

# **Heterocyklické sloučeniny**

Text zpracoval: Václav Kozmík

Učební text pro výuku předmětu

**Organická chemie II**

| <b>Obsah:</b>                                                         | <b>strana</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>1. Definice</b>                                                    | <b>3</b>      |
| <b>2. Názvosloví</b>                                                  | <b>4</b>      |
| 2.1. Systematické názvosloví heterocyklů – Hantzschův-Widmanův systém | 4             |
| 2.2. Substituční názvy heterocyklů                                    | 7             |
| 2.3. Triviální názvy heterocyklů                                      | 8             |
| <b>3. Úvod do chemie heterocyklů</b>                                  | <b>9</b>      |
| <b>4. Pětičlenné heterocykly</b>                                      | <b>9</b>      |
| 4.1. Řada furanová                                                    | 12            |
| 4.1.1. Furan                                                          | 12            |
| 4.1.2. Reakce za otevírání kruhu                                      | 12            |
| 4.1.3. Adiční reakce                                                  | 13            |
| 4.1.4. Metalační reakce                                               | 14            |
| 4.1.5. Elektrofilní substituce                                        | 15            |
| 4.1.6. Furfural (furan-2-karbaldehyd)                                 | 16            |
| 4.1.7. Tetrahydrofuran (oxolan)                                       | 18            |
| 4.1.8. Významné deriváty furanu                                       | 19            |
| 4.2. Řada pyrrolová                                                   | 19            |
| 4.2.1. Pyrrol (azol)                                                  | 19            |
| 4.2.2. Reakce za otevírání kruhu                                      | 20            |
| 4.2.3. Adiční reakce                                                  | 21            |
| 4.2.4. Metalační reakce                                               | 22            |
| 4.2.5. Elektrofilní substituce                                        | 23            |
| 4.2.6. Významné deriváty pyrrolu                                      | 25            |
| 4.3. Řada indolová                                                    | 26            |
| 4.3.1. Indol (benzo[ <i>b</i> ]pyrrol)                                | 26            |
| 4.3.2. Reakce za otevírání kruhu                                      | 27            |
| 4.3.3. Adiční reakce                                                  | 27            |
| 4.3.4. Metalační reakce                                               | 28            |
| 4.3.5. Elektrofilní substituce                                        | 29            |
| 4.3.6. Příprava indolu                                                | 31            |
| 4.3.7. Významné deriváty indolu                                       | 31            |

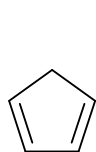
|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.4. Řada thiofenová</b>                            | <b>32</b> |
| 4.4.1. Thiofen                                         | 32        |
| 4.4.2. Reakce za otevírání kruhu                       | 32        |
| 4.4.3. Adiční reakce                                   | 33        |
| 4.4.4. Oxidace                                         | 34        |
| 4.4.5. Metalační reakce                                | 34        |
| 4.4.6. Elektrofilní substituce                         | 34        |
| 4.4.7. Významné deriváty thiofenu                      | 36        |
| <b>4.5. Pětičlenné heterocykly s více heteroatomy</b>  | <b>36</b> |
| <b>5. Šestičlenné heterocykly</b>                      | <b>36</b> |
| <b>5.1. Řada pyridinová</b>                            | <b>37</b> |
| 5.1.1. Pyridin (azin)                                  | 37        |
| 5.1.2. Reakce na dusíku                                | 37        |
| 5.1.3. Elektrofilní substituce v jádře                 | 38        |
| 5.1.4. Nukleofilní substituce                          | 42        |
| 5.1.5. Reakce v postranních řetězcích                  | 44        |
| 5.1.6. Redukce pyridinu                                | 46        |
| 5.1.7. Příprava derivátů pyridinu                      | 47        |
| 5.1.8. Významné deriváty pyridinu                      | 48        |
| <b>5.2. Řada chinolinová</b>                           | <b>49</b> |
| 5.2.1. Chinolin (benzo[ <i>b</i> ]pyridin)             | 49        |
| 5.2.2. Reakce na dusíku                                | 49        |
| 5.2.3. Elektrofilní substituce v jádře                 | 49        |
| 5.2.4. Nukleofilní substituce                          | 51        |
| 5.2.5. Reakce v postranních řetězcích                  | 53        |
| 5.2.6. Oxidace chinolinu                               | 54        |
| 5.2.7. Redukce chinolinu                               | 55        |
| 5.2.8. Příprava chinolinu                              | 56        |
| 5.2.9. Významné deriváty chinolinu                     | 56        |
| <b>5.3. Řada isochinolinová</b>                        | <b>57</b> |
| 5.3.1. Isochinolin (benzo[ <i>c</i> ]pyridin)          | 57        |
| 5.3.2. Reakce na dusíku                                | 57        |
| 5.3.3. Elektrofilní substituce v jádře                 | 58        |
| 5.3.4. Nukleofilní substituce                          | 59        |
| 5.3.5. Reakce v postranních řetězcích                  | 60        |
| 5.3.6. Oxidace isochinolinu                            | 61        |
| 5.3.7. Redukce isochinolinu                            | 62        |
| 5.3.8. Příprava isochinolinu                           | 63        |
| 5.3.9. Významné deriváty isochinolinu                  | 63        |
| <b>5.4. Šestičlenné heterocykly s více heteroatomy</b> | <b>63</b> |

# 1. Definice

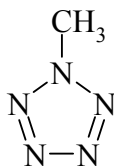
Klasifikace organických sloučenin je založena na jejich struktuře, která je definována typem a počtem atomů ve sloučenině a kovalentní vazbou mezi nimi. Máme dvě základní skupiny:

- **Alifatické** (acyklické) sloučeniny - atomy tvoří pouze řetězce
- **Cyklické** sloučeniny – atomy tvoří kruh

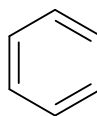
Cyklické sloučeniny, jejichž kruh je tvořen atomy pouze jednoho prvku, nazýváme **isocyklické**, cyklické sloučeniny obsahující pouze uhlíkové atomy nazýváme **karbocyklické**.



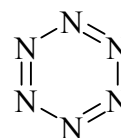
cyklopentadien  
*karbocyklický*



1-methylpentazol  
*isocyklický*



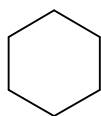
benzen  
*karbocyklický*



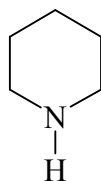
hexaazabenzen  
hexazin  
*isocyklický*

Cyklické sloučeniny, které mají nejméně dva různé atomy v kruhu, nazýváme **heterocyklické sloučeniny**, samotný kruh **heterocyklus** a prvky jiné než uhlík pak **heteroatomy**. Pokud heterocyklus neobsahuje atomy uhlíku, hovoříme o anorganických heterocyklech. V případě, že obsahuje alespoň jeden atom uhlíku, hovoříme o organických heterocyklech. Podle počtu atomů v kruhu pak heterocykly dělíme stejně jako cyklické sloučeniny na tříčlenné, čtyřčlenné, pětičlenné, ..., podle druhu heteroatomu na kyslíkaté, sírné, dusíkaté, atd. a podle počtu dvojných vazeb na nasycené, částečně nasycené a nenasycené.

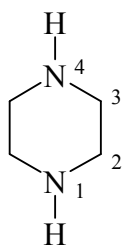
## nasycené



cyklohexan

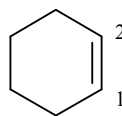


piperidin

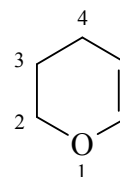


1,4-piperazin

## částečně nasycené

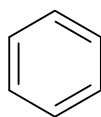


cyklohexen

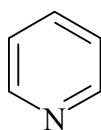


3,4-dihydro-2H-pyran

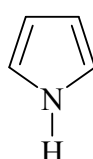
## systemy s nejvyšším možným počtem konjugovaných dvojných vazeb – nenasycené



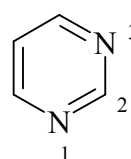
benzen



pyridin



pyrrol



pyrimidin (1,3-diazin)

## 2. Názvosloví

Pravidla pro názvosloví heterocyklických sloučenin byla vydána komisí IUPAC, která doporučuje používat dva druhy názvosloví:

*Hantzsch-Widmanovo* názvosloví je doporučováno pro 3 až 10-ti členné kruhy, pro větší kruhy je doporučováno *substituční* názvosloví. Vedle těchto dvou názvoslovných principů jsou i v chemii heterocyklických sloučenin stále používány triviální názvy.

### 2.1. Systematické názvosloví heterocyklů - Hantzschův-Widmanův systém

Uvedený systém se používá jen pro monocyklické sloučeniny, které nejsou tvořeny více než deseti členy cyklu a obsahují jeden či více heteroatomů.

Názvy se vytvářejí spojením dvou morfemů: 'a'-předpony popisující heteroatom(y) (viz Tabulka 1) a přípony, která je zároveň kmenem názvu a vyjadřuje nejen počet článků kruhu (viz Tabulka 2), ale i nasycenost, popř. nenasyčenost kruhu (maximální počet nekumulovaných dvojných vazeb). V případě, že za 'a'-předponou následuje samohláska, vypouští se v názvu koncové „a“ v 'a'-předponě.

**Tabulka 1:** 'a'-Předpony indikující přítomnost heteroatomů v uhlíkatém skeletu seřazené v sestupném pořadí nadřazenosti.

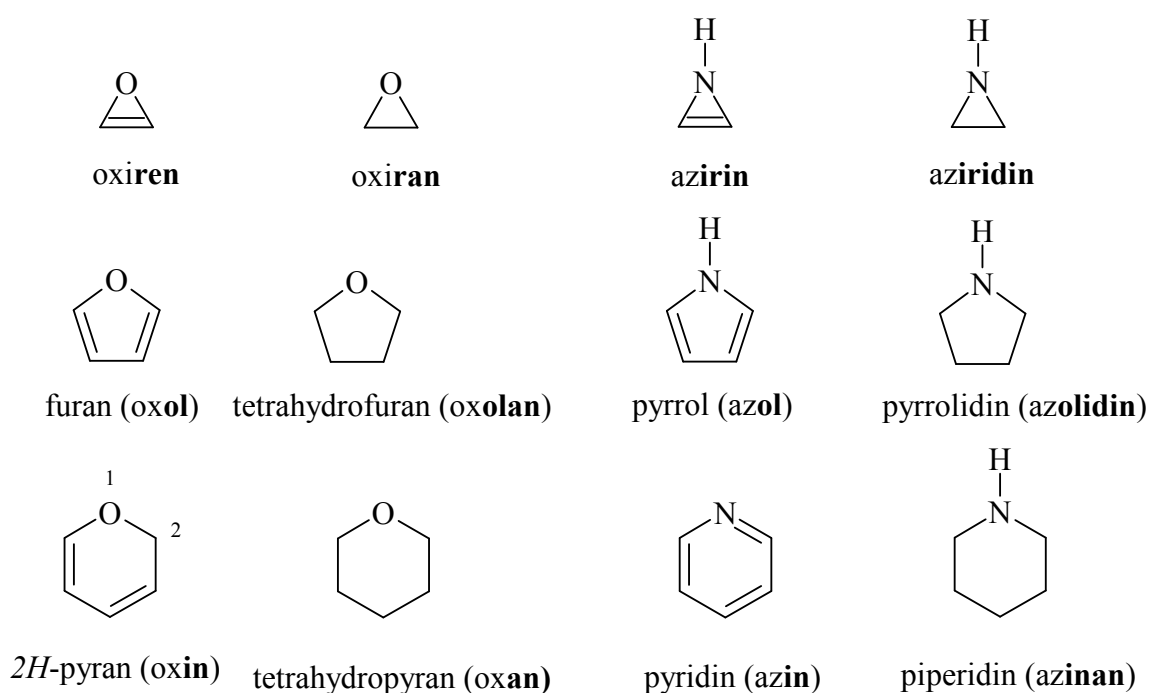
| Prvek    | Vazebné číslo | Předpona    | Prvek | Vazebné číslo | Předpona |
|----------|---------------|-------------|-------|---------------|----------|
| <b>O</b> | 2             | <b>oxa</b>  | Sb    | 3             | stiba    |
| <b>S</b> | 2             | <b>thia</b> | Bi    | 3             | bisma    |
| Se       | 2             | sena        | Si    | 4             | sila     |
| Te       | 2             | tellura     | Ge    | 4             | germa    |
| <b>N</b> | 3             | <b>aza</b>  | Sn    | 4             | stanna   |
| P        | 3             | phospha     | Pb    | 4             | plumba   |
| As       | 3             | arsa        | B     | 3             | bora     |
|          |               |             | Hg    | 2             | merkura  |

**Tabulka 2:** Přehled přípon (kmenů) pro tvorbu systematických názvů heterocyklických sloučenin.

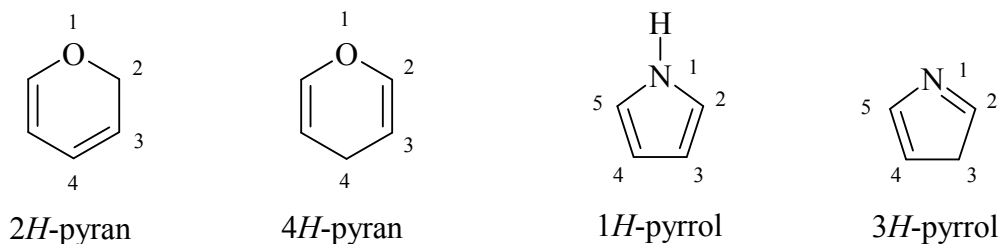
| Počet<br>atomů<br>v cyklu | Kmeny názvů pro cykly<br>obsahující atom dusíku |          | Kmeny názvů pro cykly<br>neobsahující atom dusíku |                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|------------------|
|                           | Nenasycené                                      | Nasycené | Nenasycené                                        | Nasycené         |
| 3                         | -irin                                           | -iridin  | -iren                                             | -iran            |
| 4                         | -et                                             | -etidin  | -et                                               | -etan            |
| 5                         | -ol                                             | -olidin  | -ol                                               | -olan            |
| 6                         | -in                                             | -inan    | -in <sup>a</sup>                                  | -an <sup>b</sup> |
| 7                         | -epin                                           | -epan    | -epin                                             | -epan            |
| 8                         | -ocin                                           | -okan    | -ocin                                             | -okan            |
| 9                         | -onin                                           | -onan    | -onin                                             | -onan            |
| 10                        | -ecin                                           | -ekan    | -ecin                                             | -ekan            |

<sup>a</sup> je-li heteroatomem B, P, As používá se kmen -inin; <sup>b</sup> je-li heteroatomem B, P, As používá se kmen -inan

Konkrétní příklady některých nenasycených i nasycených kyslíkatých a dusíkatých heterocyklů a jejich názvů uvádí následující přehled. Přípony klasifikující skelet molekuly jsou zvýrazněny tučně, u sloučenin u kterých se používá i triviální název jsou v přehledu uvedeny oba názvy.

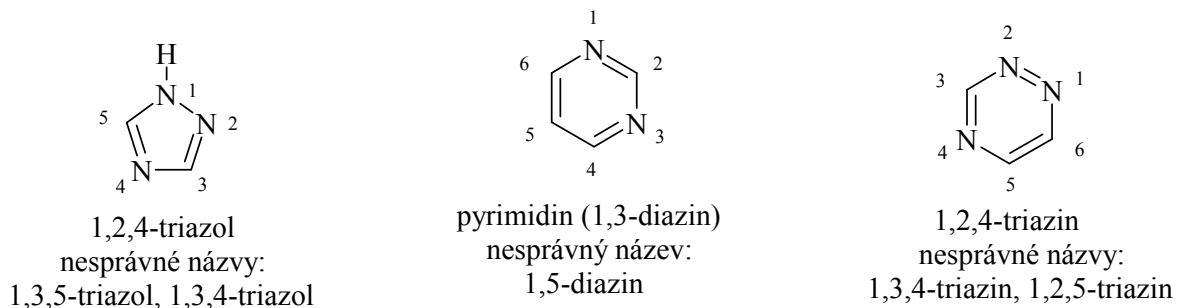


Sloučeniny, které mohou existovat v různých tautomerních formách lišících se od základní struktury, je nutné v názvu specifikovat pomocí vyznačeného („nadbytečného“) vodíku, uváděného s příslušným co nejnižším lokantem.

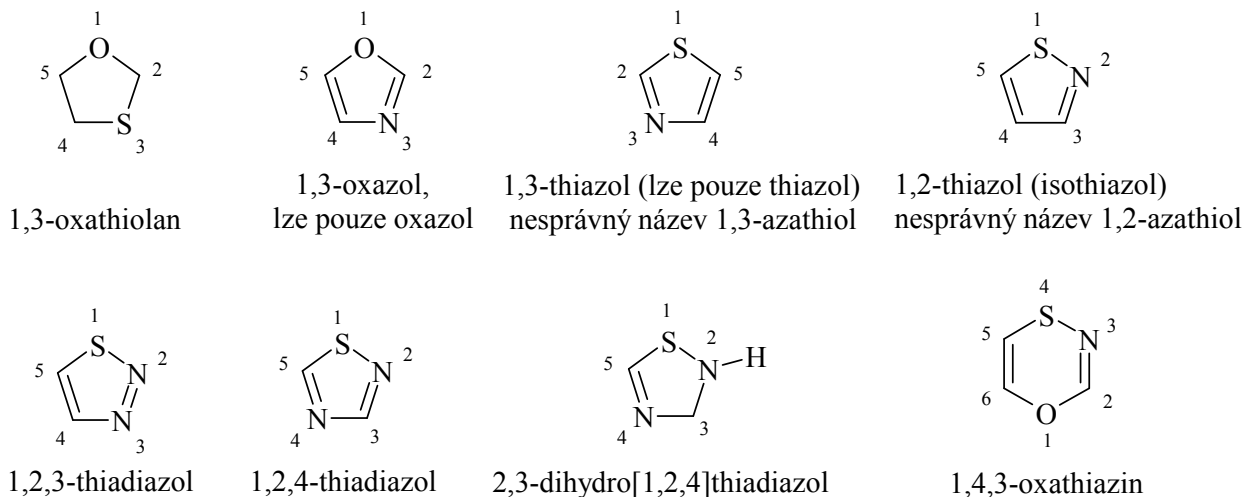


Přítomnost dvou nebo více heteroatomů téhož prvku se vyznačuje v názvu heterocyklu připojením násobící předpony di-, tri-, tetra- k odpovídající ‘a’-předponě charakterizující heteroatom. Z násobící předpony se vypouští koncové „a“, začíná-li předpona samohláskou.

Číslování kruhu se volí tak, aby lokanty na heteroatomech, které se uvádějí společně před názvem heterocyklu, byly co nejnižší.



Podobně se postupuje v případě struktur obsahujících různé heteroatomy. Lokantem 1 se označí heteroatom, který má podle Tabulky 1 vyšší prioritu a kruh se očíslovuje tak, aby zbývající heteroatomy získaly nejnižší sadu lokantů bez ohledu na jejich druh. ‘a’-Předpony heteroatomů se řadí v pořadí klesající priority podle Tabulky 1 a jim odpovídající lokanty se umísťují společně před všemi ‘a’-předponami a to ve stejném pořadí, ve kterém jsou řazeny ‘a’-předpony heteroatomů, k nimž se vztahují.

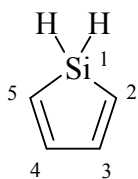


## 2.2. Substituční názvy heterocyklů

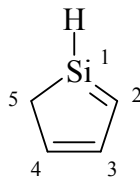
Relativně nejsnadněji se vytvářejí názvy podle tzv. substitučního nomenklaturního principu. Postupuje se tak, že se monocyklický či polycyklický heterocyklický systém převede na karbocyklický formální náhradou všech přítomných heteroatomů skupinami CH<sub>2</sub>, CH nebo C podle vaznosti nahrazovaného atomu. Vytvoří se tak "odpovídající" karbocyklický uhlovodík, který se pojmenuje podle zásad pro názvosloví uhlovodíků. Bezprostředně před takto vytvořený název se spolu s lokanty uvedou příslušné 'a'-předpony charakterizující příslušný heteroatom. Protože to jsou předpony neodlučitelné, neřadí se podle abecedy, ale podle klesající priority uvedené v Tabulce 1. Pro nejčtenější heteroatomy - kyslík (oxa), síra (thia) a dusík (aza) vyjadřuje jejich pořadí akronym "OSN".

Číslování monocyklických heterocyklických uhlovodíků se provádí tak, aby složky názvu dostaly co nejnižší čísla v tomto sledu:

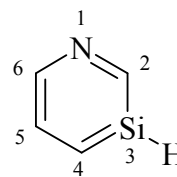
- heteroatomy v pořadí priority
- heteroatomy zastoupené v cyklu
- násobné vazby
- substituenty, které se uvádějí v abecedním pořadí.



sila-2,4-cyklopentadien

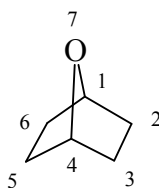


sila-1,3-cyklopentadien

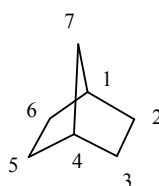


1-aza-3-silabenzen

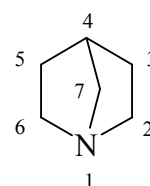
Zcela analogicky se vytvářejí názvy bicyklických i polycyklických kondenzovaných heterocyklů, u kterých se však zachovává číslování odpovídajícího uhlovodíku.



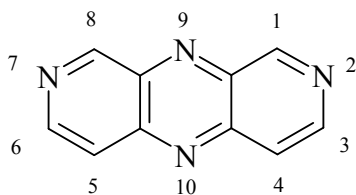
7-oxabicyclo[2.2.1]heptan



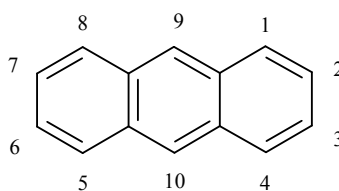
bicyclo[2.2.1]heptan



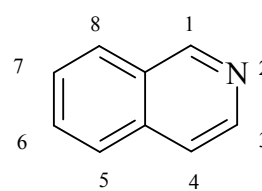
1-azabicyclo[2.2.1]heptan



2,7,9,10-tetraazaanthracen



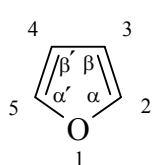
anthracen



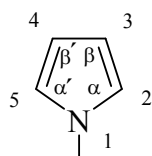
2-azanaftalen  
isochinolin

### 2.3. Triviální názvosloví heterocyklů

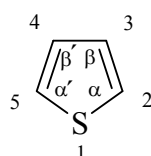
Jak bylo řečeno v úvodu, při tvorbě názvů pětičlenných a šestičlenných heterocyklů se používá téměř výhradně triviální názvosloví. Polohy heterocyklického kruhu se dříve označovaly řeckými písmeny nyní se označují číslicemi. Heteroatom nese zpravidla číslo 1.



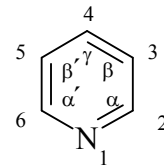
furan



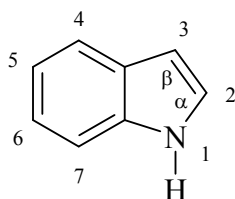
pyrrol



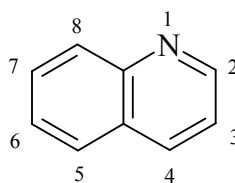
thiofen



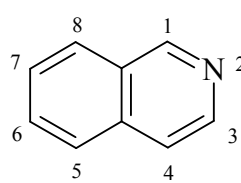
pyridin



indol

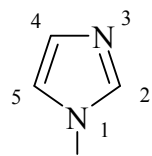


chinolin

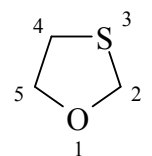


isochinolin

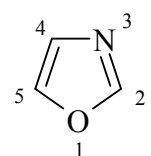
Má-li heterocyklus v jednom kruhu více stejných heteroatomů, číslujeme tak, aby heteroatomům připadla čísla nejnižší. Jsou-li v kruhu heterocyklu různé heteroatomy, získává číslo 1 ten, který má podle Tabulky 1 nejvyšší prioritu.



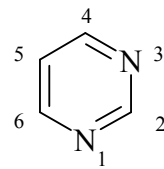
imidazol



1,3-oxathiolan

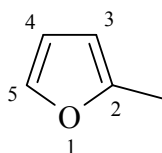


oxazol

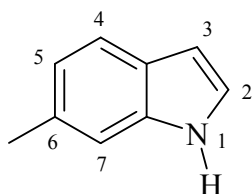


pyrimidin

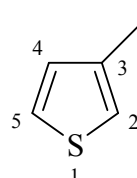
Názvy jednovazných zbytků (radikálů), získaných myšleným odtržením vodíkového atomu, odvozujeme složením jména základního heterocyklu s koncovkou *-yl*. Číslo před názvem značí uhlík s volnou vazbou (u složitých názvů se číslo dává před koncovku *-yl*).



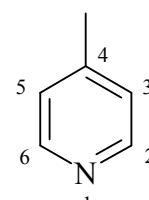
2-furyl



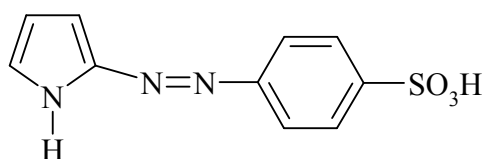
6-indolyl



3-thienyl



4-pyridyl



4-(pyrrol-2-ylazo)benzensulfonová kyselina

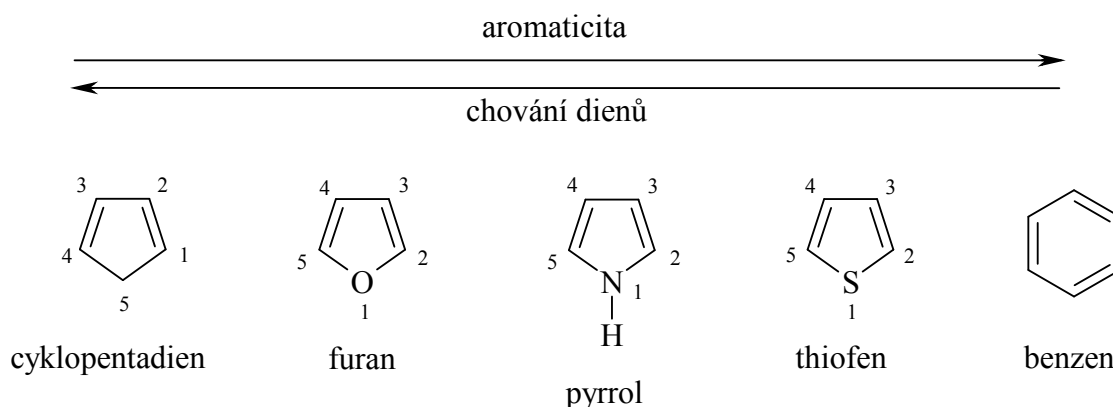
Podrobnější informace o názvosloví heterocyklických sloučenin včetně kondenzovaných heterocyklických systémů naleznete v odborné literatuře<sup>1,2</sup>.

### 3. Úvod do chemie heterocyklů

S některými heterocyklickými sloučeninami jste se již seznámili v průběhu přednášek v souvislosti s chemickým chováním alifatických nebo cyklických uhlovodíků. Jednalo se převážně o nasycené cyklické sloučeniny, ale při uvádění jejich vlastností nebylo zdůrazněno jejich zařazení také mezi heterocyklické sloučeniny. Jedná se např. o cyklické oxidy (oxiran a jeho deriváty, tetrahydrofuran, dioxan, laktony), cyklické aminy (piperidin, morfolin, laktamy) apod. V této kapitole určené jako učební materiál pro kurz **Organické chemie II** byla vybrána pouze malá část se zaměřením na pěti- a šestičlenné převážně nenasyčené heterocyklické sloučeniny, jejichž systém konjugovaných dvojných vazeb je výrazně ovlivňován jedním nebo více heteroatomy. Výsledkem tohoto vzájemného vlivu jsou vlastnosti, které jsou obdobou vlastností aromatických sloučenin, ale vedle těchto tyto sloučeniny vykazují také originální chování, které není u aromatických sloučenin známo.

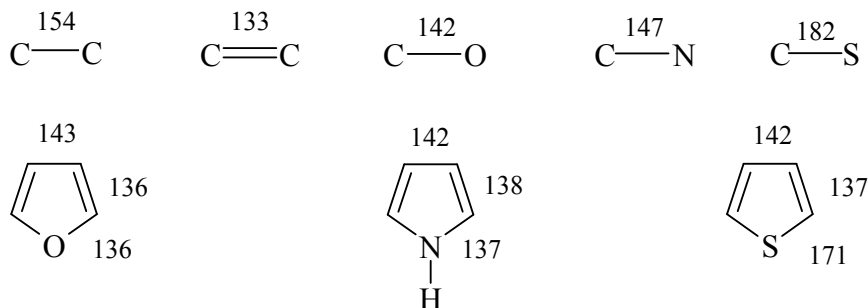
## 4. Pětičlenné heterocykly

Zaměníme-li v cyklopentadienu methylenovou jednotku ( $-\text{CH}_2-$ ) nebo v benzenu dva uhlíky spojené dvojnou vazbou ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) za kyslík, iminoskupinu nebo síru, odvodíme furan, pyrrol a thiofen – základní představitele pětičlenných heterocyklů. Tyto heterocykly jsou rovinnými útvary a  $\pi$ -elektrony dvojných vazeb jsou u nich konjugovány s volným elektronovým párem, který do heterocyklu přinesl heteroatom.

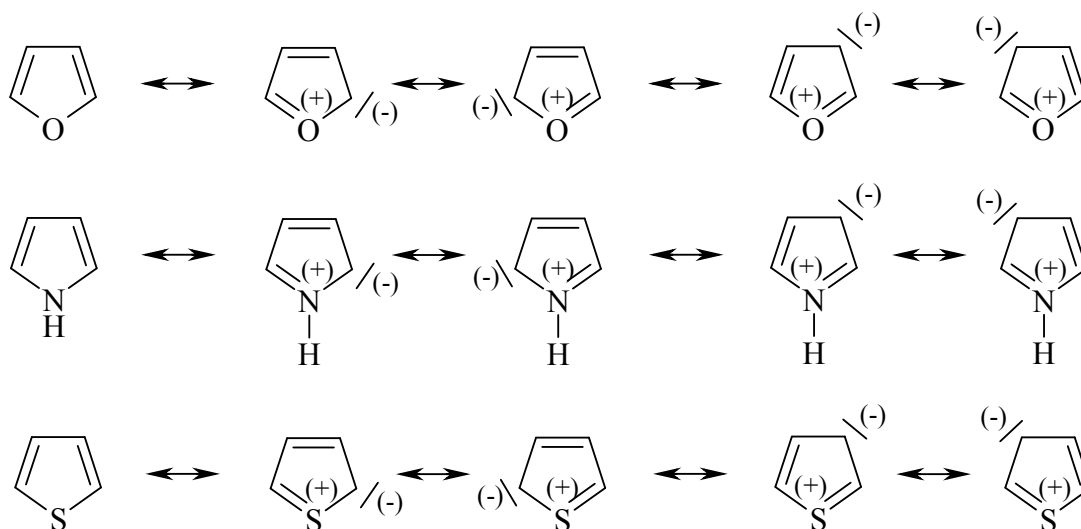


Interakcí *p*-orbitalů těchto šesti elektronů se vytváří molekulární orbital, který je podobně jako u benzenu symetricky rozložen nad a pod rovinou kruhu. Delokalizace těchto šesti elektronů (mesomerní efekt) po heterocyklickém systému se fyzikálně projevuje zkrácením jednoduchých a prodloužením dvojných vazeb. Tato delokalizace má za následek, že fyzikální a chemické vlastnosti pětičlenných heterocyklických sloučenin projevují určitou příbuznost s benzenem a dalšími aromatickými sloučeninami. Z fyzikálních vlastností jsou to např.

mesomerní energie a absorpce světla v ultrafialové oblasti. Z chemických vlastností je to zejména zvýšená reaktivita k elektrofilním činidlům a relativní odolnost heterocyklických jader proti oxidaci. Na obrázku jsou znázorněny délky vazeb v jednotlivých heterocyklech a porovnání s vazbami vycházejícími z heteroatomů, délka je uvedena v pm.



