željezom. U Friedel-Crafts-ovoj alkilaciji Lewisova kiselina ($AlCl_3$) reagira s alkil-kloridom kako bi se formirao kiselo-bazni kompleks.



2.2.5.FRIEDEL-CRAFTS-OVO ACILIRANJE

Friedel-Craftsovo aciliranje koristimo kada u benzenski prsten želimo uvesti acilnu skupinu. Kao reaktant se koristi derivat karboksilnih kiselina, kiselinski kloridi, a kao katalizator aluminijevi i željezovi spojevi.



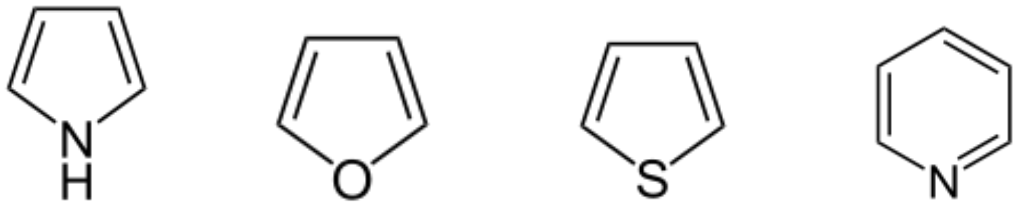
3.HETEROCIKLIČKI SPOJEVI

Heterociklički spojevi su organski ciklički spojevi koji u prstenu osim ugljikova atoma imaju i atome drugih elemenata. Pri označavanju mjesta u prstenu pravilo je da se heteroatomima daje što je moguće manji broj.

Heterociklički aromatski spojevi slični su po svojim svojstvima karbocikličkim aromatskim spojevima i prvenstveno podliježu elektrofilnim aromatskim reakcijama, ali u nekim razlikama u brzini i mjestu reakcije.

Njihova najčešća podjela jest na peteročlane, šesteročlane i kondenzirane heteroatomske spojeve, ***Slika 5.*** Tipični predstavnici heteroatomskih spojeva s peteročlanim prstenom su pirol, furan i tiofen. Furan, pirol i tiofen pronađeni su u katranu kamenog ugljena, a razrađene su i industrijske metode za njihovu sintezu. Paal-Knorrova sinteza je uobičajena laboratorijska metoda kojom se priređuju peteročlani heterociklički aromatski spojevi. Heterociklički spojevi pirol, furan i tiofen nemaju očekivana svojstva. Tiofen ne podliježe oksidaciji koja je tipična za sulfide, pirol nije bazičan što je karakteristično svojstvo amina. Umjesto toga ovi spojevi i njihovi derivati podliježu elektrofilnoj supstituciji (nitriranje, sulfoniranje, halogeniranje, Friedel-Crafts-ovo alkiliranje i aciliranje). Topline sagorijevanja ukazuju na stabilnost uslijed rezonancije i na temelju tih svojstava furan, pirol i tiofen smatramo aromatskim spojevima.

Najvažniji predstavnik kondenziranih heterocikličkih aromatskih spojeva je kinolin, a heteroatomskih šesterocikličkih aromatskih spojeva piridin. Piridinski prsten prisutan je u brojnim prirodnim spojevima kao što su alkaloidi (nikotin), vitamini (nikotinska kiselina, vitamin B_6).



pirol furan tiofen piridin

Slika 5. Najznačajniji predstavnici heterocikličkih aromatskih spojeva

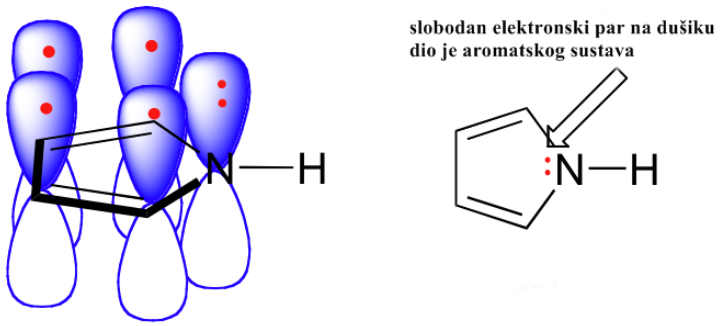
Heterociklički međuprodukti se sve više i više koriste kao zaštitne skupine kod raznih sinteza jer se lako pripravljaju i uklanjaju. Ove spojeve nalazimo posvuda. Npr. ugljikohidrati su heterociklički spojevi kao i klorofil (daje zelenu boja lista) te hem (daje crvenu boju krvi). Heterociklički spojevi čine reaktivna mjesta u mnogim enzimima i koenzimima.

3.1.PETEROČLANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI

Heterociklički spojevi pirol, furan i tiofen nemaju očekivana svojstva. Tiofen ne podliježe oksidaciji koja je tipična za sulfide, pirol nije bazičan što je karakteristično svojstvo amina. Umjesto toga ovi spojevi i njihovi derivati podliježu elektrofilnoj supstituciji (nitriranje, sulfoniranje, halogeniranje, Friedel-Crafts-ovo alkiliranje i aciliranje). Topline sagorijevanja ukazuju na stabilnost uslijed rezonancije i na temelju tih svojstava furan, pirol i tiofen smatramo aromatskim spojevima.

3.1.1. PIROL

Pirol se može naći u katranu kamenog ugljena i u katranima dobivenim destilacijom otpadnih životinjskih tvari, npr. kostiju (koštano ulje ili Dippelovo ulje), roga ili otpadne kože. Pirol ima izrazito visoku temperaturu vrelišta 131˚C, ne topljiv je u vodi. Pri sobnoj je temperaturi tekućina, a nakon dužeg stajanja polimerizira. On se nalazi u važnim organskim spojevima poput porfirina (njegov je prsten osnovna jedinica porfirinskog sistema koji nalazimo u klorofilu i hemoglobinu). Pirol je aromatski spoj koji ima 6π-elektrona u cikličkom konjugiranom sustavu *p*-orbitala koje se međusobno preklapaju. π-elektroni dolaze od C-atoma i slobodnog elektronskog para iz sp^2 hibridne orbitale dušika, ***Slika 6.***

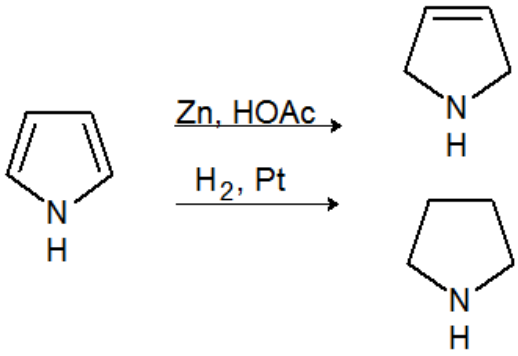


Slika 6. Pirol

Kemijska svojstva pirola i njegovih jednostavnih derivata karakterizira laka oksidacija na zraku pri čemu nastaju tamno obojene smole. Također su osjetljivi prema jakim kiselinama pri čemu nastaju crvene polimerne supstance. Slabija bazičnost i jača kiselost pirola u usporedbi sa sekundarnim aminima razumljiva je ako se uzme u obzir rezonantna struktura.

Pirol stupa u reakcije u kojima će sačuvati stabilnost prstena te podliježe reakcijama supstitucije. Pirolova jezgra podliježe mnogim reakcijama koje su karakteristične za aromatske spojeve, no kako aromatsku jezgru razaraju jake kiseline, ne može se uz obične uvjete izvesti halgeniranje, nitriranje, sulfoniranje niti Friedel-Crafts-ova reakcija.

