

HETEROCYKLIKÉ ORGANICKÉ SLOUČENINY



Marie Chlubnová
Masarykova univerzita

Heterocyklické organické sloučeniny

Obsah

ÚVOD	4
Základní charakteristika.....	4
Klasifikace heterocyklických sloučenin.....	5
Názvosloví heterocyklických sloučenin	6
Řešené úkoly k procvičení	8
Úkoly k samostatnému řešení:	9
Triviální názvosloví	11
CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI	12
Pětičlenné heterocykly	12
Šestičlenné heterocykly.....	15
PŘÍPRAVA HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN	16
Příprava pětičlenných heterocyklů.....	17
REAKCE HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN	18
Substituce elektrofilní aromatická	18
1. Pyrrol.....	19
2. Thiofen	19
3. Furan	20
Adiční reakce	21
1. Pyrrol.....	21
2. Thiofen	21
3. Furan	22
4. Pyridin	22
Reakce s bázemi	23
1. Pyrrol.....	23
2. Thiofen a furan.....	23
Substituce nukleofilní.....	24
Reakce na atomu dusíku	25
Řešené úkoly k procvičení	26
Nejvýznamnější heterocyklické sloučeniny	27
Pyrrol a jeho deriváty	27
Indol a jeho deriváty.....	28
Furan a jeho deriváty.....	29
Thiofen a jeho deriváty.....	30
Imidazol a jeho deriváty	30
Thiazol a jeho deriváty	31
Pyridin a jeho deriváty.....	31
Pyran a jeho deriváty.....	32
Pyrimidin a jeho deriváty.....	33
Purin a jeho deriváty	33
Alkaloidy	34
Shrnutí	37
Důležité deriváty heterocyklických sloučenin:	37

Heterocyklické organické sloučeniny

Klíčová slova	38
Odpovědi na otázky pro zvědavé chemiky	39
Opakování je matkou moudrosti.....	40
Procvičuj	41
Názvosloví.....	41
Příprava heterocyklických organických sloučenin.....	41
Reakce heterocyklických organických sloučenin.....	42
Řešení příkladů	43

Vysvětlivky



Řešené úkoly k procvičení. Úkoly umístěné hned za probranou látkou. Tyto úlohy obsahují postup a správné řešení.



Úkoly k samostatnému řešení. Správné výsledky úkolů jsou zobrazeny na konci daného cvičení.



Otázka pro zvědavé chemiky. Úlohy na přemýšlení, jimiž si lze prohloubit učivo středoškolské chemie. Znalost odpovědí na tyto otázky již nespadá do základních vědomostí středoškolské chemie.



Opakování matkou moudrosti. Úlohy na zopakování a osvojení si učiva z kapitoly heterocyklické organické sloučeniny. Správné odpovědi lze nalézt v učebním textu.

Heterocyklické organické sloučeniny

ÚVOD

Základní charakteristika

Heterocyklické organické sloučeniny představují velmi širokou škálu látek, se kterými se můžeme setkat prakticky denně.

Z chemického hlediska se jedná o látky, jejichž základem je uhlovodíkový cyklus, v němž je jeden nebo více atomů uhlíku nahrazen jinými atomy, tzv. *heteroatomy*. Jedná se nejčastěji o atomy dusíku, kyslíku, síry a dalších nekovových prvků. Heterocykly jsou velmi širokou skupinou látek a sloučeniny do ní patřící můžeme zařadit současně i do jiných skupin, jako jsou například cyklické aminy, ethery, sulfidy a další.

Některé z heterocyklických sloučenin jsou velmi významné pro život a správnou funkci buněk, bez těchto látek bychom nebyli schopni přežít nebo alespoň správně fungovat. Jedná se například o dusíkaté báze, které jsou základem nukleových kyselin. Dále si uveďme například antioxidant vitamin C neboli kyselinu L-askorbovou a širokou řadu vitaminů B. Dokonce i řada známých léků či hormonů obsahuje ve své struktuře heterocyklus. Jedná se například o lék potlačující epileptické záchvaty, prodávající se pod obchodním názvem Luminal, nebo o nervový přenašeč serotonin, kterému se přezdívá „hormon štěstí“, či o histamin, jehož uvolňování vyvolává projevy alergické reakce.

S heterocyklickými sloučeninami se můžete setkat například v potravinách a v nápojích. Určitě jste si někdy po těžkém dni ve škole vychutnávali odpolední čaj nebo kávu a ani vás nenapadlo, že i tyto běžné nápoje obsahují heterocyklické sloučeniny. Čaj a káva, ale i další nápoje (Kofola, kola, maté,...), obsahují derivát xanthinu – kofein, který povzbuzuje srdeční činnost a snižuje únavu. Ale to je pouze malá ukázka, která je důkazem jejich rozšíření.

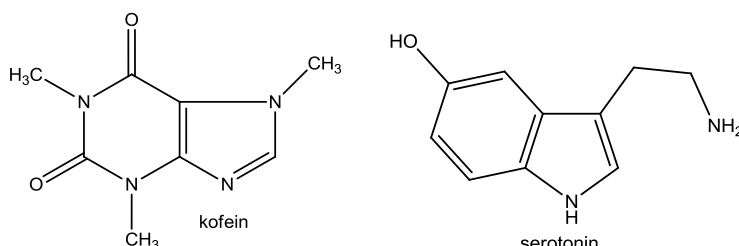
Jiné heterocyklické sloučeniny mohou mít naopak neblahý vliv na lidské zdraví. Mezi ně můžeme snadno řadit nejznámější drogy, jako je LSD, kokain, heroin, morfin nebo společností akceptované drogy nikotin (v cigaretách) a kofein.

Heterocyklické sloučeniny mají využití nejen ve farmaceutickém průmyslu, ale i jako významná barviva (indigo a dibromindigo).

Velké množství heterocyklických sloučenin se nachází v přírodě. Významným zdrojem těchto sloučenin je dále ropa a ropné produkty. Jiné heterocyklické sloučeniny lze samozřejmě připravit pomocí různých chemických postupů.

Heteroatom je atom jakéhokoliv prvku (kromě uhlíku), který je schopen zapojení do cyklu – tedy je dvou či více vazný.

První část slova heteroatom pochází z řečtiny, kde nese význam „jiný“.

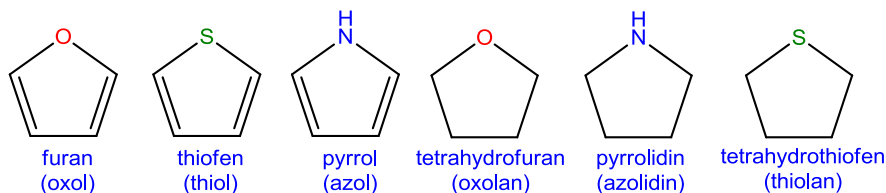


Heterocyklické organické sloučeniny

Klasifikace heterocyklických sloučenin

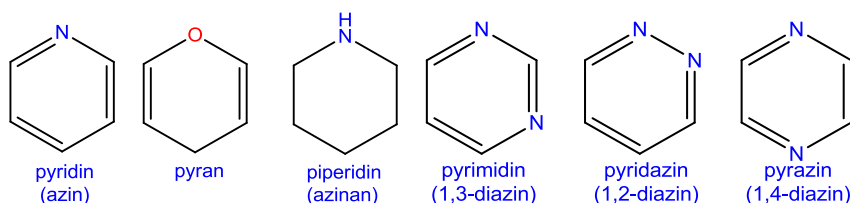
Heterocyklické sloučeniny lze třídit podle různých kritérií. Nejčastěji jsou děleny podle počtu atomů tvořících cyklus, ale také podle typu heteroatomů v cyklu, počtu heteroatomů v molekule nebo počtu cyklů. V této části je uveden pouze malý výčet základních heterocyklických sloučenin. S nejdůležitějšími heterocyklickými sloučeninami se seznámíte v dalších částech kapitoly.

1. Pětičlenné heterocyklické sloučeniny



Pětičlenné heterocyklické sloučeniny

2. Šestičlenné heterocyklické sloučeniny

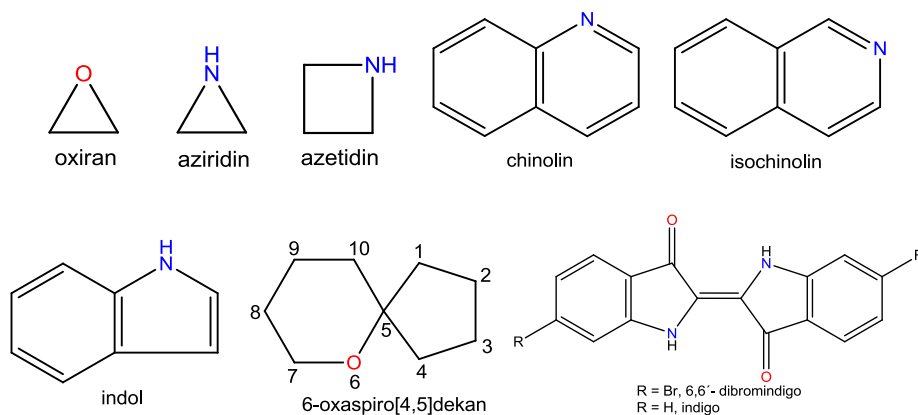


Šestičlenné heterocyklické sloučeniny

3. Další heterocyklické sloučeniny

Některé heterocykly lze odvodit spojením více cyklů, které mohou obsahovat různý počet heteroatomů a mohou být různě velké. Existuje několik možných způsobů propojení kruhů (podobně jako u aromatických sloučenin) se můžeme setkat se spojením vrcholů, hran, ale na rozdíl od aromátů i vznikem spirocyklu (cykly spojené jedním atomem uhlíku).

Další heterocyklické sloučeniny



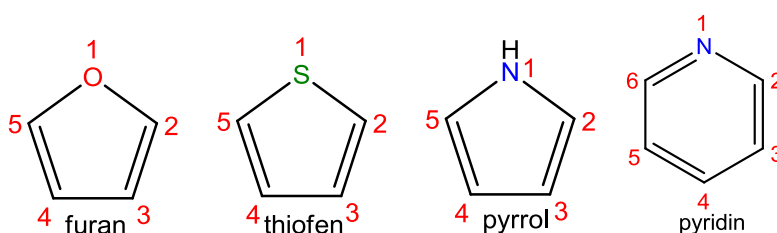
Heterocyklické organické sloučeniny

Názvosloví heterocyklických sloučenin

Tvorba názvů a číslování heterocyklických sloučenin je o něco více obtížnější, než u běžných uhlovodíkových derivátů. Dříve, než bylo vytvořeno systematické názvosloví, se běžně užívaly triviální názvy pro známé heterocykly. Tyto názvy se ve většině případů používají dodnes.

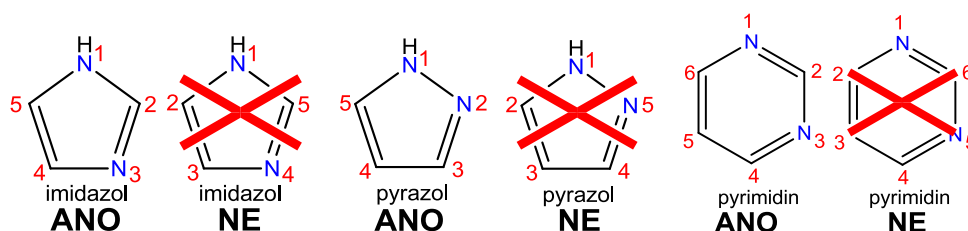
1. Číslování heterocyklických sloučenin. Významnou roli v číslování heterocyklu hraje heteroatom, který má vyšší prioritu než dvojně vazby a funkční skupiny, tedy číslovat začínáme od heteroatomu. Na druhou stranu některé heterocykly mají podobně jako polycyklické aromatické uhlovodíky pevně daný způsob číslování atomů cyklu.

Číslování
heterocyklických
sloučenin

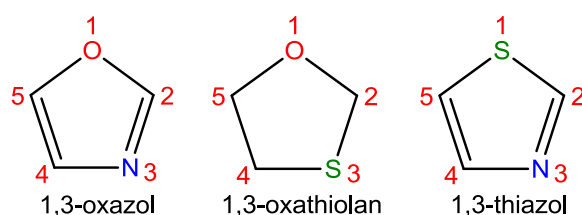


Pokud se v heterocyklické struktuře objevuje více stejných heteroatomů v jednom cyklu, označují se nejmenším možným souborem lokantů (1, 2, 3,...).

Na příkladu imidazolu si ukážeme správný způsob hledání nejnižšího souboru lokantů. Nejnižší lokant řadíme jednomu atomu dusíku, poté očíslováme heterocyklus. Můžeme si zkusit očíslovat heterocyklus oběma směry (po i proti směru hodinových ručiček), dostaneme soubor lokantů (1, 3) a (1, 4) pro heteroatomy v imidazolu. Postupně lokanty od nejnižších čísel srovnáváme, až narazíme na lokanty, ve kterých se soubory liší (v tomto případě je to druhé číslo). V tomto okamžiku určíme nižší soubor lokantů. Zjistíme, že nejnižším možným souborem lokantů je (1, 3).

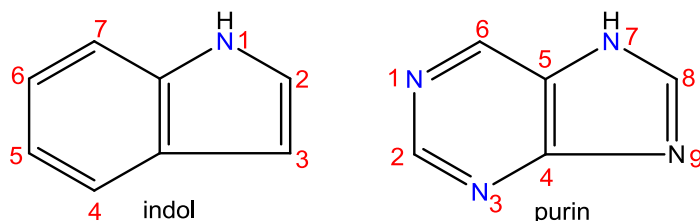


Pokud se v heterocyklu nachází více druhů heteroatomů, snažíme se dosáhnout toho, aby heteroatomy s nejvyšší prioritou měly co nejnižší soubor lokantů. Priorita klesá v pořadí O, S, N.



Heterocyklické organické sloučeniny

U bicyklických sloučenin je možné narazit na odchylky od běžného číslování heterocyklů, toto číslování je pevně dáno a může se odchylovat od systematických pravidel.



2. Hantzschův-Widmanův systém. Je systém tvorby názvů monocyklických heterocyklů. Nejčastěji se používá u heterocyklických sloučenin se 3 až 10 atomy v cyklu. Tvorba názvu je velmi jednoduchá – název heterocyklu se tvoří z předpony, která udává druh heteroatomu (pro dusík **aza-**, pro kyslík **oxa-**, pro síru **thia-**) a z kmene názvu, který vyjadřuje počet atomů v cyklu a stupeň nasycenosti sloučeniny. Volba kmene heterocyklu také závisí na tom, zda je v cyklu přítomen dusík.

Hantzschův-Widmanův systém

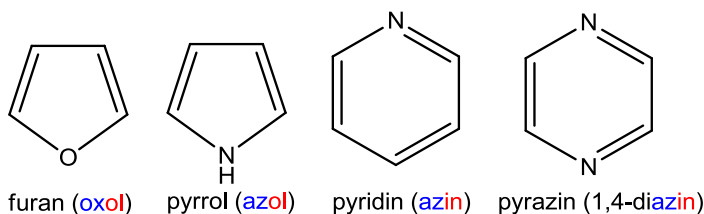
Hantzschův-Widmanův systém: Přehled kmenů pro názvy heterocyklických sloučenin

Počet atomů v cyklu	Heterocykly obsahující atom dusíku		Heterocykly neobsahující atom dusíku	
	nenасыcené*	nасыcené	nenасыcené*	nасыcené
3	-irin	-iridin	-iren	-iran
4	-et	-etidin	-et	-etan
5	-ol	-olidin	-ol	-olan
6	-in	-inan	-in	-an
7	-epin	-epan	-epin	-epan
8	-ocin	-okan	-ocin	-okan
9	-onin	-onan	-onin	-onan
10	-ecin	-ekan	-ecin	-ekan

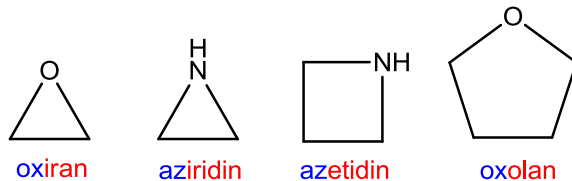
Násobící předpony:
mono-
di-
tri-
tetra-
penta-
hexa-
hepta-
okta-
nona-
deka-

*Nenasycené heterocyklické sloučeniny mají ve svém cyklu maximální počet nekumulovaných dvojných vazeb. Například dvě dvojně vazby v pětičlenném cyklu nebo tři dvojně vazby v cyklu šestičlenném.