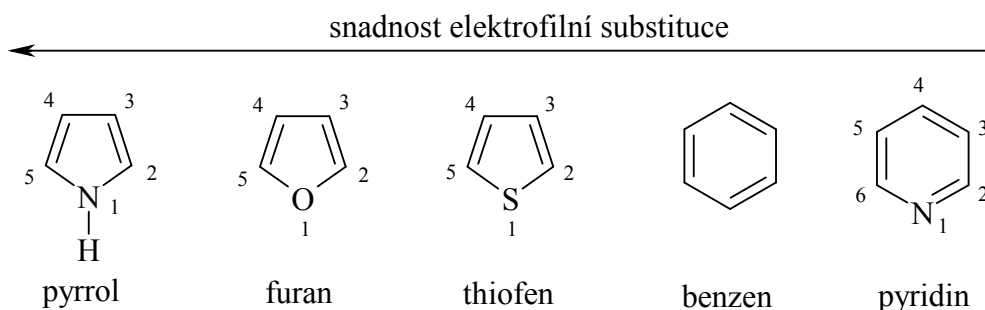
Pětičlenné heterocykly jsme si myšlenkově vytvořili z cyklopentadienu, popř. z benzenu, přičemž počet elektronů zapojených do konjugace odpovídá benzenu. Chemický charakter vyjmenovaných heterocyklů leží mezi vlastnostmi obou uhlovodíků a je výslednicí vzájemného vlivu konjugovaného systému dvojných vazeb a volného elektronového páru heteroatomu. Elektronegativnější heteroatom s větší afinitou k elektronům silněji poutá volný elektronový pár ke svému jádru a tím oslabuje aromatický charakter heterocyklu, což se projevuje tím, že pro daný heterocyklus jsou typické reakce pro dieny. Naopak, pokud heteroatom ochotně poskytne volný elektronový pár do konjugace, pak dochází ke vzniku aromatického systému a pro daný heterocyklus jsou typické reakce aromatických sloučenin. Podobnost s benzenem v naší řadě stoupá od furanu k thiofenu, zatímco v opačném směru se více projevují vlastnosti dienů spolu s vlastnostmi enoletherů nebo iminů. V konečném důsledku má přítomnost elektronegativního heteroatomu za následek nerovnoměrné rozložení elektronové hustoty v daném heterocyklickém systému a usnadňuje tak vznik mezních polárních struktur, jež jsou příčinou zvýšené reaktivity určitých poloh k elektrofilním činidlům.



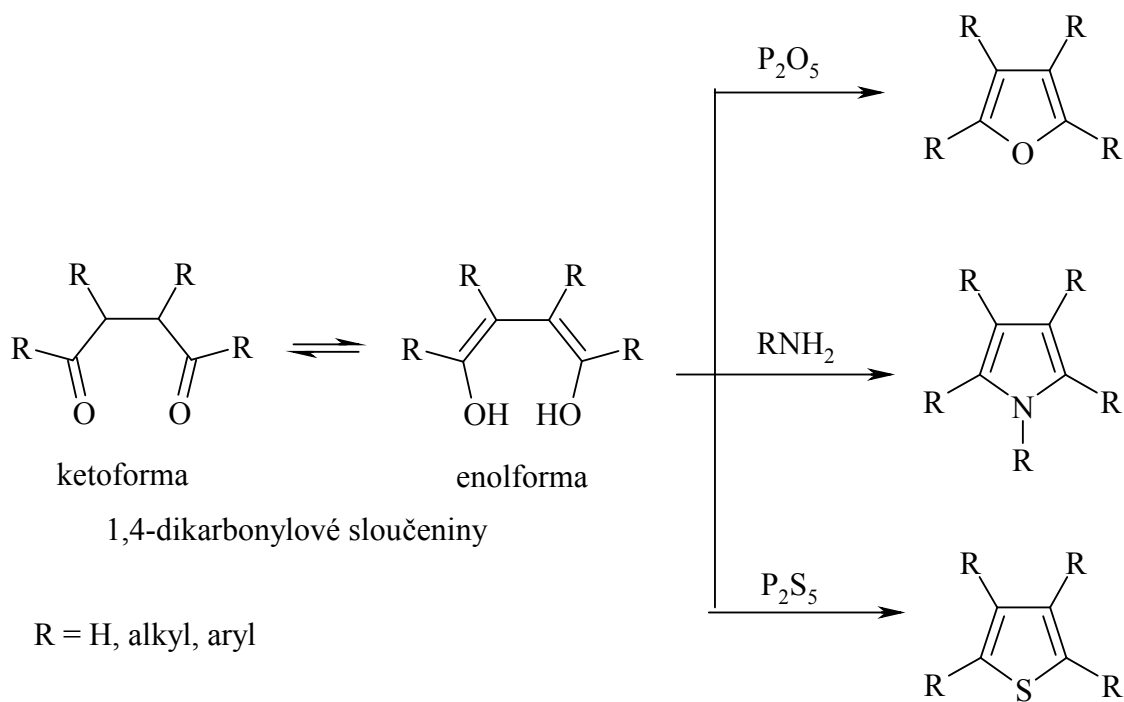
V uvedených pětičlenných heterocyklech probíhají elektrofilní substituční reakce především v polohách 2 a 5, protože je zde vlivem heteroatomu elektronová hustota větší než v polohách 3 a 4. Například u furanu a pyrrolu byly výpočtem pomocí metody molekulových orbitalů zjištěny v jednotlivých polohách tyto elektronové hustoty:



Ve vyznačených mezních stavech jsou tedy při reakcích preferovány první dvě polární struktury, které představují energeticky nejvýhodnější, dokonale konjugovaný systém. Přičemž reaktivita při elektrofilních substitucích klesá v řadě od pyrrolu k pyridinu.



Furan, pyrrol i thiofen a jejich deriváty lze s výhodou připravovat z 1,4-dikarbonylových sloučenin reakcí s odpovídajícími činidly, kde R ve vzorcích může být vodík, alkyl nebo aryl. Vedle této univerzální metody lze jednotlivé heterocykly připravovat také dalšími postupy, o nichž se bude hovořit při diskusi jednotlivých heterocyklických sloučenin.



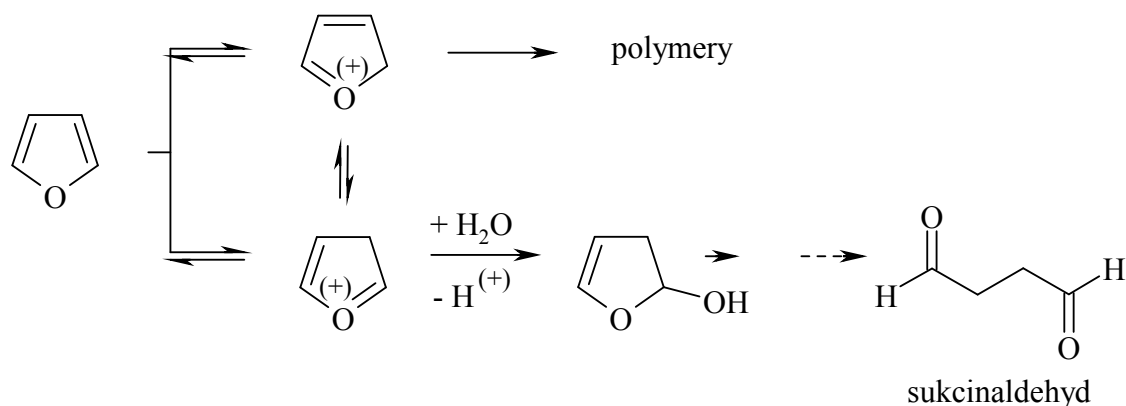
## 4.1. Řada furanová

### 4.1.1. Furan

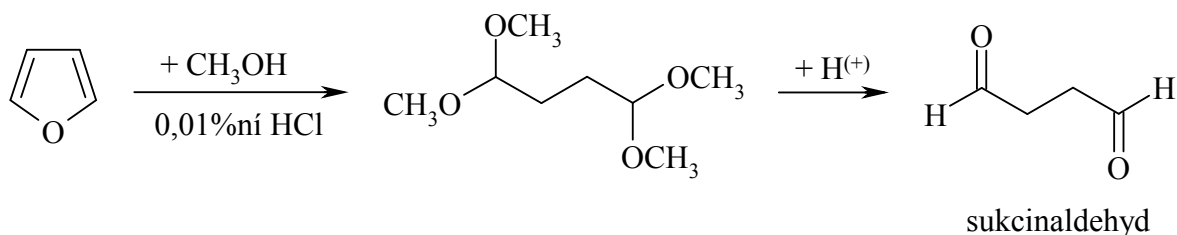
Furan je bezbarvá, ve vodě málo rozpustná kapalina, lehčí než voda, b.v. 31,4 °C, vonící jako chloroform. Samotný furan nemá širší průmyslové využití s výjimkou jeho hydrogenace na tetrahydrofuran, který se používá jako rozpouštědlo. Z teoretického hlediska je zajímavá jeho reaktivita. Furan splňuje podmínky nutné pro aromatický charakter sloučeniny, avšak kyslík je ve srovnání např. se sírou elektronegovnější a svůj volný elektronový pár poskytuje do konjugace méně ochotně. Proto má furan méně zřetelné vlastnosti aromátu než thiofen a pyrrol. Furan vykazuje reakce charakteristické pro enolethery a adiční reakce typické pro dieny. Jsou však u něho popsány také elektrofilní substituční reakce.

### 4.1.2. Reakce za otevírání kruhu

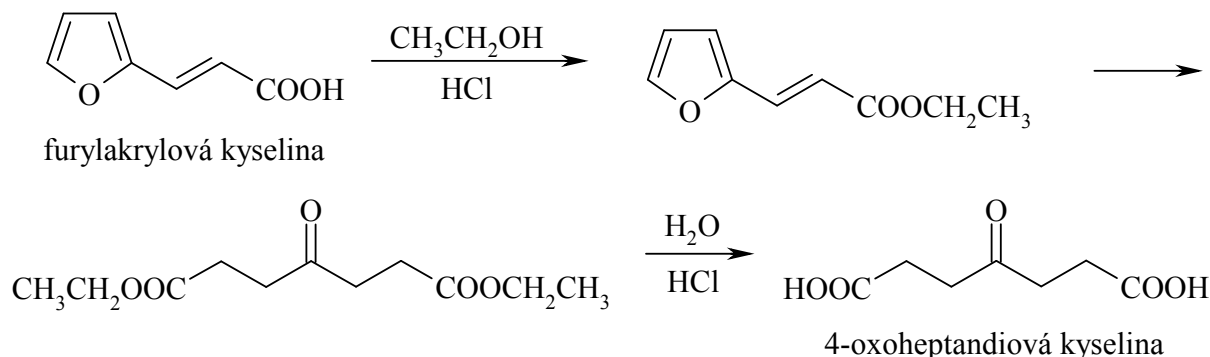
Podobně jako enolethery se furan a jeho deriváty poměrně snadno štěpí již účinkem zředěných kyselin. Podle dřívější teorie docházelo k tvorbě oxoniové soli, která se nukleofilním atakem vody může rozštěpit na sukcinalddehyd (butan-1,4-dial) nebo podlehnout polymeračním reakcím za vzniku pryskyřičnatých látek. Nověji se má za to, že se protonuje v poloze 2 (ne na atomu kyslíku) a následným přesmykem dochází k tvorbě polymerů nebo odpovídajícího sukcinalddehydu (butandialu). Zatímco koncentrovaná kyselina sírová podporuje vznik polymerních látek, zředěná kyselina chloristá ve vodném dimethylsulfoxidu podporuje vznik sukcinalddehydu.



Pokud je štěpení furanového kruhu syntetickým cílem, je vhodnější reakci provádět v suchém alkoholu (např. methanolu) se stopami chlorovodíku. Primárně vzniklý tetramethylacetal sukcinalddehydu pak kyselou hydrolýzou poskytne sukcinalddehyd.

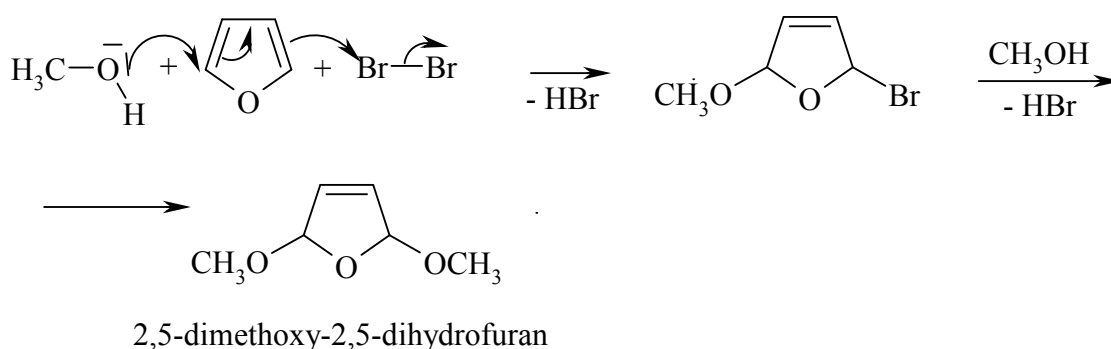


Analogicky se štěpí i další deriváty furanu, např. reakcí kyseliny furylakrylové (3-(2-furyl)prop-2-enové) se suchým ethanolom a plynným chlorovodíkem dochází nejdříve k esterifikaci, pak k otevírání kruhu a následnou hydrolýzou primárně vzniklého diesteru vzniká hydrochelidonová (4-oxoheptandiová) kyselina.

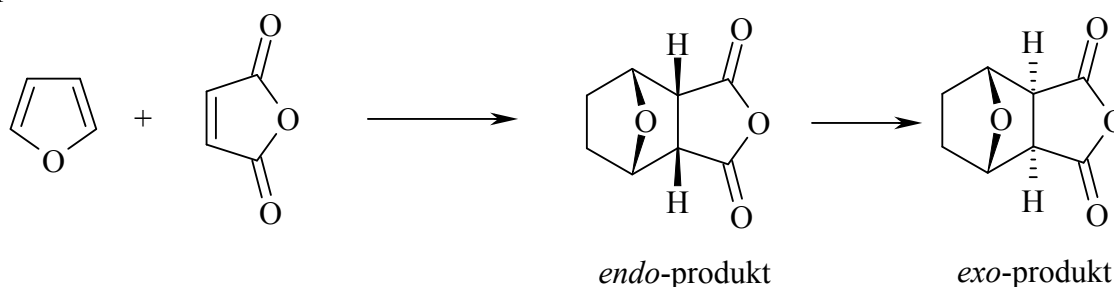


#### 4.1.3. Adiční reakce

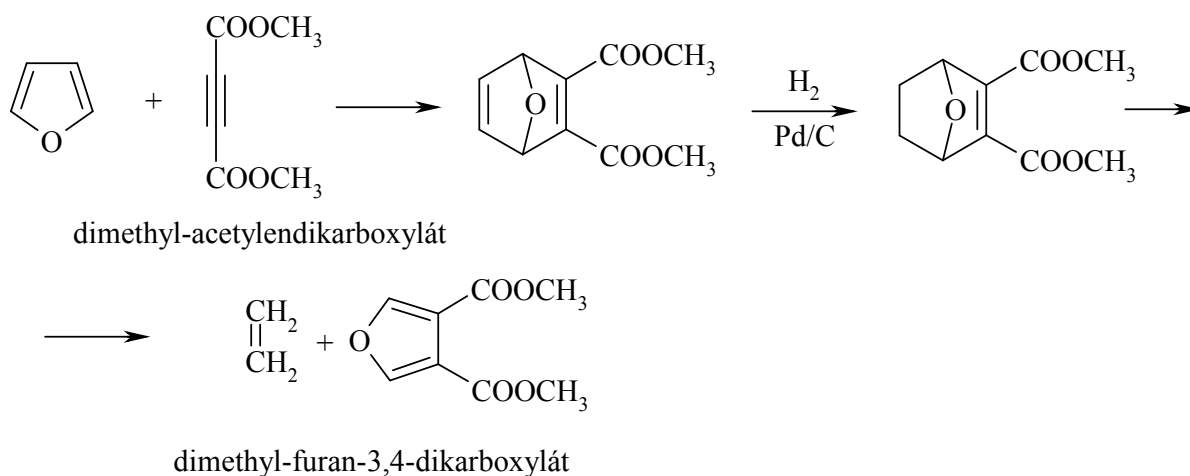
Jak bylo řečeno v úvodu, furanový kruh, díky malé delokalizaci volného elektronového páru kyslíku, se v některých reakcích chová jako 1,3-dien. Například, furan reaguje 1,4-adicí s bromem v methanolu, v přítomnosti octanu draselného jako báze, za vzniku 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuranu.



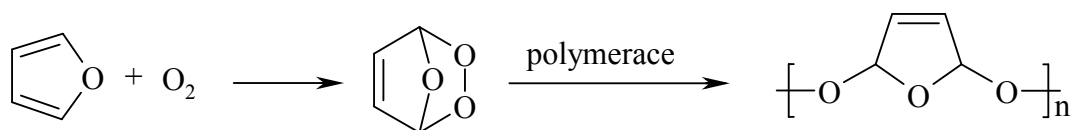
Dalším důkazem jeho dienového charakteru jsou Dielsovy-Alderovy [4+2]-cykloadiční reakce. Např. furan reaguje s maleinanhydridem (jako dienofilem) v acetonitrilu při 40 °C za vzniku bicyklických *endo*- a *exo*-produktů. Reakce probíhá stereoselektivně a *endo*-adukt za těchto podmínek vzniká 500 x rychleji než odpovídající *exo*-adukt. S prodlužující se reakční dobou se postupně primárně vzniklý *endo*-produkt přeměňuje na termodynamicky stálější *exo*-produkt.



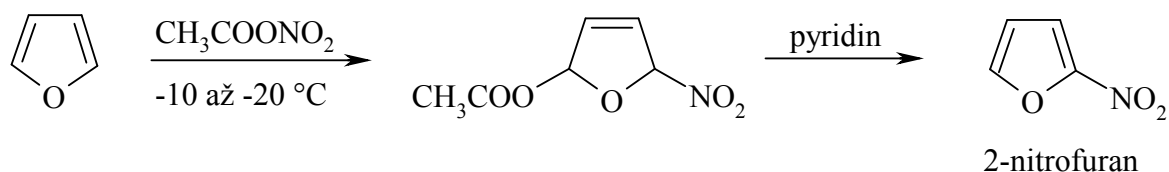
Dielsovou-Alderovou reakcí furanu s dimethyl-butyndioátem (dimethyl-acetylendikarboxylátem) vzniká bicycklý adukt, z něhož lze selektivní hydrogenací a následnou *retro* reakcí odštěpit ethen a připravit dimethyl-furan-3,4-dikarboxylát.



Dienovou adicí lze rovněž vysvětlit nestálost furanu na vzduchu. Při styku furanu s kyslíkem dochází k adici kyslíku do poloh 2 a 5 za vzniku peroxidu polymerujícího radikálovým mechanismem na polymerní pryskyřice.

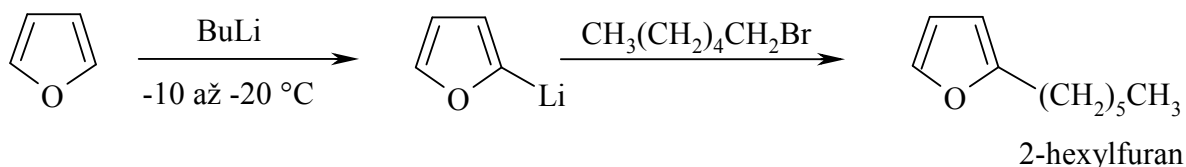


Mezi adiční reakce lze zařadit i nitraci furanu acetyl-nitrátem v bezvodém prostředí při -10 až -20 °C. Acetyl-nitrát se připraví *in situ* z acetanhydridu a dýmové kyseliny dusičné. Při této reakci dochází k jeho 2,5-adici na furanový kruh za vzniku 2-acetoxy-5-nitro-2,5-dihydrofuranu, ze kterého odštěpením kyseliny octové účinkem pyridinu vzniká 2-nitrofuran.



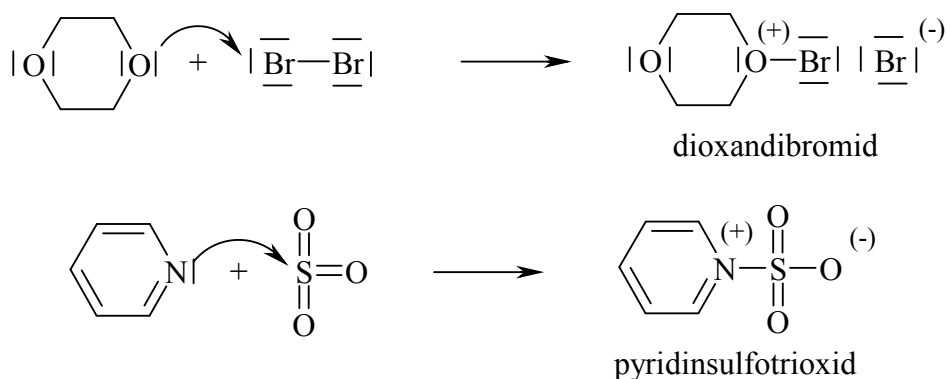
#### 4.1.4. Metalační reakce

Díky nerovnoměrnému rozložení elektronů v heteroaromatickém kruhu a hlavně díky přítomnosti elektronegativního heteroatomu (atomu kyslíku), který přitahuje elektrony, jsou vodíky připojené na uhlíky v sousedství heteroatomu slabě kyselé. To znamená, že reakcí s organokovy probíhá acidobazická reakce mezi furanem a organokovem. Například reakcí butyllithia v hexanu s furanem dochází k nahrazení vodíku v poloze 2 furanového jádra za lithium. Takto vzniklé 2-furyllithium může dále reagovat s různými elektrofilními činidly, např. reakcí s hexylbromidem vzniká 2-hexylfuran. Při použití přebytku organokovového činidla a zvýšené teplotě, je pak možné připravit i 2,5-dilithiumfuran.

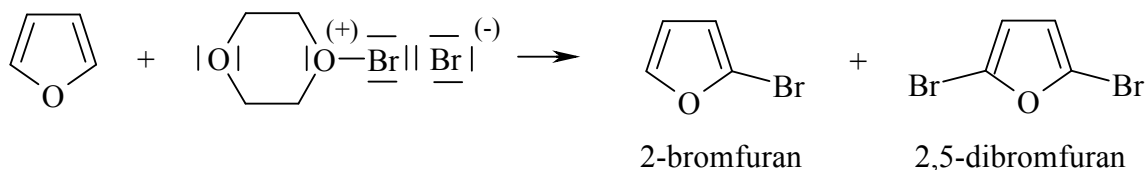


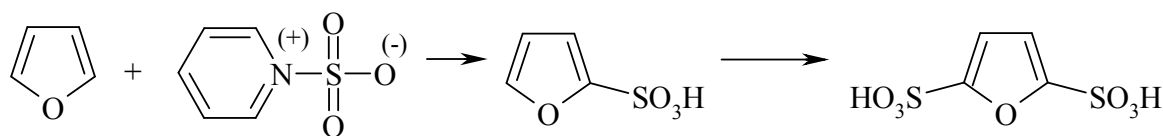
#### 4.1.5. Elektrofilní substituce

Vzhledem ke snadnému otevírání kruhu (viz výše) nelze u furanu použít elektrofilní činidla v silně kyselém prostředí jako je tomu u jiných aromatických sloučenin. Furan je velmi reaktivní a elektrofilní substituce u něho probíhají již slabými činidly za mírných podmínek a pokud možno v aprotickém prostředí. Vlastní elektrofilní substituce se provádějí v inertním rozpouštědle (dichlormethan, dichlorethan) a elektrofilní substituce probíhá do polohy 2 nebo 5. Teprve jsou-li obě polohy obsazeny, pak nastává substituce i v polohách 3 nebo 4. Pro potlačení vzniku polymerních produktů se používají pro halogenaci a sulfonaci látek citlivých na kyselé prostředí komplexní sloučeniny jako dioxandibromid, pyridinsulfotrioxid, dioxansulfotrioxid, které se snadno tvoří ze svých složek: reakcí dioxanu s bromem vzniká dioxandibromid a reakcí pyridinu s oxidem sírovým pak vzniká pyridinsulfotrioxid.



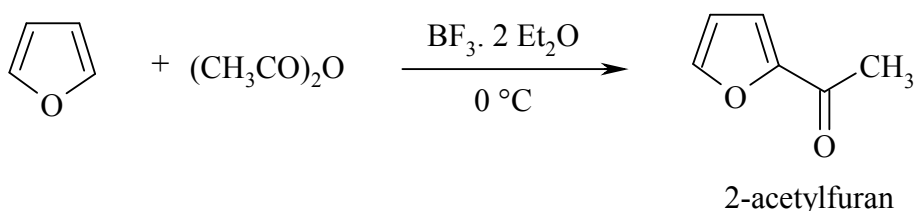
Při chloraci furanu chlorem při  $-40 \text{ } ^\circ\text{C}$  vzniká vedle polymerních produktů i směs halogenovaných derivátů a to: 2-chlorfuran, 2,5-dichlorfuran, 2,3,5-trichlorfuran až 2,2,3,4,5,5-hexachlorfuran, jejichž poměrné zastoupení závisí na přebytku chloru v reakci. Reakcí furanu s dioxandibromidem při  $-5 \text{ } ^\circ\text{C}$  vzniká 2-bromfuran a ve stopovém množství také 2,5-dibromfuran. Reakcí furanu s pyridinsulfotrioxidem při laboratorní teplotě vzniká furan-2-sulfonová kyselina a její následnou sulfonací lze připravit furan-2,5-disulfonovou kyselinu.





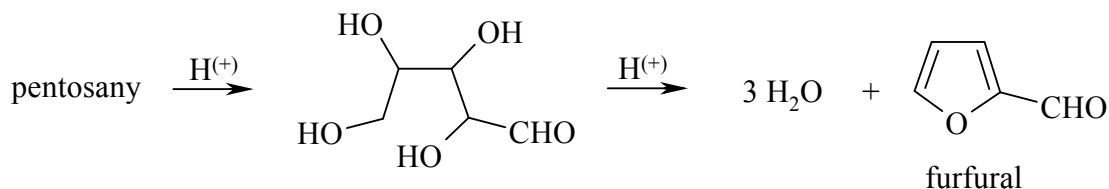
furan-2-sulfonová kyselina    furan-2,5-disulfonová kyselina

Také Friedelovy-Craftsovy alkylace i acylace probíhají u furanu celkem snadno opět do poloh 2 popř. 5, jako katalyzátor postačuje fluorid boritý, popř. chlorid zinečnatý. Acylací furanu acetanhydridem při 0 °C za katalýzy etherátem fluoridu boritého (adiční komplex fluoridu boritého a dvou molekul diethyletheru) vzniká 2-acetylfuran (1-(2-furyl)ethanon).

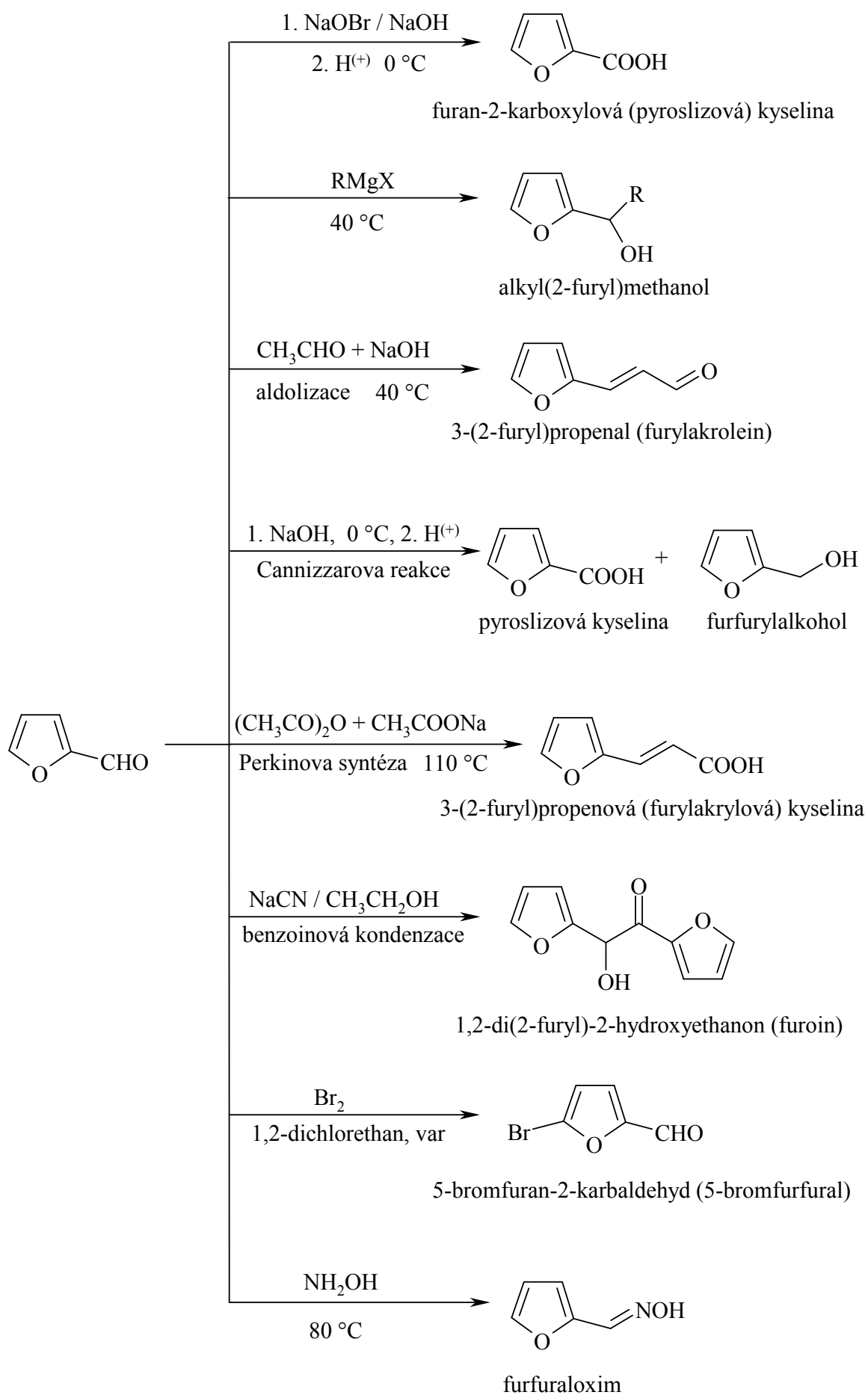


#### 4.1.6. Furfural (furan-2-karbaldehyd)

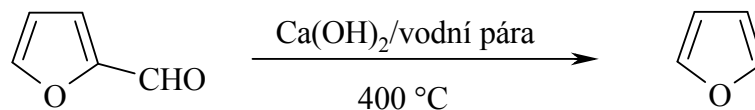
2-Furankarbaldehyd nebo 2-furaldehyd nazývaný triviálním názvem furfural (z lat. furfur = otruby) je nejdostupnější a technicky nejvýznamnější furanovou sloučeninou a většinou se z něho vychází při přípravě ostatních furanových derivátů. Získává se z přírodního materiálu (otrub, kukuřičné slámy, dřeva) bohatých na pentosany. Zahříváním se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou přecházejí pentosany na pentosy a ty dehydratací při destilaci poskytují furfural.