Redukcijom pirola s cinkom i octenom kiselinom pripravlja se 2,5-dihidropirol (pirolin), a katalitičkom redukcijom tetrahidroderivat (pirolidin).

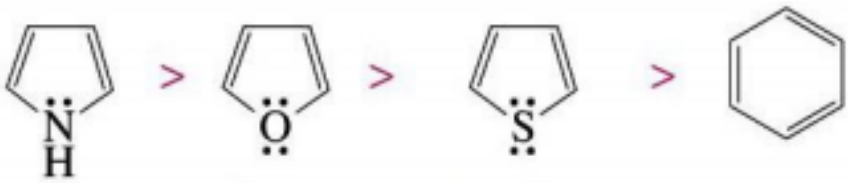


Slika 7. Reakcije priprave pirolina i pirolidina

Pirolidin je tipični sekundarni alifatski amin, a prolin (2-pirolidin karboksilna kiselina) i hidroksiprolin (4-hidroksi-2-pirolidin karboksilna kiselina) prirodne su aminokiseline. Pirolidini su laktami γ-aminokiselina.

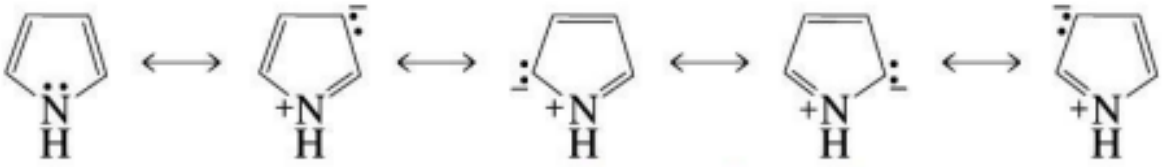
3.1.2. ELEKTROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA NA PIROLU

Pirol je izuzetno slaba baza koja podliježe elektrofilnoj aromatskoj supstituciji, a u usporedbi s benzenom pirol je reaktivniji.



Slika 8. Relativna reaktivnost u elektrofilnoj aromatskoj supstituciji

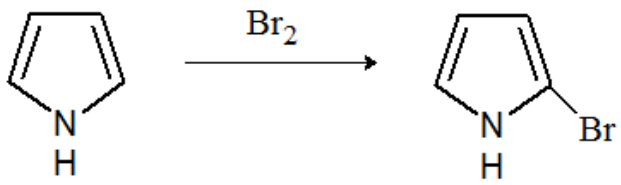
Povećana reaktivnost posljedica je rezonancije koja povlači elektrone s dušikova atoma u prsten i na taj način čini C-atome u prstenu bogatije elektronima nego što je to kod benzena. Pirol je sličan aktiviranim benzenskim derivatima.



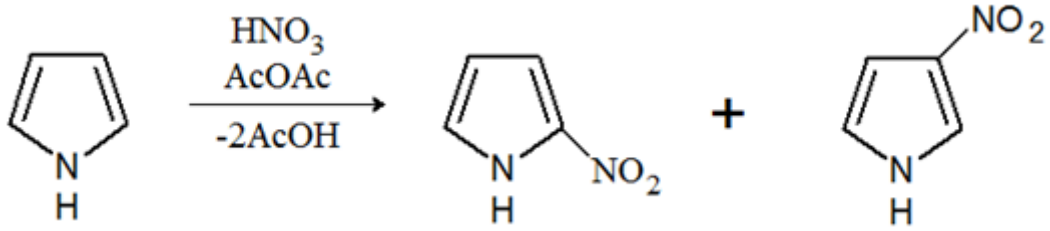
Slika 9. Rezonantne strukture pirola

Uvjeti reakcije su blagi kako bi se izbjegla suvišna supstitucija. Kod sulfoniranja i nitriranja modificirani su reagensi kako bi se izbjegla uporaba jakih kiselina (induciranje

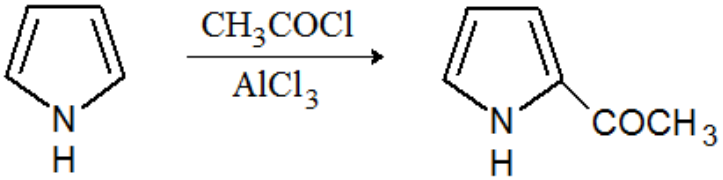
polimerizacije). A u reakciji halogeniranja nije potrebna Lewisova kiselina. Moguće reakcije jesu halogeniranje, nitriranje, sulfoniranje te Friedel-Crafts-ovo aciliranje.



Slika 10. Reakcija halogeniranja pirola

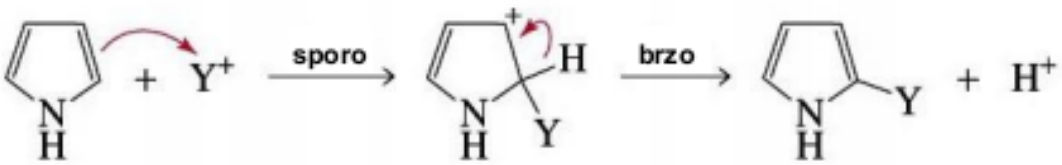


Slika 11. Reakcija nitriranja pirola



Slika 12. Friedel-Crafts-ovo aciliranje pirola

EAS se na pirolu odvija na C-2 položaju, ukoliko je taj položaj zauzet, onda se odvija na C-3 položaju. Napad na C-2 položaj daje stabilniji intermedijar (stabilizacija s tri rezonantne strukture), a napadom na C-3 položaj nastaje intermedijar stabiliziran s dvije rezonantne strukture.



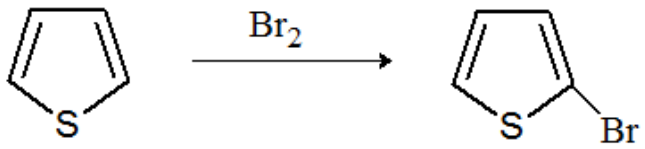
Slika 13. EAS pirola

3.1.3. TIOFEN

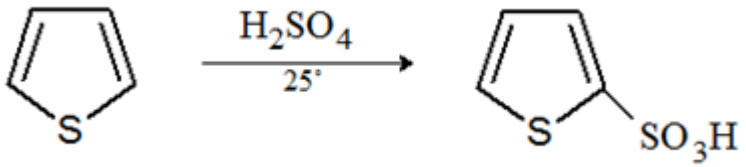
Tiofen je bezbojna tekućina koja vrije na 84˚C, netopljiva u vodi, lako topljiva u organskim otapalima. Fizikalno i kemijski je slična benzenu s kojim se nalazi u katranu kamenog ugljena, pa se osim sintetski dobiva prilikom prerade ugljena u koks. Rabi se u sintezi lijekova, osobito antibiotika, te za pripravu herbicida, u sintezi bojila i kao otapalo.

Tiofen se industrijski može dobiti iz n-butana i sumpora na visokim temperaturama. Tvori dva monosupstituirana produkta. Tiofen je znatno reaktivniji od benzena i podliježe reakcijama elektrofilne supstitucije u položajima C-2 ili C-5.