Příklady (systematický název je uveden v závorce):



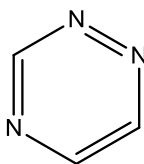
Heterocyklické organické sloučeniny



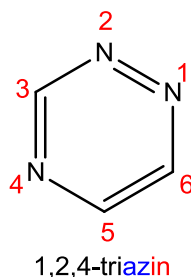
Řešené úkoly k procvičení



1. Systematicky pojmenuj následující sloučeninu:

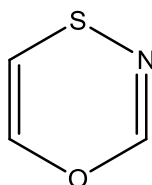


- Nejprve nalezneme všechny heteroatomy v heterocyklické sloučenině. Pokud najdeme heteroatomy více druhů, určíme jejich prioritu. V tomto případě se jedná o tři stejné atomy (atomy dusíku).
- Atomy cyklu očísujeme tak, aby heteroatomy měly co nejnižší možné lokanty.
- Poté rozhodneme, zda je daný heterocyklus nasycený nebo nenasyčený. V tomto případě se jedná o plně nenasyčenou sloučeninu (tři dvojně vazby v šestičlenném cyklu).
- Spočítáme atomy v kruhu a zjistíme, který kmen z Hantzschova-Widmanova systému dané heterocyklické sloučenině odpovídá. V našem případě se jedná o kmen **-in**.
- Dále již víme, že sloučenina obsahuje heteroatomy dusíku, pro které se užívá předpona **aza-**.
- Předponu řadíme před základ názvu. Před název celé sloučeniny píšeme lokanty, které vyjadřují pozici heteroatomů na zvoleném cyklu. Vyjádříme rovněž počet heteroatomů stejného druhu násobící předponou.



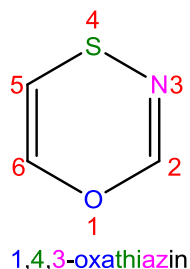
POZOR! Výsledný název není **1,2,4-triazain**, ale **1,2,4-triazin**! Jsou-li v názvu dvě po sobě jdoucí samohlásky, první samohláska se vypouští.

2. Systematicky pojmenuj následující sloučeninu:



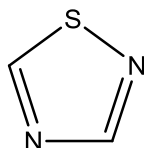
Heterocyklické organické sloučeniny

- Nejprve nalezneme všechny heteroatomy v heterocyklické sloučenině: nacházíme tři heteroatomy (S, O, N).
- Atomy cyklu očíslováme tak, aby heteroatomy měly co nejnižší soubor lokantů. Nejnižší lokant se přiděluje v pořadí priorit heteroatomů $O > S > N$.
- Poté rozhodneme, zda je daný heterocyklus nasycený nebo nenasyčený. V tomto případě se jedná o plně nenasyčenou sloučeninu. (Sloučenina má pouze dvě dvojně vazby v šestičlenném cyklu, ale volné elektronové páry na kyslíku a síře se zapojují do konjugace dvojných vazeb.)
- Podle počtu atomů v cyklu zjistíme kmen z Hantzschova-Widmanova systému pro danou heterocyklickou sloučeninu. V našem případě se jedná o kmen **-in**.
- Zjistíme, jaké heteroatomy sloučenina obsahuje. Zde se jedná o heteroatomy dusíku **aza-**, kyslíku **oxa-** a síry **thia-**. Předpony se za sebe neřadí abecedně, ale v pořadí $O > S > N$.
- Před název celé sloučeniny píšeme lokanty, které vyjadřují pozici heteroatomů na zvoleném cyklu (lokanty řadíme v pořadí odpovídajícím pořadí heteroatomů v názvu).



Úkoly k samostatnému řešení:

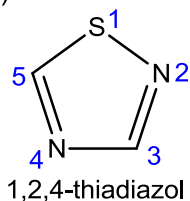
- Očíslej heterocyklus a systematicky pojmenuj následující sloučeninu:



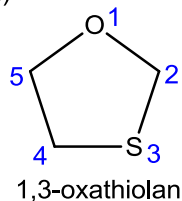
- Napiš strukturní vzorec látky, která má název:
1,3-oxathiolan.

Řešení:

1)



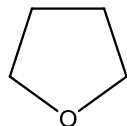
2)



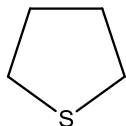
Heterocyklické organické sloučeniny

3. Aditivní operace. Pro pojmenování částečně nebo úplně nasycených heterocyklických sloučenin se používají aditivní operace. U těchto heterocyklů se před původní název heterocyklické sloučeniny vloží předpona **hydro-**. Slovně se vyjádří počet přidaných vodíků a číselně jejich pozice.

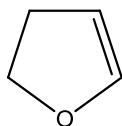
Aditivní operace



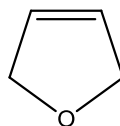
tetrahydrofuran



tetrahydrothiophen



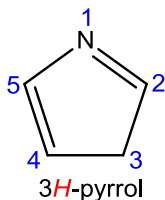
2,3-dihydrofuran



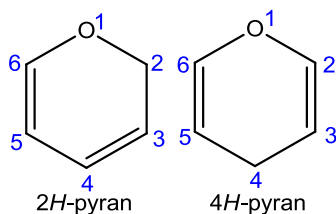
2,5-dihydrofuran

4. Vyznačený vodík. V případě, že u heterocyklu s maximálním počtem nekumulovaných dvojných vazeb jsou místa, ke kterým nejsou připojeny násobné vazby, vyznačuje se „nadbytečný“ atom vodíku příslušným lokantem a kurzívou psaným velkým písmenem *H* před názvem základního heterocyklu.

Vyznačený vodík

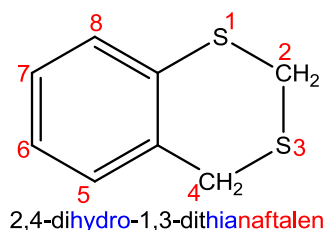


Pyran je typickým příkladem tautomerie (formy izomerie, kdy se molekuly liší pozicí dvojných vazeb a atomu vodíku) mezi heterocyklickými sloučeninami.



5. Záměnný princip. Dalším způsobem, jak pojmenovat heterocyklus, je využití záměnného principu. Filosofie je taková, že si vezmeme uhlovodík a atom nebo atomy uhlíku nahradíme daným heteroatomem. V názvu heterocyklické sloučeniny to pak vyjádříme pojmenováním odpovídajícího uhlovodíku a předponou s lokanty odkazující na přítomnost heteroatomů. Pro kyslíkový atom je to **oxa-**, pro dusík **aza-** a pro síru **thia-**.

Záměnný princip

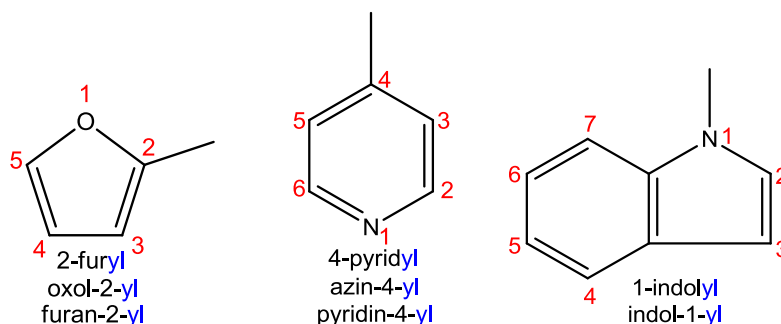


2,4-dihydro-1,3-dithiannaftalen

Heterocyklické organické sloučeniny

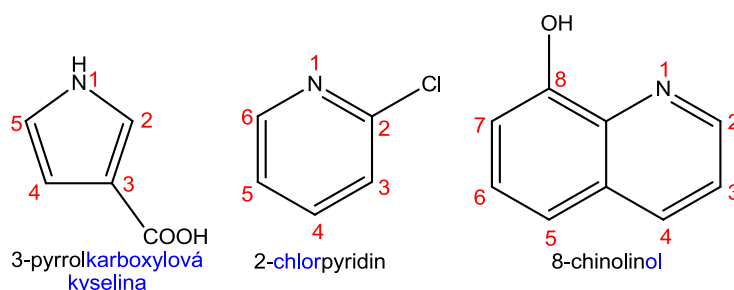
6. Pojmenování heterocyklických zbytků. Pokud je z molekuly heterocyklické sloučeniny odtržen atom vodíku vzniká **heterocyklický zbytek**, pro jehož pojmenování se ke kmenu názvu přidává zakončení **-yl**. V některých případech můžeme použít tradičně užívané názvy neodpovídající systematickému názvosloví (První název je tradičně užívaný, druhý a třetí název odpovídá systematickému názvosloví.)

Heterocyklické zbytky



7. Názvosloví derivátů heterocyklů. Podobně jako deriváty uhlovodíků, které mohou nést různé funkční skupiny ($-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{COH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, ...), mohou takové deriváty být odvozeny i od heterocyklických sloučenin. Základ názvu derivátu tvoří název heterocyklu, ten číslujeme tak, aby heteroatom měl co nejnižší možný lokant. (Mějte na paměti, že heteroatomy mají vyšší prioritu než funkční skupiny!). Poté postupujeme podle stejných pravidel jako při pojmenování karbocyklických sloučenin.

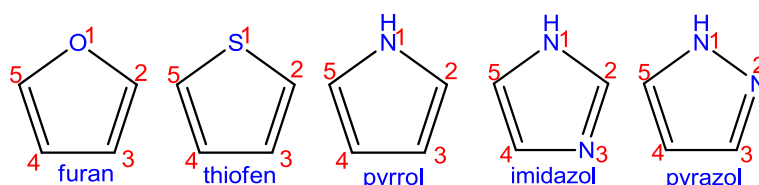
Deriváty heterocyklů



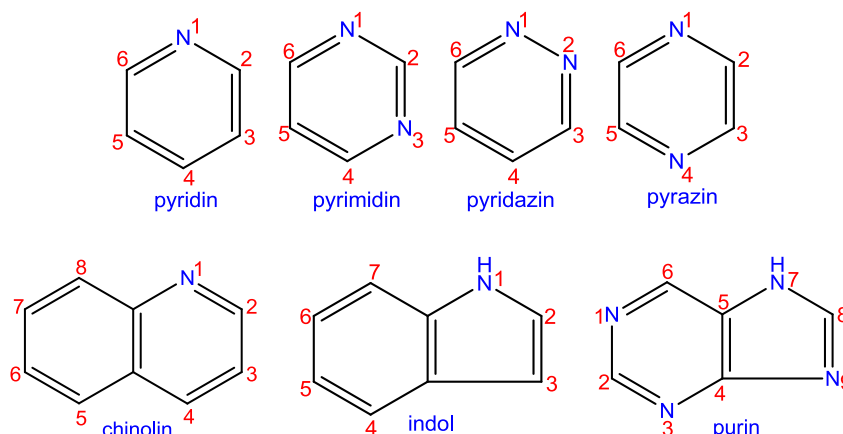
Triviální názvosloví

Pro pojmenování některých heterocyklických sloučenin se využívají přednostně tradiční triviální názvy. Jedná se především o pětičlenné a šestičlenné heterocykly. S většinou sloučenin jste se již setkali na předchozích stránkách. Zde je pouze přehled těch nejdůležitějších heterocyklů, se kterými se můžete nejčastěji potkat.

Triviální názvosloví



Heterocyklické organické sloučeniny



CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI

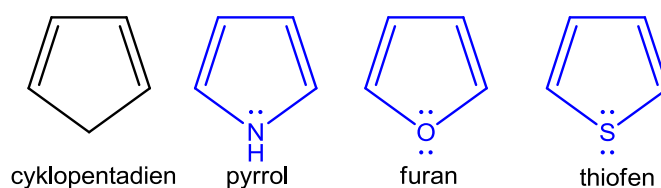
V této kapitole najdete především charakteristiku nenasycených heterocyklických sloučenin. Ty obsahují často systém konjugovaných dvojných vazeb, který může být navíc v konjugaci s volnými elektronovými páry přítomných heteroatomů. V závislosti na struktuře a povaze heterocyklu může mít taková sloučenina povahu a reaktivitu konjugovaného polyenu, nebo v případě, že ve sloučenině nacházíme cyklický konjugovaný π -systém splňující Hückelovu podmínku, může mít aromatický charakter. Avšak díky heteroatomu si uchovává i jiné vlastnosti, netypické pro aromáty.

Nasyčené heterocyklické sloučeniny se často podobají svými vlastnostmi a reaktivitou necyklickým sloučeninám obsahujícím stejný heteroatom, např. aminům, etherům atd.

Pro lepší orientaci ve vlastnostech heterocyklických sloučenin a jejich chemickém chování si je rozdělíme na pětičlenné a šestičlenné heterocyklické sloučeniny. Avšak nenabývejte dojmu, že existují pouze pětičlenné a šestičlenné heterocykly. Významné jsou také tříčlenné heterocyklické sloučeniny, které mají napjatý kruh, díky němuž snadno reagují s nukleofily. Mezi takové sloučeniny patří např. oxiran, aziridin atd. (viz kapitola Etery, substituce nukleofilní). Dalšími zástupci jsou čtyřčlenné heterocykly, jejichž cyklus je o poznání méně napjatý, např. azetidin.

Pětičlenné heterocykly

Nejdůležitější pětičlenné heterocyklické sloučeniny (**furan**, **thiofen**, **pyrrol**) jsou odvozeny od cyklopentadienu náhradou jedné CH_2 skupiny za atomy dusíku, síry nebo kyslíku.

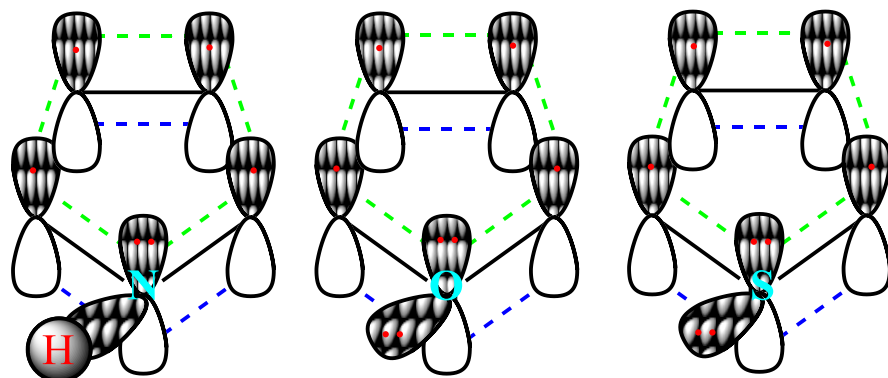


Vlastnosti pětičlenných heterocyklů

Vzpomeňte na podmínky aromaticity: Hückelovo pravidlo ($4n + 2$) elektronů, cyklický konjugovaný π -systém v planární molekule.

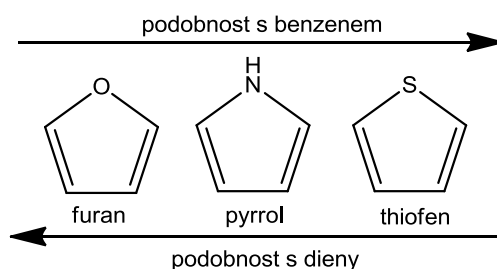
Heterocyklické organické sloučeniny

Vazebné poměry v molekule těchto heterocyklů si můžeme demonstrovat na příkladu pyrrolu. Všechny atomy v molekule (čtyři atomy uhlíku a jeden atom dusíku) mají hybridizaci sp^2 . Tyto hybridní orbitály se podílejí na tvorbě σ vazeb mezi atomy cyklu a atomy vodíku, které jsou ke každému z těchto atomů připojeny. Nehybridizované p_z orbitály uhlíku dávají vzniknout dvěma π vazbám, přičemž každý z uhlíků do nich přispívá jedním elektronem. Nehybridizovaný p_z orbital dusíku je v konjugaci s tímto systémem a je obsazen párem elektronů. Dohromady máme tedy 6 elektronů v cyklickém konjugovaném systému, které vytvářejí aromatický systém.