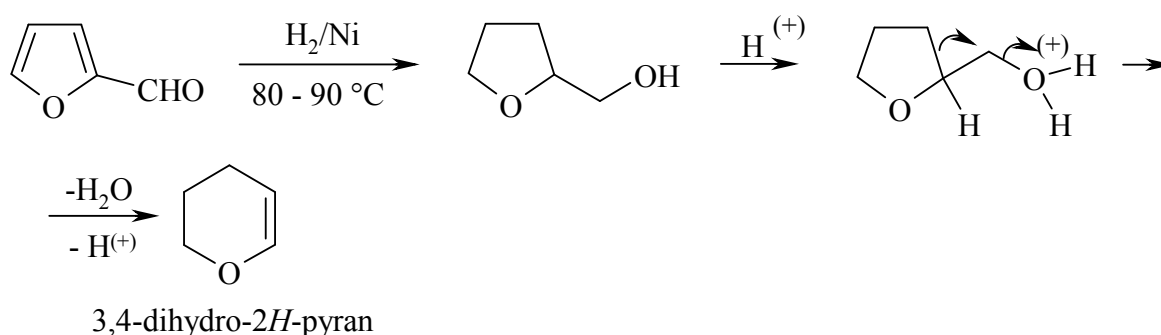
Furfural je bezbarvá kapalina b.v. 162 °C, příjemné charakteristické vůně. Při dlouhodobém přechovávání dochází účinkem kyslíku k jeho oxidaci a polymeraci a jeho barva přechází postupně do žluté až do temně hnědé. Elektronakceptorní aldehydová skupina díky svému vlivu snižuje elektronovou hustotu v kruhu, takže ve srovnání s furanem je furfural stálější ke kyselé reagujícím činidlům a více se podobá svému analogu benzaldehydu, a to jak fyzikálními vlastnostmi, tak i reaktivitou. Jako benzaldehyd a ostatní aromatické aldehydy reaguje furfural na aldehydové skupině s hydrogensířičitanem sodným, amoniakem, hydrazinem a jeho deriváty, s organokovovými činidly. Probíhá u něj Cannizzarova reakce, Perkinova a Claisenova syntéza. Podléhá benzoinové a aldolové kondenzaci. V porovnání s benzaldehydem se furfural snáze halogenuje, nitruje, acyluje a alkyluje opět do polohy 5 svého kruhu. Některé z vyjmenovaných reakcí jsou uvedeny v následujícím schématu.



V průmyslových podmínkách se furfural zpracovává na furan, a to dekarbonylací furfuralu v plynné fázi ve směsi s vodní parou a s práškovým hydroxidem vápenatým.

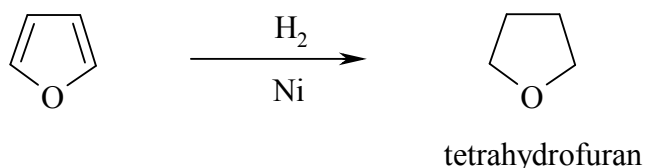


Katalytickou hydrogenací furfuralu na niklu jako katalyzátoru při 90 °C dochází k úplné hydrogenaci furanového kruhu spolu s redukcí aldehydové skupiny a vzniká tetrahydro-2-furfurylalkohol (2-oxolanyl)methanol. Tento alkohol je významným meziproduktem pro přípravu dalších sloučenin. Tetrahydrofurfurylalkohol v plynné fázi okolo 300 °C na oxidu hlinitém katalyticky dehydratuje a primárně vzniklý kationt se přesmykuje na 3,4-dihydro-2H-pyran, který se v syntézách využívá pro chránění hydroxylových skupin.

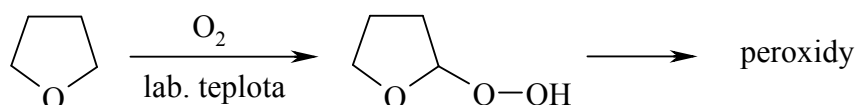


#### 4.1.7. Tetrahydrofuran (oxolan)

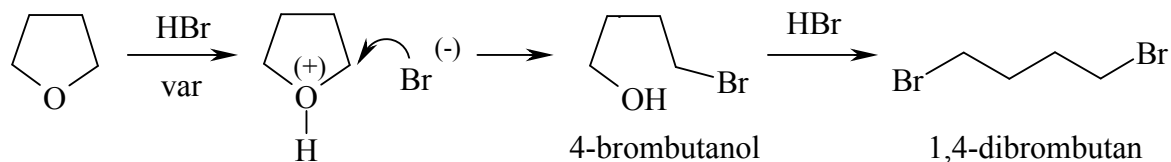
Tetrahydrofuran, běžně označován zkratkou THF, je bezbarvá ve vodě rozpustná kapalina charakteristické příjemné vůně, b.v. 64,5 °C, která se používá jako polární rozpouštědlo při přípravě organokovových sloučenin, v celé řadě alkylačních reakcí a v dalších nukleofilních substitucích. Vyrábí se hydrogenací furanu vodíkem na niklu.



Tetrahydrofuran se musí skladovat v tmavých lahvích bez přístupu vzdušné vlhkosti a bez přístupu kyslíku. Ve styku s kyslíkem se přeměňuje autooxidací na hydroperoxid, který dále reaguje za vzniku dalších peroxidů, které se mohou při destilaci rozkládat s explozivním účinkem. Z těchto důvodů se doporučuje před destilací primárně vzniklé peroxidy ze surového tetrahydrofuranu odstranit např. varem s chloridem cínatým.

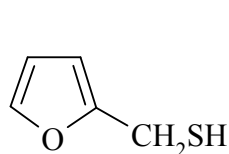


Tetrahydrofuran se chová jako ether, působením nukleofilních činidel dochází ke štěpení kruhu, např. zahříváním tetrahydrofuranu s bromovodíkovou kyselinou vzniká 4-brombutan-1-ol, který může být dále přeměněn až na 1,4-dibrombutan.

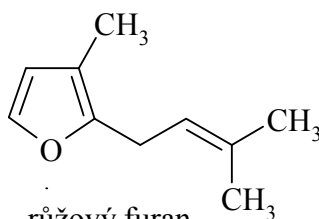


#### 4.1.8. Významné deriváty furanu

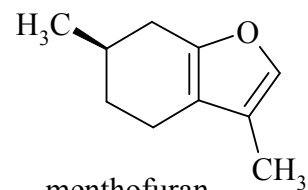
V přírodě se vyskytuje hodně sloučenin, které mají ve své molekule furanové jádro, některé z nich mají intenzivní vůni, např. (2-furyl)methanthiol, který ve slabém zředění voní jako káva a je také v oleji z pražené kávy obsažen. Tento derivát se používá v potravinářském průmyslu. Dále jsou to látky, které se již dříve získávaly z přírodních olejů a podle svého původu dostaly také svůj triviální název, např. *růžový furan* se získává z růžového oleje a *menthofuran* se získává z mentholového oleje.



2-furylmethanthiol

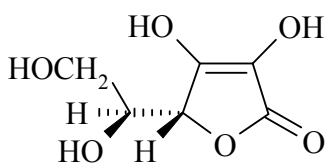


růžový furan

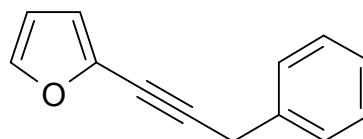


menthofuran

Rovněž vitamin C obsahuje ve své struktuře furanový kruh, dále např. carlina oxid, který je obsažen v kořenech bodláku carlina (*Carlina acaulis*).



vitamin C



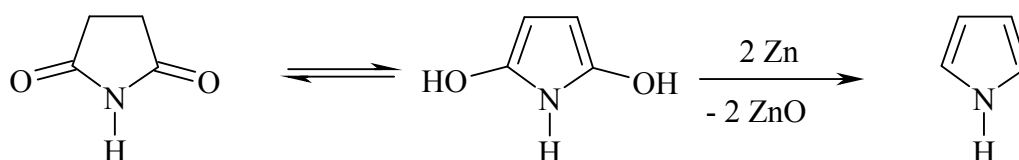
carlina oxid

## 4.2. Řada pyrrolová

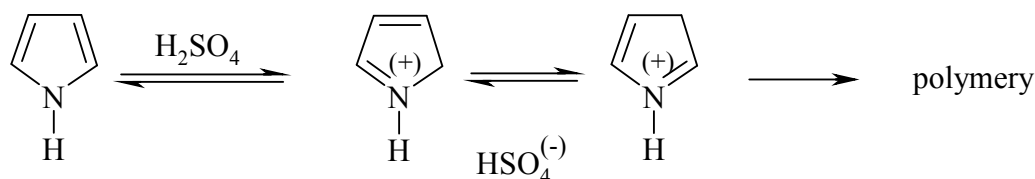
### 4.2.1. Pyrrol (azol)

Pyrrol je bezbarvá kapalina, b.t.  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$  a b.v.  $131\text{ }^{\circ}\text{C}$ , silně lámající světlo, lehčí než voda a ve vodě málo rozpustná. Pyrrol má charakteristickou vůni, která připomíná chloroform,

ve styku se vzduchem rychle tmavne. V přírodě se nalézá pyrrol a jeho homology v černouhelném dehtu a v produktech suché destilace látek obsahující bílkoviny (kosti, rohovina, želatina atd.), a to zejména v kostním oleji. Pyrrol objevil v černouhelném dehtu roku 1834 F. Runge jako látku, která obarvuje smrkovou třísku ovlhčenou kyselinou chlorovodíkovou na ohnivě červenou barvu. Odtud pochází i jeho jméno (řecky pyrros = červený). Struktura pyrrolu byla potvrzena zahříváním sukcinimidu (imidu butandiové kyseliny) se zinkovým prachem.

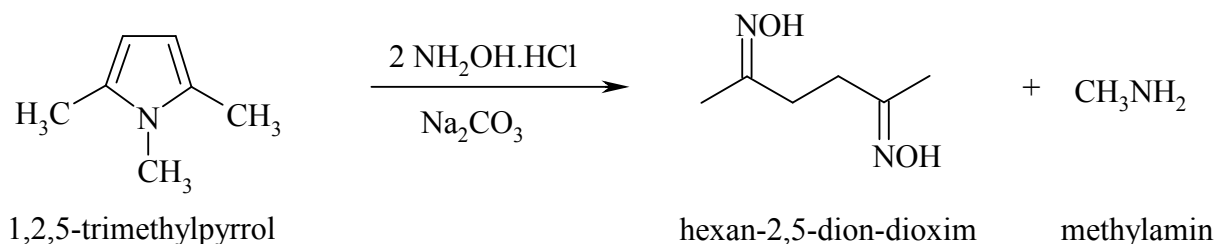


Pyrrol má ve své struktuře skupinu NH, která je typická pro sekundární aminy, ale bazicita pyrrolu je mnohokrát menší než u dimethylaminu. To lze demonstrovat hodnotou  $pK_a$  konjugované kyseliny k pyrrolu,  $pK_a = -3,8$ , která je o několik řádů nižší než  $pK_a$  dimethylaminu,  $pK_a = 10,87$ . Tento velký rozdíl potvrzuje, že zásaditost pyrrolového atomu dusíku je zeslabována zapojením elektronového páru dusíku do konjugace v kruhu. Měřením bylo dále zjištěno, že protonace neprobíhá na dusíkovém atomu, ale přibližně z 80 % na uhlíku C-2 a 20 % na C-3. Následkem protonace dochází ke ztrátě delokalizace systému a k rychlé polymeraci.



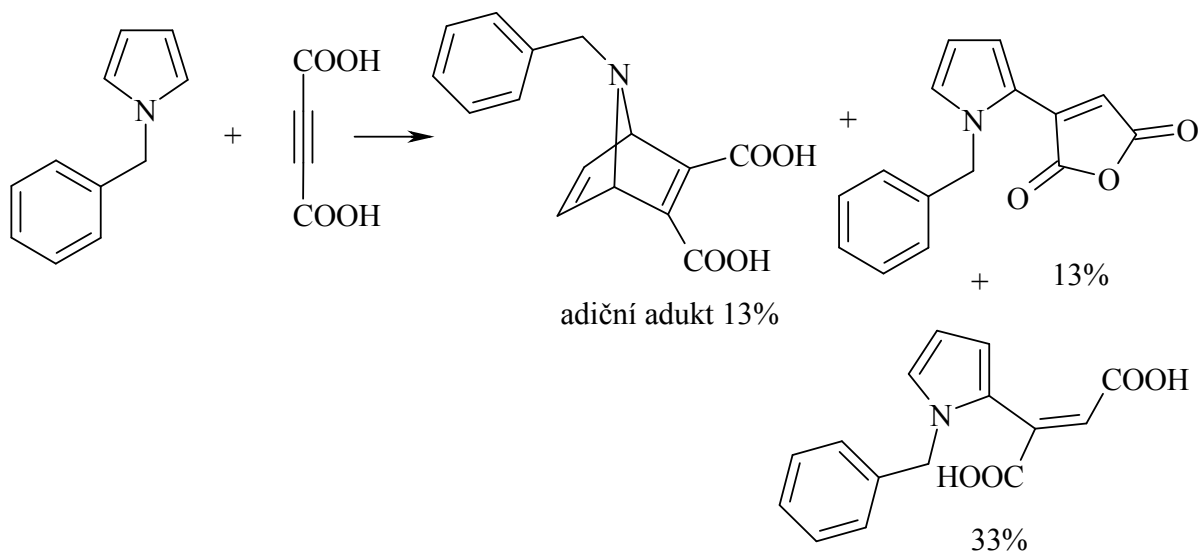
#### 4.2.2. Reakce za otevírání kruhu

Reakcí, při nichž se využívá řízeného otevírání kruhu, je velmi málo. Jak účinkem Lewisových, tak Brønstedových kyselin nastává rychlá polymerace, se silnými bázemi pyrrol tvoří soli (kap. 4.2.4). Jednou z mála reakcí je např. reakce 1,2,5-trimethylpyrrolu s hydroxylaminem kdy dochází k otevření kruhu za vzniku dioximu hexan-2,5-dionu a methylaminu.

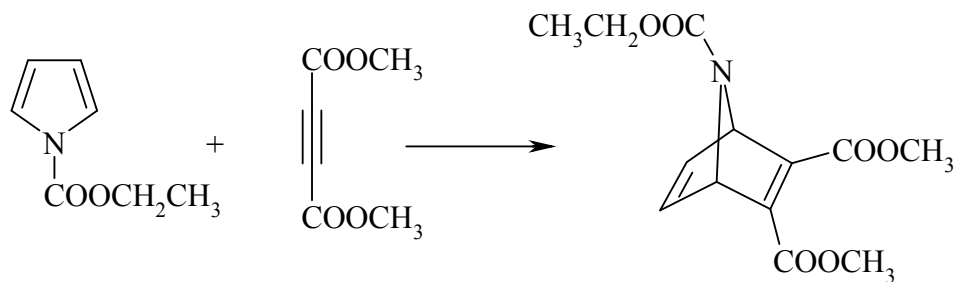


### 4.2.3. Adiční reakce

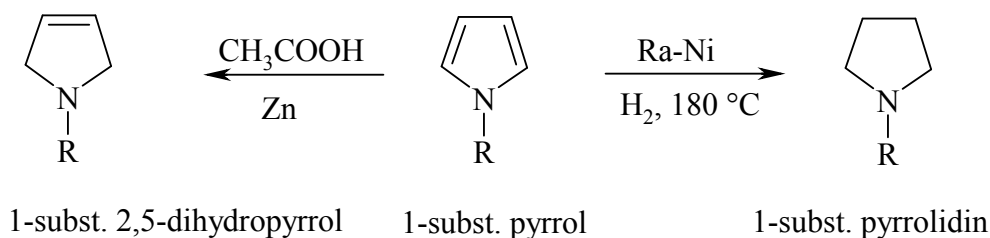
Ve srovnání s furanem má pyrrol i jeho deriváty díky vyšší aromaticitě kruhu mnohem menší sklon k adičním reakcím, zejména k Dielsovým-Alderovým adicím. Pyrrol sám těmto adicím nepodléhá a např. při reakci 1-benzylpyrrolu s acetylendikarboxylovou (butyndiovou) kyselinou vzniká očekávaný produkt pouze ve výtěžku 13 % vedle produktů Michaelovy adice.



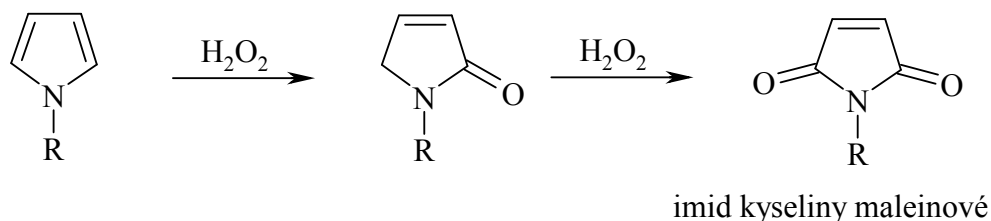
Jednou z úspěšnějších syntéz je reakce 1-(ethoxykarbonyl)pyrrolu s dimethyl-acetylen-dikarboxylátem při laboratorní teplotě za vysokého tlaku, kdy požadovaný adiční adukt vzniká ve výtěžku 35 %.



Za 1,4-adici na dienový systém pyrrolu lze považovat i některé parciální redukce a oxidace samotného pyrrolu nebo jeho *N*-substituovaných derivátů. Redukcí pyrrolových derivátů zinkovým prachem v kyselině octové vznikají jako hlavní produkty 2,5-dihydropyrroly. Hydrogenací za vysoké teploty a tlaku na Raneyově niklu pak vznikají pyrrolidiny.

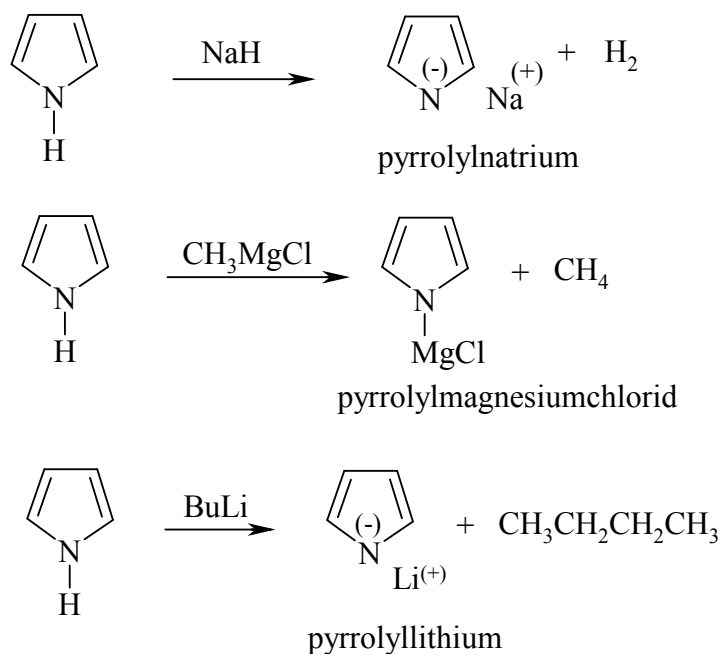


Autooxidace kyslíkem nebo oxidace peroxidem vodíku také začíná atakem uhlíku v poloze 2 a pak následuje atak uhlíku v poloze 5 za vzniku imidu kyseliny maleinové.

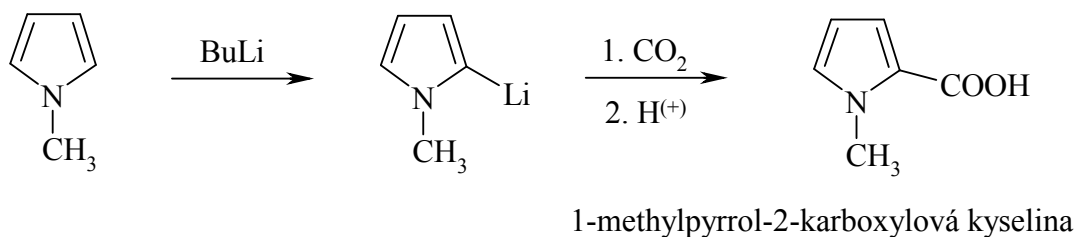


#### 4.2.4. Metalační reakce

Stejně jako sekundární aminy, má pyrrol ve své struktuře kyselý vodík v NH skupině. Pyrrol proto reaguje se silnými bázemi (sodíkem, hydridem sodným, aj.) a organokovovými činidly (methylmagnesiumchloridem, butyllithiem) za vzniku odpovídajících solí pyrrolu.

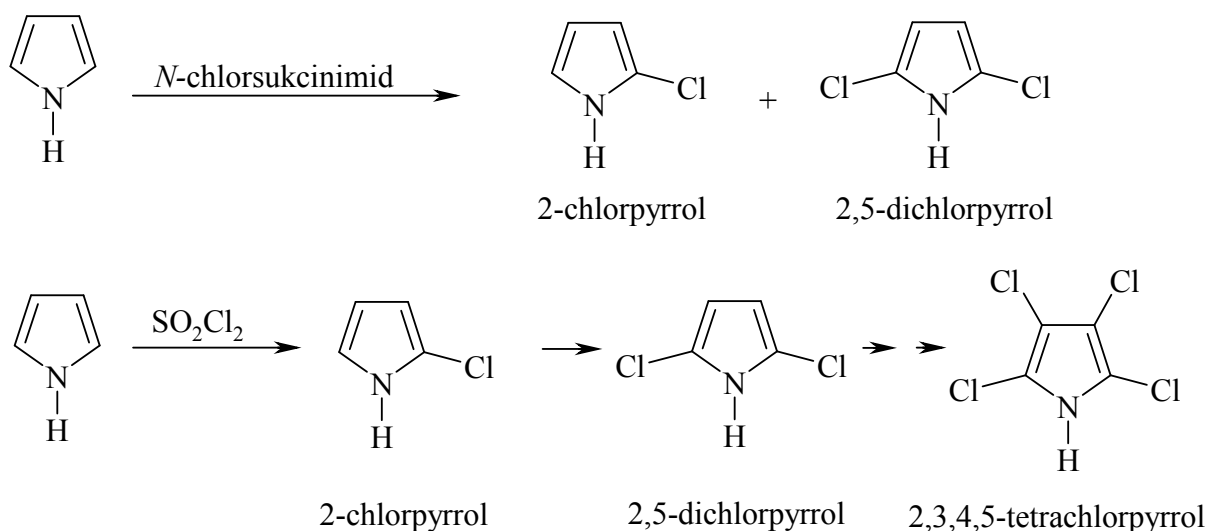


Pokud je však poloha 1 v pyrrolu zablokována vhodným substituentem, pak reakce s butyllithiem probíhají stejně jako u furanu selektivně do polohy 2, popř. 5 a vznikají odpovídající deriváty 2-lithiopyrrolů, které se mohou využít pro další syntézy substituovaných pyrrolů.

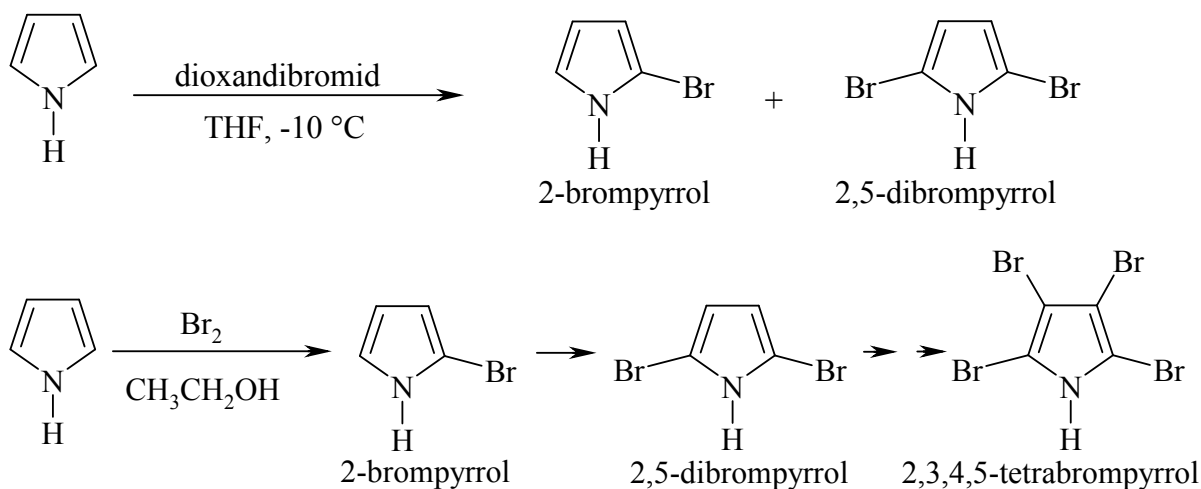


#### 4.2.5. Elektrofílní substituce

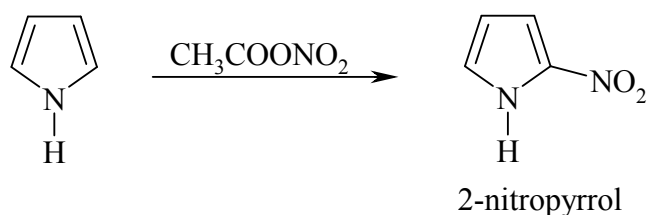
Pyrrol reaguje neobvykle snadno s elektrofilními činidly a je v porovnání s furanem cca  $10^5$  krát reaktivnější za srovnatelných podmínek. V kyselém prostředí však elektrofilní substituci konkuruje polymerace. Stejně jako u furanu elektrofilní substituce probíhá do poloh 2 a 5. Protože elementární chlor působí příliš energicky, používá se jako chloračního činidla *N*-chlorsukcinimid nebo chlorid sulfurylu. Reakcí *N*-chlorsukcinimidu s pyrrolem při laboratorní teplotě v dichlormethanu vzniká převážně 2-chlorpyrrol a jako vedlejší produkt pak 2,5-dichlorpyrrol. Při použití chloridu slufurylu v diethyletheru při laboratorní teplotě lze vhodným dávkováním reakci upravit tak, že převážně vzniká 2-chlorpyrrol a postupně až 2,3,4,5-tetrachlorpyrrol.



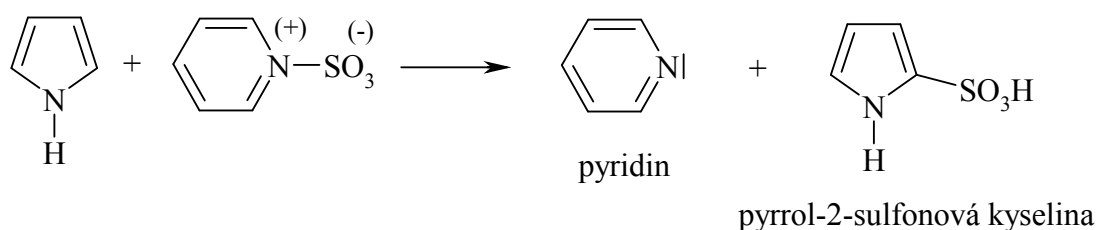
Analogicky bromací pyrrolu dioxandibromidem v tetrahydrofuranu při  $-10^\circ\text{C}$  vzniká téměř výhradně 2-brompyrrol, při bromaci bromem v ethanolu lze pak připravit až 2,3,4,5-tetrabrompyrrol.



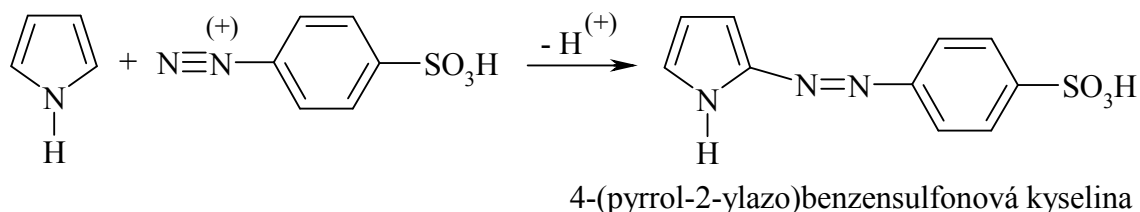
Nitrací pyrrolu acetyl-nitrátem při -10 °C vzniká 2-nitropyrrol.



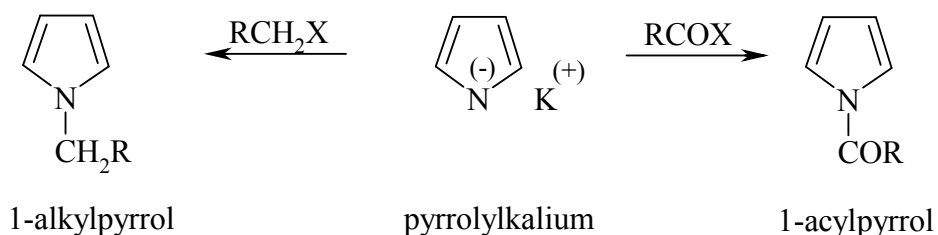
Koncentrovaná kyselina sírová způsobuje polymerizaci pyrrolu, ale reakcí s pyridin-sulfotrioxidem při 100 °C lze připravit pyrrol-2-sulfonovou kyselinu.



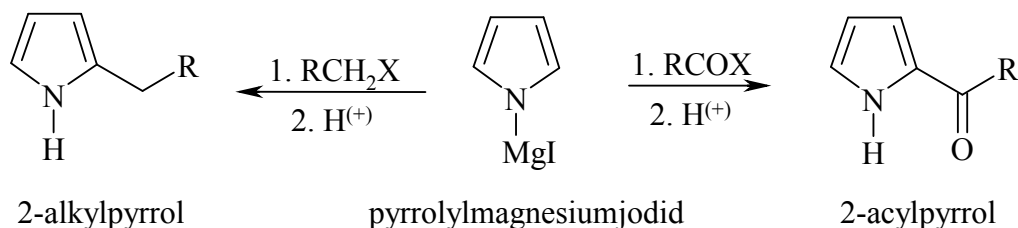
Alkylační reakce samotného pyrrolu jsou velmi problematické, protože běžně používané Lewisovy kyseliny jako katalyzátory iniciují polymeraci pyrrolu. Avšak velká reaktivita pyrrolu umožňuje takové reakce jako je Vielsmeierova-Haackova formylace, která poskytuje pyrrol-2-karbaldehyd v dobrém výtěžku. Pyrrol podléhá i chlormethylaci a hydroxymethylaci. Zvýšenou reaktivitu pyrrolu k elektrofilní substituci dokazuje i fakt, že reaguje se slabě elektrofilními aromatickými diazoniovými solemi za vzniku azosloučenin.



Problémy alkylace a acylace samotného pyrrolu se dají odstranit použitím solí pyrrolu. Na typu použité soli pak záleží zda alkylace (popř. acylace) bude probíhat do polohy 1 nebo 2. Při reakci draselné soli pyrrolu s halogenalkany, chloridy kyselin, sulfonylchloridy a chlorsilany vznikají 1-substituované deriváty.

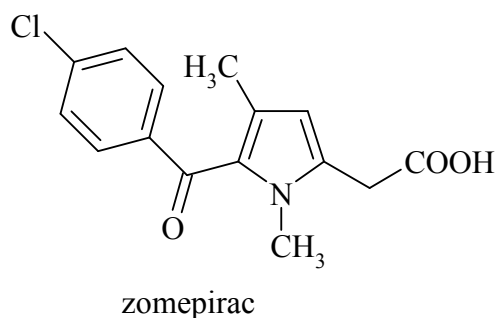
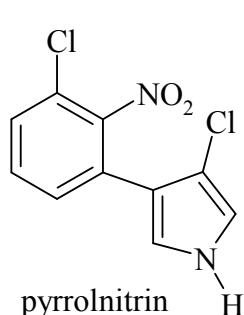


Naopak 2-alkyl, resp. 2-acylderiváty vznikají reakcí pyrrol-1-magnesiumjodidu s odpovídajícími alkylhalogenidy, resp. acylhalogenidy.



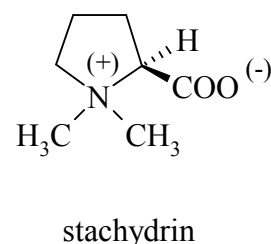
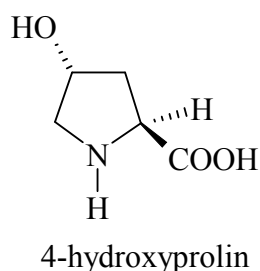
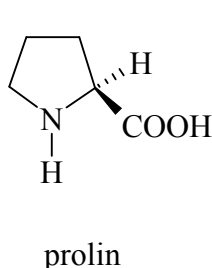
#### 4.2.6. Významné deriváty pyrrolu

Pyrrolový kruh není v přírodě běžně rozšířen, ale je součástí některých velmi důležitých přírodních látek. Některá antibiotika obsahují rovněž pyrrolové seskupení, např. pyrrolnitrin, analgetikum zomepirac a další.