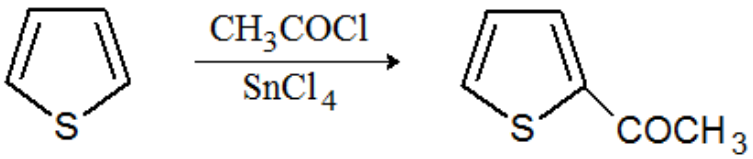
Zbog veće reaktivnosti tiofena u odnosu na benzen reakcije se izvode uz blaže uvjete koji su sličniji onima za fenole. Halogeniranje se odvija bez katalizatora, sulfoniranje se izvodi koncentriranom sumpornom kiselinom pri sobnoj temperaturi, a za Friedel-Crafts-ove reakcije upotrebljavaju se blaži katalizatori (umjesto aluminijevog klorida kositreni klorid).



Slika 14. Reakcija halogeniranja tiofena



Slika 15. Reakcija sulfoniranja tiofena



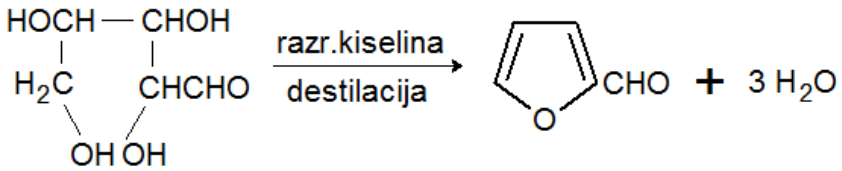
Slika 16. Friedel-Crafts-ovo aciliranje tiofena

Tiofen i njegovi homolozi ne ponašaju se kao sulfidi. Npr. oksidacija ne daje sulfokside ili sulfone, a alkil-halogenidi ne daju sulfonijeve soli. Neki tiofenski derivati ponašaju se slično kao odgovarajući benzenski analozi, ali većina njih je previše reaktivna da bi dali zadovoljavajuće prinose produkata.

3.1.4. FURAN

Furan je bezbojna tekućina, osnova je strukture mnogih važnih tvari, npr. ugljikohidrata riboze i deoksiriboze koje se u obliku furanoza nalaze u nukleinskim kiselinama. Furanski derivati upotrebljavaju se u proizvodnji umjetnih smola i sastojci su lijekova, feromona, aroma i mirisa. Najrašireniji derivat furana jest furan-2-karbaldehid, furfural.

Furfural je prvi put dobiven 1840.godine destilacijom mekinja (*lat*. furfur) s razrijeđenom sumpornom kiselinom. Furfural se dobiva iz poljoprivrednog otpada (kukuruznih klipova te rižine i zobene pljeve). Ovaj otpad sadrži polimerne ugljikohidrate pentozane koji kiselom hidrolizom prelaze u pentozu koja dalje ciklizira i dehidratira u furfural.



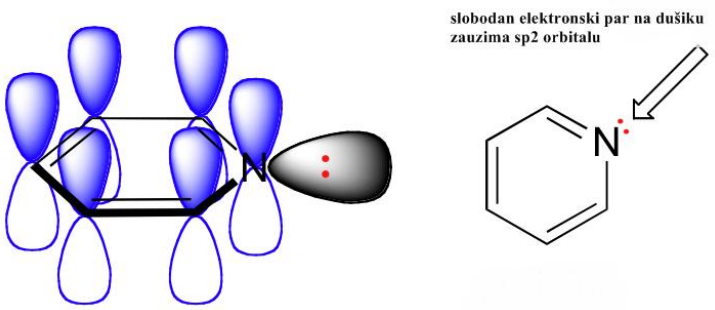
Slika 17. Dobivanje furfurala

Furfural je bezbojna tekućina s karakterističnim ugodnim mirisom. Na zraku se oksidira mijenjajući boju od žute i smeđe do crne. On se može dokazati živocrvenom bojom koju daje s anilinom u prisutnosti octene kiseline. Furfural i furani općenito podliježu cijepanju prstena pomoću kiselina, nakon čega slijede složene kondenzacijske reakcije.

3.2.ŠESTEROČLANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI

Od šesteročlanih aromatskih heterocikličkih spojeva najbitniji je piridin. Piridin je pronađen u katranu kamenog ugljena iz kojeg se i dobiva. Bezbojna je tekućina, karakteristična oštra mirisa, topljiva u vodi i alkoholu te je vrlo otrovan. Piridin i njegovi alkilni homolozi (piridinske baze) služe kao otapalo za anorganske soli i organske kemikalije, za proizvodnju bojila, nikotinske kiseline, lijekova, sredstava protiv štetnika, denaturaciju špirita i dr.

Piridin je aromatski spoj koji posjeduje 6π-elektrona u cikličkom konjugiranom sustavu *p*-orbitala koje se međusobno preklapaju, ***Slika 18.*** Po svojoj elektronskoj konfiguraciji dušik se u piridinu bitno razlikuje od dušika u pirolu.



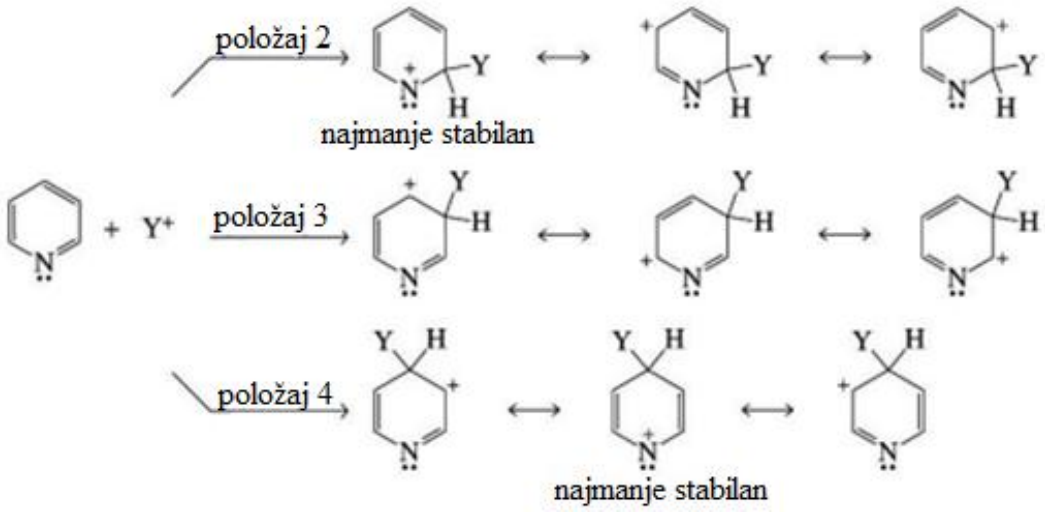
Slika 18. Piridin

Slobodan elektronski par na dušiku u piridinu nije uključen u aromatski sekstet i za razliku od pirola, piridin se ponaša kao baza (po bazičnosti je malo slabija baza od anilina) te s kiselinama daje soli, a s alkilirajućim reagensima daje kvaterne amonijeve soli, ***Slika 19.***