Pyrrol, furan a thiofen zapojují jeden elektronový pár do konjugace s π -systémem a dochází ke vzniku delokalizovaného π -elektronového systému typického pro molekulu benzenu (šest elektronů zapojených do konjugace odpovídá benzenu). V případě furanu a thiofenu druhý volný elektronový pár zaujímá místo vazby N–H, což znamená, že není v konjugaci s π vazbami. Delokalizace šesti elektronů způsobuje, že se látky svými vlastnostmi podobají benzenu, například dochází ke změnám délek vazeb (jednoduché se zkrátí a dvojné se prodlouží), ale na rozdíl od symetrického benzenu nedochází k jejich úplnému vyrovnání. Podobnost s molekulou benzenu je také ve fyzikálních (absorpce světla v UV oblasti) a jiných chemických vlastnostech např. odolnost vůči adičním reakcím.

V závislosti na povaze heteroatomu má heterocyklus vlastnosti spíše podobné dienu nebo spíše aromátu. Pokud má heteroatom větší elektronegativitu a tudíž i větší afinitu k elektronům, je schopen mnohem silněji poutat elektronový pár ke svému jádru a tím výrazně oslabovat aromatický charakter. Výsledkem je větší podobnost s vlastnostmi či reaktivitou dienů. Podobnost s dieny roste od thiofenu k furanu, zatímco v opačném směru se zvyšuje podobnost s benzenem, o čemž také vypovídá tabulka delokalizačních energií. Nejbližší hodnoty delokalizační energie s benzenem má thiofen, naopak nejnižší furan.



Heterocyklické organické sloučeniny

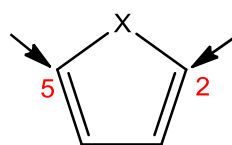
Tab. 1: Přibližné hodnoty delokalizační energie (míra aromaticity struktury) furanu, pyrrolu a thiofenu ve srovnání s benzenem.

Aromatická sloučenina	Delokalizační energie/(kJ mol ⁻¹)
benzen	151
thiofen	121
pyrrol	92
furan	67

Delokalizační energie

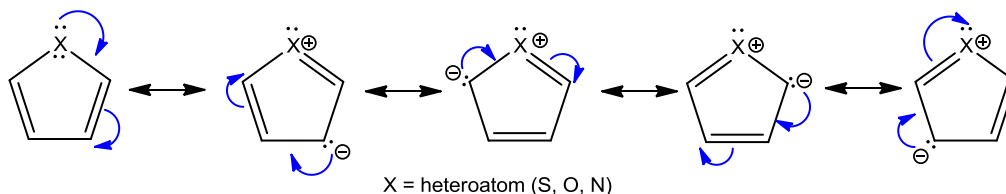
Charakteristickou reakcí pro pětičlenné heterocyklické sloučeniny je elektrofilní aromatická substituce (viz kapitola o aromatických uhlovodících). Rychlost elektrofilní aromatické substituce (S_EAr) u těchto aromatických heterocyklů je vyšší než u benzenu. Zvýšená reaktivita vůči elektrofilním činidlům je dána několika podmínkami: nerovnoměrným rozložením π -elektronové hustoty v heterocyklickém systému, dále tím, že na 5 atomů připadá 6 elektronů, což je více než v benzenu, kde je na 6 atomů 6 elektronů. Také mají menší delokalizační energii ve srovnání s benzenem a σ komplex proto vzniká snadněji. Na rezonančních strukturách můžete vidět, že se heteroatom chová jako donor, tedy poskytuje volný elektronový pár do konjugovaného systému heterocyklu. Z toho vyplývá, že všechny atomy uhlíku v heterocyklu mají přebytek elektronů a tedy snadněji reagují se elektrofilními činidly.

Elektrofilní substituce probíhá snadněji v polohách, ve kterých je vlivem heteroatomů zvýšena elektronová hustota (polohy 2 a 5), než v polohách 3 a 4.



X = heteroatom (S, O, N)

Preferované polohy pro elektrofilní substituci

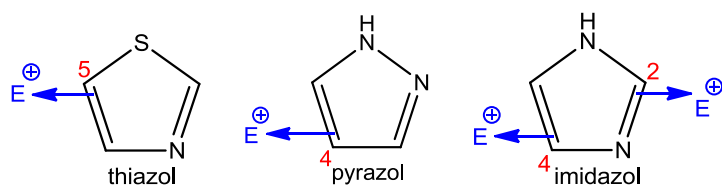


X = heteroatom (S, O, N)

Rezonanční struktury pětičlenných heterocyklů

Elektrofilní substituci podléhají také heterocyklické sloučeniny s více heteroatomy. Mezi nejznámější patří pyrazol, imidazol a thiazol. Zde se opět uplatňuje vliv heteroatomů na rozložení π -elektronové hustoty v heterocyklickém systému. Pyrazol obsahuje ve své struktuře dva vedle sebe vázané dusíkové atomy, které umožňují elektronovou substituci pouze v poloze 4. Stejný počet dusíkových atomů obsahuje ve své struktuře imidazol. V tomto případě může s elektrofilními činidly reagovat v polohách 2 a 4. Na reakce thiazolu mají vliv dva odlišné heteroatomy, síra a dusík. Ty usměrňují elektrofilní substituci pouze do polohy 5.

Heterocyklické organické sloučeniny



Preferované polohy pro elektrofilní aromatickou substituci

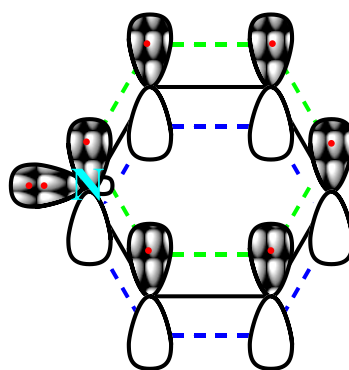


Otázka pro zvědavé chemiky č. 1:

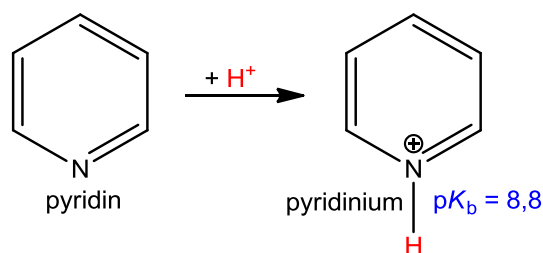
Thiofen se svými vlastnostmi velmi podobá benzenu, od něhož však nelze destilací oddělit z důvodu příliš blízkých hodnot bodů varu. (Bod varu thiofenu je 84 °C a benzenu 80 °C.) Jakou metodou tedy lze chemicky oddělit thiofen od benzenu?

Šestičlenné heterocykly

Nejznámějším zástupcem šestičlenných heterocyklických sloučenin je pyridin. Pyridin má 5 sp^2 hybridizovaných atomů uhlíku a jeden atom dusíku, také v hybridizaci sp^2 . Každý z šesti atomů cyklu poskytuje jeden elektron do π -systému. Tyto elektrony vytvářejí elektronový sextet jako v molekule benzenu. Na heteroatomu dusíku se ještě nachází volný elektronový pár, který se již do π -systému nezapojuje. Tento nevázaný elektronový pár se nachází v sp^2 orbitalu, a je proto kolmý k nehybridizovanému p orbitalu. Z tohoto důvodu se atom dusíku pyridinu například chová jako báze (terciární amin) a je schopen přijmout proton.

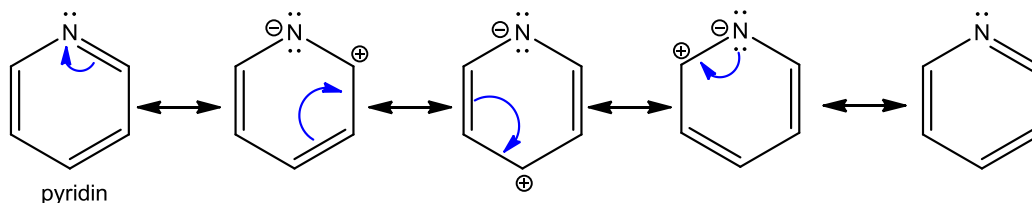


Vlastnosti šestičlenných heterocyklů



Pyridin má aromatický charakter. Avšak na rozdíl od benzenu způsobuje přítomnost heteroatomu nerovnoměrné rozdělení π -elektronové hustoty v heterocyklickém systému. Atom dusíku se v molekule pyridinu chová jako akceptor, jak můžete vidět na následujících rezonančních strukturách. Elektronegativní atom dusíku přitahuje elektrony π -elektronového systému a tím deaktivuje cyklus pro reakci s elektrofilny. Následkem je zpomalení reakce S_EAr a směrování elektrofilní substituce u pyridinu do poloh 3 a 5, kde zůstává vyšší elektronová hustota.

Heterocyklické organické sloučeniny



Rezonanční struktury pyridinu

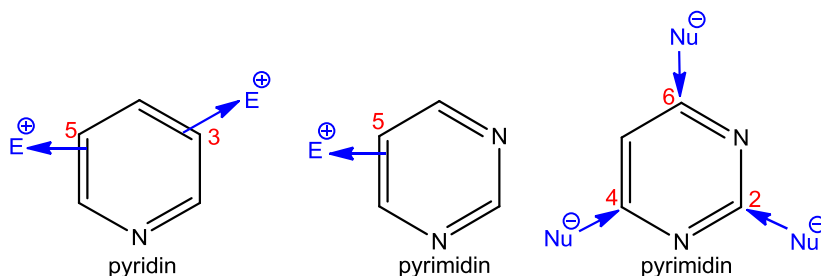
Pyridin a další jeho deriváty mohou podléhat rovněž reakcím s nukleofily. Místo ataku nukleofilu můžeme odvodit z rezonančních struktur pyridinu. Atak nukleofilu bude probíhat v polohách s nižší elektronovou hustotou 2, 4 a 6.

Otázka pro zvědavé chemiky č. 2:

Elektrofilní aromatické substituci nejsnadněji podléhá pyrrol, poté benzen a nakonec pyridin. Z jakého důvodu je právě pyrrol z této trojice sloučenin nejreaktivnější?



Dalším výrazným zástupcem šestičlenných heterocyklů je pyrimidin, u kterého elektrofilní substituce probíhá pouze v poloze 5. Pyrimidin je slabší zásadou než pyridin. To lze vysvětlit induktivním působením druhého atomu dusíku na aromatické jádro. A právě z důvodu deaktivace jádra může podléhat ataku nukleofilu v polohách 2, 4 a 6.



Preferované polohy pro elektrofilní aromatickou substituci a atak nukleofilu u pyrimidinu

Otázka pro zvědavé chemiky č. 3:

S pomocí rezonančních struktur se pokus přijít na to, jaká je orientace dipólového momentu molekul pyrrolu a pyridinu.



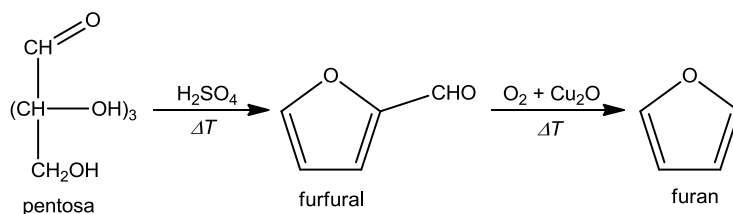
PŘÍPRAVA HETEROCYKLIKÝCH SLOUČENIN

Heterocyklické sloučeniny mohou být připraveny pestrou škálou reakcí, přesahujícími chemii, která je vyučována na středních školách. Proto si zde uvedeme jen některé příklady těchto reakcí. Základní šestičlenné heterocykly a jejich deriváty se nachází v dostatečném množství v produktech koksování uhlí, proto se často nepřipravují, ale pouze izolují. Zaměříme se tedy na reakce přípravy pětičlenných heterocyklických sloučenin.

Heterocyklické organické sloučeniny

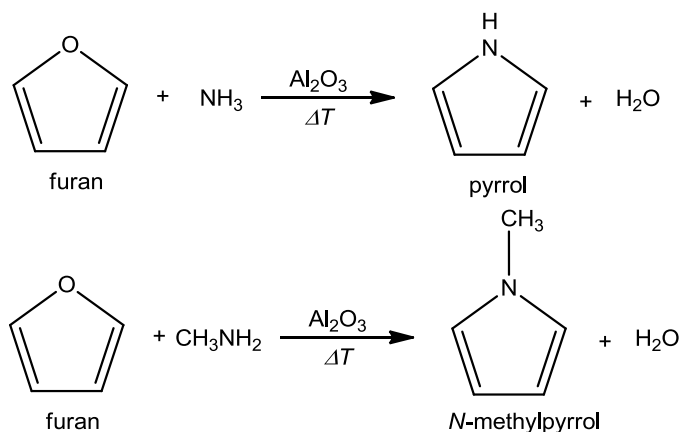
Příprava pětičlenných heterocyklů

Nejprve se zaměříme na přípravu **furanu**. Příprava furanu probíhá z furfuralu (furan-2-karbaldehydu). Furfural je možné získat destilací ovesných otrub obsahujících pentosy (pětiuhlíkaté sacharidy) s kyselinou sírovou za vyšší teploty. Jedná se o kyselou katalyzovanou dehydrataci cukru za vzniku furfuralu.



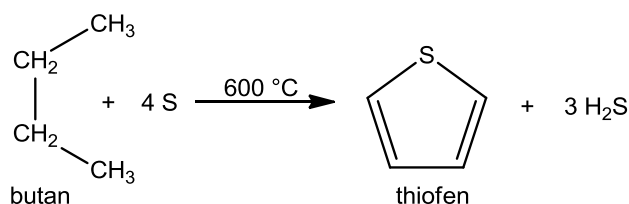
Příprava furanu

Pyrrrol lze vyrobit tak, že furan reaguje s amoniakem za zvýšené teploty a katalýzy oxidem hlinitým. Pokud bude místo amoniaku reagovat s primárními aminy, dojde ke vzniku *N*-substituovaných derivátů pyrrolu.



Příprava pyrrolu

Thiofen se připravuje za vysoké teploty z butanu působením síry (dehydrogenací – oxidací – sírou).

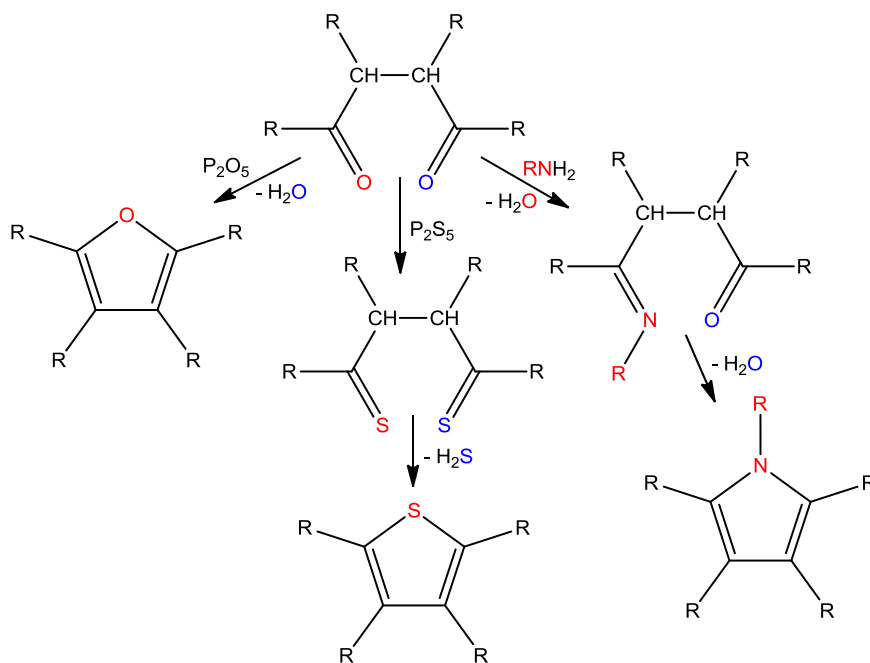


Příprava thiofenu

Deriváty těchto tří heterocyklických sloučenin lze také připravit reakcí různých 1,4-dikarbonylových sloučenin s odpovídajícími činidly. V případě derivátu furanu se jedná o dehydrataci oxidem fosforečným. Dalšími dehydratačními činidly jsou například kyselina sírová, chlorid vápenatý, silikagel a chlorid kobaltnatý.