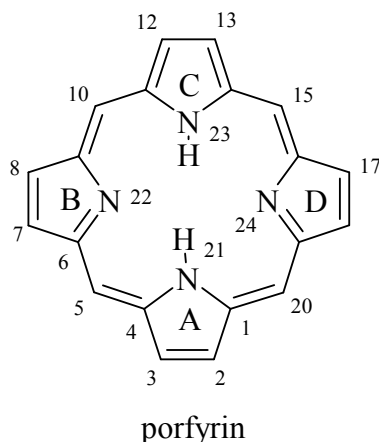
Polymery a kopolymery pyrrolu a jeho derivátů jsou v dnešní době využívány jako organické vodiče, např. do fotovoltaiických článků apod.

Z jednoduchých pyrrolidinových derivátů je v přírodě hojně rozšířen (*S*)-(-)-prolin, jedna z 20 esenciálních aminokyselin a 4-hydroxyprolin, který byl získán hydrolyzou želatiny. V listech pomerančovníku je rozšířen betain *N*-methylprolinu nazývaný stachydrin.



Biologicky důležité tetrapyrroly obsahují pyrrolové kruhy spojené  $-CH_2-$  nebo  $-CH=$  spojkou. Známe tetrapyrroly lineární (bilirubinoidy) a cyklické (porfyriny a korrinoidy), lineární bilirubinoidy se tvoří biologickou oxidací porfyrinů, nejznámější je *bilirubin*. Základní porfyrin obsahuje ve svém cyklu 4 pyrrolová jádra spojené 4 methinovými spojkami

a tvoří cyklický 18  $\pi$ -elektronový konjugovaný systém. V tomto systému se jednotlivá jádra označují písmeny A až D, číslování je uvedeno na následujícím obrázku.

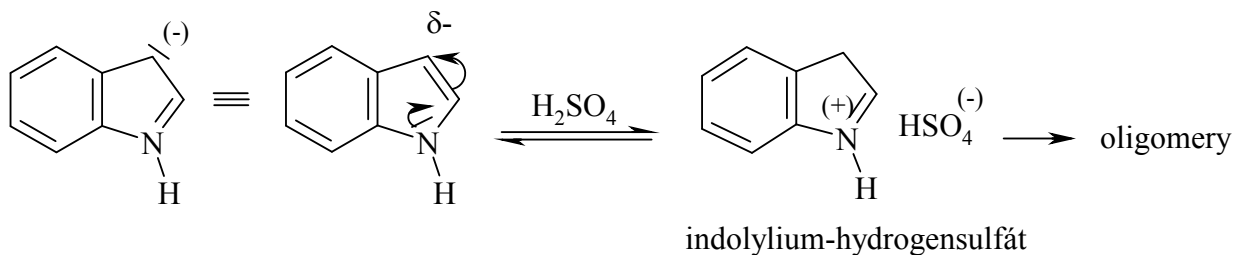


Skelet porfyrinu je obsažen v listové zeleni (chlorofylu), v krevním barvivu heminu a žlučových barvivech. Další významnou látkou, která obsahuje ve své struktuře porfyrinový skelet je kyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>).

### 4.3. Řada indolová

#### 4.3.1. Indol (benzo[b]pyrrol)

Indol je benzokondenzovaný derivát pyrrolu. Jeho chemie byla studována s rozvojem indiga, modrého přírodního barviva z indigovníku. Indol je základem řady alkaloidů i glykosidů a jeho deriváty vznikají při hydrolýze nebo hnilobě bílkovin. Indol je krystalická látka, b.t. 52 °C a b.v. 253 °C, málo rozpustná ve vodě. V surovém stavu páchne po fekáliích. Naproti tomu čistý indol má příjemnou vůni po květech a používá se ve voňavkářství. Je obsažen v květech jasmínu, pomerančovníku a v citrusech. Chemickými vlastnostmi se podobá pyrrolu, jeho bazicita  $pK_a = -3,50$  přibližně odpovídá pyrrolu. Na rozdíl od pyrrolu má v indolu vliv na rozložení hustoty elektronů na heterocyklickém kruhu vedle dusíkového atomu i kondenzovaný aromatický systém. Výsledkem této konjugace je fakt, že v indolu je pro protonaci a elektrofilní substituce preferována poloha 3.

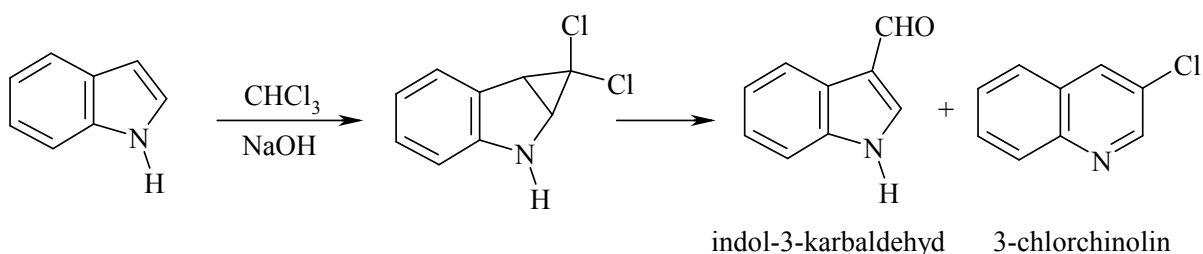


### 4.3.2. Reakce za otevírání kruhu

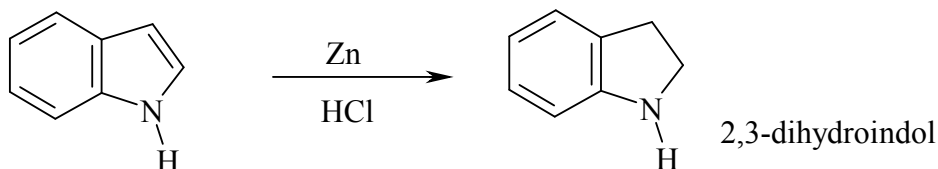
Reakcí, při nichž dochází k řízenému otevírání kruhu indolu je velmi málo, protože jak účinkem Lewisových, tak Brønstedových kyselin nastává polymerace. Reakcí se silnými bázemi indol tvoří soli.

### 4.3.3. Adiční reakce

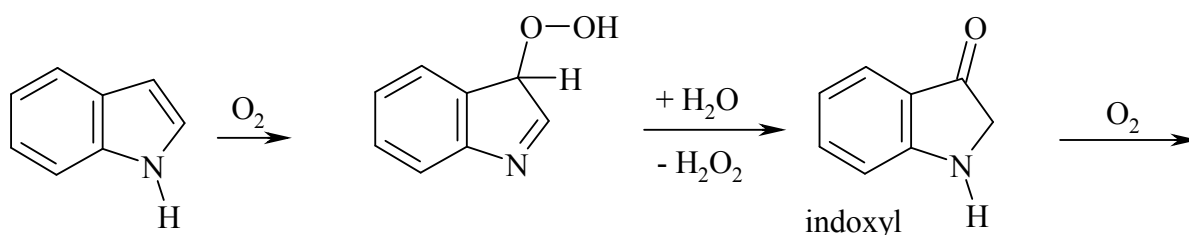
Ve srovnání s pyrrolem má indol a i jeho deriváty díky konjugaci s dalším benzenovým jádrem mnohem menší sklon k adičním reakcím, zejména k Dielsovým-Alderovým dienovým adicím. Jako příklad z mála adičních reakcí se dá uvést reakce indolu s chloroformem a hydroxidem sodným, kdy dochází k [2+1] cykloadici indolu s dichlorkarbenem za vzniku cyklopropanového kruhu. Následným rozkladem primárně vzniklého aduktu pak vzniká směs indol-3-karbaldehydu a 3-chlorchinolinu.

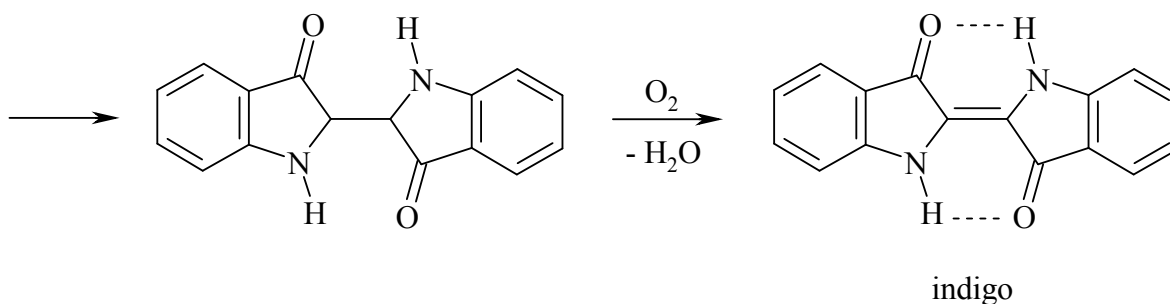


Stejně jako u pyrrolu lze za adice považovat některé redukce a oxidace samotného indolu nebo jeho derivátů. Katalytická hydrogenace za zvýšeného tlaku a teploty poskytuje 2,3-dihydroindol. Stejný produkt lze získat také redukcí např. zinkem v kyselině chlorovodíkové nebo redukcí tetrahydridoboritanem zinečnatým v diethyletheru.



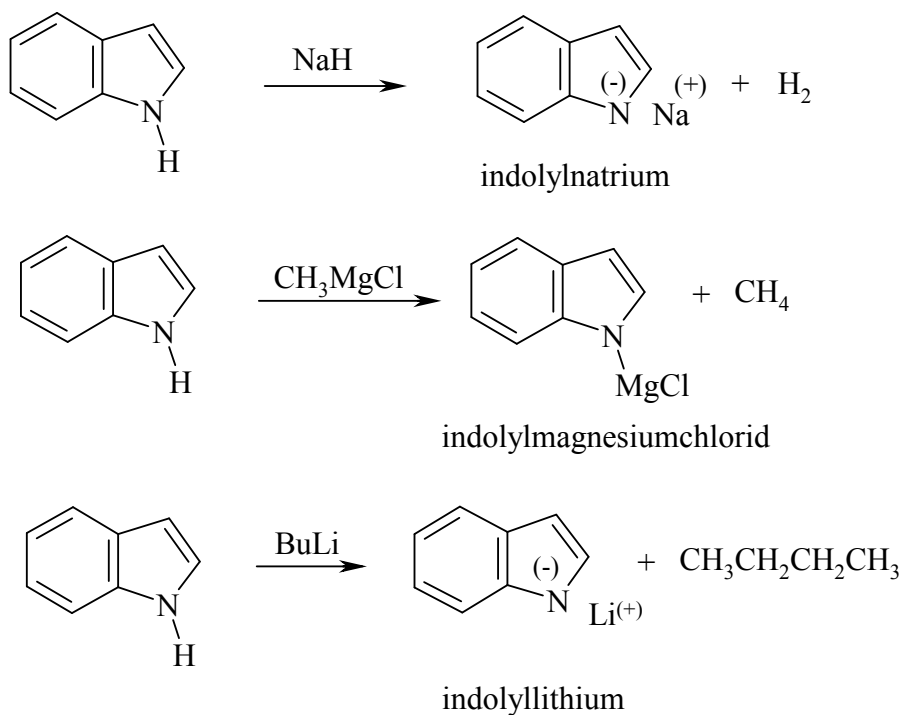
Indoly se snadno oxidují. Během autooxidace je kyslíkem atakována poloha 3 a po odštěpení peroxidu vodíku vzniká (2*H*)-indol-3-on (indoxyl). Tento pak podléhá radikálovému oxidačnímu zdvojení a následnou oxidací vzniká indigo, k této oxidaci postačuje vzdušný kyslík, ale mohou se použít i jiná činidla.



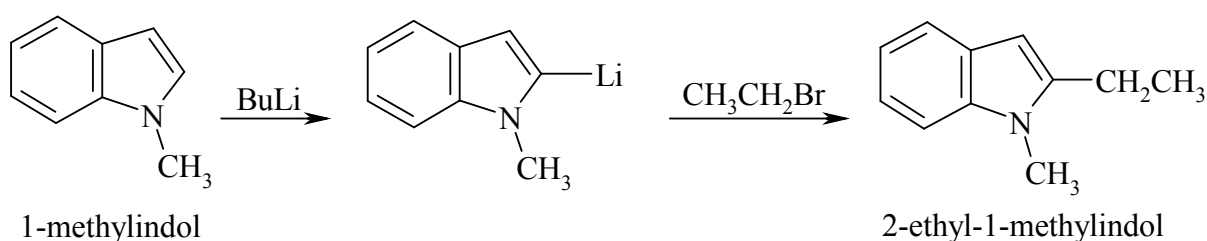


#### 4.3.4. Metalační reakce

Stejně jako sekundární aminy a pyrrol má i indol ve své struktuře kyselý vodík v NH skupině, jeho acidita je srovnatelná s pyrrolem. Indol proto reaguje se sodíkem, amidem sodným v kapalném amoniaku, hydridem sodným, methylmagnesiumchloridem, butyllithiem a dalšími bazemi za vzniku odpovídajících solí indolu.

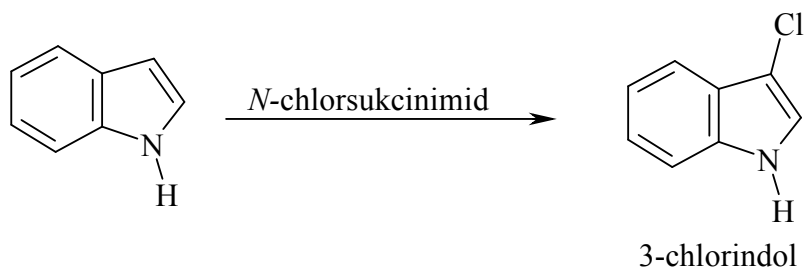


Pokud je však poloha 1 v pyrrolu zablokována vhodným substituentem (např. methylem, benzylem apod.), pak reakce s butyllithiem probíhají stejně jako u pyrrolu selektivně do polohy 2 a vznikají 2-lithioindoly, které se mohou využít pro syntézy substituovaných indolů.

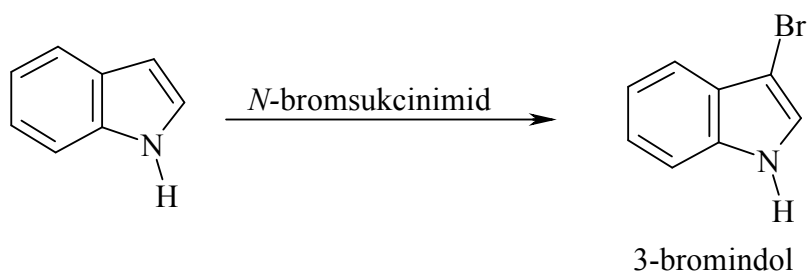


#### 4.3.5. Elektrofílní substituce

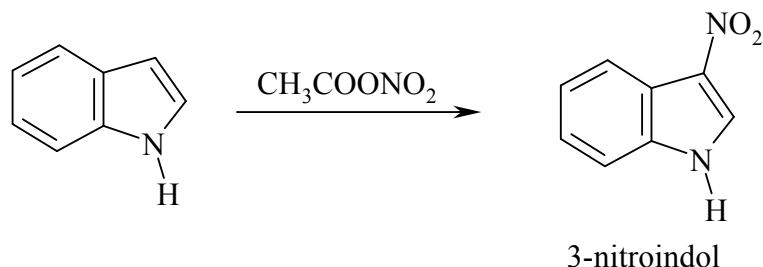
Ve většině elektrofílních substitučních reakcích reaguje indol velmi snadno, ale pomaleji než pyrrol. Je důležité si uvědomit, že kvůli konjugaci s benzenovým jádrem je pro tyto substituce na rozdíl od pyrrolu preferována pozice 3. V kyselém prostředí (kyselina sírová, kyselina dusičná) však elektrofílní substituci konkuruje vznik oligomerů, proto se používají na elektrofílní substituce zpravidla stejná činidla jako u pyrrolu. Chlorací indolu *N*-chlorsukcinimidem nebo chloridem thionylu (dichloridem kyseliny sířičité) při 0 °C vzniká převážně 3-chlorindol.



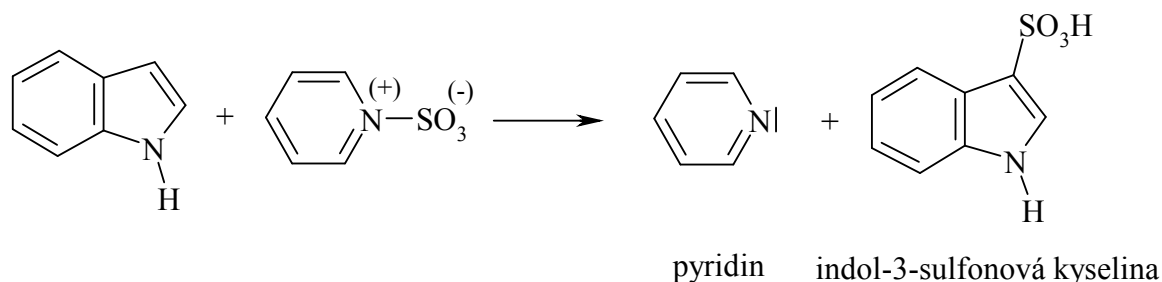
Analogicky bromací pyrrolu dioxandibromidem nebo *N*-bromsukcinimidem v tetrahydrofuranu při laboratorní teplotě vzniká téměř výhradně 3-bromindol.



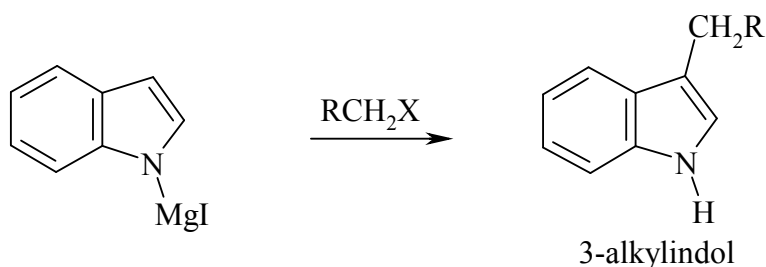
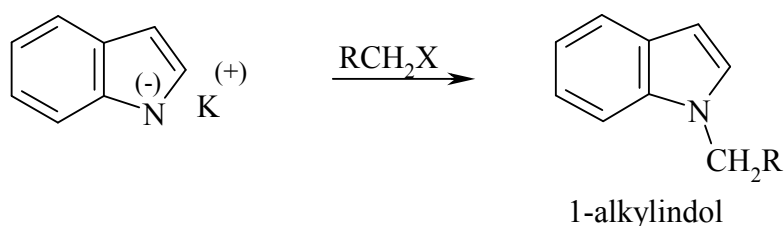
Nitrací indolu acetyl-nitrátem při laboratorní teplotě vzniká 3-nitroindol.



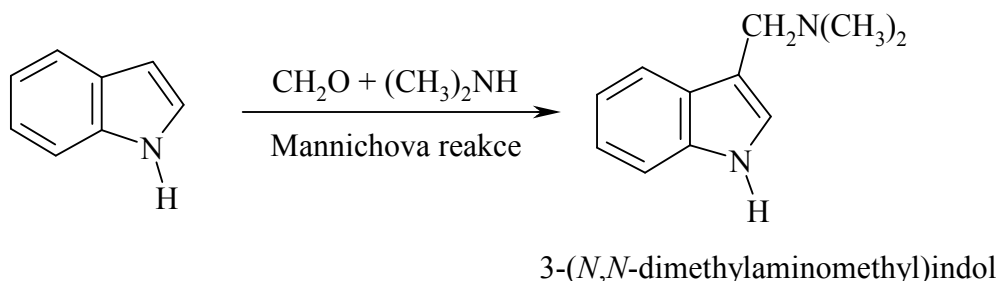
Koncentrovaná kyselina sírová způsobuje polymeraci indolu, ale reakcí s pyridin-sulfotrioxidem při 120 °C lze připravit indol-3-sulfonovou kyselinu.



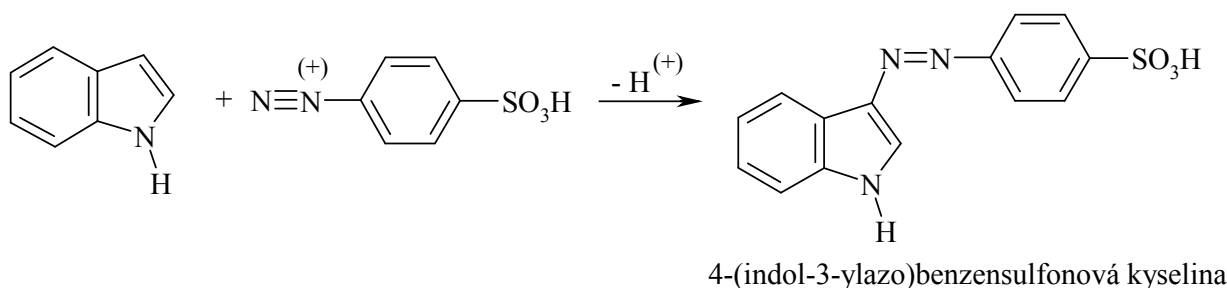
Alkylační a acylační reakce samotného indolu jsou velmi problematické, protože většinou vzniká směs 1 a 3 alkylovaných (acylovaných) produktů. Řešení je stejné jako u pyrrolu: při použití draselných solí indolu vznikají převážně 1-substituované deriváty, při použití kovalentních hořečnatých solí pak vznikají převážně 3-substituované deriváty.



Vysoká reaktivita indolu umožňuje takové reakce jako je Vielsmeierova-Haackova formylace, která poskytuje žádaný indol-3-karbaldehyd v dobrém výtěžku, ochotně probíhají chlormethylace, hydroxymethylace a Mannichova reakce.

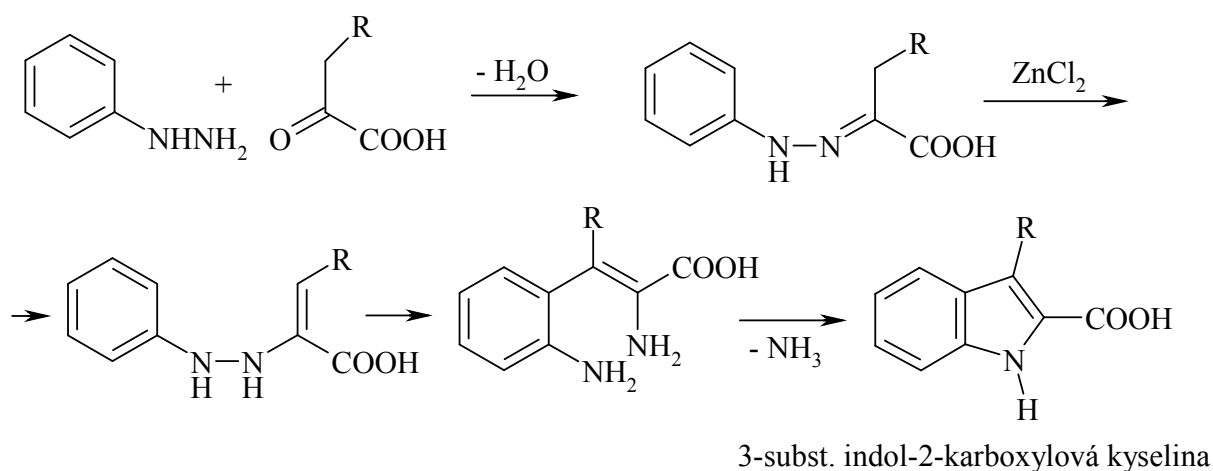


Zvýšenou reaktivitu indolu k elektrofilní substituci dokazuje i jeho reakce s aromatickými diazoniovými solemi za vzniku azosloučenin.



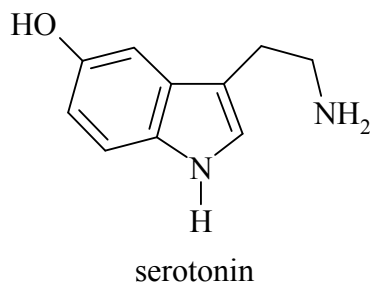
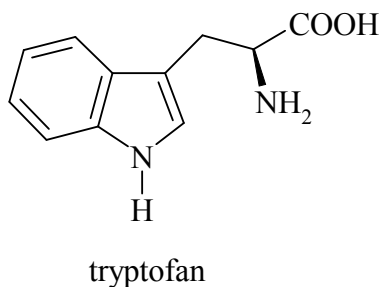
#### 4.3.6. Příprava indolu

V minulosti bylo věnováno hodně pozornosti chemii indolu a jeho derivátů. Byla vypracována celá řada syntéz pro jejich přípravu. Z celé této škály vybereme pouze klasickou Fischerovu syntézu, při které se vychází z fenyldiazonu  $\alpha$ -oxokyseliny, který přesmykem a odštěpením molekuly amoniaku poskytuje odpovídající deriváty indolu.

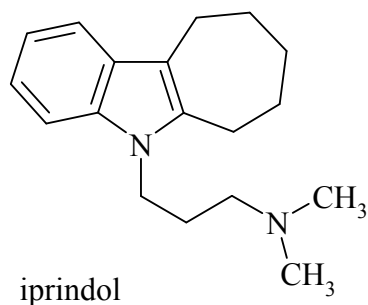
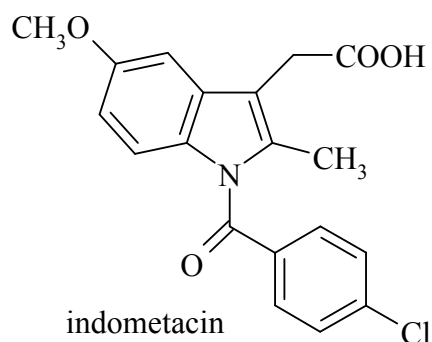


#### 4.3.7. Významné deriváty indolu

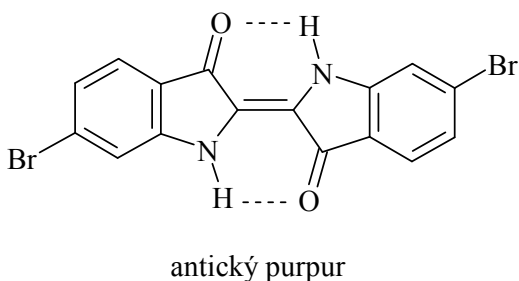
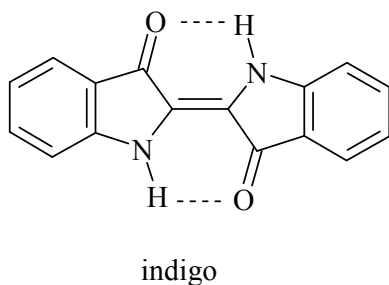
Z jednoduchých indolových derivátů vyskytujících se v přírodě nutno uvést důležitou esenciální aminokyselinu tryptofan a produkt jeho metabolických přeměn (hydroxylace a dekarboxylace) v živých organismech serotonin (5-hydroxytryptamin).



V přírodě je velké množství dalších látek obsahujících indol, ale dále uvedeme jen dva příklady léčiv, a to protizánětlivé léčivo indometacin a antidepresivum iprindol.



Z historického hlediska nutno znovu připomenout modré barvivo indigo a jeho derivát 6,6'-dibromindigo, který je obsažen v pigmentu ostranky jaderské (mořského plže) a nazývá se antický purpur.



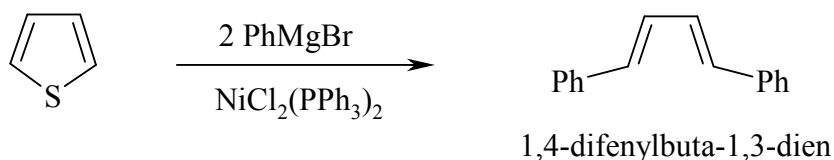
## 4.4. Řada thiofenová

### 4.4.1. Thiofen

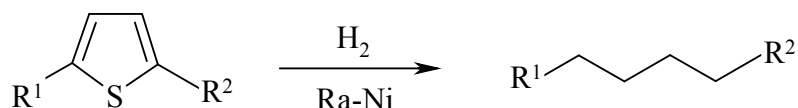
Thiofen je bezbarvá, ve vodě nerozpustná kapalina, b.v. 84 °C, která je svým zápachem podobná benzenu. Je obsažen v černouhelném dehtu a doprovází vždy benzen z něho získaný. Z chemického hlediska síra v pětičlenném kruhu ochotně poskytuje svůj volný elektronový pár do konjugace, a proto jsou u thiofenu potlačeny vlastnosti 1,3-dienů, ve většině reakcí se thiofen chová spíše jako aromatická sloučenina.

### 4.4.2. Reakce za otevírání kruhu

Thiofen a ani jeho polymery se nehydrolyzují mírně koncentrovanými minerálními kyselinami. K otevření thiofenového kruhu je nutné použít speciální reakce, např. reakcí fenyلمagnesiumbromidu v přítomnosti chloridu bis(trifenylfosfin)nikelnatého vzniká 1,4-difenylobuta-1,3-dien.

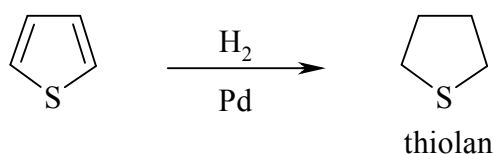


Další možností otevření thiofenového kruhu je reduktivní desulfurace Raneyovým niklem v ethanolu, kdy vznikají odpovídající alkany. V alternativní reakci je thiofen nebo jeho deriváty hydrogenován na molybdenových nebo wolframových katalyzátorech. Tato desulfurace je průmyslově velmi důležitá, neboť se tímto způsobem odstraňuje thiofen a jeho deriváty z ropy a ropných frakcí.

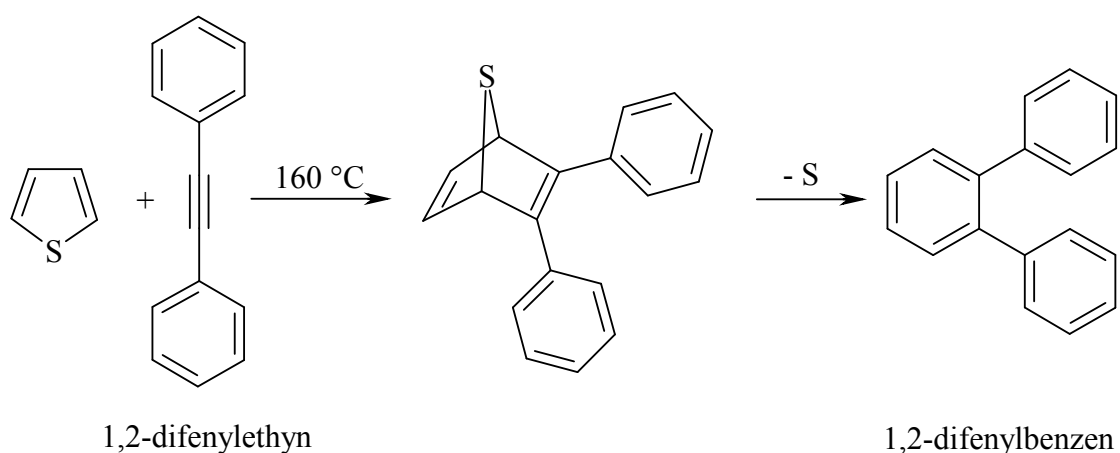


#### 4.4.3. Adiční reakce

Hydrogenací thiofenu na palladiových katalyzátorech vzniká thiolan (tetrahydrothiofen). Oxidace oproti jiným pětičlenným heterocyklům neprobíhají v jádře, ale na atomu síry, proto nespadají do této kapitoly.