$$C_5H_5N: + \quad CH_3I \longrightarrow \left[C_5H_5N:^{+}CH_3\right]I^{-}$$

Slika 19. Dobivanje kvaternih amonijevih soli iz piridina

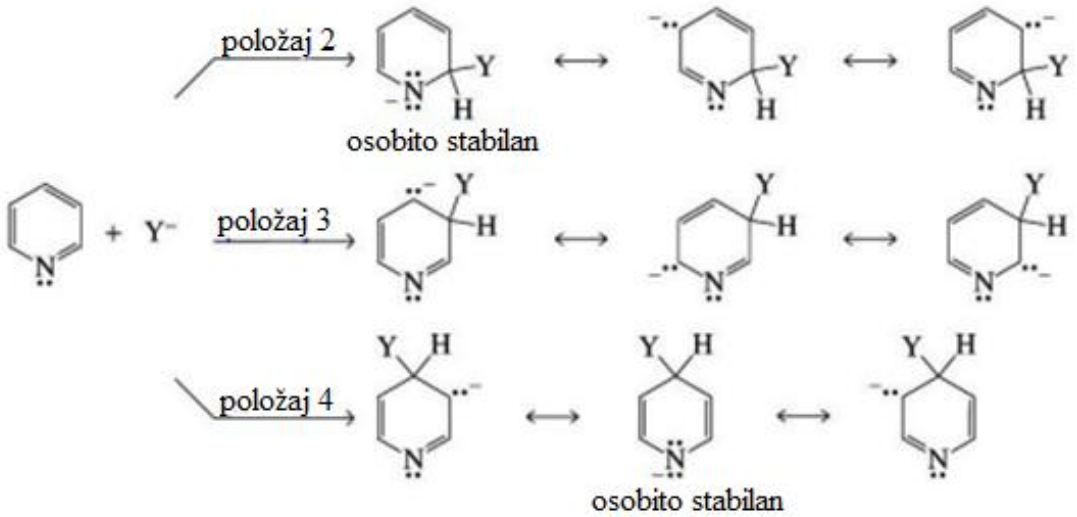
Piridin podliježe reakcijama elektrofilne i nukleofilne aromatske supstitucije. Elektronegativnost dušika u piridinu deaktivira prsten u reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije (poput nitro skupine u benzenu) te se stoga ove reakcije teško provode na piridinu. Piridin se ponaša kao dezaktivirani benzenski derivat. Podliježe nitriranju, sulfoniranju, halogeniranju (samo uz drastične uvjete), a ne podliježe Friedel-Crafts-ovoj reakciji. EAS na piridinu se odvija na C-3 položaju. Supstitucija u *meta*-položaju jest favorizirana jer u njoj nema pozitivnog naboja na dušiku. Supstitucijom u *ortho*- ili *para*-položaju u odnosu na dušik dolazi do smještaja pozitivnog naboja na relativno elektronegativnijem dušiku.



Slika 20. Elektrofilna aromatska supstitucija piridina

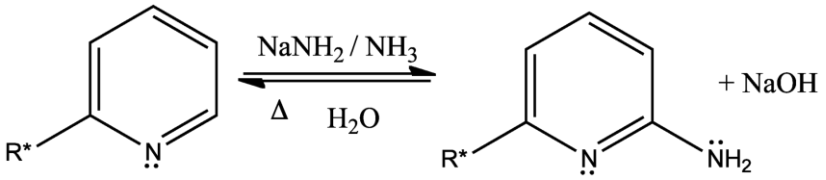
Reakcije s elektrofilima mogu se odvijati na dušiku (lako se odvijaju i reverzibilne su).

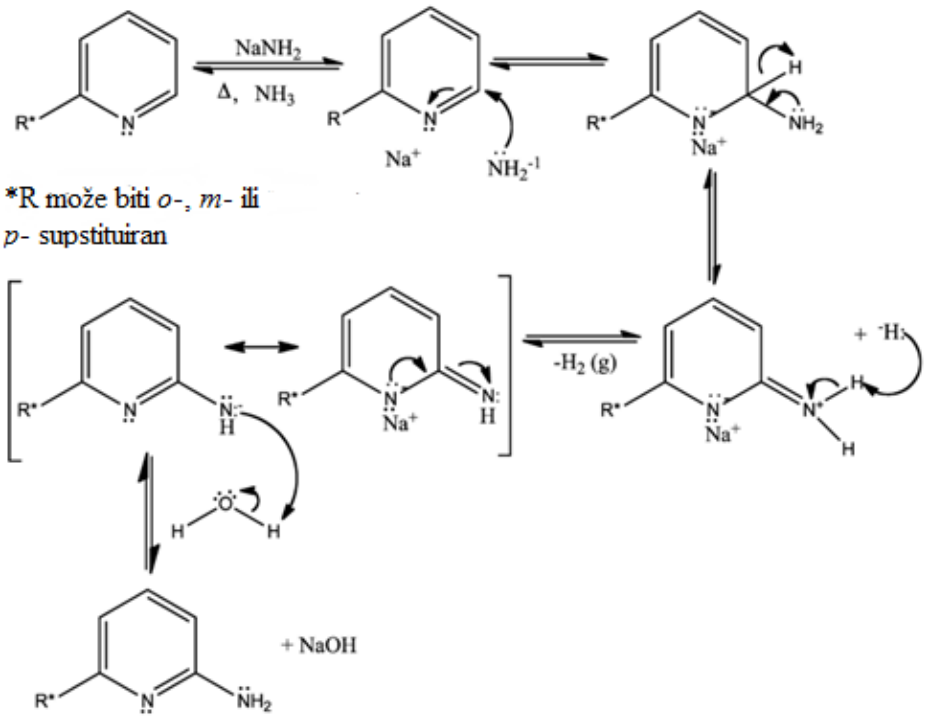
Piridin podliježe reakcijama nukleofilne aromatske supstitucije, elektronegativni dušikov atom osigurava dobro mjesto za dolazeći negativni naboj. Piridin podliježe nukleofilnoj aromatskoj supstituciji na položaju C-2 i C-4. Supstitucija se odvija u *ortho*- ili *para*- položaju u odnosu na dušik (smještaj negativnog naboja na relativno elektronegativnijem dušikovom atomu). Potrebni su jaki nukleofili jer je hidrid slaba odlazeća skupina.



Slika 21. Nukleofilna aromatska supstitucija piridina

Čičibabin-ovom reakcijom amino skupina direktno se adicijsko-eliminacijskom reakcijom uvodi na piridin, reakcijom piridina s natrijevim amidom u tekućem amonijaku nastaje 2-aminopiridin:



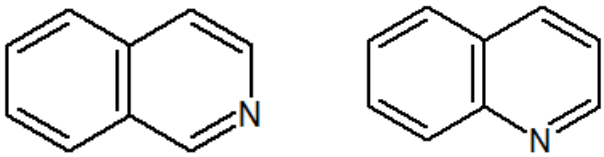


Slika 22. Mehanizam Čičibabin-ove reakcije

Nukleofilna $–NH_2$ skupina adira se na prsten pri čemu dolazi do doniranja elektrona dušiku u prstenu te formiranja anionskog međuprodukta koji je stabiliziran natrijem. Stvara se dvostruka veza doniranjem elektrona s dušika te odlaska hidridnog iona. Zatim hidridni ion uzima proton s pozitivno nabijenog dušika pri čemu se stvara H_2 . Nakon toga dušik u prstenu donira svoje elektrone nazad u prsten pri čemu se vraća aromatičnost te kida dvostruka veza. U zadnjem koraku negativno nabijen dušikov atom uzima proton s vode te samim time nastaje produkt.