Meziproduktem přípravy derivátů pyrrolu je imin a následnou dehydratací dochází k uzavření heterocyklu. Obdobným mechanismem probíhá příprava derivátů thiofenu, který probíhá přes meziprodukt thioketon nebo thioaldehyd a následně dochází k uzavření cyklu dehydratací.

Heterocyklické organické sloučeniny



*Obecná příprava
pětičlenných
heterocyklických
sloučenin*

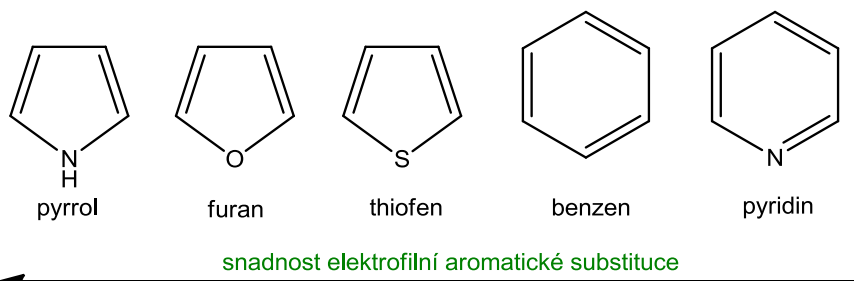
REAKCE HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN

Nyní si uvedeme příklady reakcí heterocyklických sloučenin. Mezi tyto reakce lze řadit zejména elektrofilní aromatické substituce, nukleofilní aromatické substituce, adiční reakce a reakce s bázemi.

Substituce elektrofilní aromatická

Jak už bylo vysvětleno výše – pětičlenné heterocyklické sloučeniny podléhají elektrofilním substitucím na cyklu zejména v polohách 2 a 5, protože je zde vlivem heteroatomu větší elektronová hustota, než v jiných polohách. Snadnost elektrofilní substituce (její rychlost) klesá v řadě od pyrrolu k thiofenu. To je dáno tím, že atom dusíku v pyrrolu ochotněji poskytuje svůj volný elektronový pár do π -elektronové konjugace než atom síry v thiofenu.

*Substituce elektrofilní
aromatická*

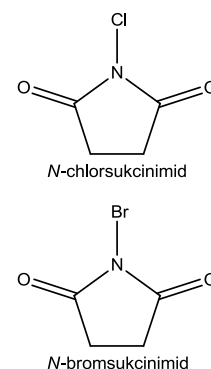
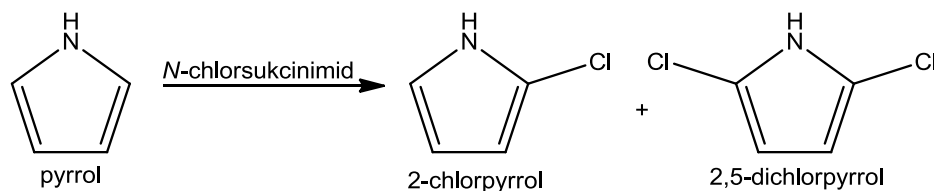


Heterocyklické organické sloučeniny

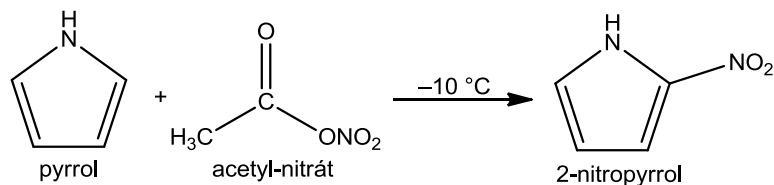
1. Pyrrol

Pyrrol je v kyselém prostředí nestabilní, proto se při elektrofilní aromatické substituci používají činidla, která nejsou kyselá. Typickými substitučními elektrofilními reakcemi jsou halogenace a nitrace.

Halogenace pyrrolu probíhá za působení *N*-chlorsukcinimidu nebo *N*-bromsukcinimidu (NBS) v prostředí dichlormethanu.

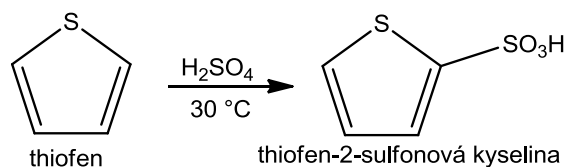


Nitrace pyrrolu je prováděna acetyl-nitrátem, který se připravuje reakcí acetanhydridu a kyseliny dusičné. Jde tedy o směsný anhydrid kyseliny octové a dusičné.

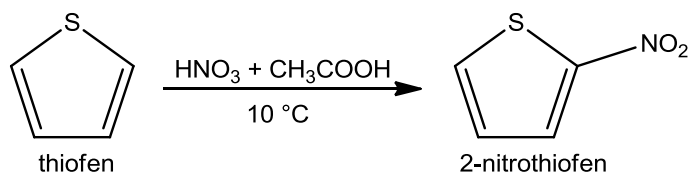


2. Thiofen

Elektrofilní substituci podléhá thiofen poměrně snadno. Díky jeho aromatickému charakteru probíhají reakce za mírných podmínek a za použití podobných činidel jako u aromatických uhlovodíků. Thiofen je stálejší v kyselém prostředí než pyrrol a furan, proto může reagovat s koncentrovanou kyselinou sírovou za vzniku thiofen-2-sulfonové kyseliny.

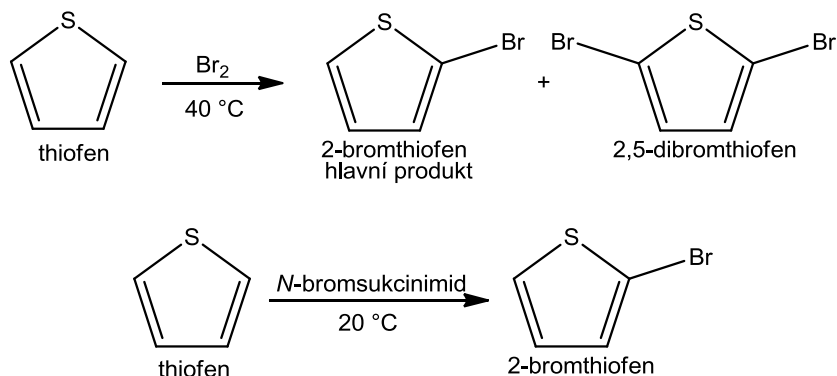


Nitrace thiofenu se provádí kyselinou dusičnou v kyselině octové.



Heterocyklické organické sloučeniny

Bromaci thiofenu lze provést *N*-bromsukcinimidem nebo bromem v kyselině octové.

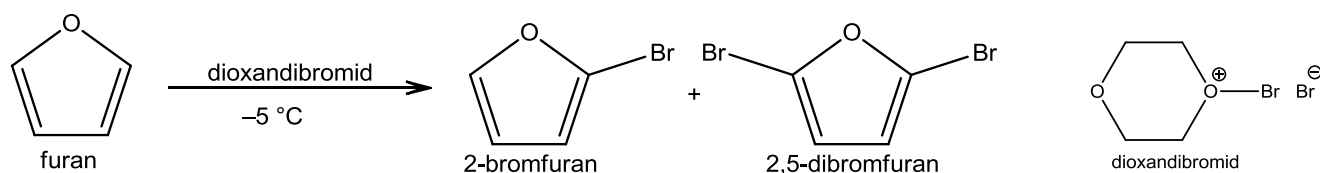


Obdobným způsobem probíhá chlorace thiofenu. Produkt 2-chlorthiofen vzniká při elektrofilní aromatické substituci *N*-chlorsukcinimidem při teplotě 20 °C.

3. Furan

Furan má ze všech tří zmiňovaných pětičlenných heterocyklických sloučenin nejmenší podobnost s aromáty – tedy mnohem méně zřetelné aromatické vlastnosti. Elektrofilní aromatická substituce furanu díky jeho vysoké reaktivitě probíhá za mírných podmínek a se slabšími činidly než u aromátů. V kyselém prostředí je však nestabilní, protože dochází k protonaci a rozštěpení heterocyklu s následnou polymerizací.

Bromace furanu se provádí dioxandibromidem.

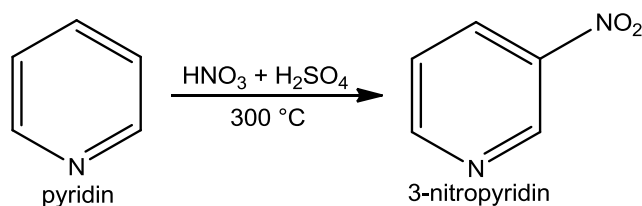


4. Pyridin

Elektrofilní substituce na jádro pyridinu, vzhledem k tendenci atomu dusíku přitahovat elektrony π -elektronového systému, probíhá v polohách 3 a 5. Navíc se chová jako báze a v kyselém prostředí může být atom dusíku protonován, čímž se stane ještě více elektronakceptorním. Reaktivita pyridinu je v porovnání s benzenem nižší, proto je pro zdárný průběh reakce nutné nastolit drastičtější podmínky. Pyridin například podléhá nitraci, sulfonaci a halogenaci.

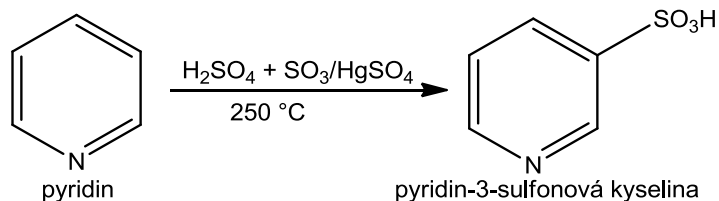
Substituce elektrofilní aromatická na šestičlenném heterocyklu

Nitrace pyridinu nitrační směsí probíhá za teploty 300 °C.

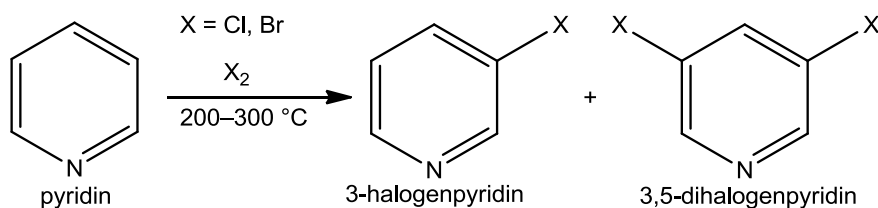


Heterocyklické organické sloučeniny

Sulfonace pyridinu se provádí oleem za katalýzy síranem rtuťnatým při teplotě 250 °C.



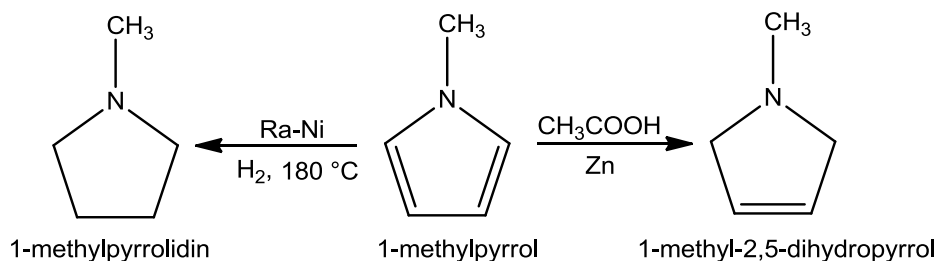
Halogenace pyridinu lze provést elementárním halogenem za zvýšené teploty.



Adiční reakce

1. Pyrrol

Pyrrol a jeho deriváty mají kvůli vyššímu aromatickému charakteru menší tendenci podléhat adičním reakcím než furan. Mohou však být redukovány zinkem nebo vodíkem za katalýzy Raneyovým niklem (Ra-Ni).

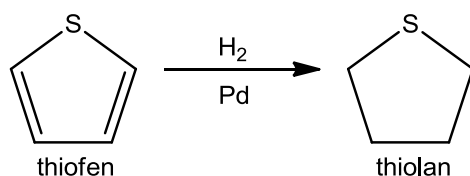


Adiční reakce

Raneyův nikl je velmi jemně rozptýlený nikl, který se používá jako katalyzátor hydrogenačních reakcí. Název získal podle svého objevitele M. Raneyho.

2. Thiofen

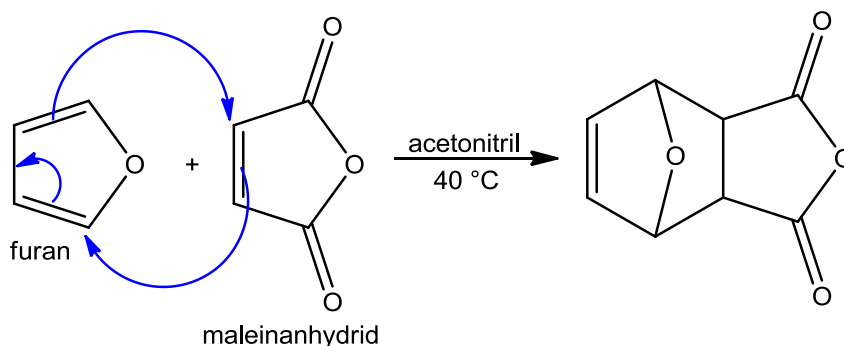
Typickou adiční reakcí u thiofenu je redukce aromatického jádra heterocyklu.



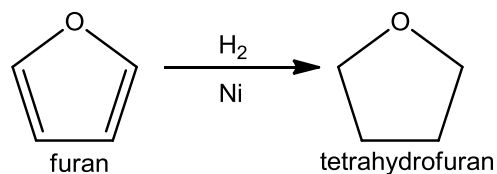
Heterocyklické organické sloučeniny

3. Furan

Z uvedených pětičlenných heterocyklických sloučenin nejnadhěji podléhá adičním reakcím. To je dáno tím, že kyslík v molekule furanu neochotně poskytuje elektronový pár do konjugace π -systému. Tato skutečnost způsobuje, že jeho chemie se podobá chemii dienů. Furan se také účastní Dielsovy-Alderovy [4+2]-cykloadiční reakce. Jedná se o reakci, kdy spolu reagují dien (furan) a dienofil (například maleinanhydrid). Při reakci dochází k zániku dvou π -vazeb za vzniku dvou nových σ -vazeb a vzniku nového cyklu.

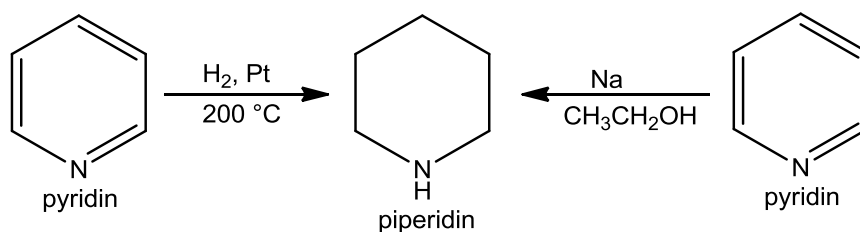


Podobně jako předchozí dvě sloučeniny může být i furan katalyticky hydrogenován.



4. Pyridin

Pyridin lze redukovat vodíkem za zvýšené teploty a katalýzy platinou. Vzniku stejného produktu můžeme dosáhnout i redukcí sodíkem v prostředí ethanolu.