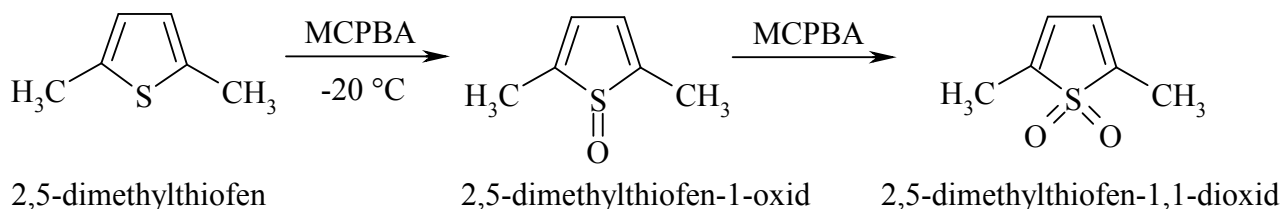


Jak bylo řečeno v úvodu této kapitoly, thiofenový kruh má díky dobré delokalizaci elektronů aromatický charakter, přesto výjimečně byly dokumentovány i jeho [4+2] cykloadiční reakce s reaktivními dienofily (aryny a alkyny s elektronakceptorními substituenty) nebo za vysokého tlaku. Tak lze např. reakcí thiofenu s 1,2-difenylethyнем za teploty 160 °C připravit bicyckickou sloučeninu, která eliminací síry poskytne 1,2-difenylybenzen.



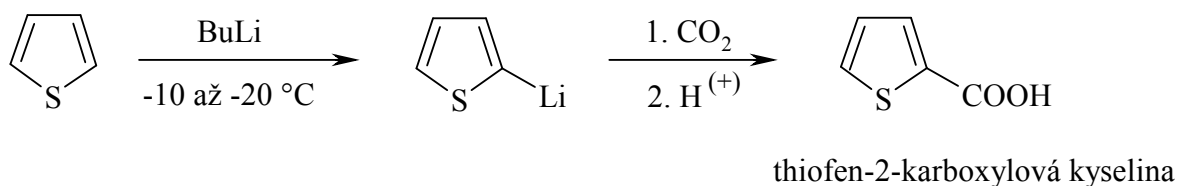
#### 4.4.4. Oxidace

Atom síry v thiofenu podléhá oxidaci, např. oxidací 2,5-dimethylthiofenu kyselinou 3-chlorperoxobenzovou (MCPBA) v dichlormethanu při -20 °C vzniká 2,5-dimethylthiofen-1-oxid, který se může dále oxidovat na 2,5-dimethylthiofen-1,1-dioxid.



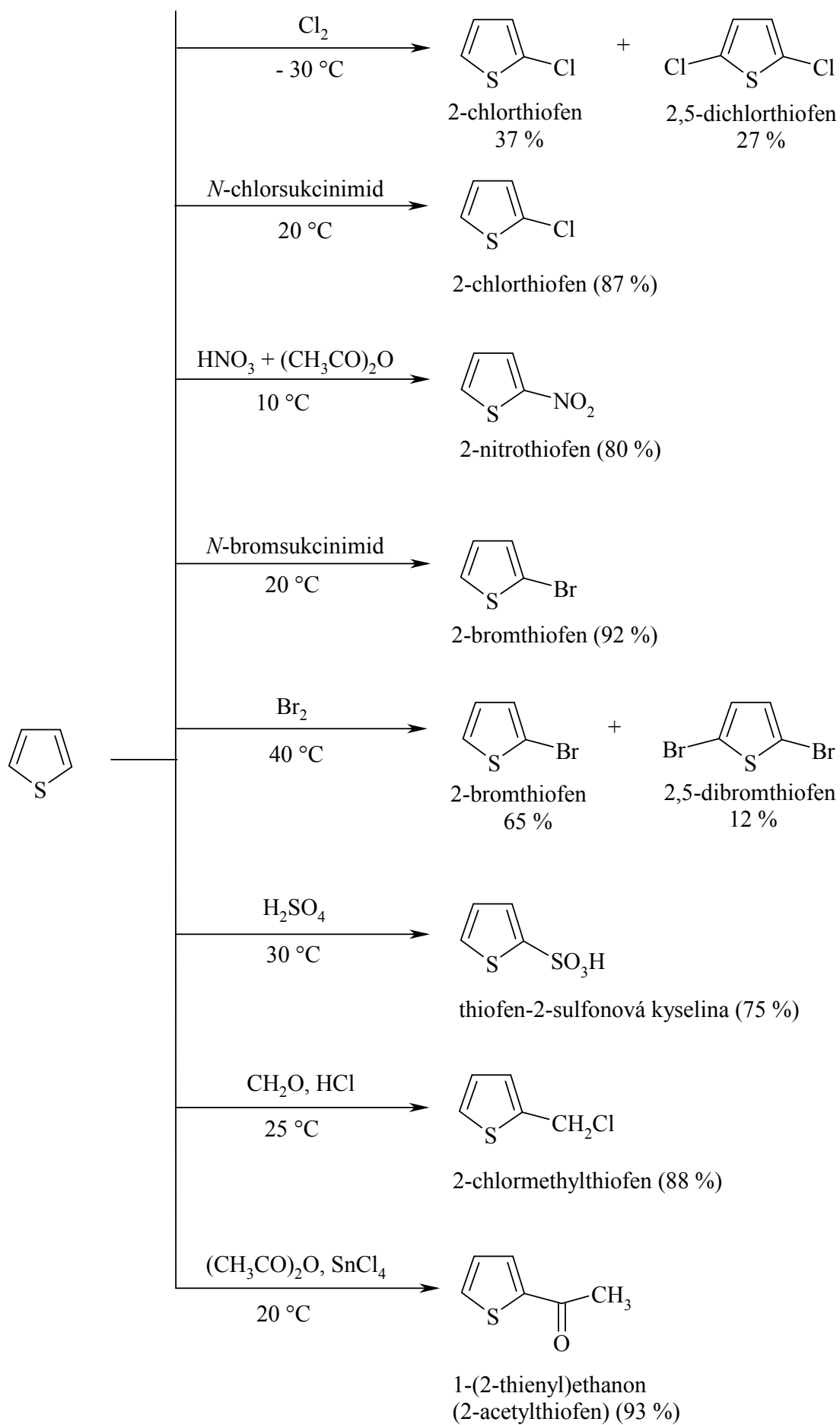
#### 4.4.5. Metalační reakce

Butyllithium reaguje s thiofenum v poloze 2 thiofenového jádra, a takto vzniklé 2-thienyllithium může dále reagovat s různými činidly, např. reakcí s oxidem uhličitým vzniká po okyselení thiofen-2-karboxylová kyselina. Při použití přebytku organokovového činidla a vyšší teploty je možné připravit i 2,5-dilithiumthiofen.



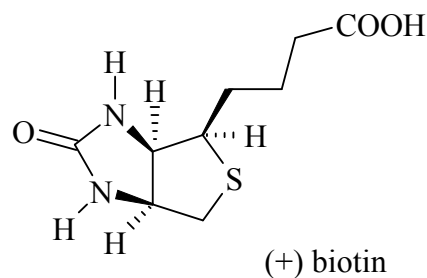
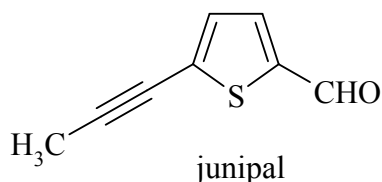
#### 4.4.6. Elektrofilní substituce

V elektrofilních substitučních reakcích reaguje thiofen pomaleji než furan, ale rychleji než benzen, jeho reaktivitu je možné srovnat s reaktivitou anisolu (methoxybenzenu). Stejně jako u furanu jsou při elektrofilních substitucích obsazovány polohy 2, popř. 5, ale díky aromatickému charakteru thiofenu, lze používat totožná činidla jako u aromátů (benzenu, naftalenu). Pro chlorace thiofenu se dá použít elementární chlor, chlorid sulfurylu nebo *N*-chlorsukcinimid. Bromace se provádějí bromem většinou v kyselině octové nebo *N*-bromsukcinimidem. Nitracce se provádějí kyselinou dusičnou v kyselině octové nebo acetanhydridu při 10 °C. Sulfonace probíhá koncentrovanou kyselinou sírovou již při 30 °C. Thiofenové jádro podléhá acylačním a alkylačním reakcím za katalýzy chloridem titaničitým nebo cínčitým. Úspěšné jsou i chlormethylace, Vielsmeierova-Haackova formylace a další. Krátký přehled vybraných reakcí je pak shrnut v následujícím schématu.



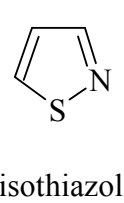
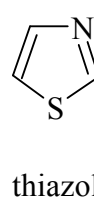
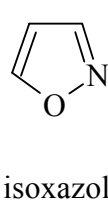
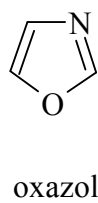
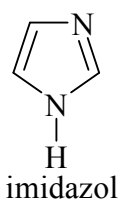
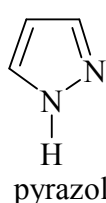
#### 4.4.7. Významné deriváty thiofenu

V přírodních látkách byl dosud nalezen nevelký počet sloučenin, které obsahují thiofenový skelet. V kulturách houby *Daedalea juniperina* byl nalezen 5-(1'-propynyl)thiofen-2-karbaldehyd zvaný junipal, který je nositelem baktericidních vlastností této houby. Dalším známým thiofenovým derivátem je biotin či vitamin H, růstový faktor některých organismů izolovaný z kvasnic, žloutku, ale i jater. Z osmi možných isomerů biotinu je účinný pouze (+)-biotin, ve kterém jsou kruhy i postranní řetězce v *cis*-uspořádání.



#### 4.5. Pětičlenné heterocykly s více heteroatomy

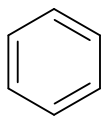
Dalšími skupinami pětičlenných heterocyklů jsou heterocykly s více heteroatomy, jako pyrazol (1,2-diazol), imidazol (1,3-diazol) – obsahující dva atomy dusíku, dále oxazol a isoxazol – obsahující atom kyslíku a dusíku, thiazol a isothiazol – obsahující atom síry a dusíku a další. Přípravou a chemickým chováním těchto, ale i dalších pětičlenných heterocyklů obsahujících více heteroatomů se nebudeme v tomto kurzu zabývat. Zájemcům doporučujeme studovat odbornou literaturu<sup>5</sup> nebo navštěvovat přednášky volitelného předmětu „Chemie heterocyklických sloučenin“.



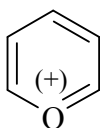
### 5. Šestičlenné heterocykly

Myšlenou záměnou methinové skupiny ( $-\text{C}=\text{}$ ) v benzenu za kyslík odvodíme oxoniový derivát, zvaný pyryliový kation, záměnou za síru pak získáme thiopyryliový kation a záměnou za dusík odvodíme pyridin. Vytvořené sloučeniny splňují podmínky aromaticity. Na rozdíl od benzenu přítomnost heteroatomu způsobuje nerovnoměrné rozložení elektronové hustoty v jednotlivých polohách jádra, což vede k rozdílné reaktivitě těchto heterocyklů v porovnání

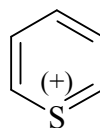
s karbocyklickými systémy. Zde se budeme dále zabývat pouze dusíkatými heterocykly, s heterocykly s jinými heteroatomy se lze seznámit v uvedeném volitelném předmětu.



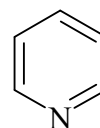
benzen



pyryliový kation



thiopyryliový kation

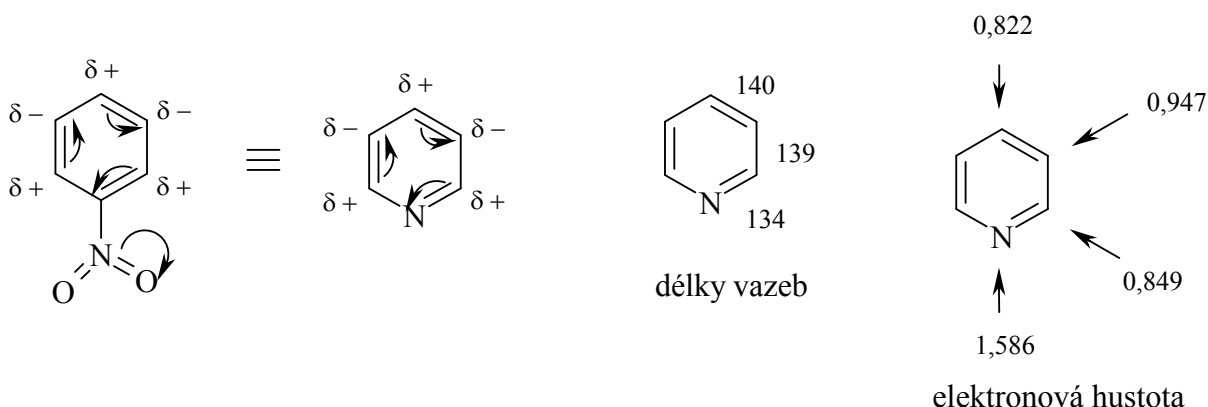


pyridin

## 5.1. Řada pyridinová

### 5.1.1. Pyridin (azin)

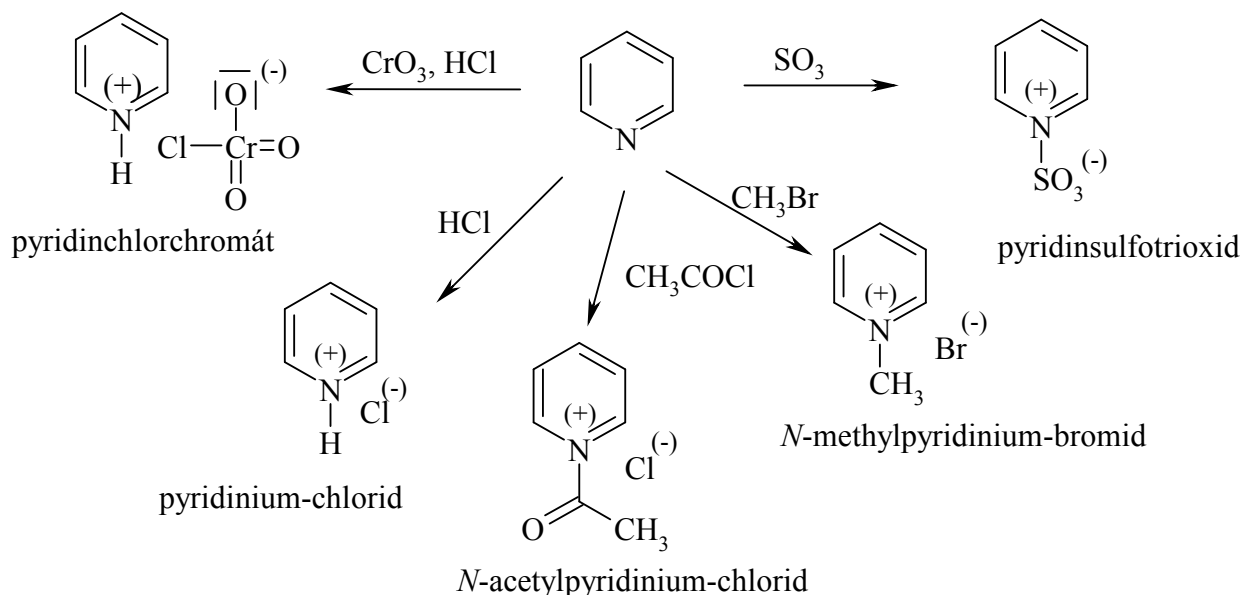
Pyridin je ve vodě rozpustná kapalina typického zápachu, b.t. - 42 °C a b.v. 115 °C. Pyridin je jedovatý a jeho páry napadají nervový systém a způsobují demence. Je dobrým rozpouštědlem pro většinu organických látek a rozpouští i řadu anorganických sloučenin. Pyridin se dá z vodného roztoku vysolit alkalickým hydroxidem. Ze struktury vyplývá, že je terciálním aminem, ale v porovnání s alifatickými aminy je slabší báze ( $pK_a$  konjugované kyseliny je 5,20). V porovnání s anilinem je báze o něco málo silnější. Hlavním zdrojem pyridinu a jeho homologů je černouhelný dehet, ze kterého se získává z odpadních louhů vypíráním kyselinou sírovou a frakční destilací. Ze studia jeho struktury vyplývá, že délka jeho vazeb (udaná v pm) se blíží hodnotám u benzenu. V pyridinovém kruhu je elektronová hustota rozložena nerovnoměrně. Níže jsou uvedeny hodnoty elektronové hustoty vypočtené metodou molekulových orbitalů a je z nich patrné, že rozložení elektronových hustot v pyridinovém kruhu je podobné rozložení elektronů v benzenovém jádru deaktivovaném silně elektronakceptorním substituentem. Proto pyridin v řadě případů vykazuje chování podobné nitrobenzenu a je právem k němu přirovnáván, zejména proto, že na něm probíhají také nukleofilní substituce. Protože pyridin vykazuje zcela odlišné chování oproti pětičlenným heterocyklům, bude i členění následujících kapitol odlišné.



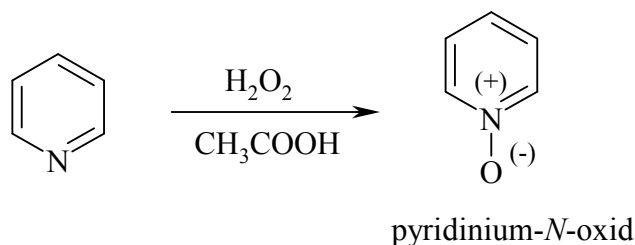
### 5.1.2. Reakce na dusíku

Jako báze tvoří pyridin reakcí s kyselinami soli, což je hojně využíváno při chemických syntézách k vázání kyselin, které se tvoří při reakci. Lewisovy kyseliny jako je  $AlCl_3$ ,  $SbCl_5$ ,  $SO_3$ , apod. tvoří s pyridinem stabilní adukty. Tak např. pyridinsulfotrioxid slouží jako

sulfonační činidlo pro sulfonace furanu a indolu, pyridinchlorchromát a pyridindichromát jsou oxidační činidla pro oxidaci alkoholů na aldehydy, popř. ketony. Pyridin tvoří soli také reakcí s Brønstedovými kyselinami, alkyl- i arylhalogenidy, s halogenidy kyselin atd.

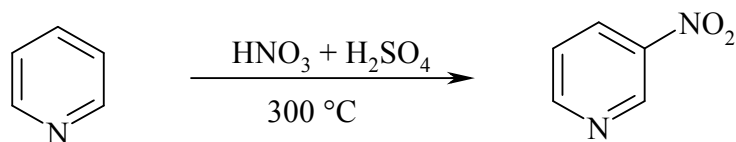


Pyridin jako jiné terciární aminy poskytuje reakci s peroxidem vodíku v kyselině octové pyridinium-*N*-oxid. Tento oxid vzniká i oxidací organickými peroxykyselinami nebo dalšími oxidačními činidly.



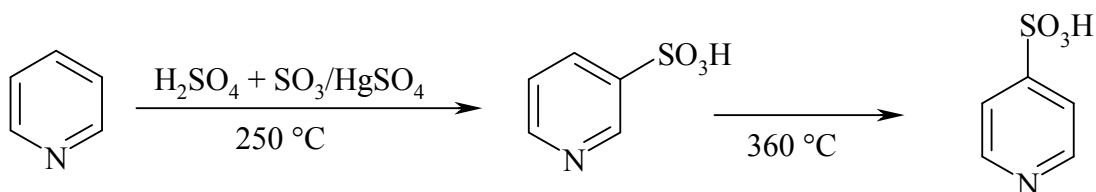
### 5.1.3. Elektrofilní substituce v jádře

Jak bylo uvedeno, pyridinové jádro je vlivem terciárního dusíku deaktivováno pro elektrofilní substituce podobně jako nitrobenzen. Reaktivita pyridinu je ve srovnání s benzenem cca  $10^7$  krát nižší, a z toho vyplývá, že pokud budou elektrofilní substituční reakce probíhat, bude to za energických podmínek a výhradně do polohy 3. Navíc je nutno uvážit, že v porovnání s nitrobenzenem je pyridin silnější bázi a v silně kyselém prostředí díky vzniku pyridiniových solí pak jeho reaktivita ještě více klesá (reaktivita v porovnání s benzenem je cca  $10^{-15}$ ) a dá se srovnat s reaktivitou 1,3-dinitrobenzenu. Experimentální fakta pak tyto závěry potvrzují. Nitrací pyridinu nitrační směsí při  $300^\circ\text{C}$  tak vzniká 3-nitropyridin pouze ve výtěžku 15%.



3-nitropyridin

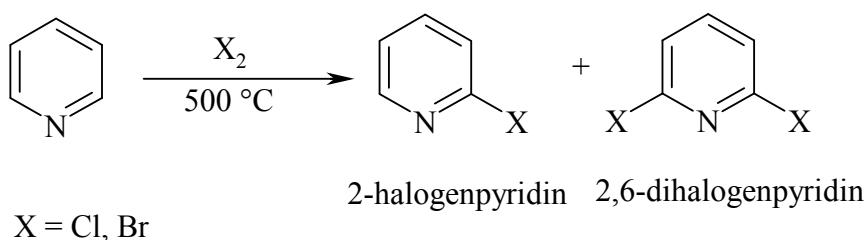
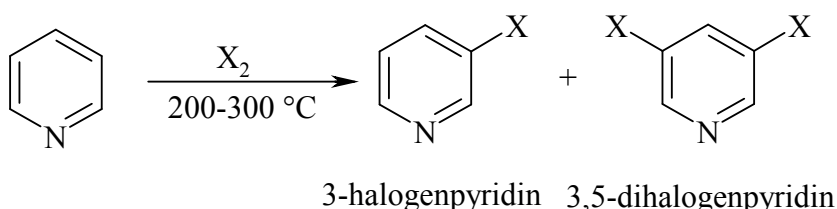
Sulfonace se provádí oleem za katalýzy síranem rtuťnatým při 250 °C a pyridin-3-sulfonová kyselina vzniká v 70 %-ním výtěžku. Dlouhodobým zahříváním na vysokou teplotu (360 °C) dochází k přesmyku na termodynamicky stálejší pyridin-4-sulfonovou kyselinu.



pyridin-3-sulfonová kyselina

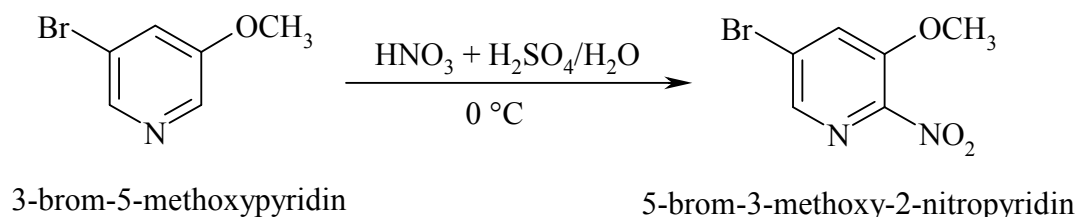
pyridin-4-sulfonová kyselina

Halogenace (bromace, chlorace) probíhají elementárním halogenem při 200–300 °C za vzniku směsi 3-halogenpyridinu a 3,5-dihalogenpyridinu. Pokud se budou tyto reakce provádět za vysoké teploty (500 °C), pak již nebude probíhat elektrofilní substituce, ale substituce radikálová a v produktech budou převažovat 2-halogenpyridin a 2,6-dihalogenpyridin.

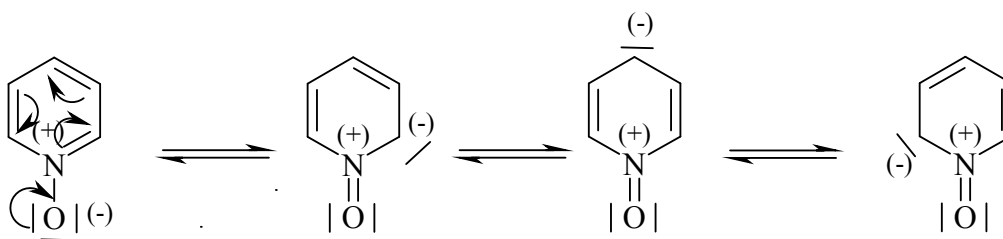


Stejně jako u nitrobenzenu i u pyridinu zcela selhávají Friedelovy-Craftsovy alkylace a acylace, právě tak chlormethylace a další podobné reakce. V těchto reakcích nedochází k tvorbě 3-substituovaných derivátů, ale pouze k tvorbě solí. Pokud je již pyridin substituován elektrondonorními substituenty, elektrofilní substituce probíhá za mírnějších podmínek a poloha nové substituce je výslednicí vlivu dusíkového atomu v kruhu a direktivního účinku

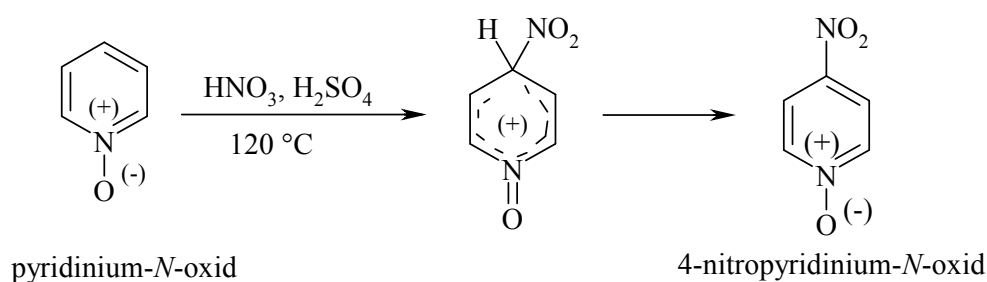
stávajících substituentů. Např. reakcí 3-brom-5-methoxypyridinu s nitrační směsí ve vodě při 0 °C vzniká 5-brom-3-methoxy-2-nitropyridin ve výtěžku 85 %.



K zásadním změnám v chování pyridinového kruhu při některých elektrofilních substitucích nedochází pouze zavedením aktivujících substituentů, ale také oxidací pyridinu peroxykyselinami na pyridinium-*N*-oxid. Jak naznačují mezomerní vzorce, elektrofilní substituce v tomto oxidu probíhají do poloh 2, 4 a 6, tedy do poloh, které jsou v pyridinu pro tuto substituci nedostupné.

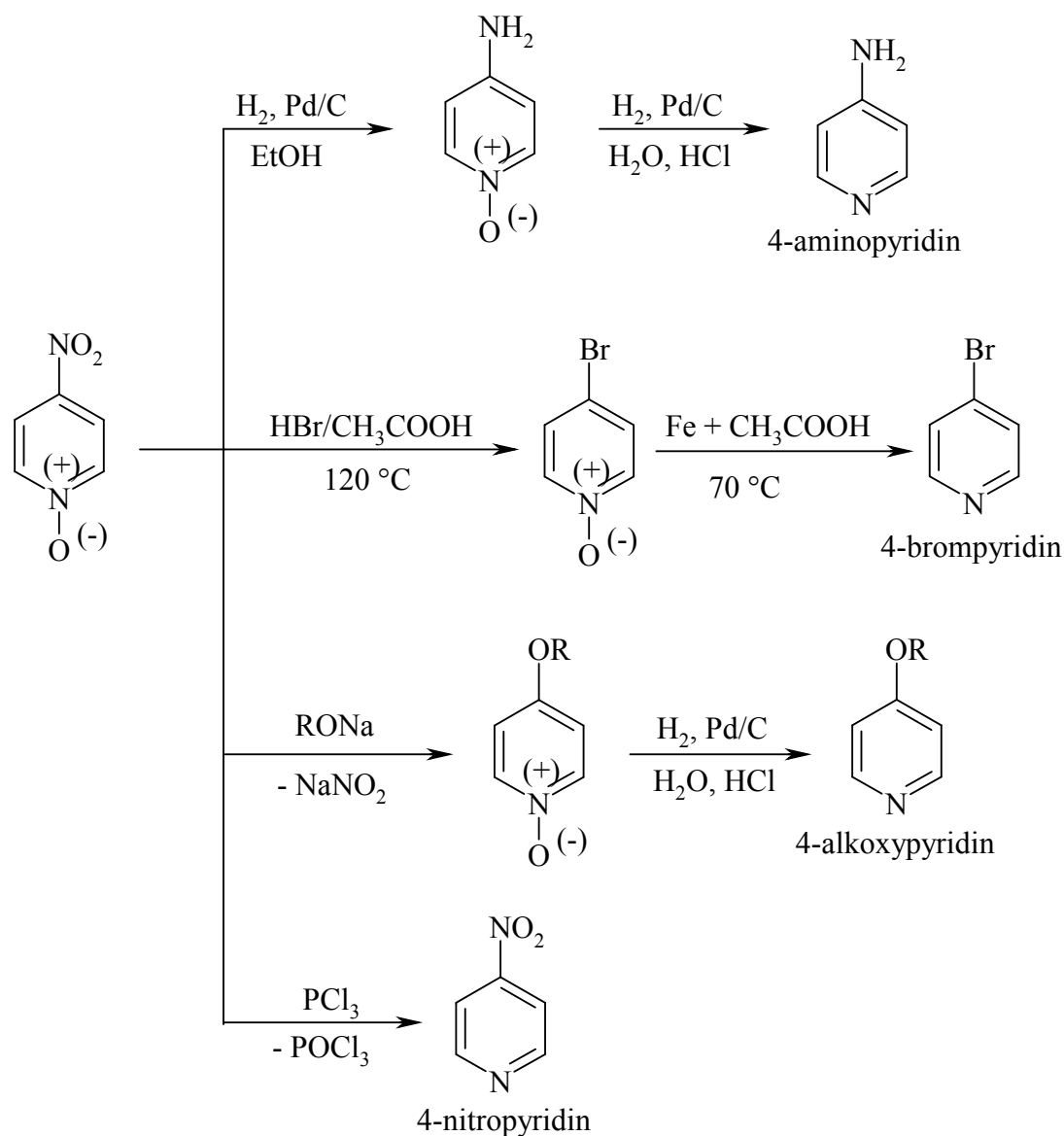


Bohužel, praktické využití má pouze nitrace, protože další elektrofilní substituce (sulfonace, halogenace) probíhají za příliš drastických podmínek. Nitrace pyridinium-*N*-oxidu probíhá nitrační směsí při 120 °C a požadovaný 4-nitroderivát vzniká ve výtěžku 78 %.

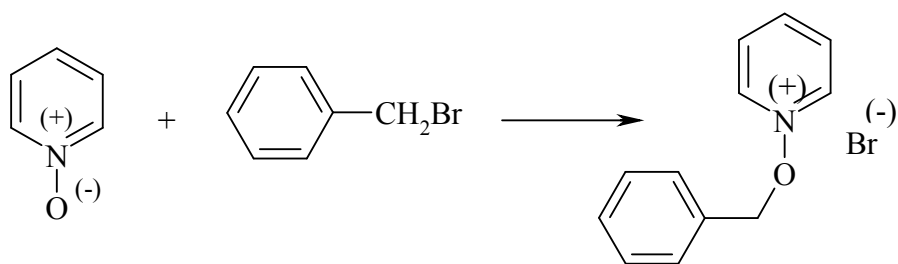


4-Nitropyridinium-*N*-oxid je důležitou výchozí látkou pro syntézu různých 4-substituovaných derivátů pyridinu, protože nitroskupina se může různými transformacemi převádět na další funkční skupiny. Dále se v syntézách využívá toho, že v některých reakcích se nitroskupina chová jako dobře odstupující skupina a že oxid je možno selektivně redukovat chloridem

fosforitým. Redukcí 4-nitropyridinium-*N*-oxidu vzniká 4-nitropyridin. Katalytickou redukcí vodíkem na palladiu v ethanolu dochází k redukcí nitroskupiny na aminoskupinu a vzniká 4-aminopyridinium-*N*-oxid, který se dá redukcí vodíkem za katalýzy palladiem v kyselině chlorovodíkové převést na 4-aminopyridin. Nukleofilní substitucí alkoxidy pak vznikají 4-alkoxypyridinium-*N*-oxidy, které se mohou dále transformovat např. na 4-alkoxypyridiny. Nukleofilní výměnou nitroskupiny bromovodíkem pak vzniká 4-brompyridin.