3.3.KONDENZIRANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI

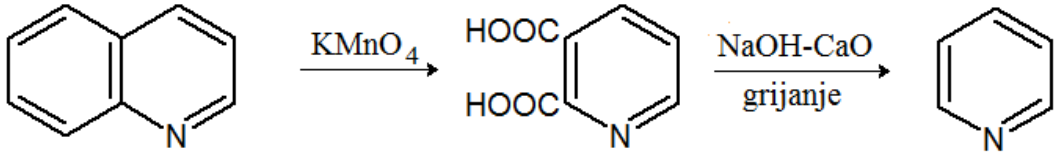
Izokinolin i kinolin su aromatski spojevi s 10 π-elektrona i dušikovi su analozi naftalena.



Slika 23. Kondenzirani heterociklički spojevi izokinolin i kinolin

Kinolin spada u kondenzirane prstene. Sastoji se od benzenskog prstena i piridinskog prstena. Prisutnost piridinskog prstena u kinolinu može se dokazati oksidacijom s permanganatom. Zbog veće stabilnosti piridinskog prstena benzenski se

prsten prvi oksidira. Glavni je produkt kinolinska kiselina, koja se može dekarboksilirati u piridin.

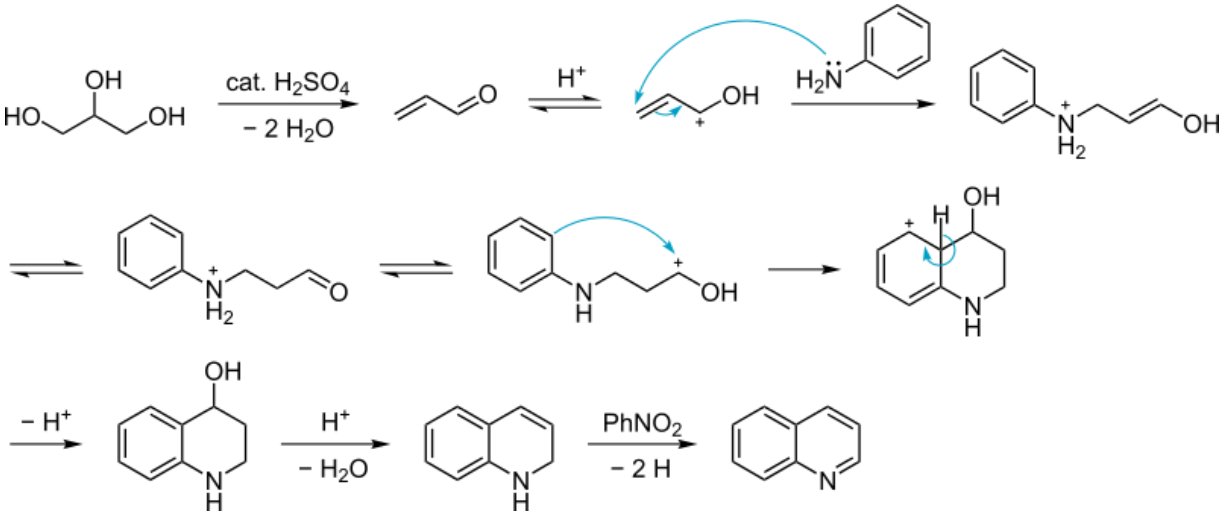


Slika 24. Dokazivanje piridinskog prstena u kinolinu

Može se reći da kinolin ima svojstva i piridina i naftalena. Bezbojna je uljasta tekućina, karakteristična mirisa.

Tehnički se dobiva ekstrakcijom iz teškouljne frakcije nakon destilacije katrana kamenog ugljena. Kinolin je osnovni sastojak nekih kinolinskih alkaloida (kinin, kinidin) te je važna sirovina u proizvodnji lijekova, kinolinskih bojila i otapala, fungicida i sredstava protiv korozije. Neki derivati kinolina mogu se pripraviti supstitucijom iz kinolina, no većina ih se pripravlja iz derivata benzena zatvaranjem prstena.

Najraširenija metoda za pripravu supstituiranih kinolina jest Skraupova sinteza, koja se zbiva ako grijemo smjesu glicerina i anilina s koncentriranom sumpornom kiselinom i blagim oksidansom kao što je arsenska kiselina ili nitrobenzen. Obično se dodaje željezov (II) sulfat i borna kiselina kako bi se ublažila reakcija. Prva je faza dehidratacija glicerina u nezasićeni aldehid, akrolein. Nakon toga se anilin adira u položaju 1,4 na konjugirano nezasićeni aldehid. Kasnije se zatvara prsten , te oksidacijom nastaje kinolin. Mehanizam Skraupove sinteze prikazan je na ***Slici 25.*** :

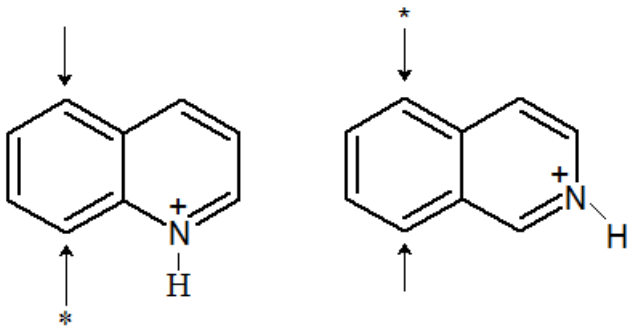


Slika 25. Skraupova sinteza

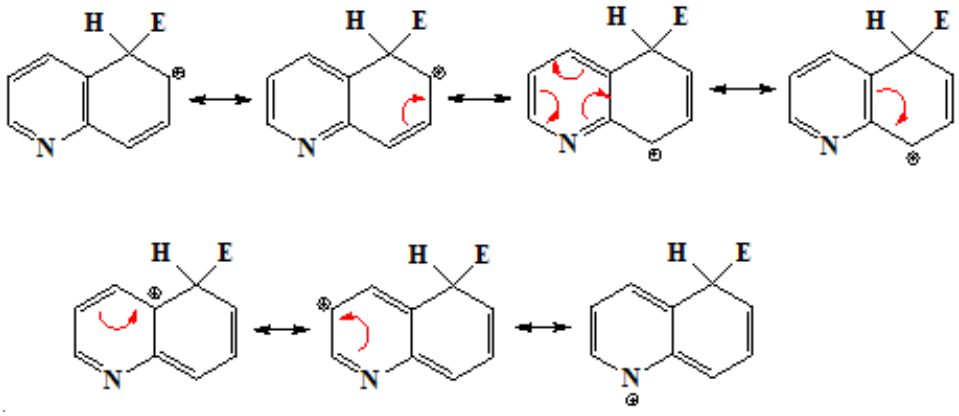
3.3.1. ELEKROFILNA AROMATSKA SUPSTITUCIJA NA KINOLINU I IZOKINOLINU

Elektrofilna aromatska supstitucija kinolina i izokinolina odvija se na benzenskom prstenu. Reakcije su brže od elektofilne aromatske supstitucije piridina, ali sporije od naftalena.

U elektrofilnoj aromatskoj supstituciji dušikov atom njihovog prstena ima deaktivirajući efekt na prsten kao i kod piridina. EAS je moguća uz manje drastične uvjete te se odvija u položaju 5 i 8.