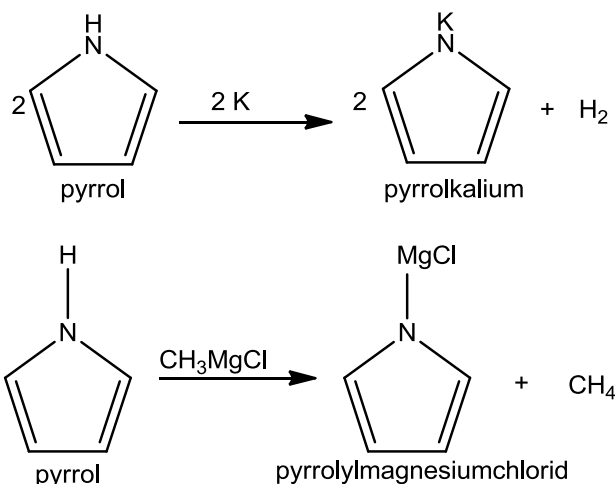
Heterocyklické organické sloučeniny

Reakce s bázemi

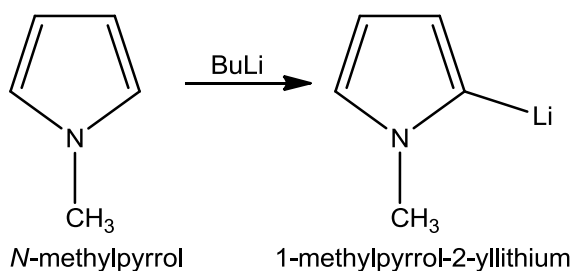
1. Pyrrol

Pyrrol se od ostatních pětičlenných heterocyklů odlišuje tím, že má dva druhy kyselých vodíkových atomů odštěpitelných bázemi – jeden je na atomu dusíku a druhý je součástí C–H vazby v pozicích číslo 2 a 5. Deprotonace pyrrolu tedy mohou probíhat buďto na pyrrolovém cyklu nebo na dusíkovém atomu.

Na dusíkovém atomu je vodíkový atom přibližně stejně kyselý jako vodík v hydroxylové skupině methanolu ($pK_a = 17$) nebo jako vodík v amidech. Pyrrol reaguje se silnými bázemi např. KOH, s Grignardovým činidlem nebo kovovým draslíkem za vzniku odpovídajících solí.

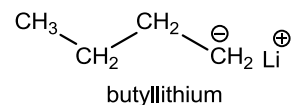
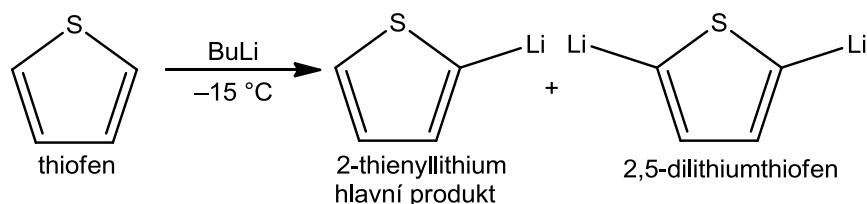


Deprotonace C–H vazby na jádře pyrrolu probíhá v případě, pokud je kyselý vodík na atomu dusíku nahrazen nějakým vhodným substituentem, například methylem.



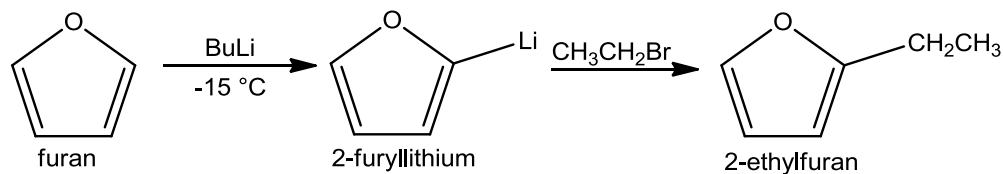
2. Thiofen a furan

Thiofen a furan za stejných podmínek reagují s butyllithiem, který funguje jako silná báze. Díky elektronegativitě heteroatomů jsou atomy vodíku na sousedních atomech uhlíku mírně kyselé, proto dochází k deprotonaci a navázání lithia právě v poloze 2 nebo 5 na heterocyklu.



Reakce s bázemi

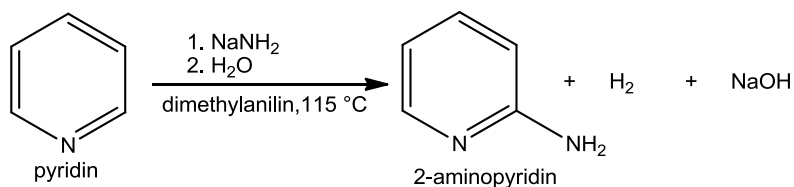
Heterocyklické organické sloučeniny



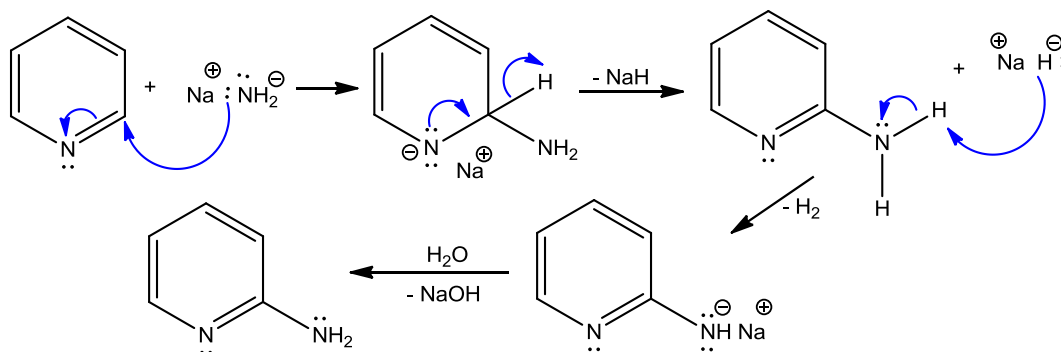
Substituce nukleofilní

Tento typ reakcí si můžeme demonstrovat na pyridinu. K nukleofilním substitucím dochází u pyridinu v polohách s nižší elektronovou hustotou, tedy v polohách 2, 4 a 6. Typickou nukleofilní substituční reakcí pyridinu je Čičibabinova reakce. Nejprve dochází k adici nukleofilního činidla (amidového aniontu) a poté k odštěpení odstupující skupiny (hydridového aniontu). Hydridový anion, který je špatně odstupující skupinou, pak následně reaguje s aminoskupinou za vzniku soli a uvolnění vodíku. Deprotonace – zánik hydridového aniontu a vyšumění vodíku z reakční směsi – posunuje rovnováhu reakce.

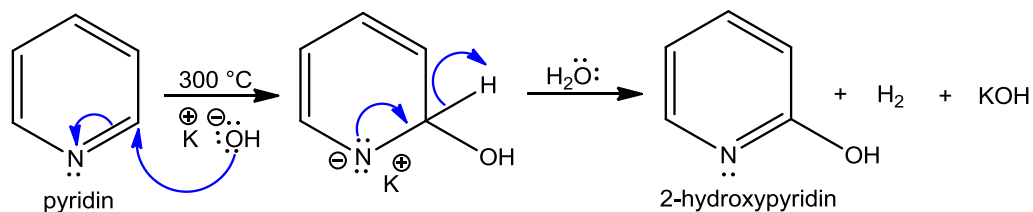
Substituce nukleofilní



mechanismus:

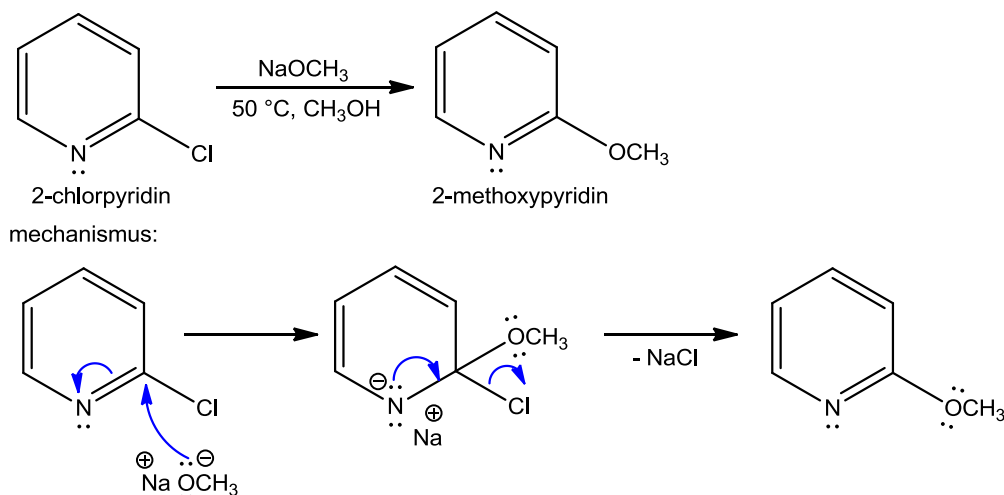


Podobně probíhá i další reakce. Nejdříve dochází k adici nukleofilního činidla (hydroxidu draselného) a poté k odštěpení odstupující skupiny (hydridového aniontu). Při reakci jsou použity drastické podmínky.



Heterocyklické organické sloučeniny

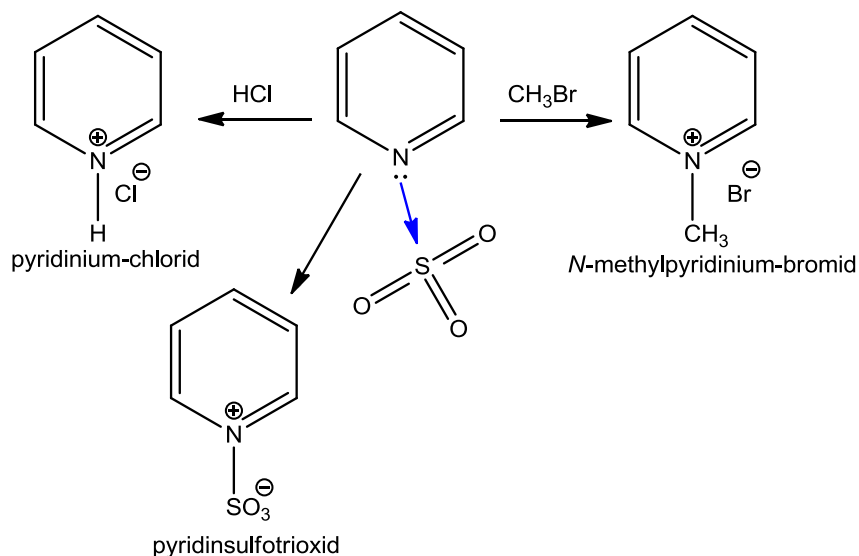
Atak nukleofilu probíhá také na derivátech pyridinu. Jako příklad použijeme 2-chlorpyridin, který reaguje s methoxidem sodným. Opět nejprve dochází k adici nukleofilního činidla – methoxidu sodného a poté k odštěpení odstupující skupiny (chloridového aniontu). V tomto případě reakce probíhá snadněji díky přítomnosti dobře odstupující skupiny (chloridového aniontu).



Reakce na atomu dusíku

Pyridin se díky přítomnosti atomu dusíku s volným elektronovým párem chová jako báze i jako nukleofil. Může reagovat s kyselinami za vzniku pyridinových solí nebo podléhat nukleofilní reakci například s metylbromidem, či reakci s oxidem sírovým. Zde se pyridin chová jako Lewisova báze, tedy atom dusíku svým volným elektronovým párem atakuje atom síry v oxidu. Vzniklá látka může sloužit jako sulfonační činidlo například při sulfonaci furanu.

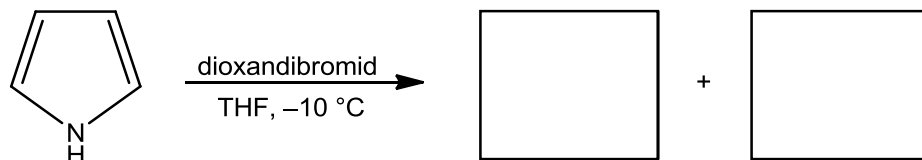
Reakce na atomu dusíku



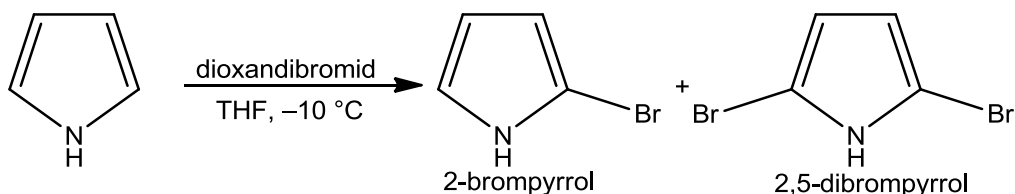
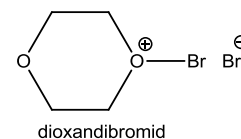
Řešené úkoly k procvičení

Doplň reakční rovnice a urči typ reakce:

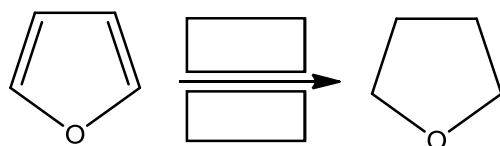
1)



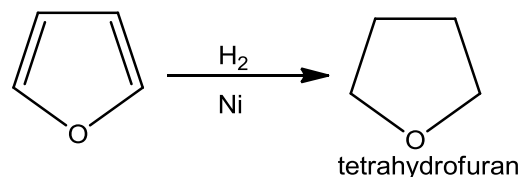
Řešení: Do reakce vstupuje aromatický heterocyklus (pyrrol) a dioxandibromid, který funguje jako nekyselé bromační činidlo. Můžeme tedy uvažovat o bromaci pyrrolu. Ta probíhá podobně jako bromace furanu reakčním mechanismem elektrofilní aromatické substituce. Zdrojem bromu je dioxandibromid. Reakce probíhá v tetrahydrofuranu při nízkých teplotách. Substituenty budou směřovány do oblastí s vyšší elektronovou hustotou – tedy do poloh 2 a 5 heterocyklu.



2)

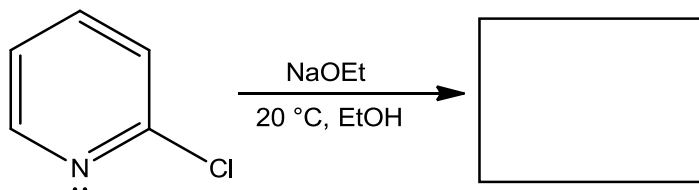


Řešení: Ve schématu máme uvedeny pouze reaktant (furan) a produkt (tetrahydrofuran). Na první pohled si můžeme povšimnout, že během reakce se zvýšil počet atomů vodíku a ubyly násobné vazby. Taková skutečnost ukazuje na hydrogenaci furanu. Reakce je typickou adicí vodíku na furan, při čemž vzniká tetrahydrofuran. Hydrogenace furanu probíhá například za katalýzy Raneyovým niklem.