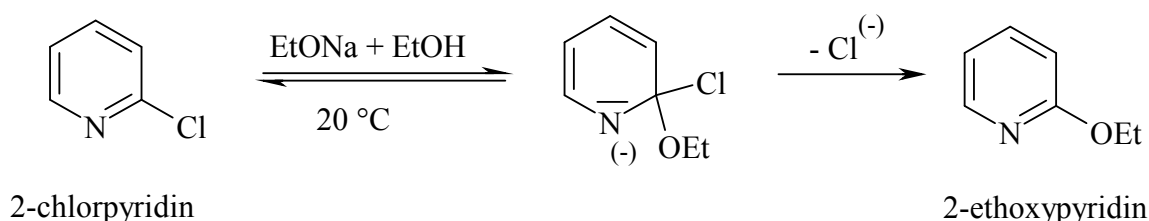
Pyridinium-*N*-oxidy podléhají alkylačním a acylačním reakcím alkylhalogenidy, popř. acylhalogenidy na atomu kyslíku a dochází k tvorbě solí, tak např. reakcí pyridinium-*N*-oxidu s benzylbromidem vzniká 1-benzyloxypyridinium-bromid.



1-benzylpyridinium-bromid

#### 5.1.4. Nukleofilní substituce

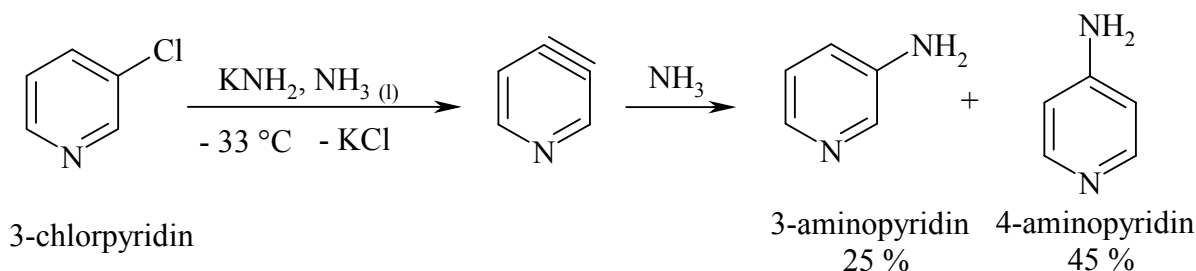
Jak bylo řečeno v úvodu této kapitoly, vzhledem ke snížení elektronové hustoty v polohách 2, 4 a 6 způsobené atomem dusíku má pyridin (analogicky jako nitrobenzen) sklony k nukleofilním substitucím v těchto polohách. Nukleofilní substituce probíhá ve dvou krocích, a to adicí nukleofilního činidla a následným odštěpením odstupující skupiny.



2-chlorpyridin

2-ethoxypyridin

Studiem relativní reaktivity jednotlivých poloh v nukleofilních substitucích v pyridinu (chlorpyridin s ethoxidem sodným a ethanolu při 20 °C) bylo zjištěno, že nejreaktivnější je poloha 4. Pokud vezmeme rychlost uvedené reakce s 4-chlorpyridinem jako standard a přisoudíme jí hodnotu 1, pak rychlosti substituce u zbývajících izomerů jsou 0,2 pro 2-chlor- a  $10^{-5}$  pro 3-chlorpyridin. Z uvedených hodnot vyplývá, že nukleofilní reakce v poloze 3-pyridinového jádra neprobíhá. Důkazem je reakce 3-chlorpyridinu s amidem draselným v kapalném amoniaku při -30 °C, kdy vzniká směs 3-amino a 4-aminopyridinu. Vznik této směsi dokazuje, že zde neprobíhá nukleofilní substituce, ale reakce probíhá eliminačně-adičním mechanismem přes 3,4-didehydropyridin (benzynový mechanismus).



3-chlorpyridin

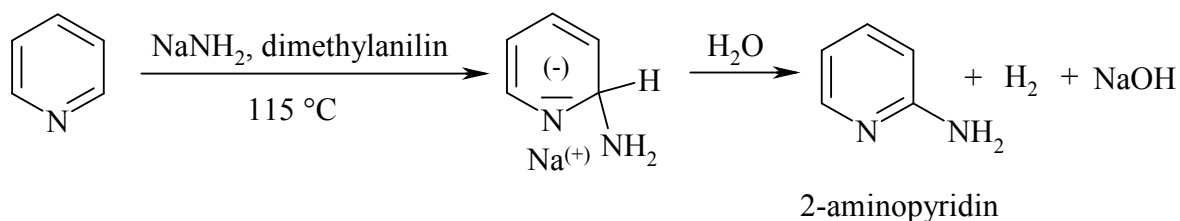
3-aminopyridin

25 %

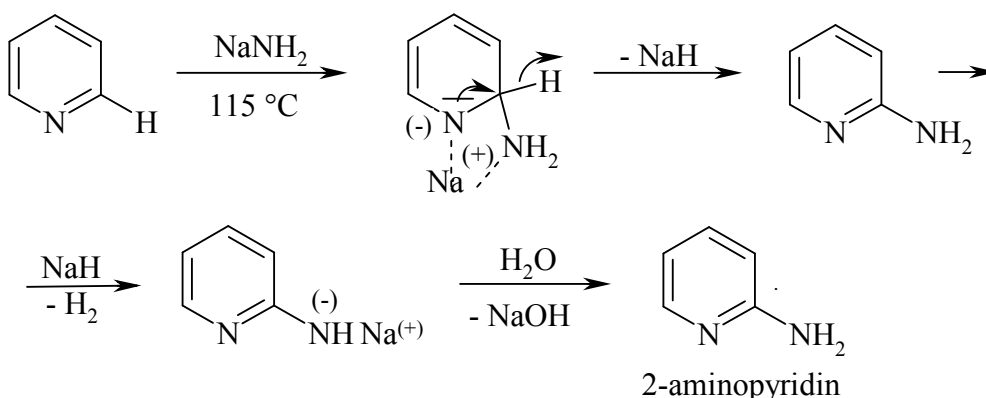
4-aminopyridin

45 %

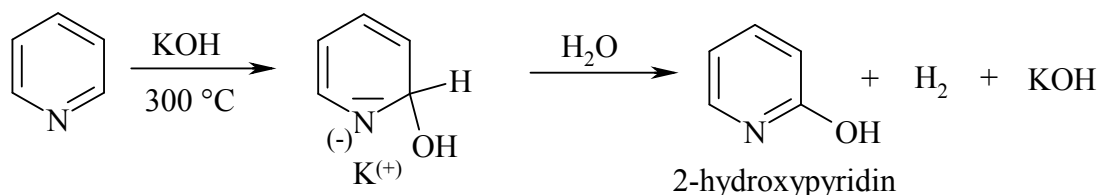
Historicky první nukleofilní reakcí na pyridinu byla Čičibabinova reakce, která spočívá v zahřívání pyridinu s amidem sodným ve vhodném rozpouštědle (toluen, dimethylanilin) za vzniku 2-aminopyridinu jako hlavního produktu; jako vedlejší produkt vzniká malé množství 4-aminopyridinu a další minoritní produkty.



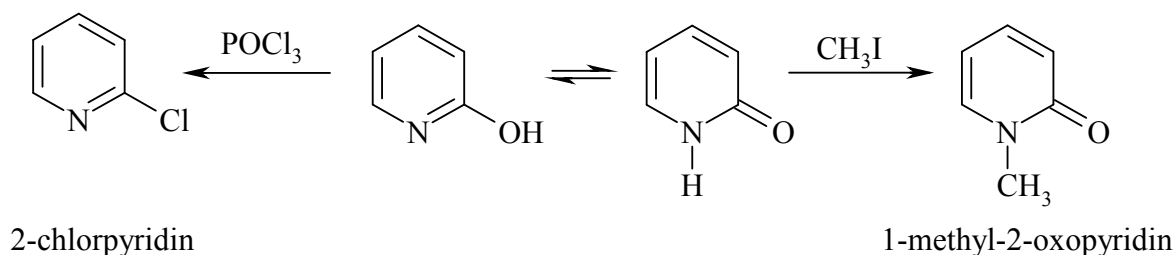
Novější výzkumy prokázaly mírně odlišný mechanismus této reakce. Z reaktivního intermediátu, který je stabilizován dalšími molekulami amidu sodného, dochází k odštěpení hydridu sodného, který následnou reakcí s aminoskupinou uvolňuje vodík za vzniku soli, jejíž hydrolyzou pak vzniká 2-aminopyridin. Preference vzniku 2-aminoderivátu (poloha 4 je reaktivnější, viz výše) je dána koordinací sodíkového iontu s atomy dusíku.



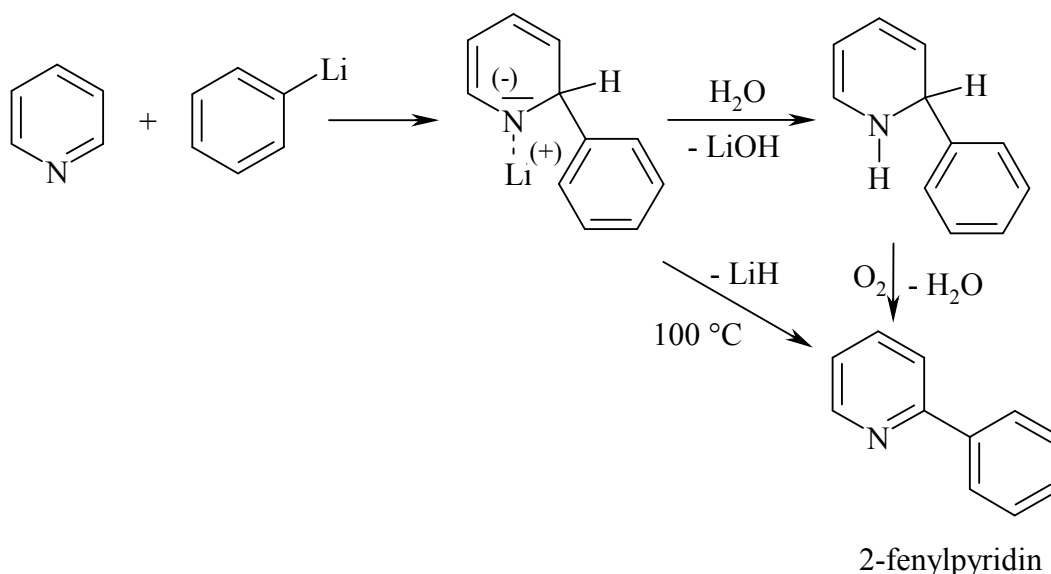
Analogickou reakci představuje zahřívání pyridinu s hydroxidem draselným za vysokých teplot (300 °C) za vzniku 2-hydroxypyridinu.



Aminopyridiny i hydroxypyridiny, které mají aminoskupinu či hydroxyskupinu v poloze 2, 4 nebo 6, jsou v rovnováze s tautomerní iminoformou nebo ketoformou, přičemž zastoupení jednotlivých forem závisí na rozpouštědle a typu substrátu. Tato tautomerie se projevuje v jejich reaktivitě, např. 2-hydroxypyridin reakcí s methyljodidem poskytuje 1-methyl-2-oxopyridin (1-methyl-2-pyridon), ale reakcí s chloridem fosforu vzniká 2-chlorpyridin.

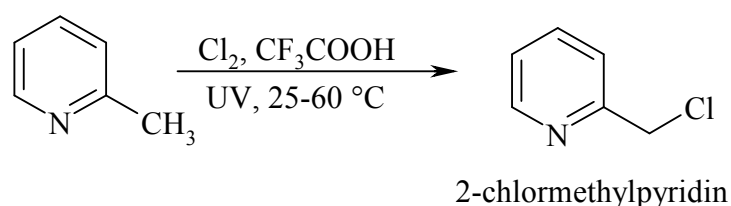


Také reakce organolithných sloučenin s pyridinem jsou nukleofilními substitucemi, např. reakcí s fenyllithiem vzniká jako primární produkt 2-fenyl-1,2-dihydropyridin (lze jej z reakční směsi izolovat). Pokud bude surová reakční směs zahřívána na cca 100 °C s přístupem vzdušného kyslíku, pak dojde k oxidaci (dehydrogenaci) primárně vzniklého aduktu za vzniku 2-fenylpyridinu.

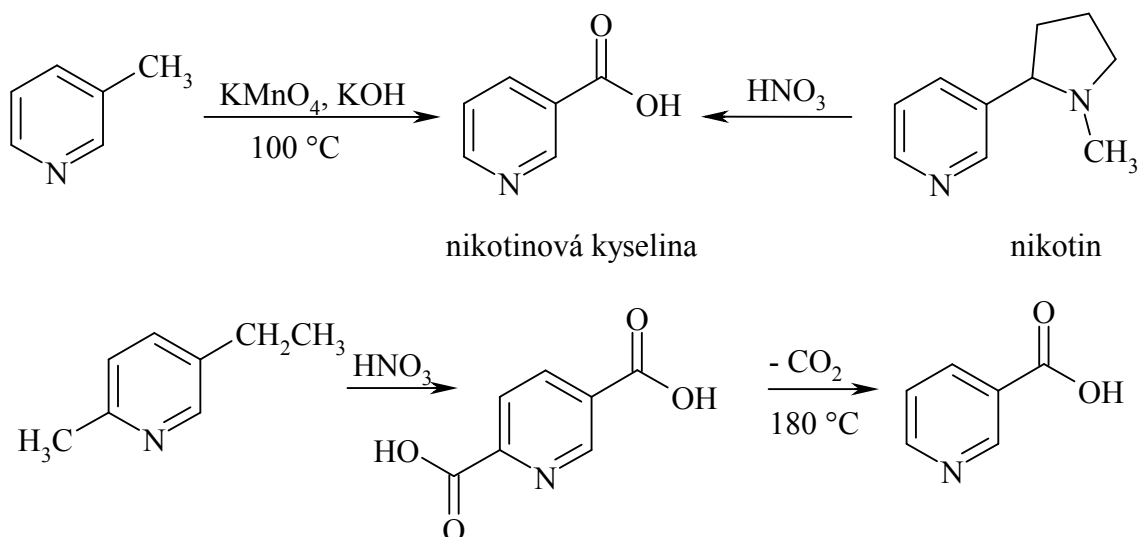


### 5.1.5. Reakce v postranních řetězcích

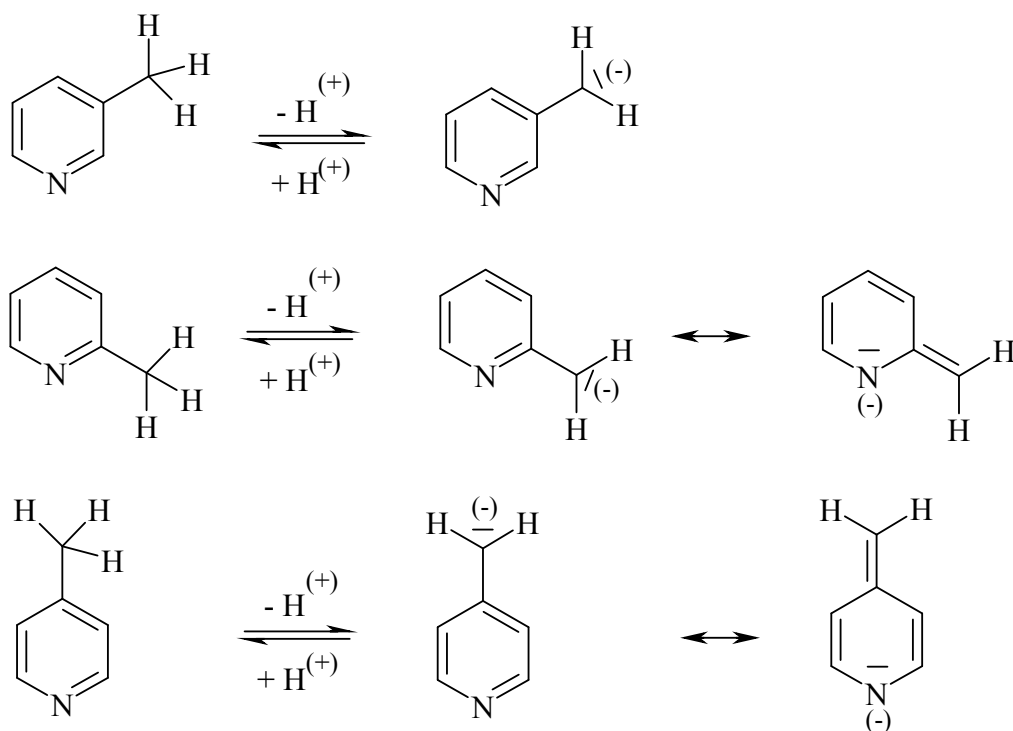
Alkylpyridiny podléhají analogickým reakcím jako alkylderiváty benzenu, např. halogenacím nebo oxidacím. Reakcí 2-methylpyridinu ( $\alpha$ -pikolinu) s chlorem v trifluoroctové kyselině za UV záření vzniká téměř kvantitativně 2-chlormethylpyridin. Analogické reakce lze provádět i *N*-brom- a *N*-chlorsukcinimidem apod.



Pyridinové jádro je odolné vůči oxidaci, proto reakcí s vhodnými oxidačními činidly podobně jako v benzenové řadě dochází k oxidaci na uhlíku v postranním řetězci za vzniku pyridinkarboxylových kyselin. Nejznámější z těchto kyselin, pyridin-3-karboxylová (nikotinová) kyselina, byla poprvé připravena oxidací nikotinu (alkaloidu tabákového listu) kyselinou dusičnou. V laboratoři se nikotinová kyselina připravuje oxidací 3-methylpyridinu ( $\beta$ -pikolinu) manganistanem draselným. Pro ilustraci reaktivity lze uvést oxidaci 5-ethyl-2-methylpyridinu kyselinou dusičnou, kdy následnou dekarboxylací primárně vzniklé pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny vzniká opět nikotinová kyselina.

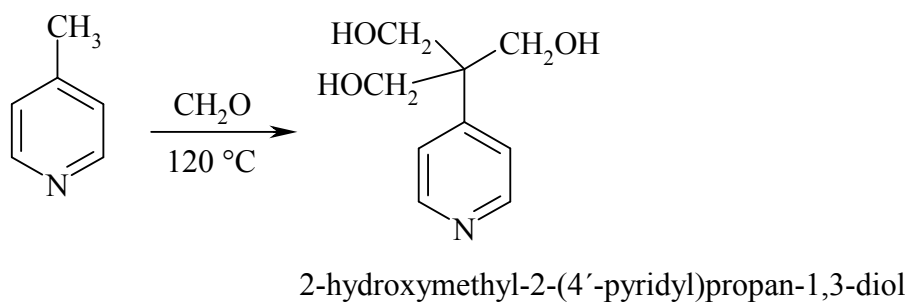
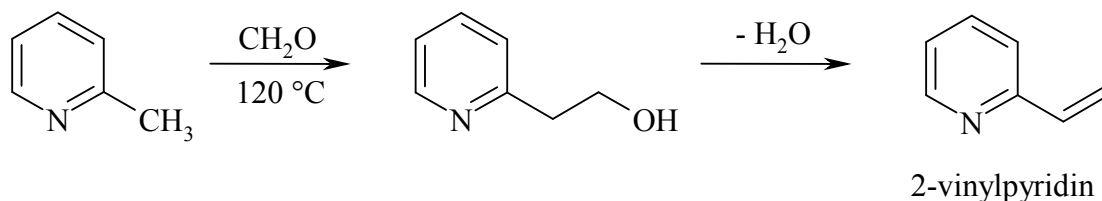
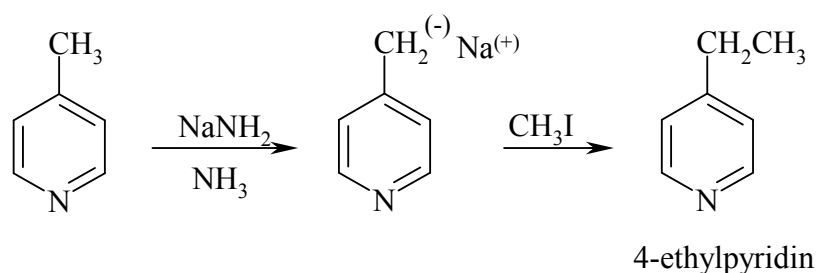
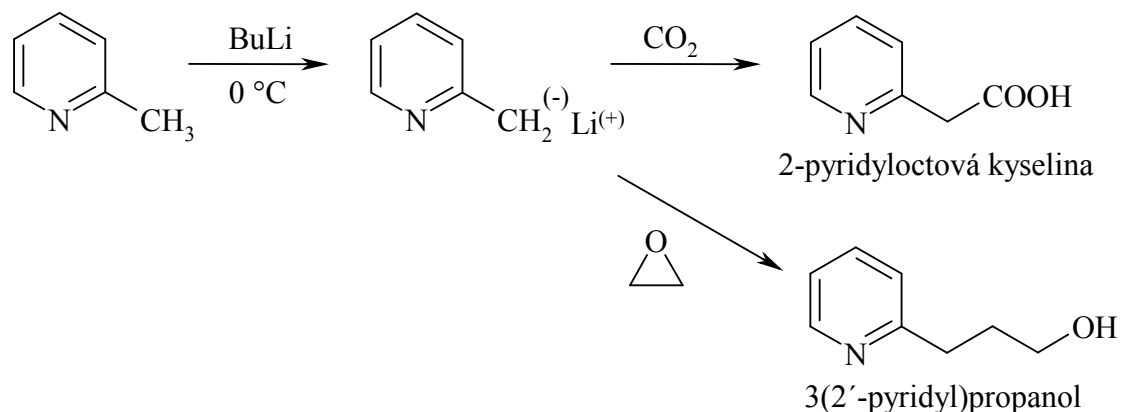


Zajímavé chování vykazují alkyropyridiny, zejména methylpyridiny (pikoliny), při reakci se silnými bázemi. Zatímco methylová skupina v poloze  $\beta$  (3) má chování shodné s methylovou skupinou v toluenu, tak methylové skupiny v polohách 2 a 4 ( $\alpha$  a  $\gamma$ ) podléhají snadno deprotonaci, která je usnadněna stabilizací vznikajících odpovídajících karbaniontů. Takovéto soli jsou důležitými meziprodukty pro syntézu složitějších sloučenin.



Vodíky na methylových skupinách v poloze 2 a 4 umožňují nejen vznik solí, ale jejich kyselost je natolik dostatečná, že u těchto derivátů probíhají i aldolizační reakce. Fakt, že

vodíky v  $\gamma$ -pikolinu jsou reaktivnější než vodíky v  $\alpha$ -isomeru, lze dokumentovat reakcí s přebytkem methanolu.  $\beta$ -Pikolin za stejných podmínek nereaguje.



### 5.1.6. Redukce pyridinu

Redukcí pyridinu sodíkem v bezvodém alkoholu nebo jeho katalytickou hydrogenací na platinových nebo niklových katalyzátorech za zvýšeného tlaku při 200 °C vzniká téměř kvantitativně hexahydropyridin, běžně nazývaný piperidin.

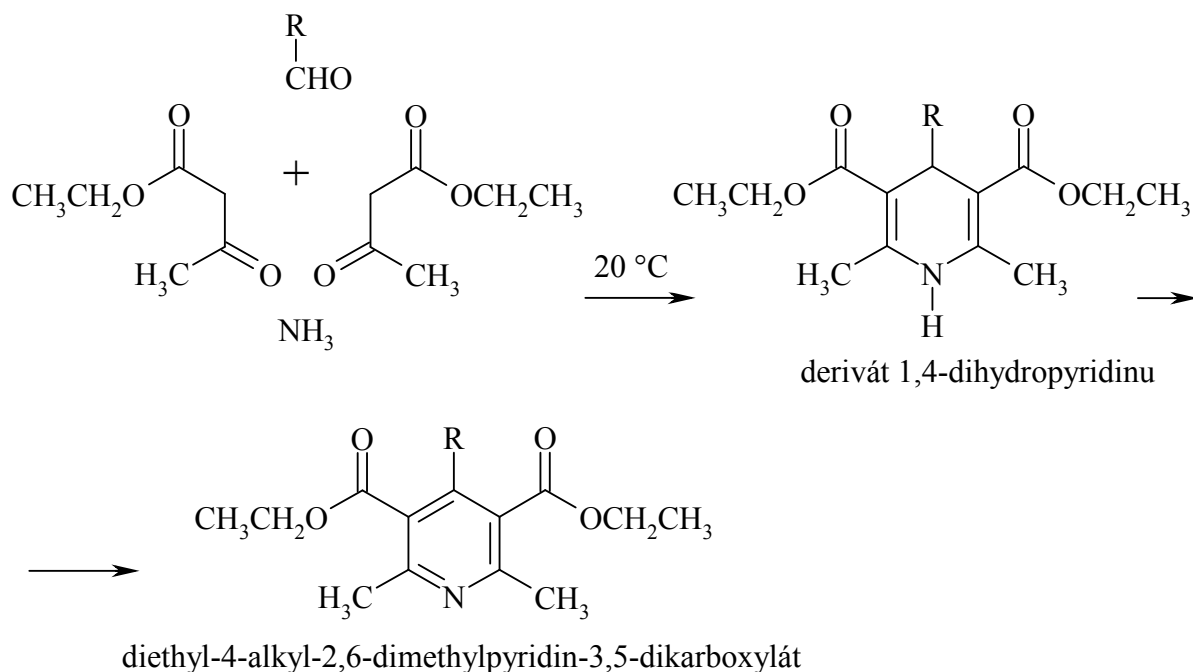



  
 1,4-dihydropyridine      1,2-dihydropyridine

[illegible]

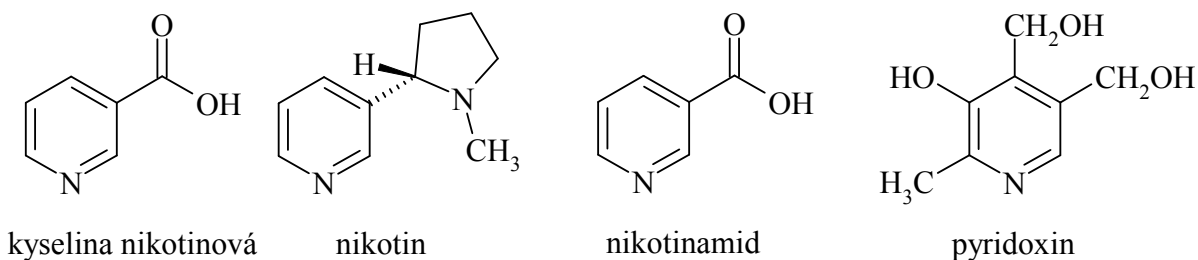
## 47

1,4-dihydroderivát se vylučuje pouhým stáním při laboratorní teplotě. Prvotně vzniklý derivát 1,4-dihydropyridinu, lze potom oxidovat (např. kyselinou dusičnou nebo oxidem chromovým v kyselině sírové) na odpovídající derivát pyridinu nebo pyridiniové soli. Z těchto derivátů je potom možné dalšími syntetickými kroky připravit různě substituované sloučeniny pyridinu.

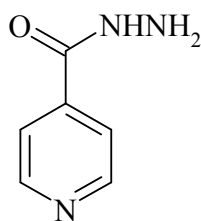


### 5.1.8. Významné deriváty pyridinu

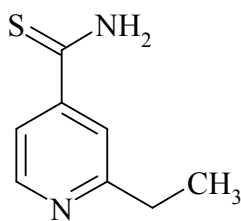
V přírodě se vyskytuje mnoho derivátů pyridinu, některé byly již zmíněny: nikotinová kyselina, nikotin, nikotinamid v  $\text{NAD}^{(+)}$  (nikotinamidadenindinukleotid). Mezi velmi důležité sloučeniny lze také zařadit celou škálu vitaminů B (např. pyridoxin, 3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin, vitamin  $\text{B}_6$ ).



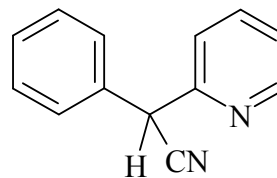
Další sloučeniny obsahující pyridinový skelet nalezneme mezi důležitými léčivy, např. isoniazid a ethionamid jsou tuberkulostatika, pheniramin je antihistaminikum, atd.



isoniazid



ethionamid



pheniramin

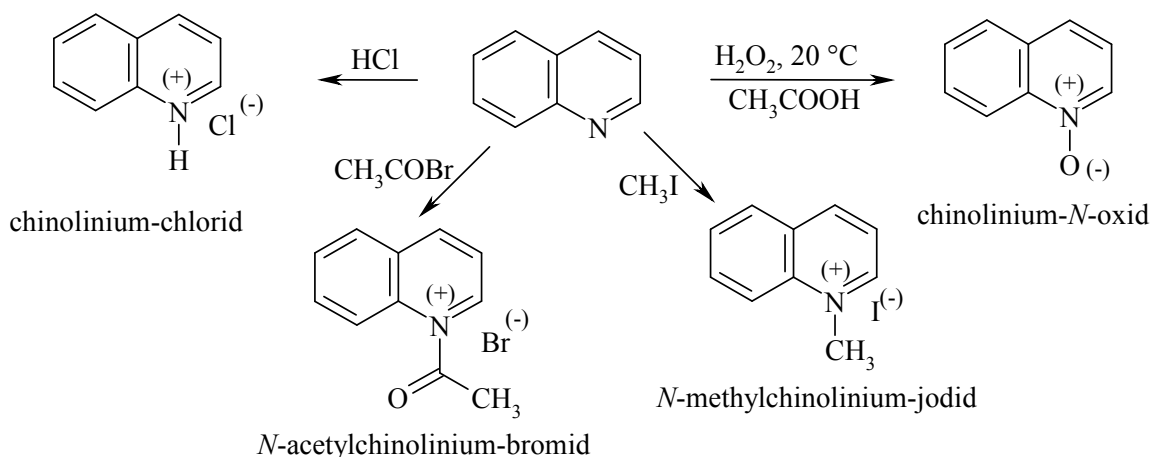
## 5.2. Řada chinolinová

### 5.2.1. Chinolin (benzo[b]pyridin)

Chinolin je ve vodě špatně rozpustná kapalina charakteristické vůně, b.v. 237 °C. Poprvé byl získán alkalickou degradací alkaloidu cinchoninu. Je získáván z černouhelného dehtu, popř. z alkaloidu kůry chinovníku. Dobře rozpouští většinu organických sloučenin, čehož se využívá při organické syntéze. Chemicky se chinolin liší od svého aromatického analogu naftalenu podobně jako pyridin od benzenu. Chinolin ( $pK_a$  konjugované kyseliny = 4,87) je o něco slabší bázi než pyridin.

### 5.2.2. Reakce na dusíku

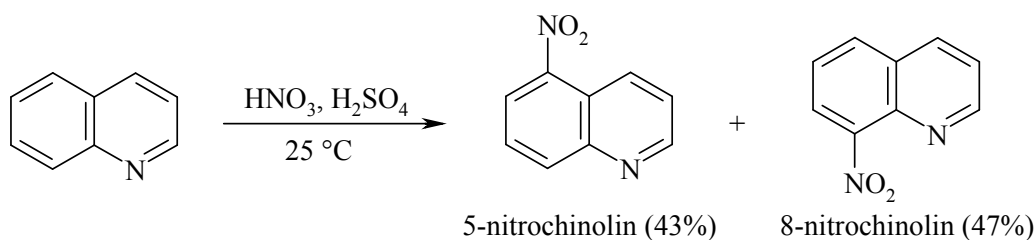
Podobně jako pyridin poskytuje chinolin reakcí s kyselinami soli, reakcí s alkylačními činidly kvartérní chinoliniové soli a oxidací peroxidem vodíku nebo organickými peroxykyselinami vzniká chinolinium-*N*-oxid.