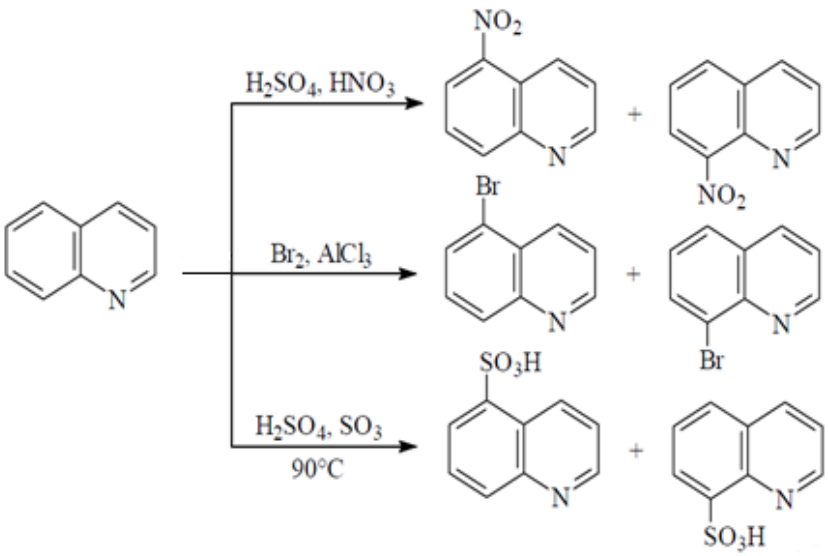


Slika 26. Regioselektivnost



Slika 27. EAS kinolina (7 rezonantnih hibrida, 4 aromatska)

Halogeniranje, nitriranje i sulfoniranje je moguće te produkt ovisi o uvjetima u kojima se reakcija odvija. Friedel-Crafts-ova alkilacija i acilacija obično nije moguća.

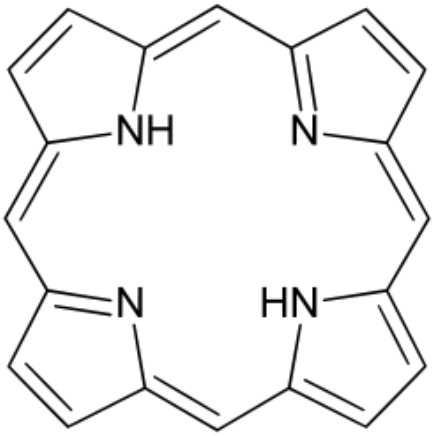


Slika 28. Nitriranje, halogeniranje i sulfoniranje kinolina

3.4.ULOGA I PRIMJENA HETEROCIKLIČKIH AROMATSKIH SPOJEVA

Heterociklički aromatski spojevi se nalaze posvuda te su vrlo važni. Neki od njih i njihove zadaće jesu:

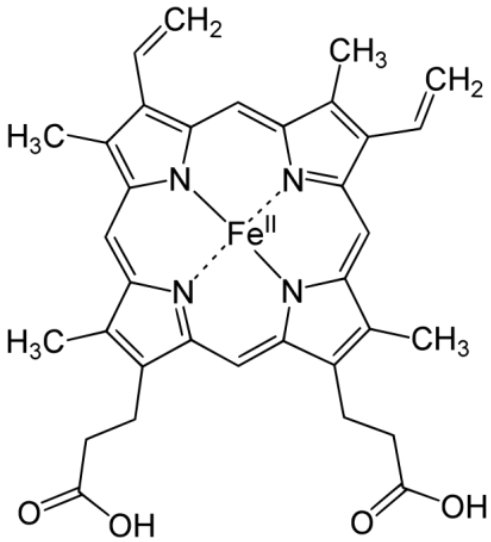
Porfirini su skupina prirodnih spojeva u kojima su četiri pirolova prstena spojena metilenskim mostovima u kružnu strukturu, ***Slika 29.*** Porfirinima pripadaju hem (željezo-protoporfirin IX), koji dolazi u strukturi mioglobina, hemoglobina, i citokroma, te klorofili (magnezijevi porfirini). Prirodna ili stečena pogreška metabolizma u kojoj je poremećena biosinteza porfirina naziva se porfirija. Porfirini koji potječu od prirodnih pigmenata imaju supstituente u osam β-položaja pirolskih jezgara.



Slika 29. Najjednostavniji porfirin

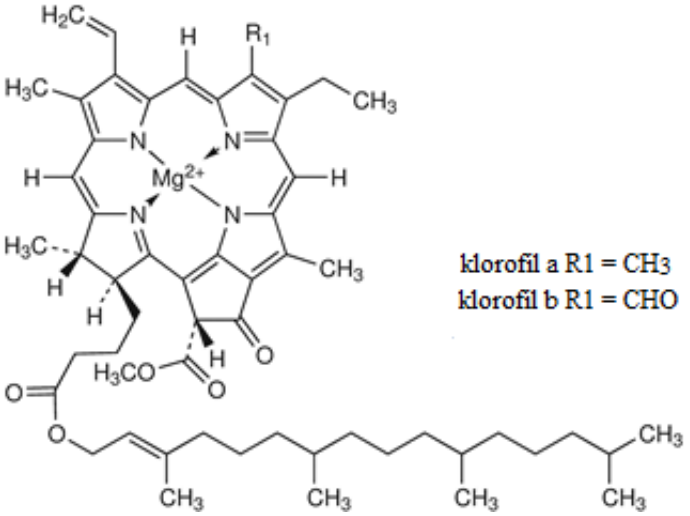
Hem je prostetička grupa koja se sastoji od atoma željeza smještenog u centru velikog heterocikličkog organskog prstena porfirina te tvori hemoproteine. Četiri dušikova atoma porfirina kao kelat vežu ion željeza (Fe^{2+}). To željezo reverzibilno veže kisik u

hemoglobinu i mioglobinu. Hem daje crvenu boju krvi, najrasprostranjeniji je hem B, ***Slika 30.***



Slika 30. Strukturna formula hema B

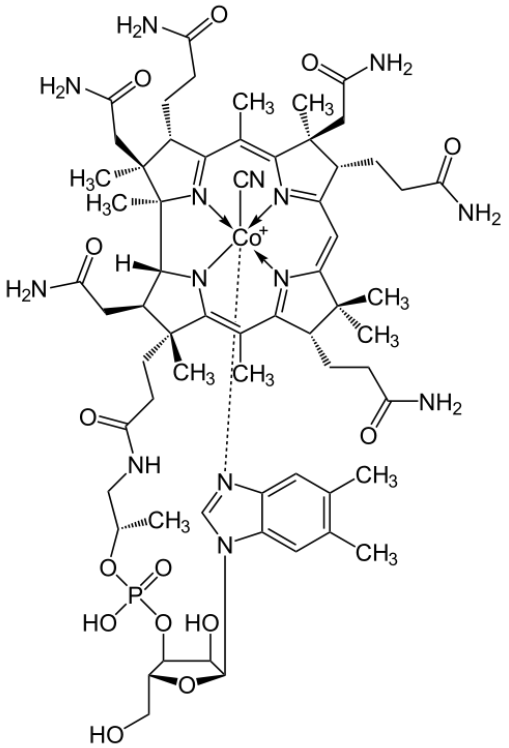
Molekula klorofila izgrađena je od četiriju pirolovih prstena međusobno povezanih ugljikovim mostom koji čine tetrapirolski porfirinski prsten sličan onome u hemu hemoglobina. U središtu porfirinskog prstena klorofila nalazi se atom magnezija. Na prstenu se nalazi nekoliko različitih kemijskih skupina , npr. vinilna, metilna ili aldehidna, etilna, izociklični pentanonski prsten te propionska kiselina na koju se esterski veže alkohol fitol koji pridonosi dobroj topljivosti molekule u mastima i alkoholu. Klorofil b se razlikuje od klorofila a u tome što u položaju 3 ima aldehidnu grupu umjesto metilne. Klorofil daje zelenu boju biljaka.