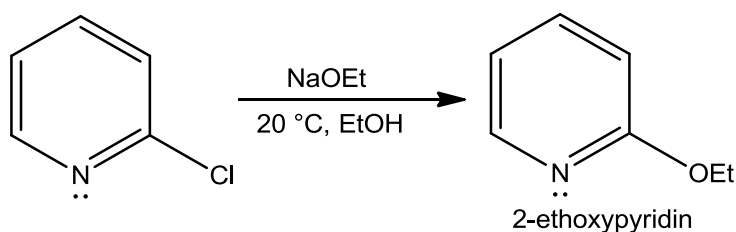


Heterocyklické organické sloučeniny

3)



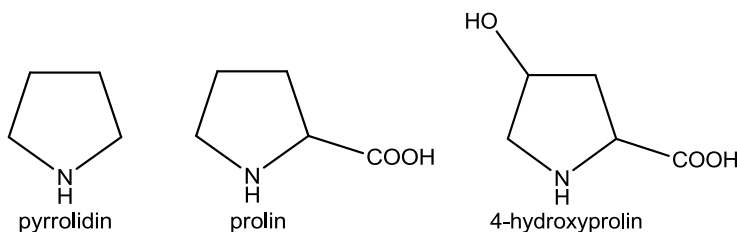
Řešení: Podle přítomnosti dobře odstupující skupiny v 2-chlorpyridinu a nukleofilu ethoxidu sodného můžeme uvažovat o nukleofilní substituci v místech s nižší elektronovou hustotou (2, 4 a 6) na aromatickém heterocyklu. Nejprve dochází k adici nukleofilního činidla – ethoxidu sodného a poté k odstěpení odstupující skupiny (chloridového aniontu).



Nejvýznamnější heterocyklické sloučeniny

Pyrrol a jeho deriváty

Pyrrol (název pochází z řeckého slova pyrros = červený) se nachází v černouhelném dehtu a v produktech suché destilace rohoviny a kostí. Jedná se o bezbarvou, nepříjemně páchnoucí toxickou kapalinu, která je ve vodě velmi málo rozpustná. Jeho hydrogenací vzniká **pyrrolidin**, jehož jádro je součástí například nikotinu. Mezi jeho deriváty patří také aminokyselina **prolin** a **4-hydroxyprolin**. Ty jsou součástí bílkovin.



Biologicky významné jsou cyklické systémy složené ze čtyř konjugovaných pyrrolových jader spojených methinovými skupinami ($-\text{CH}=\text{N}-$). Takový systém tvoří **porfin**, který je základním strukturním prvkem např. krevního barviva (**hemu**, který je obsažen v hemoglobinu) a zelených barviv rostlin (**chlorofylů**). Molekula hemu je tvořena porfinem, uvnitř něhož se nachází kation železa v oxidačním stavu II, který je koordinován atomy dusíku. V chlorofylu je uprostřed porfinové struktury vázán atom hořčíku v oxidačním stavu II. Velmi blízký vztah k hemu mají nocyklická žlučová

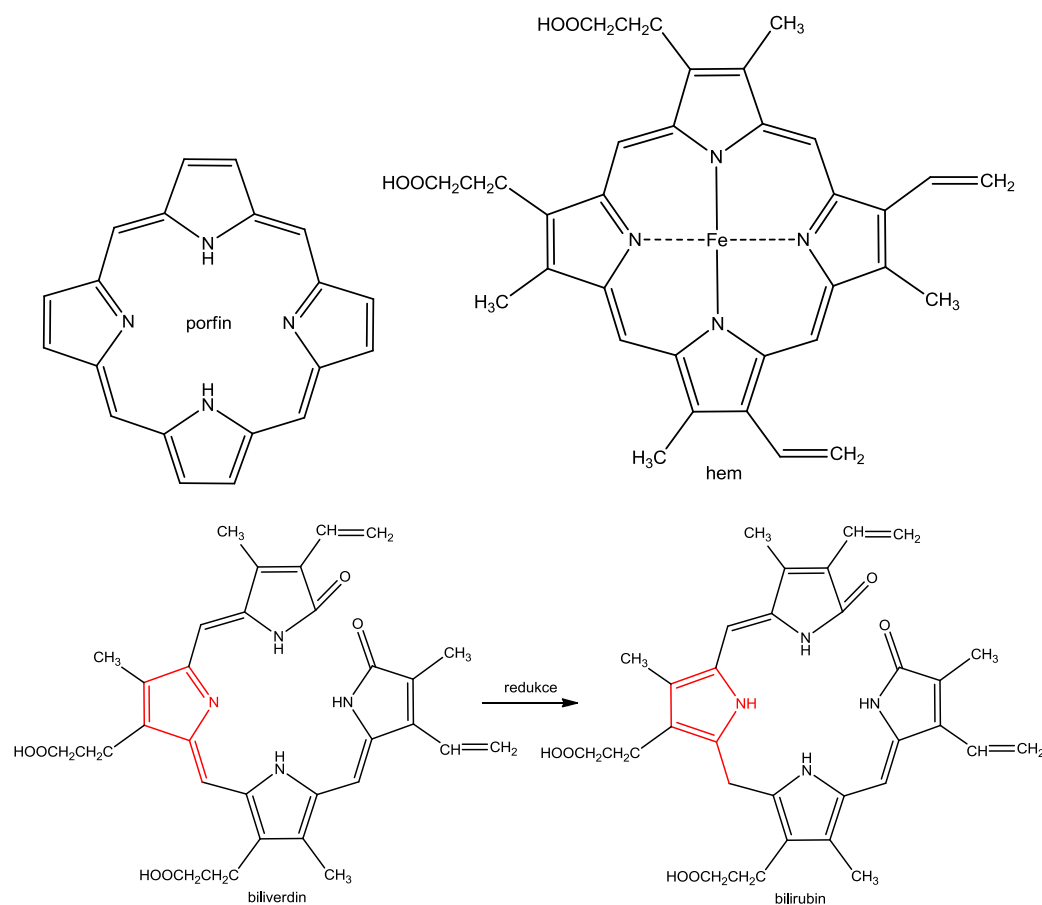
Název pyrrolu pochází z jeho schopnosti barvit smrkové dřevo, které je ovlhčené kyselinou chlorovodíkovou a vložené do pyrrolových par. Dřevo pak získává **ohnivě červenou** barvu.

Hemoglobin je **červené** krevní barvivo složené ze čtyř podjednotek. Každá podjednotka obsahuje hem a protein globin.

Heterocyklické organické sloučeniny

barviva **bilirubin** a **biliverdin**, které vznikají v játrech rozkladem hemu. Pokud dojde k nahromadění bilirubinu v lidském těle, dochází ke žloutkovému onemocnění. Pyrrolové jednotky dále najdeme i v kobalaminu (vitaminu B₁₂) a dalších barvivech.

Věděli jste, že biliverdin je **zelené** barvivo, které se dále redukuje na **červený** bilirubin?

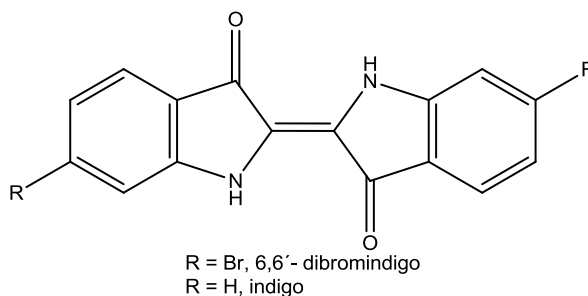


Indol a jeho deriváty

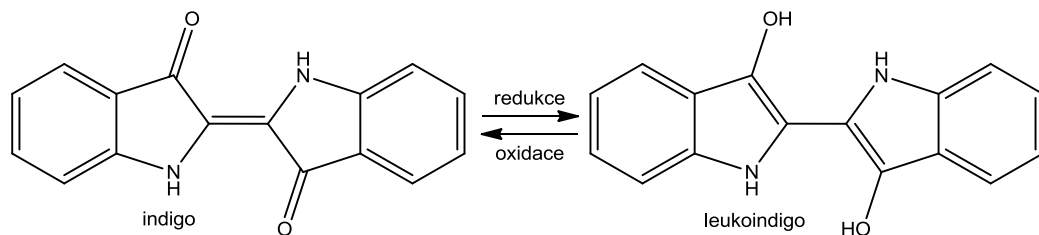
Indol je možné považovat za derivát pyrrolu, protože obsahuje jak pyrrolové jádro, tak jádro benzenové. Indol je krystalickou látkou s příjemnou květinovou vůní, která není rozpustná ve vodě. Je základem řady alkaloidů, ale také součástí aminokyseliny, hormonů a barviv.

Věděli jste, že indol je obsažen v květech jasmínu a v citrusech? Proto se často využívá pro výrobu voňavek.

Je základem struktury barviva indiga. **Indigo** je modrý ve vodě a alkoholu nerozpustný prášek, který se pro účely barvení musí převádět redukcí na rozpustnou formu (leukoindigo). Teprve poté se může neobarvená tkanina namáčet do roztoku leukoindiga a následně vystavit vzdušnému kyslíku, který oxiduje tuto formu zpět na indigo. Kousky vysráženého indiga ulpí na vláknech a to se projeví modrým zbarvením na povrchu tkaniny.



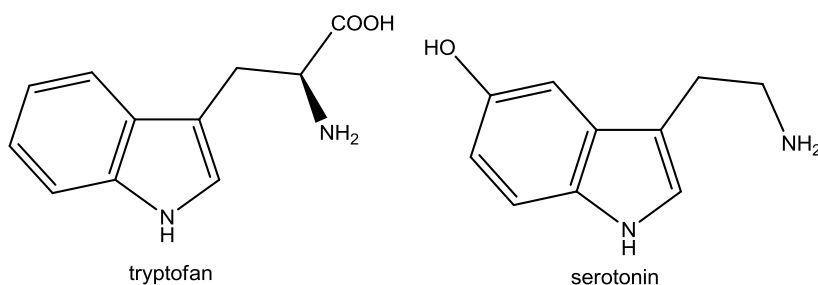
Heterocyklické organické sloučeniny



Indigofera tinctoria

Dříve se indigo získávalo z rostliny druhu *Indigofera tinctoria*, která se pěstovala na Jávě. V dnešní době se však toto barvivo vyrábí synteticky. (Derivátem indiga je 6,6-dibromindigo neboli antický purpur, o kterém se můžete blíže dozvědět v kapitole o organických halogenderivátech.)

Struktura indolu je základem pro esenciální aminokyselinu **tryptofan**. Produktem metabolické přeměny tryptofanu v živých organismech je serotonin. **Serotonin** je pro lidský organismus nesmírně důležitý, protože jako neurotransmiter se podílí na přenosu vzruchů a jeho hladina v mozku ovlivňuje to, jak dobře se člověk cítí. Proto se mu také často přezdívá „hormon štěstí“.

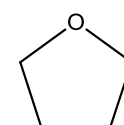


Furan a jeho deriváty

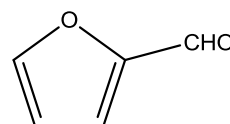
Furan je bezbarvá kapalina, ve vodě nerozpustná, zapáchající podobně jako chloroform. Je součástí dehtu z jedlového dřeva. Sám o sobě nemá příliš významné průmyslové využití. Jeho katalytickou hydrogenací se získává **tetrahydrofuran (THF)**, který se používá jako rozpouštědlo, jež je nutné skladovat v tmavých lahvích bez přístupu kyslíku nebo vzdušné vlhkosti. Při styku se vzduchem tvoří stejně jako jiné ethery nebezpečné peroxidy.

Nejvýznamnějším derivátem furanu je **furfural**, který se připravuje destilací ovesných otrub s kyselinou sírovou. Furfural má výraznější technické využití než furan, užívá se například pro výrobu plastických hmot. Je také základem pro přípravu dalších derivátů furanu.

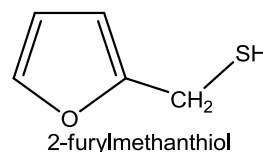
Velké spektrum derivátů furanu lze nalézt v přírodě. Jedná se například o deriváty používané v potravinovém průmyslu jako chuťové a vonné látky díky jejich výrazné kávové vůni např. **2-furylmethanthiol**.



Tetrahydrofuran



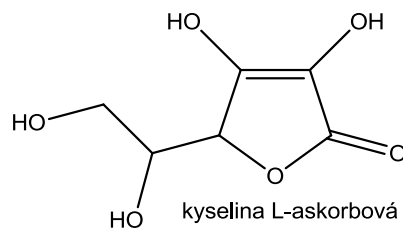
furfural



2-furylmethanthiol

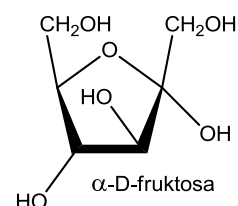
Heterocyklické organické sloučeniny

Furanové jádro se také vyskytuje v biologicky důležitých látkách, jako jsou vitamin C nebo pětičlenné cyklické sacharidy – furanosy. **Vitamin C** neboli kyselina **L-askorbová** je pro lidské tělo nezbytným antioxidantem. Můžeme jej přijímat v čerstvém ovoci a zelenině (pomeranč, špenát, kiwi, rybíz, paprika,...). Jeho přítomnost napomáhá ke vstřebávání železa v tenkém střevě a ke správné funkci kůže, kostí, zubů a chrupavek. Dlouhodobě nedostatečný příjem tohoto vitamínu může způsobit nemoc zvanou kurděje, na kterou v dřívějších dobách trpěli zejména námořníci při velmi dlouhých plavbách. Kurděje se mohou projevovat otokem a krvácením dásní nebo i ztrátou zubů a častými infekcemi. Doporučená denní dávka vitaminu C je pro dospělého člověka zhruba 60 až 200 mg.



Věděli jste, že vitaminem C se prakticky nedá předávkovat? Nadbytek vitaminu C se jednoduše vyloučí močí.

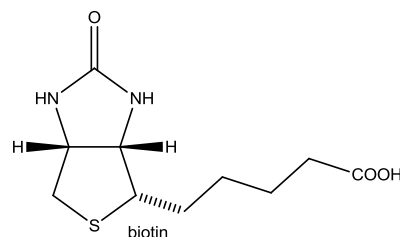
Z furanos si jako příklad můžeme uvést **D-fruktosu** (ovocný cukr), která se nachází ve včelím medu nebo v ovoci společně s dalšími sacharidy.



Thiofen a jeho deriváty

Thiofen je bezbarvá, ve vodě nerozpustná kapalina, nacházející se v černouhelném dehtu. Svými vlastnostmi (například zápachem) se velmi podobá benzenu, od nějž je velmi obtížné ho fyzikálními metodami oddělit.

Příliš mnoho derivátů thiofenu se v přírodě nenachází. Významným zástupcem je spíše derivát tetrahydrothiofenu **biotin** neboli vitamin H nebo také vitamin B₇. Vitamin H je důležitým prvkem pro metabolismus aminokyselin a mastných kyselin. Plní funkci růstového faktoru některých organismů, často se využívá jako doplněk stravy pro lepší kvalitu vlasů a kůže.

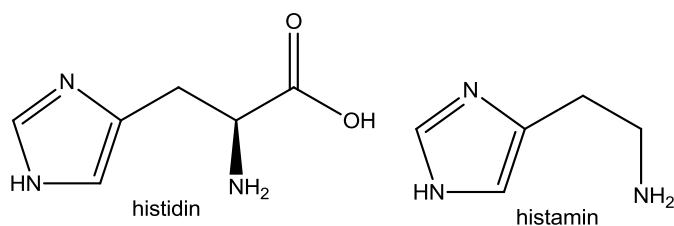


Imidazol a jeho deriváty

Imidazol je krystalická, ve vodě rozpustná látka, jejímž významným derivátem je aminokyselina histidin. **Histidin** je esenciální aminokyselinou přítomnou v proteinech. Jeho dekarboxylací vzniká **histamin**, který má výrazné fyziologické účinky, tedy snižuje krevní tlak a ovlivňuje činnost hladkého svalstva. Je také mediátorem zánětu. Jeho účinky se ale projevují až po navázání na histaminové receptory. Pokud dojde ke zvýšení jeho vylučování v lidském organismu – stává se mediátorem alergické reakce, jako je kopřivka, astma a jiné. Proto je pak nutné podávat léky, které potlačují účinky histaminu – tzv. antihistaminika.