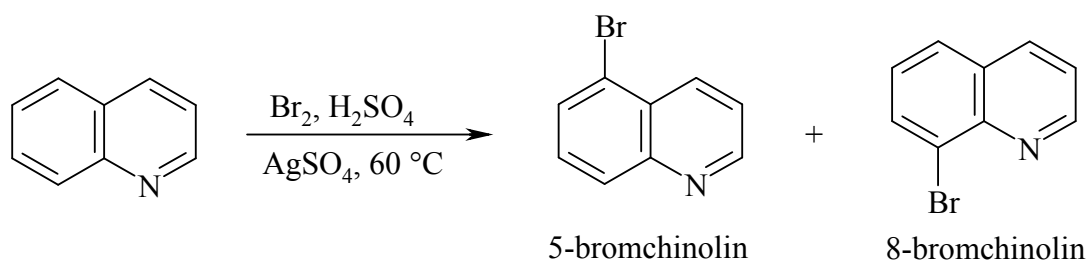
### 5.2.3. Elektrofílní substituce v jádře

Chování chinolinu k elektrofilním činidlům se liší od chování pyridinu. Můžeme na něj nahlížet jako na „kombinaci“ pyridinového a benzenového kruhu. Elektrofílní aromatické substituce směřují převážně na karbocyklický kruh a stejně jako u naftalenu do poloh 5 a 8.

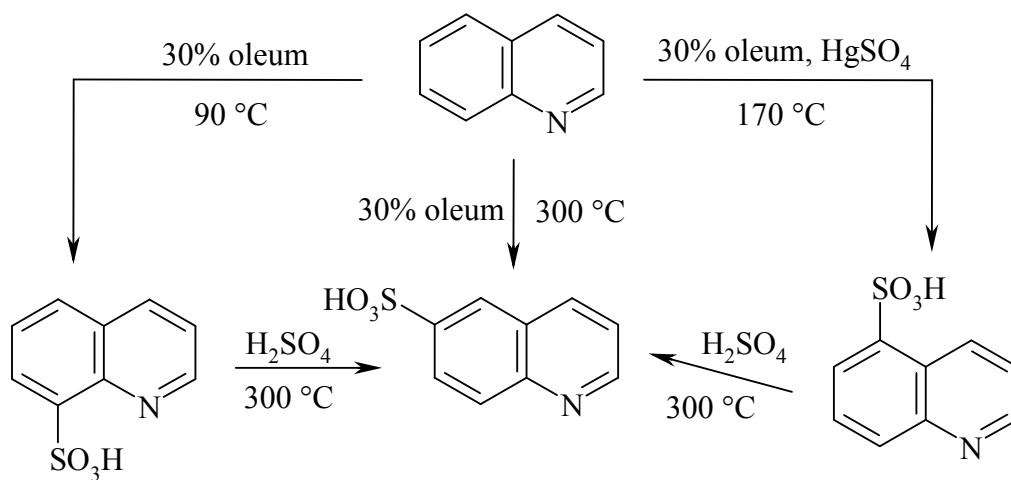
Elektrofilní substituce na deaktivovaném heterocyklickém kruhu jsou výjimečné. Například nitrace nitrační směsí probíhá za mírných podmínek již při 25 °C a vzniká při ní směs 5-nitro- a 8-nitrochinolinu v poměru cca 1:1.



Bromace chinolinu se provádí různými metodami (*N*-bromsukcinimidem, bromem, atd.). Klasickou bromací bromem v kyselině sírové za katalýzy síranem stříbrným opět vzniká směs 5-brom- a 8-bromchinolinu v poměru cca 1:1.

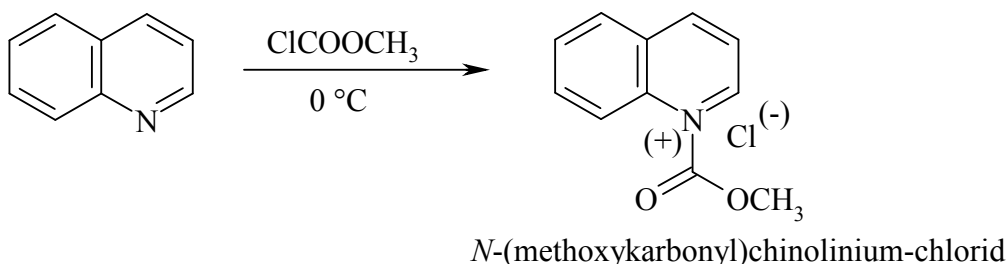


Sulfonace chinolinu, stejně jako sulfonace naftalenu, poskytuje různé sulfonové kyseliny, přičemž poloha elektrofilní substituce závisí na podmínkách provedení reakce. Při sulfonaci při 90 °C vzniká převážně chinolin-8-sulfonová kyselina, zvyšováním teploty se pak zvyšuje podíl vznikající chinolin-5-sulfonové kyseliny a při 170 °C vzniká 5-sulfonová kyselina jako jediný produkt. Zvýšením teploty na 300 °C pak dochází k isomeraci primárně vzniklých sulfonových kyselin na termodynamicky stabilnější chinolin-6-sulfonovou kyselinu.

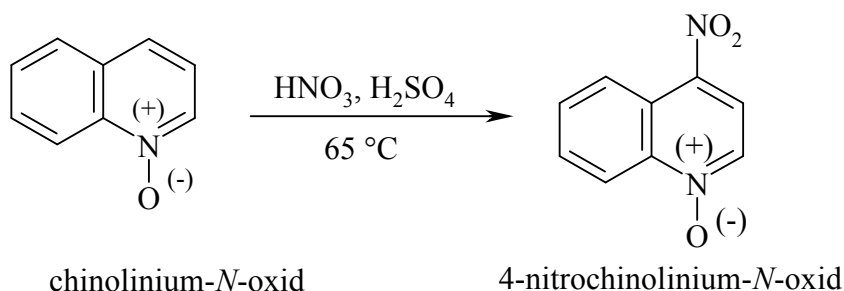


chinolin-8-sulfonová kyselina    chinolin-6-sulfonová kyselina    chinolin-5-sulfonová kyselina

Stejně jako u pyridinu, i u chinolinu zcela selhávají Friedelovy-Craftsovy alkylace a acylace. Při těchto reakcích dochází k tvorbě solí.



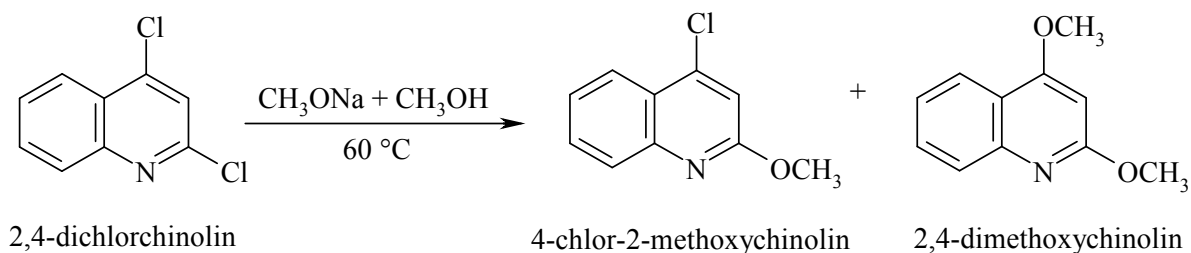
Analogicky jako u pyridinu dochází k zásadním změnám reaktivity chinolinového kruhu při některých elektrofilních substitucích po zavedení aktivujících substituentů a oxidaci na chinolinium-*N*-oxid. Elektrofilní substituce pak probíhá do polohy 4. Bohužel, praktické využití má opět pouze nitrace nitrační směsí při 65 °C, kdy 4-nitroderivát vzniká ve výtěžku 88 %.



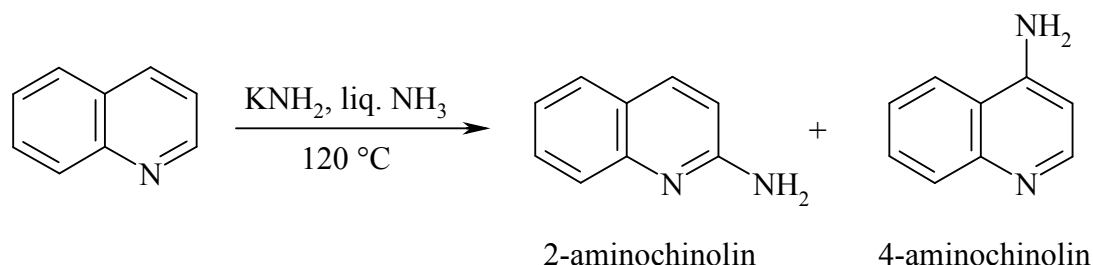
Tento 4-nitrochinolinium-*N*-oxid je důležitou výchozí látkou pro syntézu dalších derivátů, které se získávají transformací nitroskupiny analogicky jako u pyridinu.

#### 5.2.4. Nukleofilní substituce

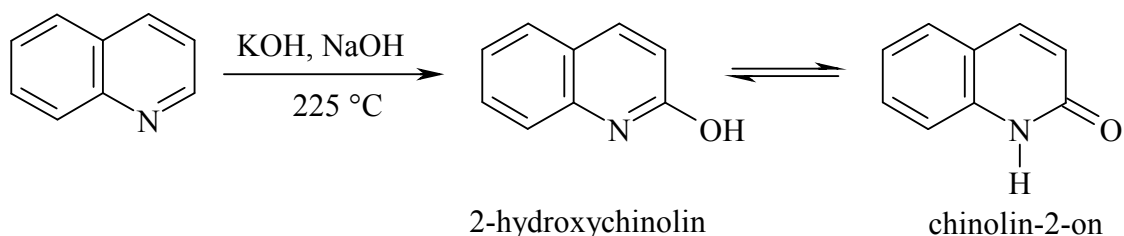
Přítomnost atomu dusíku v chinolinu napomáhá ke zředění elektronové hustoty v polohách 2 a 4, tzn., že má sklony k nukleofilním substitucím v těchto polohách. Poloha 2 je reaktivnější než poloha 4 a poloha 3 je k těmto reakcím prakticky inertní. Např. reakcí 2,4-dichlor-chinolinu s methoxidem sodným při 60 °C vzniká směs 2,4-dimethoxychinolinu a 4-chlor-2-methoxychinolinu, přičemž složení produktů je závislé na vzájemném poměru reagujících složek a době reakce.



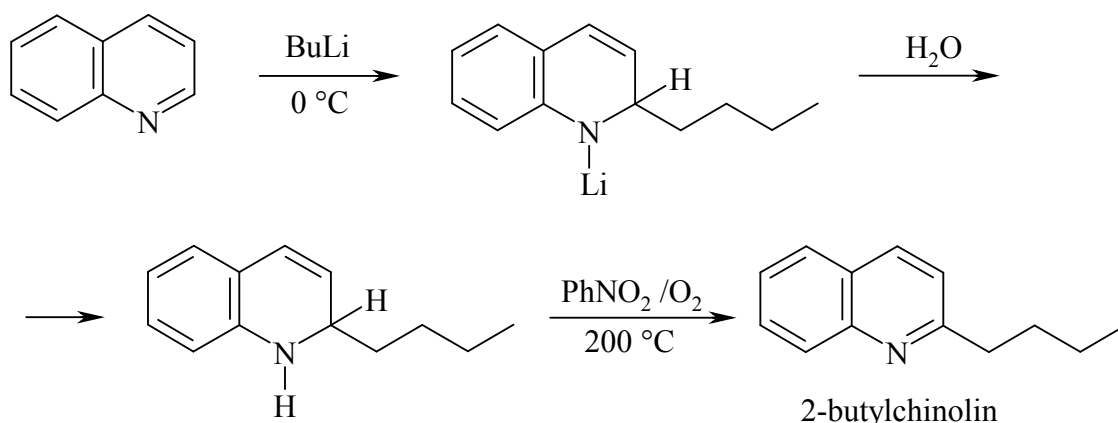
Nukleofilním reakcím podléhá i nesubstituovaný chinolin (analogie jako u pyridinu) a Čičibabinovou reakcí chinolinu s amidem draselným v kapalném amoniaku při teplotách 0-150 °C vzniká směs 2-amino- a 4-aminochinolinu. Se stoupající teplotou vzniká větší podíl 4-aminoderivátu.



Reakce chinolinu s alkalickými hydroxidy za vysokých teplot ( $225\text{ }^\circ\text{C}$ ) probíhá za vzniku 2-hydroxychinolinu, který se stejně jako pyridin vyskytuje jak v enol-, tak v oxo-formě. Spektroskopickými měřeními bylo zjištěno, že 2-hydroxychinolin se vyskytuje převážně v tautomerní laktamové formě jako chinolin-2-on.

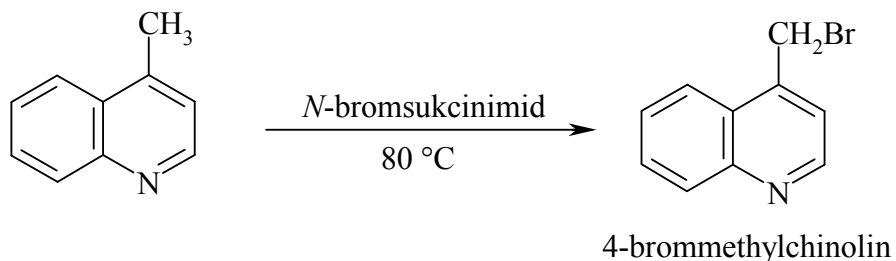


Reakce organolithných sloučenin s chinolinem probíhají přes stádium derivátů 1,2-dihydrochinolinu, který se aromatizuje pouhým zahříváním v nitrobenzenu. Při reakcích dochází ke koordinaci atomu lithia atomem dusíku, proto vznikají výlučně deriváty substituované v poloze 2. Reakcí s butyllithiem vzniká 2-butyl-1,2-dihydrochinolin, který zahříváním v nitrobenzenu aromatizuje na 2-butylchinolin.

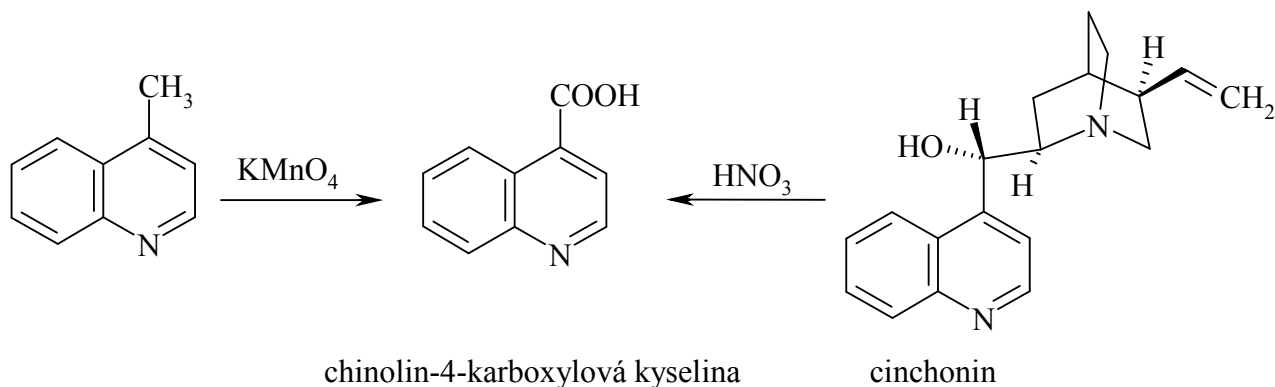


### 5.2.5. Reakce v postranních řetězcích

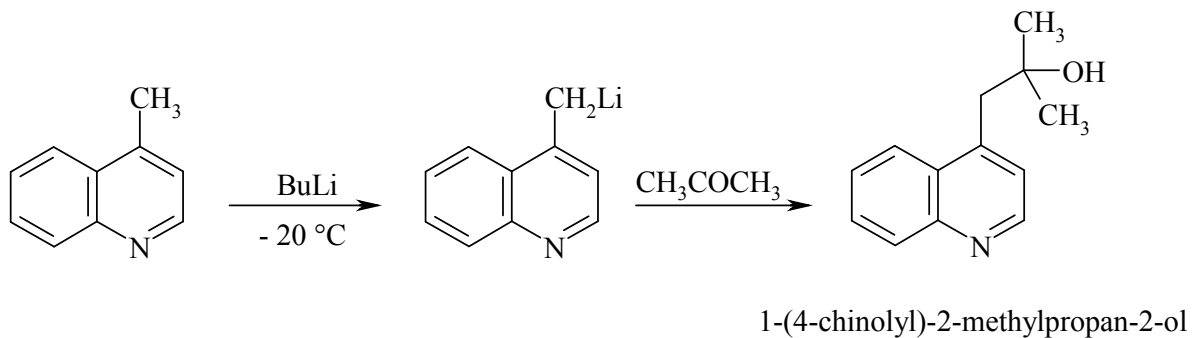
Alkylchinoliny podléhají analogickým reakcím jako alkylderiváty pyridinu, např.: halogenacím nebo oxidacím. Radikálovou bromací 4-methylchinolinu *N*-bromsukcinimidem ve vroucím benzenu vzniká pouze 4-brommethylchinolin.



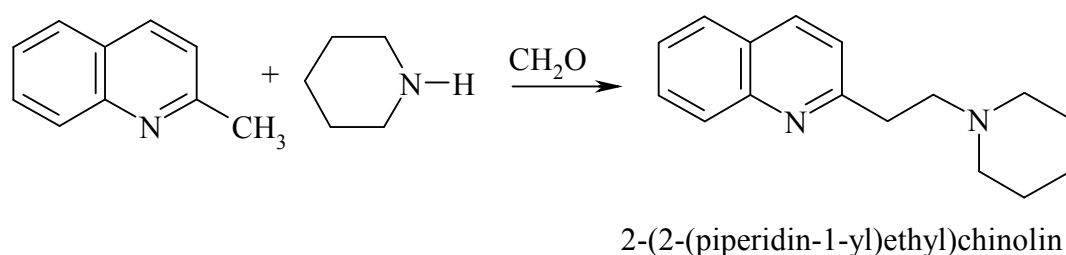
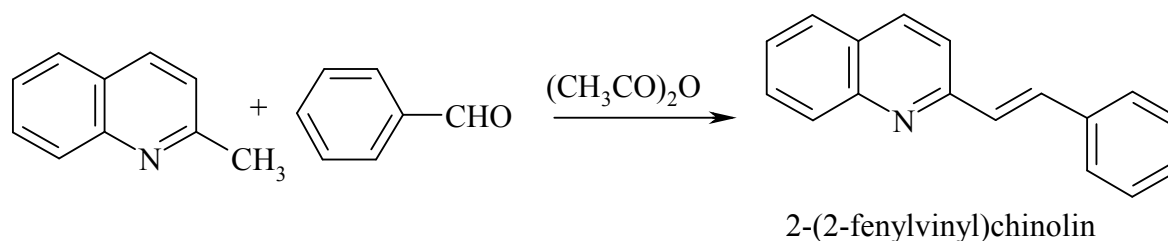
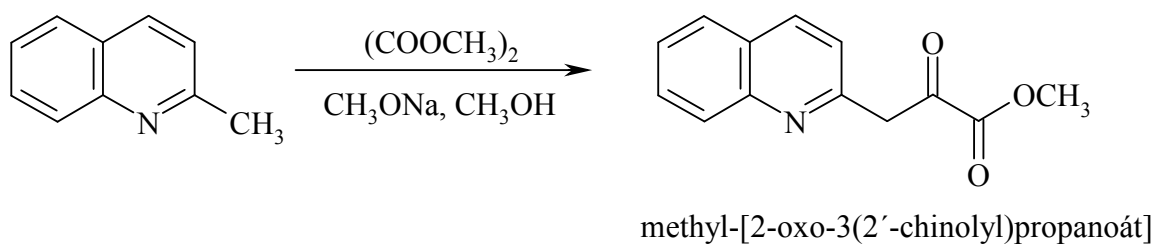
Na rozdíl od pyridinu je možné chinolin oxidovat jak v postranním řetězci, tak v jádře (viz dále). Vhodnou oxidací alkylových řetězců lze analogicky jako u pyridinu připravit odpovídající chinolinkarboxylové kyseliny. Oxidací lepidinu (4-methylchinolinu) manganistanem draselným vzniká cinchoninová (chinolin-4-karboxylová) kyselina, která vzniká také oxidací alkaloidu cinchoninu kyselinou dusičnou.



Stejně jako u pyridinu i v chinolinu mají methylové skupiny připojené v polohách 2 a 4 chinolinového jádra kyselé atomy vodíku. Reakcí nejen s organolithními sloučeninami se dají připravit odpovídající soli, které se dále synteticky využívají.

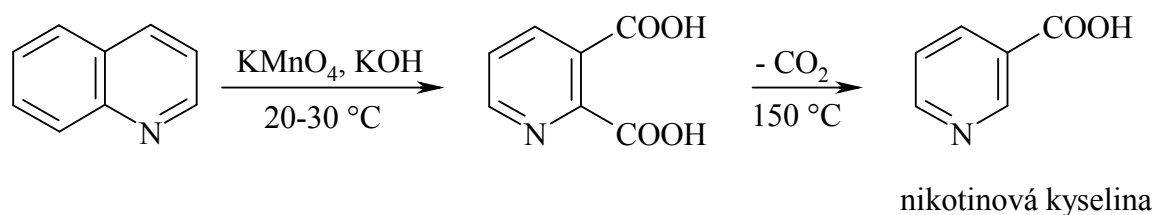


Kyselost těchto vodíků postačuje k úspěšnému provádění aldolových a Claisenových kondenzací, Mannichových reakcí a dalších.

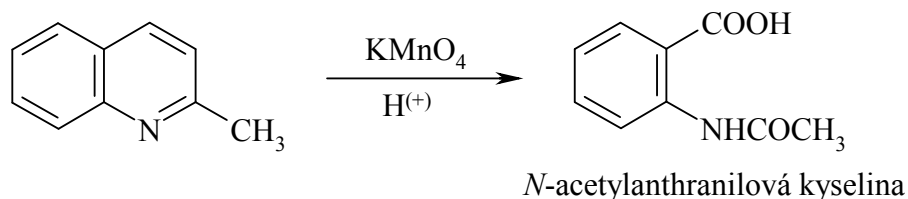


### 5.2.6. Oxidace chinolinu

Jak bylo řečeno výše, existují postupy jimiž lze oxidovat chinolinové jádro. Při oxidaci dochází ke štěpení jednoho z kruhů a výběrem oxidačního činidla a podmínek reakce lze stupeň oxidace ovlivňovat. Mezi nejznámější patří oxidace chinolinu manganistanem draselným v bazickém prostředí, kdy při laboratorní teplotě ve vodě dochází ke štěpení benzenového kruhu a v 74 %-ním výtěžku vzniká pyridin-2,3-dikarboxylová kyselina, která dekarboxylací za vyšší teploty poskytuje kyselinu nikotinovou.

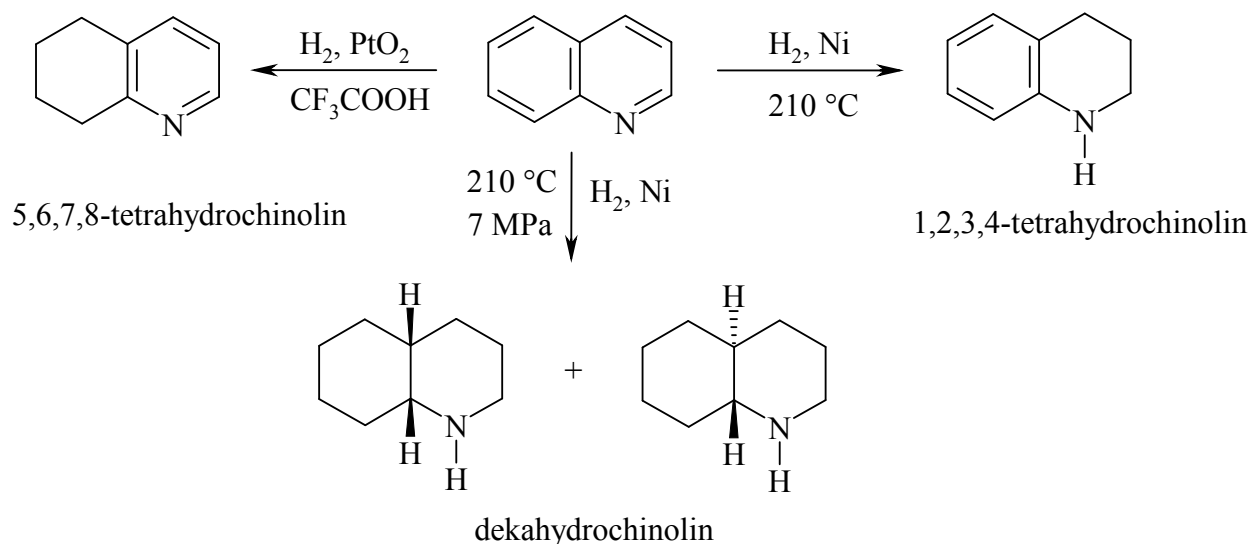


Naproti tomu již v roce 1882 byla publikována práce, kdy oxidací 2-methylchinolinu manganistanem draselným v kyselém prostředí vzniká *N*-acetylanthranilová (2-acetamido-benzoová) kyselina.

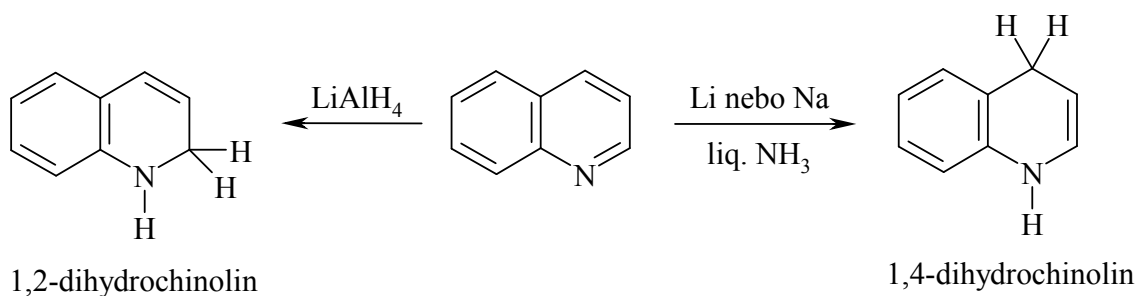


### 5.2.7. Redukce chinolinu

Průběh redukce chinolinu závisí na výběru činidla a podmínkách. Redukcí chinolinu za vysoké teploty a tlaku na Raneyově niklu jako katalyzátoru vzniká plně hydrogenovaný dekahydrochinolin; jako směs *cis*- i *trans*-isomerů. Při použití stejného katalyzátoru za atmosférického tlaku dochází pouze k redukci pyridinového kruhu na 1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Selektivní hydrogenace benzenového kruhu lze pak dosáhnout redukcí na platinovém katalyzátoru v kyselině trifluoroctové.

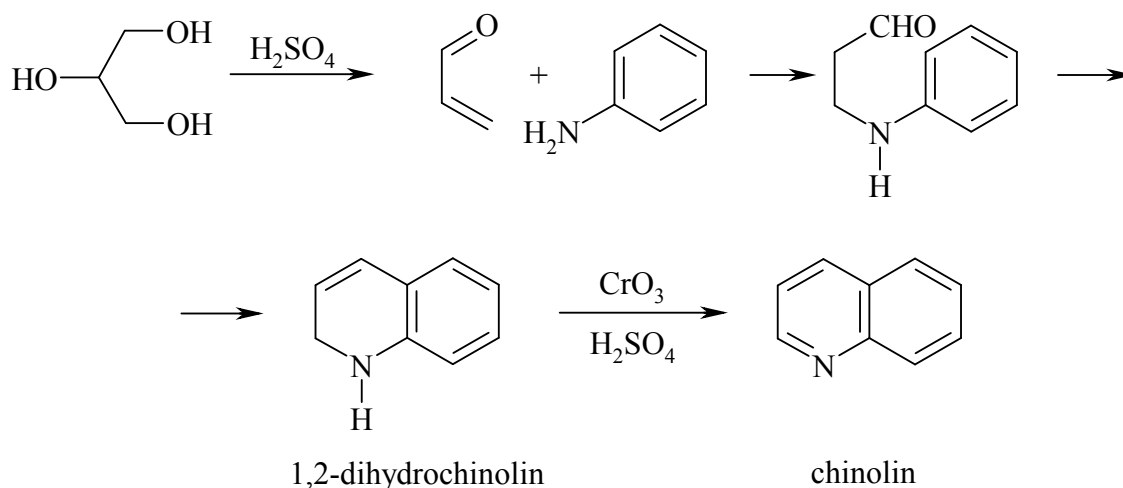


Tak jako pyridin lze i chinolin redukovat tetrahydroaluminem lithným. Díky koordinaci atomu dusíku a transferu hydridového atomu dochází převážně k 1,2-redukci, naopak při redukci lithiem nebo sodíkem v kapalném amoniaku (Birchova redukce) dochází k tvorbě 1,4-dihydrochinolinů.



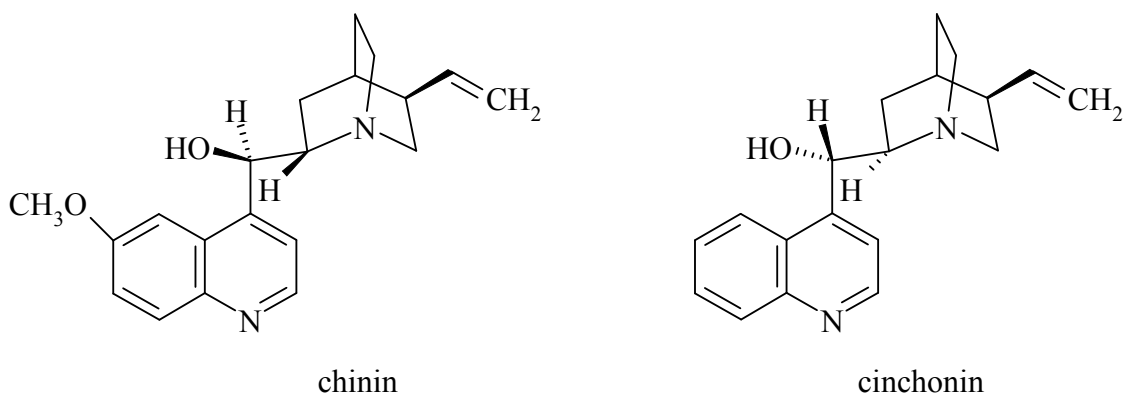
### 5.2.8. Příprava chinolinu

Nejrozšířenější syntézou chinolinu a jeho derivátů je Skraupova syntéza. Podle této metody se dá připravit chinolin zahříváním směsi anilinu a glycerolu (propan-1,2,3-triolu) s koncentrovanou kyselinou sírovou a následnou oxidací vzniklého 1,2-dihydroderivátu zahříváním na vzduchu v nitrobenzenu, popř. oxidací chloridem cíničitým, oxidem chromovým apod.

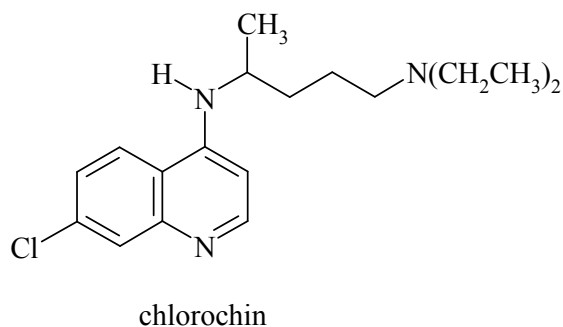
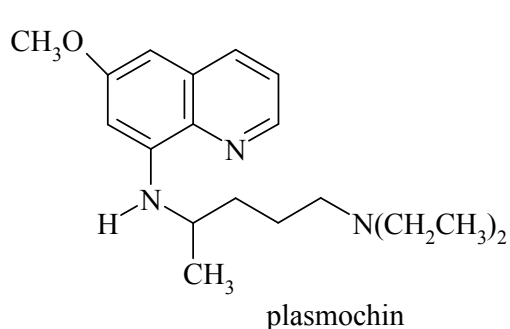


### 5.2.9. Významné deriváty chinolinu

Mezi nejznámější přírodní látky s chinolinovým jádrem patří chinin, hlavní alkaloid chinové kůry, který se dlouhou dobu používal jako lék při malárii a horečce. Mezi přírodní báze, které se využívaly v organické syntéze, patří také již zmíněný cinchonin.