Slika 31. Klorofil

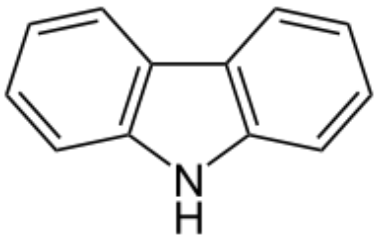
Citokromi i katalaze su enzimi povezani s biološkim oksidacijama i redukcijama. To su proteini s prostetskom grupom koja sadrži željezo i koja je identična ili srodna hemu.

Vitamin B_{12} izoliran je prvi put iz jetara i djelotvoran je u tretiranju perniciozne anemije. On je kobaltni kompleks koji sadrži porfirinsku jezgru, ***Slika 32.*** Jezgru čine četiri reducirana pirolna prstena koji su međusobno povezani dok kobalt čini središte molekule te je čvrstom kovalentnom vezom vezan za četiri dušikova atoma.



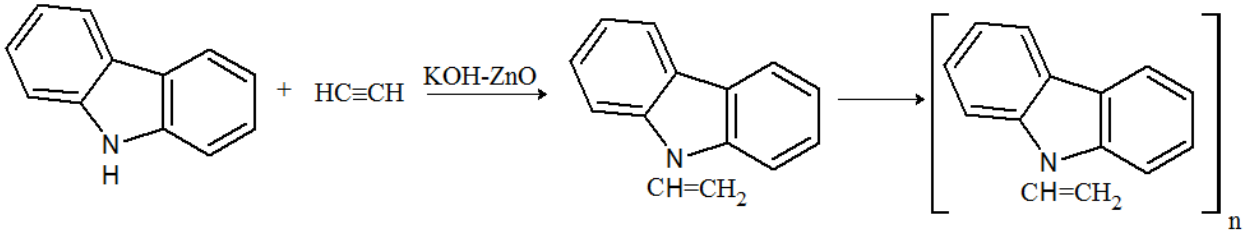
Slika 32. Vitamina B_{12}

Karbazol (2,4-dibenzopirol), $C_{12}H_9N$, bezbojni je, kristalni heterociklički spoj, ne topljiv je u vodi i slabo topljiv u većini organskih otapala. Nalazi u katranu kamenog ugljena.



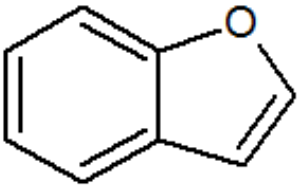
Slika 33. Karbazol

Upotrebljava se u sintezi bojila , eksploziva, umjetnih smola te kao konzervans za gumu. Koristi se za sintezu polivinilkarbazola, ***Slika 34.***, visoko taljive plastične mase s dobrim dielektričnim svojstvima.



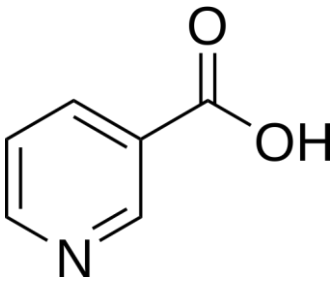
Slika 34. Sinteza polivinilkarbazola

Benzofuran (kumaron), C_8H_6O, bezbojna je tekućina, spada u skupinu furana. Nalazi se u naftnoj frakciji katrana kamenog ugljena te se polimerizira uz sumpornu kiselinu dajući kumaronske smole koje se upotrebljavaju najviše za izradu lakova i ljepila.



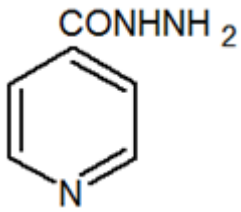
Slika 35. Benzofuran

Vitamin B_3 dolazi u dva oblika, kao nikotinska kiselina (β-pikolinska kiselina, niacin) i kao amid te kiseline (nikotinamid). Nikotinska kiselina, $C_6H_5NO_2$, je bijeli, kristalični prašak koji je topljiv u vrućoj vodi i glicerolu, a slabo topljiv u eteru i kloroformu. U tijelu djeluje nakon prevođenja u NAD ili NADP. NAD i NADP su koenzimi brojnih enzima uključenih u stanično disanje. Služe kao akceptori vodika u reakcijama dehidrogenacije. Nedostatak nikotinske kiseline dovodi do bolesti poznate pod nazivom pelagra, a prevelike količine mogu biti toksične.



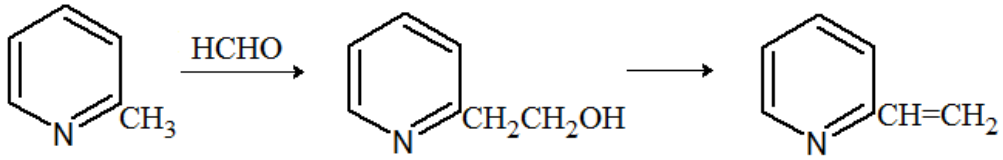
Slika 36. Nikotinska kiselina

Hidrazid izonikotinske kiseline (izoniazid), $C_6H_7N_3O$, je antituberkulotik. Bijeli je kristalični prašak, gorka okusa. U niskim koncentracijama djeluje bakteriostatski, a u terapijskima baktericidno. Djelotvoran je i kod bakterijskih sojeva otpornih na streptomicin i tiosemikarbazon. Nakon osam do dvanaest tjedana terapije može uzrokovati otpornost uzročnika tuberkuloze, zbog čega se u primjeni kombinira s drugim antituberkuloticima.



Slika 37. Hidrazid nikotinske kiseline

2-vinilpiridin, C_7H_7N, dobiva se dehidratacijom hidroksietilpiridina, a hidroksietilpiridini se dobivaju kondenzacijom α- ili γ-pikolina s formaldehidom, ***Slika 38.***



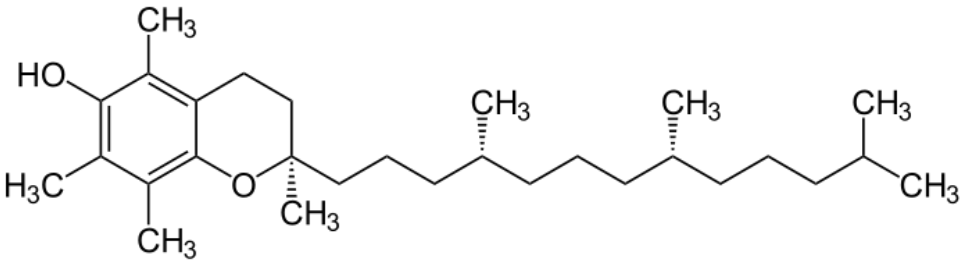
Slika 38. Dobivanje 2-vinilpiridina

Kopolimerizira s butadienom i daje elastomer koji prianja uz celulozno-acetatna i najlonska vlakna i omogućuje izradu automobilskih guma. Ako se kopolimerizira s akrilonitrilom, C_3H_3N, unosi se bazna grupa koja omogućuje lakše bojanje poliakrilonitrilnih vlakana.