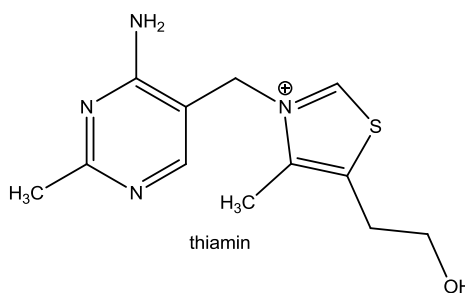
Mediátor =
zprostředkující přenos

Heterocyklické organické sloučeniny



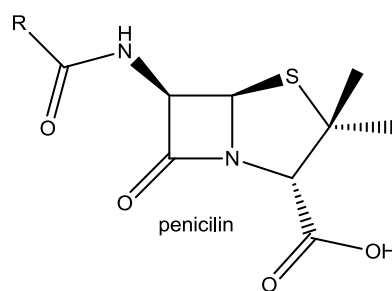
Thiazol a jeho deriváty

Thiazol je slabě zásaditá kapalná látka, která má ve své struktuře dva odlišné heteroatomy – dusík a síru. Svými vlastnostmi se podobá pyridinu. Významným derivátem je vitamin B₁ – **thiamin**, který udržuje dobrou funkci nervového systému. Zdrojem vitamínu B₁ jsou ryby, maso, luštěniny, obiloviny a kvasnice. Při dlouhodobém nedostatku se může objevit nemoc zvaná beri-beri, ta se projevuje buďto otoky dolních končetin a obličeje nebo svalovou slabostí.



Nemoc beri-beri se v minulosti vyskytovala spíše ve Východní Asii a Japonsku. V současnosti je onemocnění velmi vzácné.

Další deriváty thiazolu se používají jako antibiotika – peniciliny. Jméno penicilin je odvozeno od plísně *Penicillium* = štetíčkovec. **Penicilin** objevil Alexander Fleming v roce 1928 a od té doby se masivně používá jako baktericidní prostředek při léčbě nemocí člověka i zvířat.

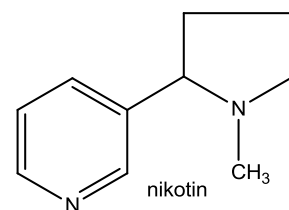
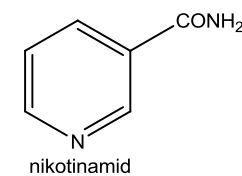
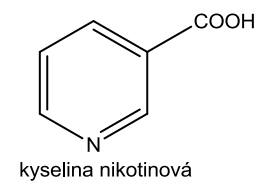


Pyridin a jeho deriváty

Pyridin je bezbarvá, ve vodě rozpustná, zásaditá kapalina s charakteristickým zápachem. Dá se použít jako rozpouštědlo pro velkou škálu organických látek, avšak jeho páry působí negativně na lidské zdraví – poškozuje nervovou soustavu a je i hepatotoxický. Hlavním zdrojem pyridinu je černouhelný dehet. Pyridin má spoustu významných derivátů, kam patří například kyselina nikotinová, nikotinamid a nikotin.

Kyselina nikotinová spolu se svým amidem – **nikotinamidem** tvoří **niacin** (vitamin B₃). Niacin je ve vodě rozpustný vitamín, vyskytující se především v mase, játrech, luštěninách, mléku, vejcích a ořeších. Využívá se především pro výrobu léků nebo v potravinářském průmyslu, kde zlepšuje barevné vlastnosti například mletého masa. Dlouhodobý nedostatek niacinu může způsobovat onemocnění zvané **pelagra**, která se projevuje dermatologicky – například loupáním kůže.

Nikotin je přírodní silně toxický alkaloid obsažený v tabáku. Jedná se o velmi rozšířenou návykovou látku – drogu, se kterou se lidé nejčastěji setkávají při hoření tabáku – v cigaretách. Při hoření tabáku se uvolňuje velké množství škodlivých sloučenin, avšak nikotin je jedinou látkou zodpovědnou za návykovost kouření. Závislost na nikotinu vzniká relativně pomalu. Nikotin působí na centrální nervový systém jako stimulant a vyvolává pocity, které snižují úzkost a dráždivost. Avšak jeho

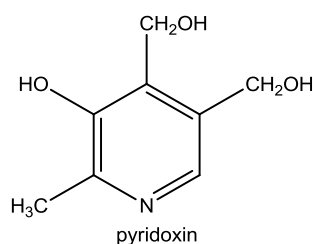


Heterocyklické organické sloučeniny

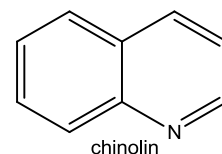
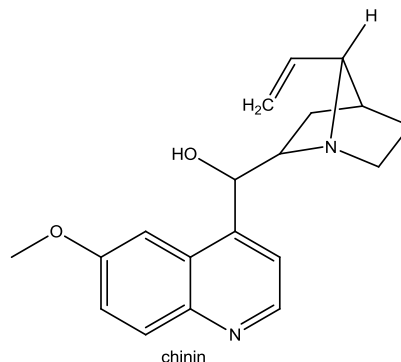
negativní dopady na lidské zdraví se projevují například zvýšením krevního tlaku – zúžení cév nebo třesem v končetinách.

Nikotin se vyskytuje v rostlinách, kde působí jako přirozený insekticid. Dokonce se dlouhá léta používal jako zahradní postřik ochraňující rostliny například před mšicemi. Snadno se vstřebává kůží a rychle napadá CNS. V souvislosti s insekticidy lze uvést také **neonikotinoidy**. Jedná se o systémové insekticidy, které vykazují stejnou toxicitu jako nikotin, a používají se k hubení larev i dospělého hmyzu. Neonikotinoidy jsou vysoce toxické pro hmyz, ale prakticky neškodné pro savce, proto se využívají také jako ochrana koček a psů proti kožním parazitům.

Dalším derivátem pyridinu je **pyridoxin**, který je součástí vitamínu B₆ spolu s pyridoxalem a pyridoxaminem. Tento vitamín je důležitý pro řádnou funkci širokého spektra enzymů. Zdroje vitamínu B₆ se nalézají v potravinách, jako jsou játra, maso, banány, ořechy a další. Nedostatek tohoto vitamínu se může projevovat kožními změnami – například praskáním koutků úst.



Bezbarvým derivátem pyridinu je ve vodě špatně rozpustná kapalina – **chinolin**. Chinolin je možné získat z černouhelného dehtu nebo z kůry chinovníku. Velmi důležitým derivátem chinolinu je **chinin**, což je alkaloid vyskytující se v kůře chinovníku lékařského. Chinin má poměrně dlouhou historii v léčbě malárie. Malárie byla jednou z nejrozšířenějších infekčních nemocí způsobená prvoky rodu *Plasmodium*, která se projevuje vysokými horečkami. Díky chininu, který působí na tyto parazity v krvi, se malárii podařilo významně potlačit.

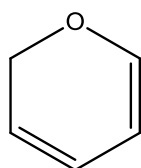


Chinovník je rostlina vyskytující se v Jižní Americe v Andách.

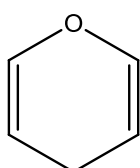
Věděli jste, že chinin je obsažen v nápoji zvaném gin a tonik?

Pyran a jeho deriváty

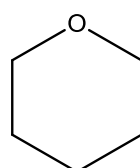
Pyran může tvořit dvě tautomerní formy. Jedná se o *2H*-pyran a *4H*-pyran. Tyto izomery nemohou mezi sebou snadno přecházet. Například při přechodu *4H*-pyranu na *2H*-pyran je nutná přítomnost silné kyseliny nebo záření. Mezi deriváty pyranu patří také tetrahydropyran, který je základem struktury některých cyklických forem sacharidů – pyranos.



2H-pyran



4H-pyran



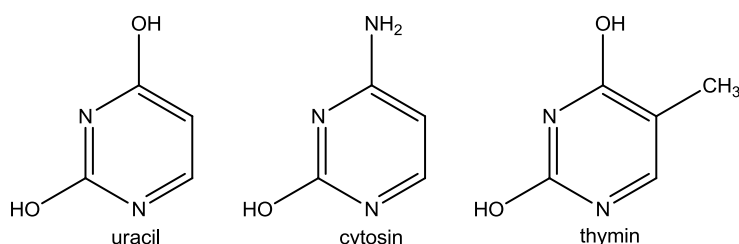
tetrahydropyran

Heterocyklické organické sloučeniny

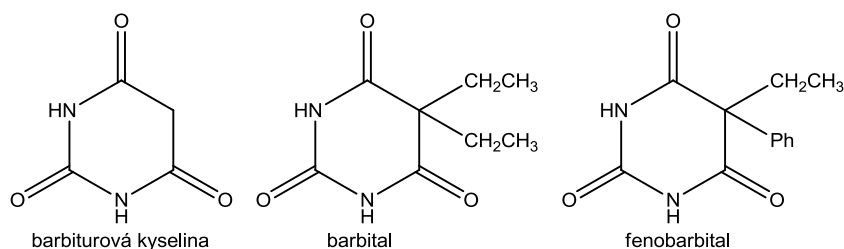
Pyrimidin a jeho deriváty

Pyrimidin je šestičlenná heterocyklická sloučenina se dvěma vázanými atomy dusíku v cyklu. V přírodě se vyskytují deriváty pyrimidinu (**uracil**, **cytosin** a **thymin**) jako součást nukleových kyselin. Mezi jeho deriváty patří i kyselina barbiturová a vitaminy B₁ a B₂.

Nukleovým kyselinám je věnována samostatná kapitola, proto se jimi zde nebudeme zabývat.



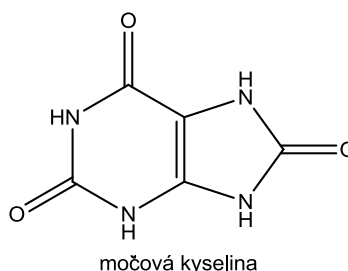
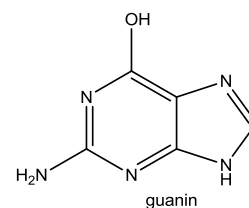
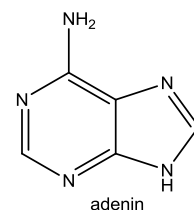
Od **kyseliny barbiturové** se odvozují barbituráty využívané v medicíně jako hypnotika. Nejznámějšími deriváty této kyseliny je barbital a fenobarbital. **Barbital** se často uvádí pod obchodním názvem Veronal a byl používán jako lék navozující spánek. S **fenobarbitalem** je možné se setkat pod obchodní značkou Luminal, který slouží k léčbě a prevenci epileptických záchvatů.



Purin a jeho deriváty

Purin je složitější heterocyklická sloučenina, jejíž struktura je odvozena kondenzací pyrimidinového a imidazolového systému. Purin je pevnou krystalickou látkou zásaditého charakteru, jež se samotná v přírodě nevyskytuje. Je také základem pro dusíkaté báze **adenin** a **guanin**, které se podílejí podobně jako některé deriváty pyrimidinu na stavbě nukleových kyselin.

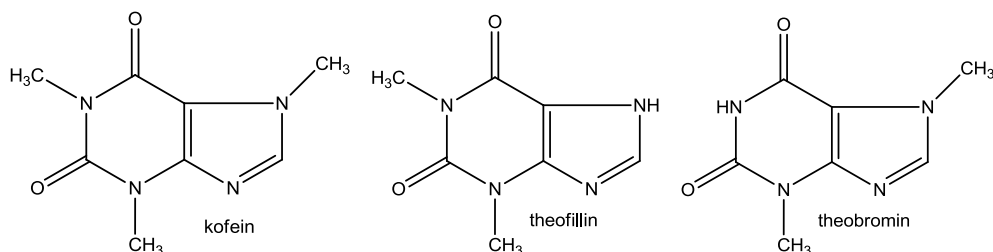
Mezi další známý derivát purinu lze řadit **kyselinu močovou**, která je v nízké koncentraci obsažena v moči savců, tedy i člověka. Kyselina močová je konečným produktem metabolismu purinů, to znamená, že je jednou z možností, jak se lidské tělo zbavuje přebytečného dusíku. Ptáci a plazi se zbavují odpadního dusíku hlavně ve formě kyseliny močové. U savců je touto odpadní látkou močovina. Nevýhodnou vlastností kyseliny močové oproti močovině je její velmi špatná rozpustnost ve vodě, v moči a v kapalinách o nízkém



Heterocyklické organické sloučeniny

pH, ve kterých se kyselina močová vyskytuje v nedisociovaném stavu. Při poruše metabolismu kyseliny močové mohou vznikat ledvinové, močové kameny nebo nemoc zvaná dna. Dna neboli pakostnice vzniká usazováním krystalků soli kyseliny močové v kloubech. To se pak projevuje bolestivými otoky zejména na palci dolní končetiny.

Mezi sloučeniny blízké purinu lze řadit deriváty xanthinu jako jsou theobromin, theofillin a kofein. **Theobromin** je sloučenina obsažená v kakaových bobech a tedy i v čokoládě. Má stimulační účinky na centrální nervový systém. Oproti tomu **theofillin** lze nalézt jako součást čajových listů, která působí močopudným účinkem, ale také se používá pro léčbu respiračních onemocnění – například astmatu. Posledním derivátem je **kofein**, který se vyskytuje v semenech kávovníku arabského. Biosyntéza kofeinu se vyvinula u více skupin rostlin: čajovníku (čajovník čínský), kamélie (rod rostlin z čeledi čajovníkovitých), kakaovníku, guaraná, maté a dalších. Kofein jako součást rostlin má ochrannou insekticidní funkci. Pro člověka je běžně užívaným dopingem, protože povzbuzuje srdeční činnost, stimuluje mozek a snižuje únavu. Deriváty xanthinu jsou nebezpečné až toxické pro některá domácí zvířata zejména kočky a psy.



Alkaloidy

Alkaloidy jsou přírodní dusíkaté látky, které mohou ve své struktuře obsahovat heterocyklus nebo být alifatické. Jedná se o produkty metabolismu aminokyselin především u rostlin (mákovitých, lilkovitých apod.), kde jsou vázány jako soli organických kyselin. V rostlinách mohou mít tyto látky ochrannou funkci např. ochrana před spásáním. Velká škála alkaloidů má farmakologické účinky. Po podání nízké dávky těchto látek člověku mohou působit povzbudivě nebo vyvolávat zvláštní stavy jako jsou např. halucinace. Ve větším množství mohou některé alkaloidy způsobit i smrt. Mezi zástupce alkaloidů obsahujících ve své struktuře heterocyklus lze řadit kofein, nikotin, atropin, kokain, morfin, heroin, kodein, chinin, papaverin a strychnin. Jedná se často o návykové látky, které mohou působit stejně, jako látky přirozené pro organismus, například aktivují jejich receptory nebo naopak mohou působit protichůdně.

Kodein, atropin a morfin se využívají v lékařství. **Morfin** se používá jako lék na tlumení silné bolesti, je však velmi návykový. Jeho derivátem je **kodein** využívající se k tišení záchvatů kašle. **Atropin** má své uplatnění v očním lékařství (rozšiřuje zornice) a mimo to tlumí křeče hladkého svalstva.

Věděli jste, že **dna** byla v minulosti označována jako nemoc králů? K jejímu vzniku totiž přispívala nadměrná konzumace masa, alkoholu a nedostatek pohybu.

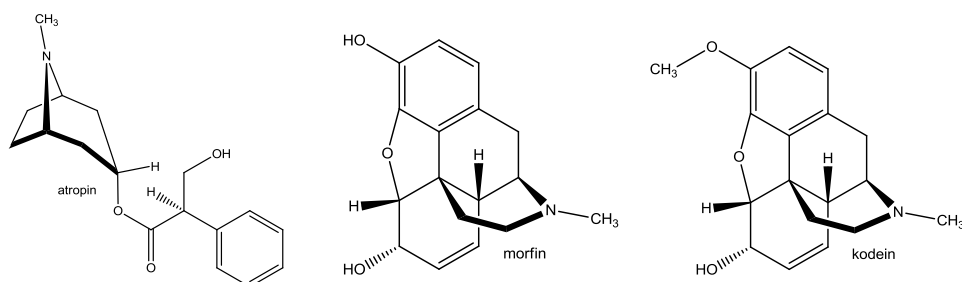


Kakaový bob

Věděli jste, že **čokoláda** je pro psy a kočky toxická právě z důvodu obsahu theobrominu a kofeinu? Proto nikdy nekrmte své domácí mazlíčky čokoládou.