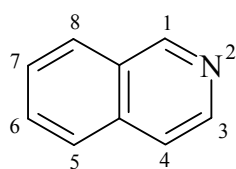
Ve snaze naleznout nová antimalarika s jednodušším skeletem byla syntetizována a vyzkoušena celá řada látek, uvádíme dvě důležité, a to: plasmochin a chlorochin. Vedle těchto se v léčivech využívá celá řada syntetických derivátů, které mají ve svém skeletu chinolinový kruh.



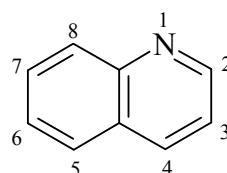
### 5.3. Řada isochinolinová

#### 5.3.1. Isochinolin (benzo[*c*]pyridin)

Isochinolin je bezbarvá tuhá látka příjemné vůně, b.t. 26 °C a b.v. 243 °C, ve vodě nerozpustná, ale dobře rozpustná v organických rozpouštědlech. Je doprovodnou složkou černouhelného dehtu, ze kterého byl poprvé také izolován. Isochinolinový systém obsahuje některé alkaloidy. Svou bazicitou ( $pK_a = 5,14$ ) se blíží více pyridinu než svému isomeru chinolinu. Jeho reaktivita vůči elektrofilním a nukleofilním činidlům odpovídá poznatkům, které byly vyloženy u pyridinu a chinolinu. Při číslování kruhu atom dusíku nenes číslo 1, ale číslování je shodné s naftalenem a chinolinem.



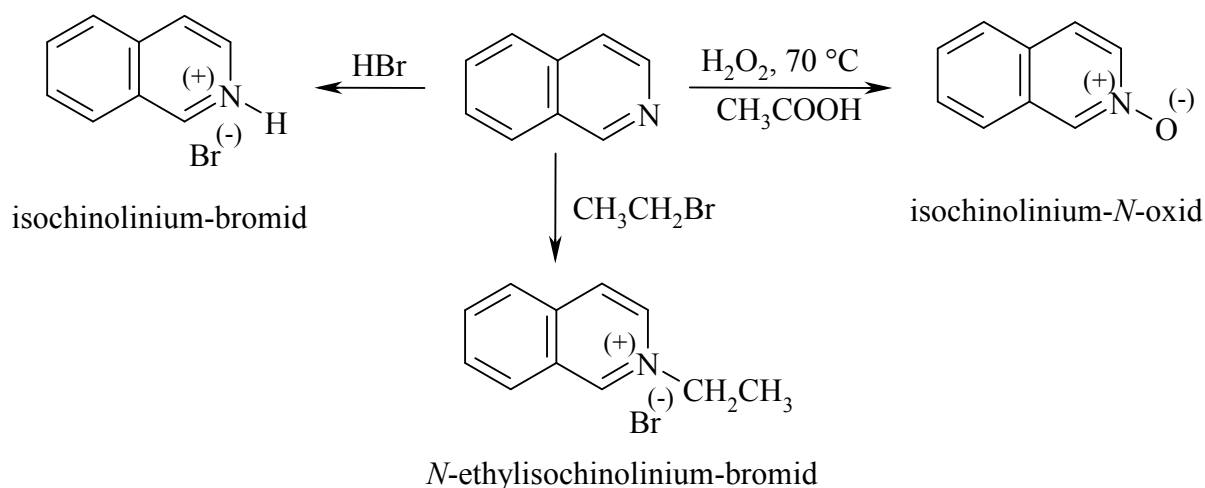
isochinolin



chinolin

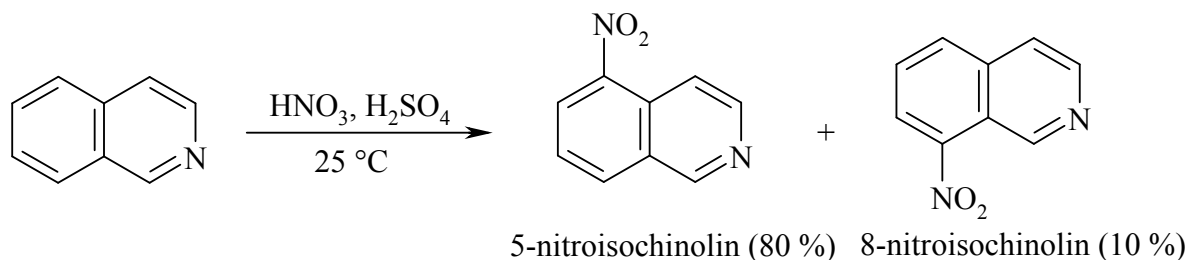
#### 5.3.2. Reakce na dusíku

Stejně jako chinolin i isochinolin poskytuje reakcí s kyselinami soli, reakcí s alkylačními činidly kvartérní isochinoliniové soli a oxidací peroxidem vodíku nebo organickými peroxykyselinami vzniká isochinolinium-*N*-oxid.

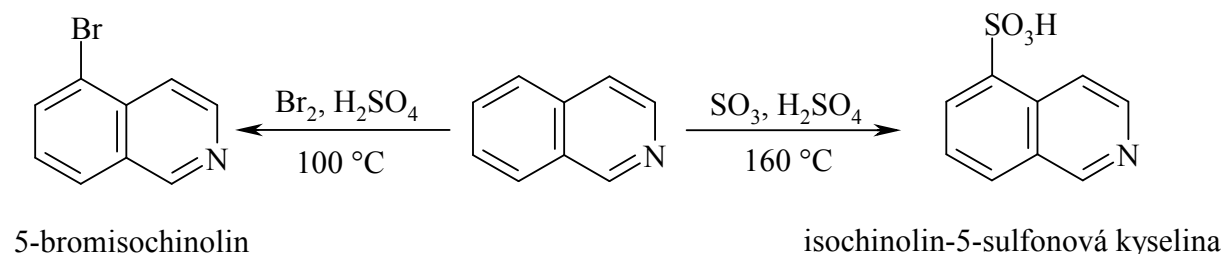


### 5.3.3. Elektrofilní substituce v jádře

Chování isochinolinu vůči elektrofilním činidlům je téměř shodné s chováním chinolinu. Isochinolin je méně reaktivní než benzen, ale mírně reaktivnější než chinolin a oba pak více reaktivní než pyridin. Aromatická elektrofilní substituce probíhá opět v benzenovém jádře v polohách 5 a 8, ale u isochinolinu je poloha 5 výrazně preferována. Například nitrace nitrační směsí při 25 °C poskytuje směs 5-nitro- a 8-nitroisochinolinu v poměru cca 8 : 1.



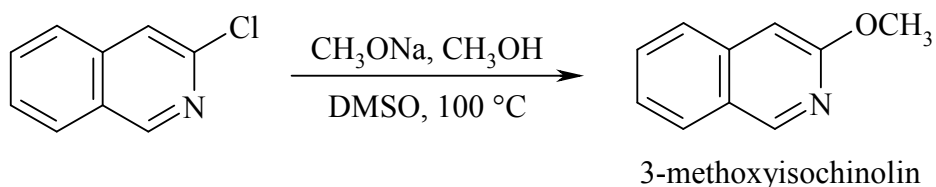
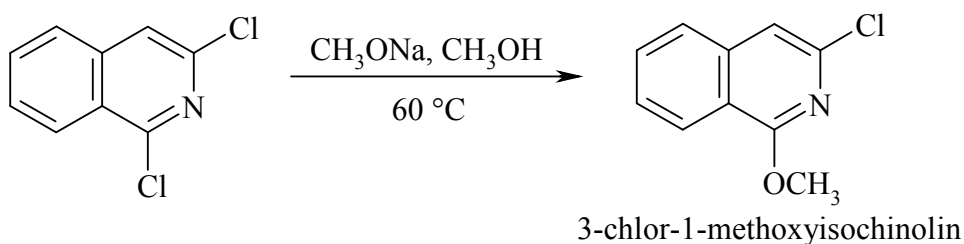
Bromace chinolinu bromem za katalýzy silnými kyselinami (kyselina sírová) nebo halogenidem hlinitým poskytuje téměř výhradně 5-bromisochinolin. Sulfonace isochinolinu oleem nebo kyselinou sírovou za různých teplot opět probíhá výhradně za vzniku isochinolin-5-sulfonové kyseliny.



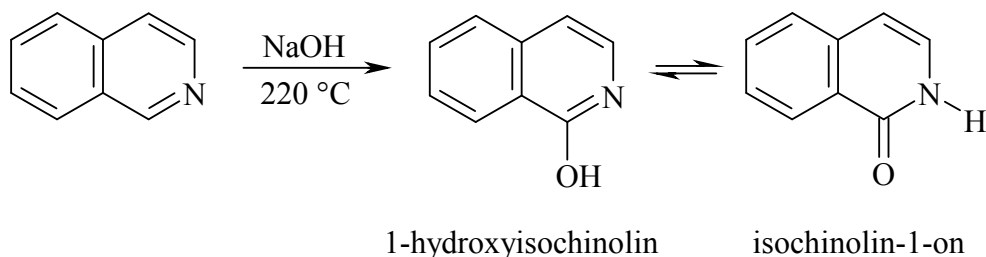
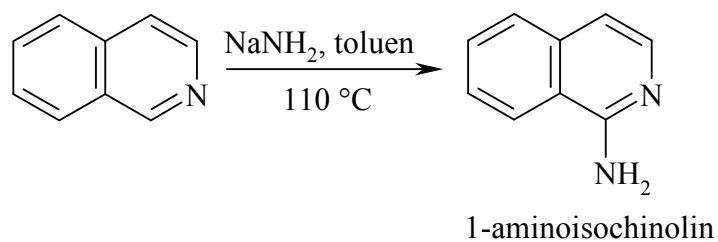
U isochinolinu zcela selhávají Friedelovy-Craftsovy alkylace a acylace a příbuzné reakce. Při těchto reakcích dochází k opět k tvorbě solí viz. výše.

### 5.3.4. Nukleofilní substituce

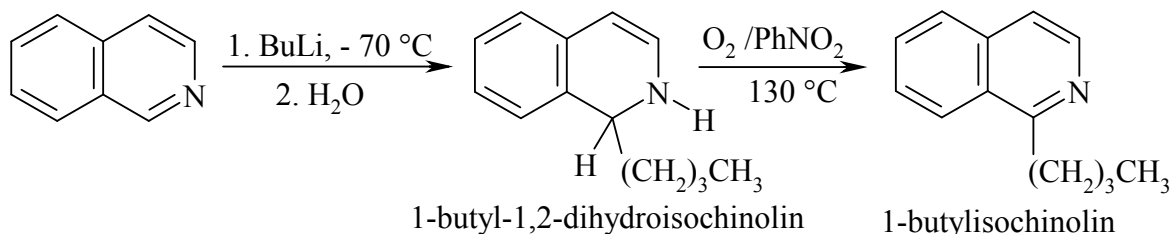
Přítomnost dusíkového atomu v kruhu napomáhá snížení elektronové hustoty, ale pozor, tentokrát v polohách 1 a 3, tzn. v sousedství heteroatomu, přičemž poloha 1 je silně preferována. V poloze 4 ani na benzenovém kruhu nukleofilní reakce neprobíhají. Reakcí 1,3-dichlorisochinolinu s methoxidem sodným v methanolu při 60 °C vzniká 3-chlor-1-methoxyisochinolin. Nukleofilní substituce atomu chloru za methoxyskupinu v poloze 3 u 3-chlorisochinolinu pak probíhá stejným činidlem v dimethylsulfoxidu až při 100 °C.



Nukleofilním reakcím podléhá i nesubstituovaný isochinolin, tentokrát však do polohy 1. Čičibabinova reakce s amidem sodným v toluenu při 110 °C poskytuje 1-aminoisochinolin. Analogicky zahříváním isochinolinu s hydroxidem sodným při 220 °C vzniká 1-hydroxyisochinolin, který se opět vyskytuje převážně v laktamové formě.

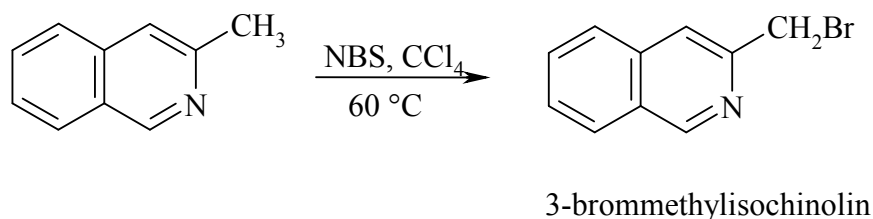
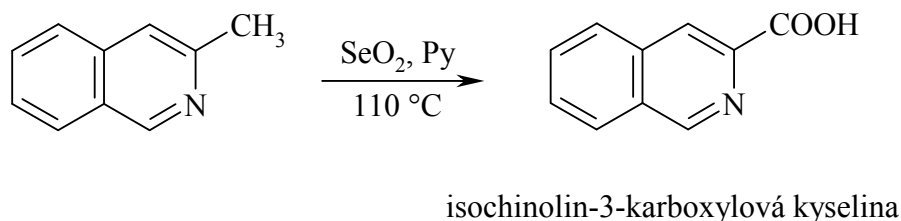


Reakce organolithných sloučenin s isochinolinem probíhají analogicky jako u pyridinu přes stadium derivátů 1,2-dihydroisochinolinu, který se aromatizuje zahříváním v nitrobenzenu. Reakcí s butyllithiem při  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  tak vzniká 1-butylišochinolin.

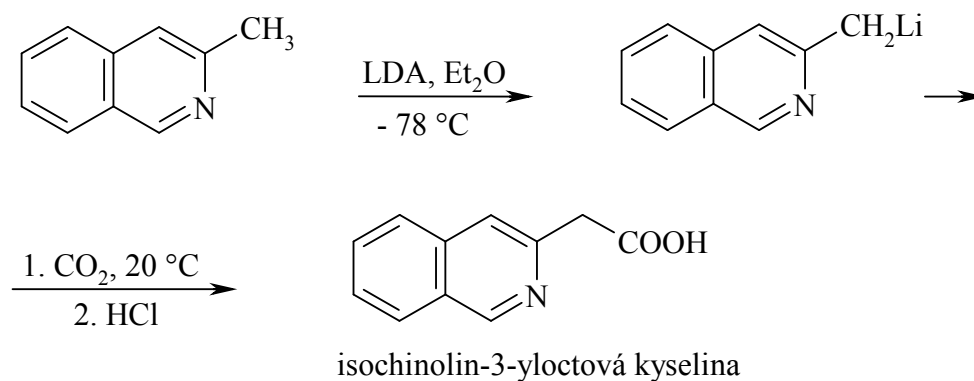


### 5.3.5. Reakce v postranních řetězcích

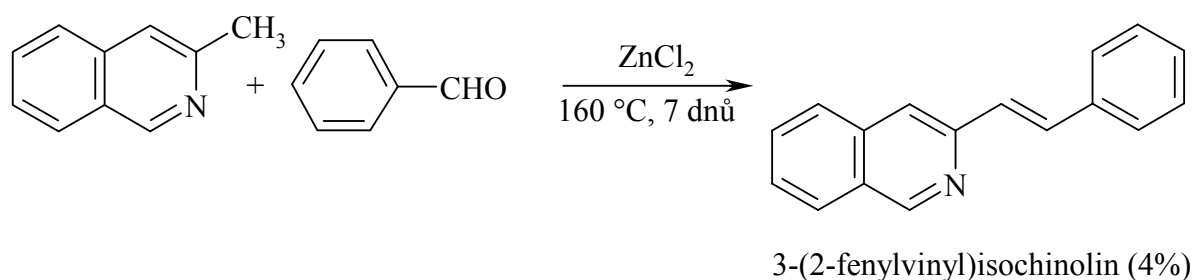
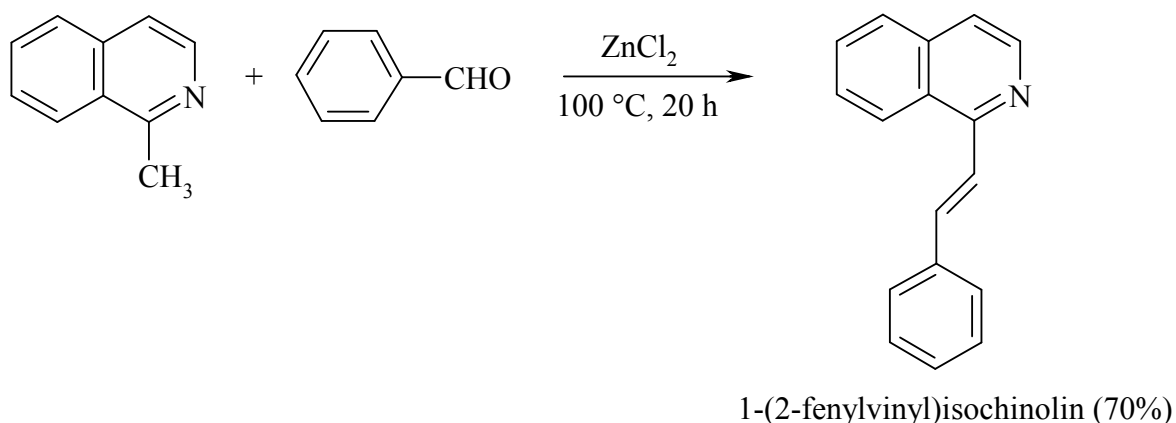
Radikálové halogenace v postranních řetězcích isochinolinu nejsou mnoho prostudovány, ale probíhají. Radikálovou substitucí *N*-bromsukcinimidem v tetrachlormethanu lze z 3-methylisochinolinu připravit 3-brommethylisochinolin v 66 %-ním výtěžku. Oxidací 3-methylisochinolinu oxidem seleničitým v pyridinu vzniká isochinolin-3-karboxylová kyselina.



Methylové skupiny v polohách 1 a 3 isochinolinového jádra mají kyselé atomy vodíku, přičemž vodíky v methylové skupině v poloze 1 jsou mnohem kyselejší než v methylové skupině v poloze 3. Reakcí s organolithnými sloučeninami, popř. s LDA, se dají připravit odpovídající soli, které se dále využívají pro další syntézu složitějších sloučenin. Např. reakcí 3-methylisochinolinu s LDA v diethyletheru za nízké teploty vzniká odpovídající lithná sůl, která adicí na oxid uhličitý poskytuje karboxylovou kyselinu.

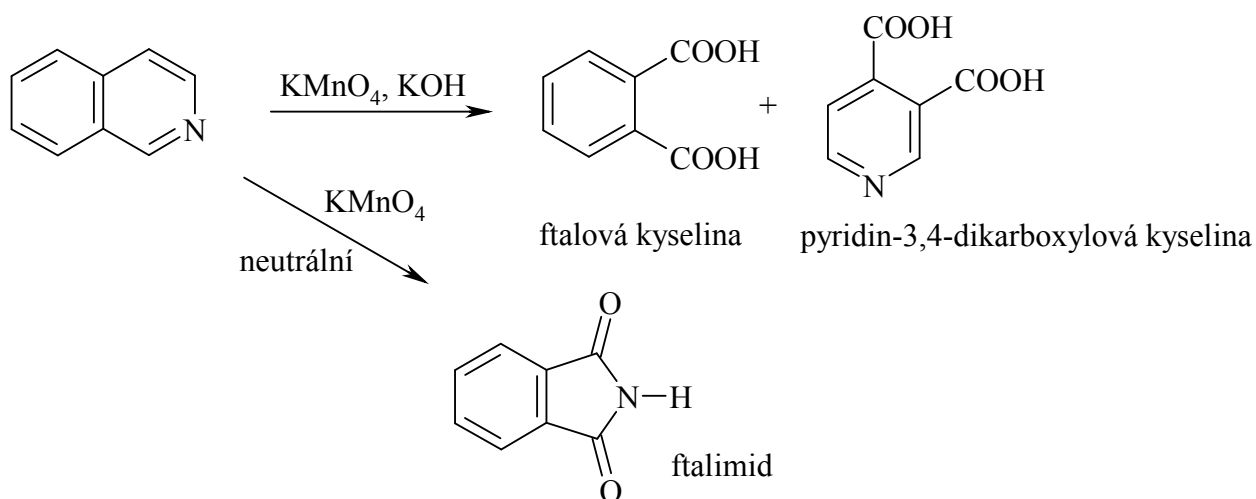


Možnosti odštěpit vodík z methylové skupiny v poloze 1 se využívá i při aldolové a Claisenově kondenzaci. Rozdílnou reaktivitu methylových skupin lze dále dokumentovat reakcí 1-methyl a 3-methylisochinolinu s benzaldehydem za katalýzy chloridem zinečnatým, kdy produkt substituovaný v poloze 1 isochinolinového kruhu vzniká v 70 %-ním výtěžku, odpovídající 3-substituovaný derivát vzniká pouze ve 4 %-ním výtěžku, a to i při mnohem delší reakční době.



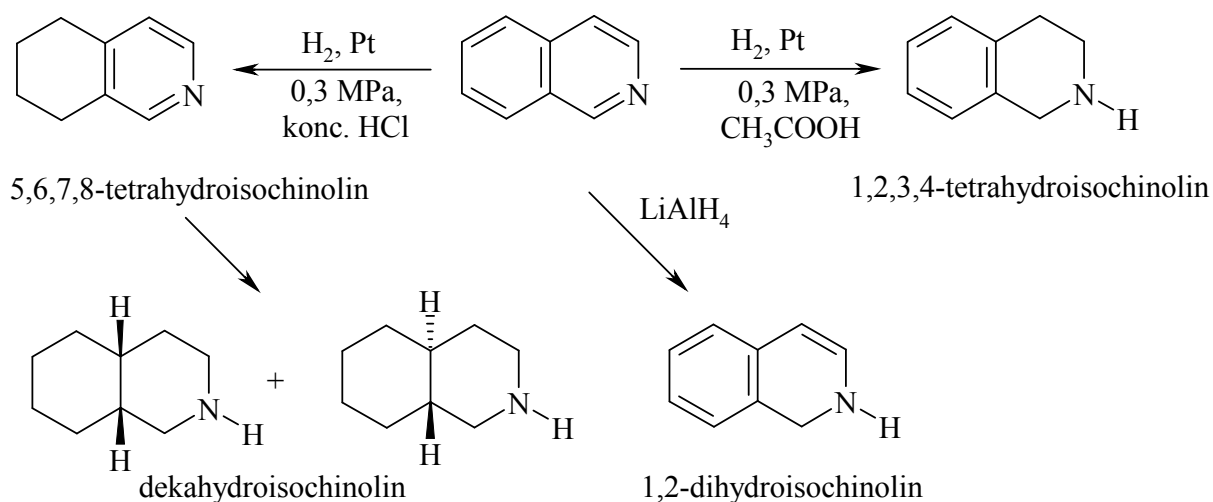
### 5.3.6. Oxidace isochinolinu

Oxidace isochinolinu manganistanem draselným v alkalickém prostředí poskytuje směs ftalové kyseliny a pyridin-3,4-dikarboxylové kyseliny (tato reakce dříve sloužila jako důkaz přítomnosti isochinolinového kruhu), kdežto při oxidaci v neutrálním prostředí dochází k oxidaci pouze pyridinového kruhu a vzniká ftalimid.



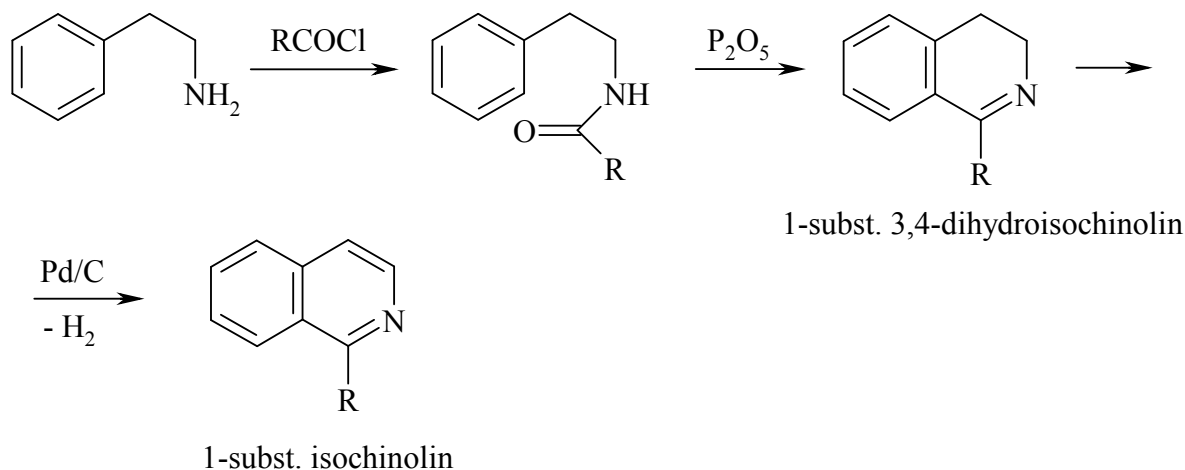
### 5.3.7. Redukce isoquinolinu

Isochinolin lze redukovat katalyticky, hydridovými činidly nebo kovy v protickém prostředí. Katalytickou hydrogenací v kyselém prostředí lze volbou kyselosti rozpouštědla ovlivnit i selektivitu reakce. Redukcí v koncentrované kyselině chlorovodíkové na platině vzniká selektivně 5,6,7,8-tetrahydroisochinolin. Redukcí v kyselině octové na stejném katalyzátoru dochází k selektivní hydrogenaci pyridinového kruhu za vzniku 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, tento produkt lze také získat redukcí sodíkem v amoniaku nebo zinkem v kyselině chlorovodíkové. Další redukcí pak vzniká dekahydroisochinolin, jako směs obou konfiguračních isomerů. Redukcí tetrahydroaluminem lithným vzniká stejně jako u chinolinu 1,2-dihydroderivát isoquinolinu.



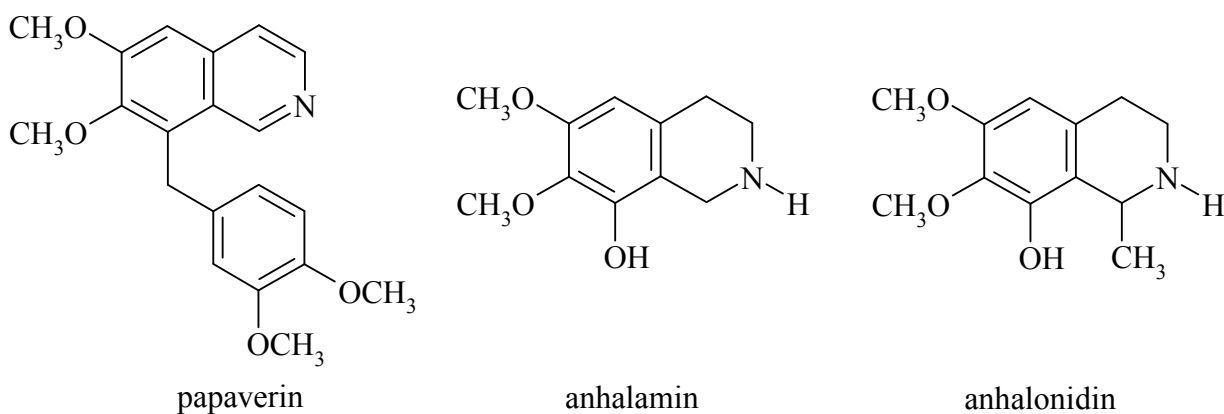
### 5.3.8. Příprava isochinolinu

Syntézy isochinolinových derivátů většinou vycházejí z derivátů 2-fenylethylaminu (fenethylaminu). Jeho acylací a následnou cyklizací v přítomnosti dehydratačních činidel vznikají 3,4-dihydroisochinoliny, které následnou aromatizací poskytují deriváty isochinolinu.



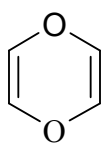
### 5.3.9. Významné deriváty isochinolinu

Mezi nejznámější přírodní látky, které obsahují isochinolinové jádro, patří alkaloidy. V dnešní době je již známo více než 600 isochinolinových alkaloidů, mezi nejznámější z nich pak patří papaverin. Dále lze uvést alkaloidy anhaloniového typu, jako anhalamin a anhalonidin.

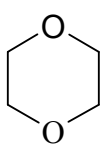


## 5.4. Šestičlenné heterocykly s více heteroatomy

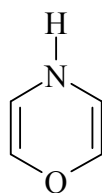
Dalšími skupinami šestičlenných heterocyklů jsou heterocykly se dvěma heteroatomy, jako jsou deriváty dioxanu (obsahují dva atomy kyslíku), oxazinu (obsahují kyslík a dusík, do této skupiny patří např. morfolin), diazinů (obsahují dva atomy dusíku, do této skupiny patří pyridazin, pyrimidin a pyrazin). Dále existují heterocykly s více heteroatomy v kruhu jako triaziny, tetraziny, apod.



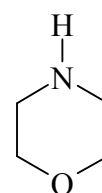
1,4-dioxin



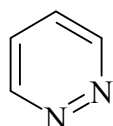
1,4-dioxan



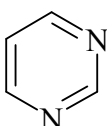
4H-1,4-oxazin



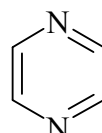
morfolin



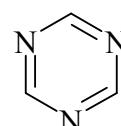
pyridazin



pyrimidin

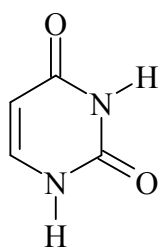


pyrazin

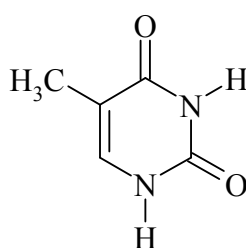


1,3,5-triazin

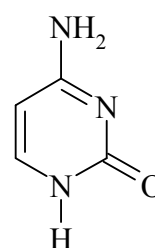
Např. do skupiny pyrimidinu patří sloučeniny, které hrají důležitou roli v našem životě, jako uracil, thymin, cytosin, deriváty kyseliny barbiturové, purin a další. Některé z těchto sloučenin jsou součástí nukleových kyselin. Všechny tyto látky jsou velmi zajímavé jak svými účinky, tak svým chemickým chováním, ale v rámci tohoto kurzu není možné je blíže diskutovat.



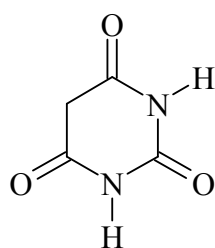
uracil



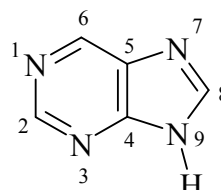
thymin



cytosin



kyselina barbiturová



purin

Zájemcům o studium těchto a dalších heterocyklů doporučujeme originální literaturu nebo navštěvovat přednášky volitelného předmětu „Chemie heterocyklických sloučenin“, jehož výuku zajišťuje Ústav organické chemie.

Doporučená literatura:

1. **Konstituce, konformace, konfigurace v názvech organických sloučenin**, autor František Liška, vydala VŠCHT Praha (1.vydání, 2007).
2. **Průvodce názvoslovím organických sloučenin *podle IUPAC***, autoři R. Panico, W. H. Powell, Jean-Claude Richer, vydala Academia (1. vydání, 2000) jako český překlad, do českého názvosloví převedli: J. Kahovec, F. Liška a O. Paleta.
3. **Organická chemie**, autoři O. Červinka, V. Dědek, M. Ferles, vydalo SNTL Praha 1969.
4. **Organická syntéza I**, autor J. Svoboda, vydala VŠCHT Praha (1. vydání, 2000).
5. **The Chemistry of Heterocycles**, autoři T. Eicher, S. Hauptmann, vydalo Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995.