2-vinilpiridin akrilonitril

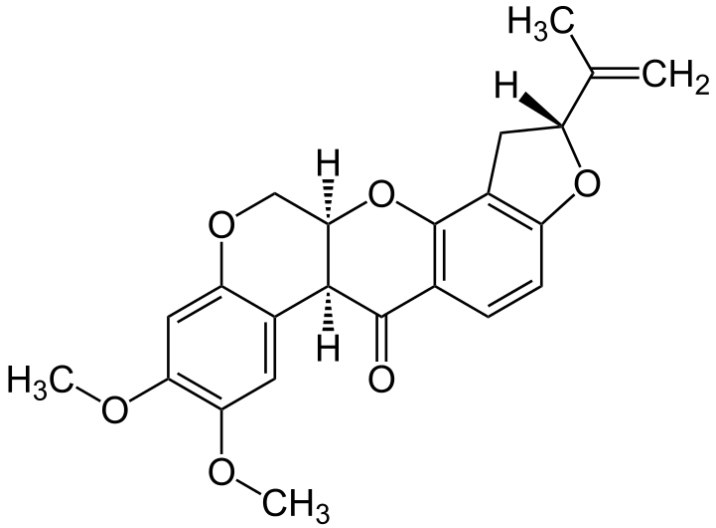
Slika 39. 2-vinilpiridin i akrilonitril

Benzopirani su česti u biljkama i vrlo su zanimljivi. Spojevi koji imaju ovu aktivnost nazvani su tokoferoli. Poznato je osam tokoferola sa aktivnošću vitamina E, a najaktivniji je α-tokoferol. Oni su vrlo rasprostranjeni u hrani. Bogat izvor vitamina E su biljna ulja, sjemenke, bademi, kikiriki, itd. Preporučene dnevne količine su za odraslu ženu 40 mg, a za odraslog muškarca 60 mg. Tokoferoli imaju značajno antioksidativno djelovanje.



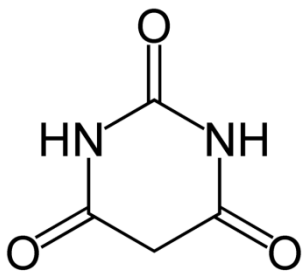
Slika 40. α- tokoferol

Rotenon, $C_{23}H_{22}O_6$, spoj je kristalnog izgleda, bez boje i mirisa. Topljiv je u eteru i acetonu. Sadrži dva dihidropiranska prstena i jedan dihidrofuranski prsten. Aktivan je sastojak različitog bilja, nalazi se u sjemenkama. Upotrebljava se kao insekticid i pesticid. Znanstvenici s Emory University-a došli su do spoznaje da rotenon izaziva u životinja simptome (drhtanje, ukočenost i teškoće prilikom kretanja) slične Parkinsonovoj bolesti u ljudi. Istraživači pretpostavljaju da rotenon izaziva promjene u mitohondrijima čiji je rezultat povećana produkcija slobodnih radikala. Slobodni radikali su reaktivne tvari koje na različite kemijske načine izazivaju oštećenja u ljudi.



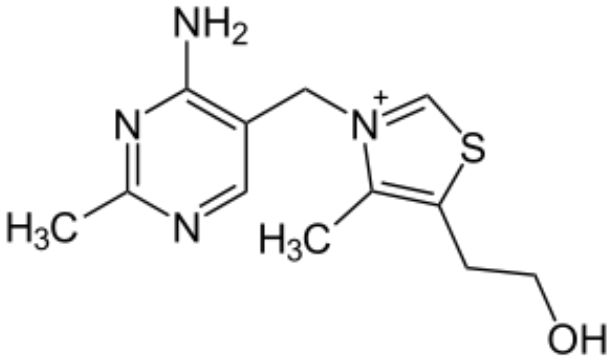
Slika 41. Rotenon

Barbiturati su derivati barbiturne kiseline, $C_4H_4N_2O_3$, ***Slika 42.*** Lijekovi su sa sedativnim, hipnotičkim i antikonvulzivnim djelovanjem. Djeluju depresivno na središnji živčani sustav kočenjem većeg broja njegovih funkcija. Barbiturati vrlo kratka djelovanja upotrebljavaju se prije anestezije, a oni dužeg djelovanja kao antikonvulzivi. U terapijskim dozama nisu toksični, no u većim dozama od propisanog uzrokuju toksikomaniju i paralizu centra za disanje. Zbog toksičnih učinaka, razvoja ovisnosti, smetnji pri naglom prestanku uzimanja i opasnosti od zloporabe posebno je regulirana njihova primjena. Umjesto barbiturata kao sedativi se sve više primjenjuju anksiolitici (trankvilizatori). Barbiturati sačinjavaju važnu grupu pirimidinskih derivata. To su ciklički diimidi koji se priređuju kondenziranjem uree ili tiouree s disupstituiranim malonesterima i tvore stabilne natrijeve soli.



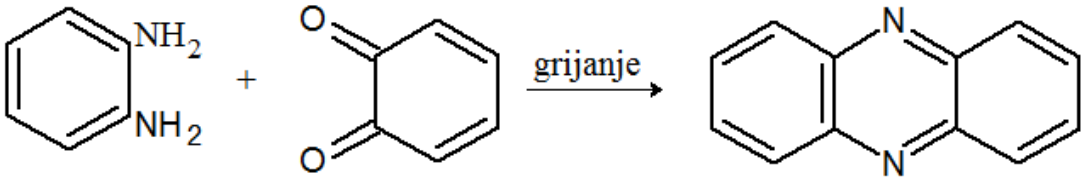
Slika 42. Barbiturna kiselina (osnovna struktura svih barbiturata)

Tiamin (vitamin B_1, aneurin), $C_{12}H_{17}N_4OS^+$, bijeli je, igličasti prašak karakterističnog mirisa po kvascu. Sadrži pirimidinsku jezgru povezanu s tiazolnom jezgrom preko metilenske grupe. Tiamin zajedno s enzimom dekarboksilazom sudjeluje u metaboličkim procesima u kojima se iz hranjivih tvari, posebice ugljikohidrata oslobađa energija. Pri manjku tiamina smanjeno je iskorištavanje ugljikohidrata i nekih aminokiselina, a iskorištavanje masti povećano. Takvi poremećaji metabolizma uzrokuju oštećenja živčanog sustava, oštećenja probavnnih organa i zatajivanje srca. Bolest prouzrokovana manjkom tiamina se naziva beri-beri.



Slika 43. Tiamin (vitamin B_1)

Fenazin (dibenzopirazin), $C_{12}H_8N_2$, se priređuje najlakše kondenzacijom *o*-fenilenamina s *o*-benokinonom, ***Slika 44***.



Slika 44. Dobivanje fenazina

Fenazinsku jezgru susrećemo u mnogim klasama bojila.

4.ZAKLJUČAK

Iz navedenog sadržaja i svih objašnjenja i primjera vidimo da su heterociklički spojevi skupina vrlo rasprostranjenih, zanimljivih i specifičnih spojeva. Imaju široku upotrebu i primjenu u različitim područjima od proizvodnje bojila, plastičnih masa, lijekova te u biološkom svijetu. Njihove strukture te fizikalna i kemijska svojstva čine ih posebnim u organskoj kemiji i šire.

5.LITERATURA

I. R.T. Morrison, R.N. Boyd, Organska kemija, Sveučilišna naklada Liber, Zagreb, 1979.

II. C.R. Noller, Kemija organskih spojeva, Tehnička knjiga, Zagreb, 1973.

III. J. Gorzynski Smith, Organic Chemistry, 3rd Edition, McGraw-Hill Companies, New York, 2011.

IV. T.W.Graham Solomons, C.B. Fryhle, Organic Chemistry, 10th ed., John Wiley & Sons,Inc., New York, 2011.