Věděli jste, že se morfin získává z nezralých makovic máku? A atropin z kořene rulíku zlomocného?

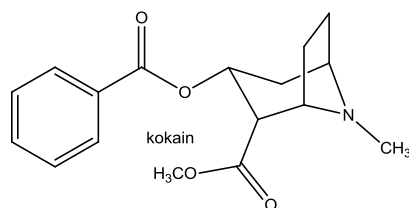
Heterocyklické organické sloučeniny



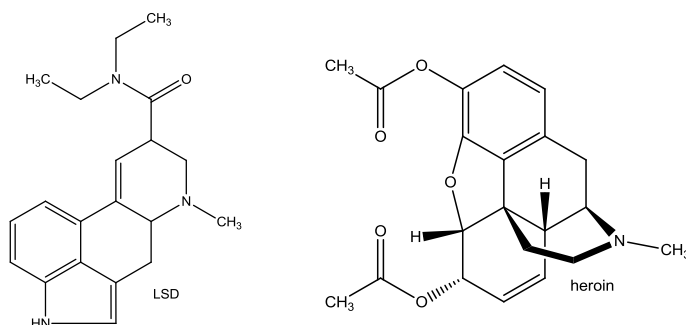
Kokain se izoluje z jihoamerické rostliny (koka pravá). Po požití má krátkodobé účinky zvyšující fyzickou i psychickou aktivitu. Kokain v lidském těle působí tak, že blokuje draslíkové kanály neuronů a zvyšuje uvolňování dopaminu a serotoninu. To se pak projevuje zvýšenou koncentrací, bdělostí a pocitem síly. Zajímavostí je, že byl původně tajnou součástí Coca-Coly prezentované jako zdravotní nápoj. Na konci 19. století byl nápoj velmi oblíben u vyšší třídy obyvatel. Avšak hned na počátku 20. století byl kokain v Coca-Cole odhalen a od jeho používání se z důvodu strachu veřejnosti z účinků drog upustilo. Kokain jako drogu napříč stoletími využívalo mnoho známých osobností a géníů. Nejznámějším je Sigmund Freud, který ho využíval jako zázračný lék proti bolesti. A dokonce se po jeho oslavné zprávě o kokainu začala tato látka využívat jako anestetikum.



Dobová reklama na kokainové kapky pro děti



Mezi drogy rovněž patří uměle připravované deriváty alkaloidů zneužívané lidskou společností pro své psychotropní účinky. To jsou zejména LSD (derivát kyseliny lysergové) a heroin (derivát morfinu).



LSD neboli diethylamid kyseliny lysergové je derivát připravený člověkem z kyseliny lysergové, která patří mezi tzv. námelové alkaloidy. Jeho mechanismus působení na lidskou mysl nebyl doposud úplně vysvětlen. Navozuje halucinogenní stavy. Při jeho užívání nevzniká fyzická závislost nebo příznaky abstinence.

*Námel je vývojovým stádiem houby (*Claviceps purpurea*), která se nachází například v žitě.*

V námelu jsou obsaženy námelové alkaloidy - deriváty kyseliny lysergové (ergometrin, ergotamin).

Heterocyklické organické sloučeniny

Dalším alkaloidem je **heroin**. V minulosti se podobně jako ostatní drogy prezentoval jako lék. Dokonce byl na konci 19. století podán malým dětem k tlumení bolesti. Heroin měl být náhražkou morfinu, na který si lidé získávali návyk. Avšak postupem času se ukázalo, že se v lidském těle tato droga metabolizuje na morfin. Požití heroinu navozuje fyzický útlum spojený s pocitem klidu.

Zmíněné drogy se liší nejen svými účinky ale i návykovostí. Například kokain je velmi návykový již prakticky po prvním užití.

Heterocyklické organické sloučeniny

Shrnutí

Heterocyklické organické sloučeniny jsou sloučeniny s cyklickou strukturou, ve které jsou jeden nebo i více atomů uhlíku nahrazeny jiným atomem tzv. heteroatomem. Jsou základem přírodních látek a živých organismů – rostlin a živočichů. Můžeme se s nimi setkat prakticky kdekoli v potravinách, nápojích, lécích atd. Heterocyklické sloučeniny lze rozdělovat podle různých kritérií: podle počtu atomů v cyklu, podle počtu heteroatomů v cyklu, podle druhu heteroatomu v cyklu nebo podle počtu cyklů a jejich spojení. Při pojmenování heterocyklů se používá většinou triviální názvosloví nebo pravidla systematického názvosloví (Hantzschův-Widmanův systém). Povaha heteroatomu určuje fyzikální a chemické vlastnosti sloučenin – nenasycené heterocykly mohou mít charakter aromatických sloučenin (thiofen) nebo spíše konjugovaného dienu (furan). Nasycené heterocyklické sloučeniny se často podobají svými vlastnostmi a reaktivitou necyklickým sloučeninám obsahujícím stejný heteroatom, např. aminům, etherům atd. Základní pětičlenné heterocyklické sloučeniny furan, thiofen a pyrrol obsahují heteroatomy, které zapojují své volné elektronové páry do konjugace s π -vazbami v cyklu a jsou aromatické. Charakteristickou reakcí pro pětičlenné heterocyklické sloučeniny je elektrofilní aromatická substituce, jejíž rychlost je vyšší než u benzenu. Také mohou podléhat reakcím se silnými bázemi (odštěpují kyselý vodík) a adičním reakcím – například furan se účastní Dielsovy-Alderovy [4+2]-cykloadiční reakce. Základní šestičlenná heterocyklická sloučenina (pyridin) je také aromatická, podobně jako molekula benzenu. Na heteroatomu dusíku se ještě nachází volný elektronový pár, který se již do konjugace s π -systémem nezapojuje. Atom dusíku v pyridinu je schopen přijmout proton a pyridin se proto chová jako báze (terciární amin) a jako nukleofil. Typickou reakcí je elektrofilní aromatická substituce a nukleofilní substituce (např. Čičibabinova reakce), kde nukleofil vstupuje na pyridin v místech s nižší elektronovou hustotou. Základní heterocyklické sloučeniny se izolují z dehtu nebo přírodních materiálů, ale existuje i široká škála syntetických postupů pro jejich přípravu.

Důležité deriváty heterocyklických sloučenin:

Tetrahydrofuran, indol, pyrazol, imidazol, thiazol, pyrimidin, purin, pyrrolidin, piperidin, dioxan, pyrazin, chinolin, prolin, 4-hydroxyprolin, porfin, hemoglobin, bilirubin, biliverdin, indigo, leukoindigo, tryptofan, serotonin, furfural, kyselina L-askorbová, 2-furylmethanthiol, D-fruktosa, biotin, histidin, histamin, thiamin, penicilin, niacin, kyselina nikotinová, nikotin, nikotinamid, pyridoxin, chinolin, chinin, pyran, uracil, cytosin, thymin, barbital, fenobarbital, kyselina barbiturová, adenin, guanin, kyselina močová, dna, theobromin, theofillin, kofein, morfin, atropin, kokain, kodein, heroin, LSD.

Heterocyklické organické sloučeniny

Klíčová slova

Heterocyklické organické sloučeniny, heteroatom, pětičlenné a šestičlenné heterocykly, adiční reakce, elektrofilní aromatická substituce, nukleofilní substituce, furan, thiofen, pyrrol, tetrahydrofuran, indol, pyrazol, imidazol, thiazol, pyridin, pyrimidin, purin, pyrrolidin, piperidin, dioxan, pyrazin, chinolin, prolin, 4-hydroxyprolin, porfin, hemoglobin, bilirubin, biliverdin, indigo, leukoindigo, tryptofan, serotonin, furfural, kyselina L-askorbová, 2-furylmethanthiol, D-fruktosa, biotin, histidin, histamin, thiamin, penicilin, niacin, kyselina nikotinová, nikotin, nikotinamid, pyridoxin, chinolin, chinin, pyran, uracil, cytosin, thymin, barbital, fenobarbital, kyselina barbiturová, adenin, guanin, kyselina močová, dna, theobromin, theofillin, kofein, morfin, atropin, kokain, heroin, kodein, LSD.

Odovědi na otázky pro zvědavé chemiky

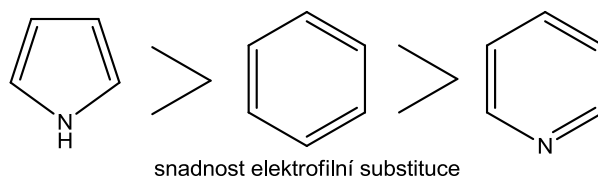


1. Thiofen se svými vlastnostmi velmi podobá benzenu, od něhož však nelze destilací oddělit z důvodu příliš blízkých hodnot bodů varu. Bod varu thiofenu je 84 °C a benzenu 80 °C. Jakou metodou tedy lze chemicky oddělit thiofen od benzenu?

Thiofen od benzenu oddělíme protřepáním s koncentrovanou kyselinou sírovou. Thiofen ve srovnání s benzenem snadněji podléhá sulfonaci. Dochází tedy ke vzniku thiofen-2-sulfonové kyseliny, kterou lze z benzenu vyextrahovat vodou, a ze které můžeme čistý thiofen získat zpět hydrolyzou horkou vodou.

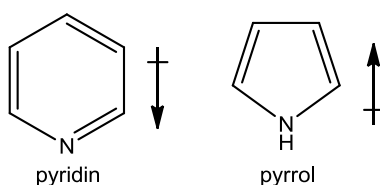
2. Elektrofílní aromatické substituci nejsnadněji podléhá pyrrol, poté benzen a nakonec pyridin. Z jakého důvodu je právě pyrrol z této trojice sloučenin nejreaktivnější?

Obecně platí pravidlo, že čím vyšší je π -elektronová hustota v daném místě na cyklu, tím snadněji tam bude probíhat elektrofílní substituce. Benzen má elektronovou hustotu poměrně rovnoměrně rozdělenou po celém jádře, tedy na 6 atomů v cyklu připadá 6 π -elektronů. V případě pyrrolu, kde svůj volný elektronový pár do konjugace π -elektronů poskytuje atomu dusíku, připadá 6 π -elektronů na 5 atomů v cyklu. Výsledkem je vyšší elektronová hustota jádra, než u molekuly benzenu. Pokud jde o pyridin – atom dusíku v cyklu plní zcela jinou funkci. Atom dusíku působí tak, že odčerpává část π -elektronové hustoty z aromatického systému. To znamená, že elektronová hustota na atomech uhlíku, kde probíhá elektrofílní substituce, je v molekule pyridinu nižší než u benzenu. Rezonanční struktury naleznete na stránkách 14 a 16.



3. S pomocí rezonančních struktur se pokus přijít na to, jaká je orientace dipólového momentu molekul pyrrolu a pyridinu.

Dipólový moment je vektorová veličina orientovaná od záporného pólu ke kladnému (viz obrázek: křížek na konci šipky označuje kladnou část dipólu). K řešení této situace postačí podívat se na rezonanční struktury pyridinu a pyrrolu, které jsou uvedeny v přední části kapitoly (str. 14 a 16). Na rezonančních strukturách pyrrolu se záporný náboj objevuje na atomech uhlíku a kladný náboj na atomu dusíku. Tato polarizace převáží opačnou polarizaci σ vazeb C–N, protože mezomerní efektu bývá obvykle silnější a významnější. Nasycený analog pyrrolu žádným mezomerním efektem nedisponuje, a proto u něj rozhoduje vliv σ -vazeb. Dipólový moment je tak orientován směrem k dusíku. U molekuly pyridinu je situace opačná.



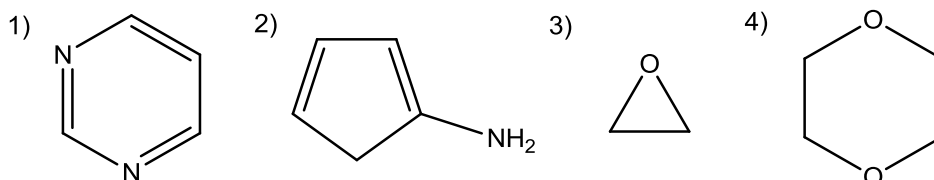
Heterocyklické organické sloučeniny

Opakování je matkou moudrosti

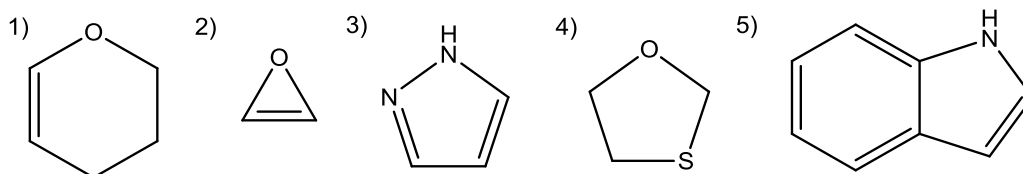
Společně jsme se seznámili s heterocyklickými organickými sloučeninami. Pokud jsi této učební látce dobře porozuměl, neměly by ti následující otázky dělat problém. Pokud si však nebudeš vědět s odpovědí rady, nic se neděje. Náповědu ke správnému zodpovězení nalezeš v předchozím textu.



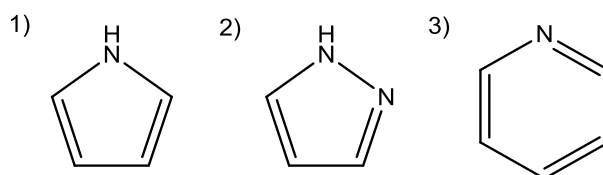
1) Která z následujících sloučenin není heterocyklickou sloučeninou?



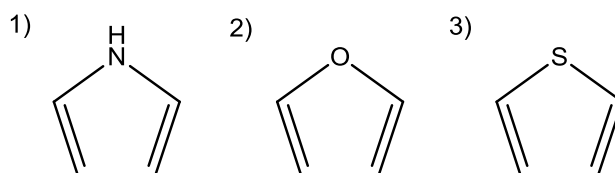
2) Které z následujících heterocyklických sloučenin nesplňují podmínky aromaticity?



3) Urči, do kterých pozic na následujících heterocyklických sloučeninách bude vstupovat elektrofil.

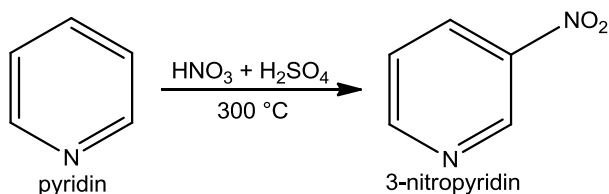


4) Seřaď pětičlenné heterocyklické sloučeniny podle rostoucího aromatického charakteru.



5) Uvedená reakce je?

- 1) nukleofilní substituce
- 2) elektrofilní aromatická substituce
- 3) radikálová substituce
- 4) reakce s kovy

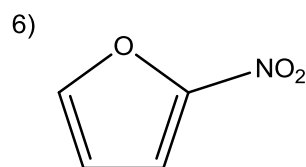
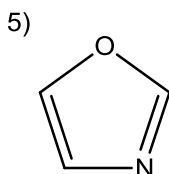
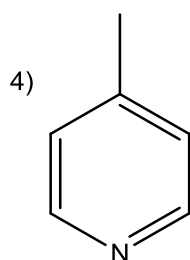
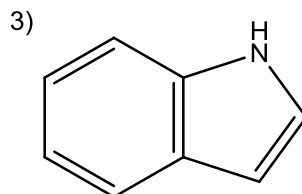
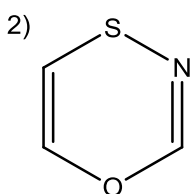
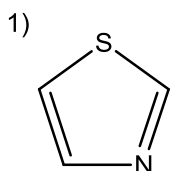


Heterocyklické organické sloučeniny

Procvičuj

Názvosloví

1) Triviálně nebo systematicky pojmenuj následující sloučeniny a heterocyklické zbytky:



2) Nakresli vzorec následujících sloučenin a heterocyklických zbytků:

1) 1,2,3-triazol

2) 3-thienyl

3) tetrahydrofuran

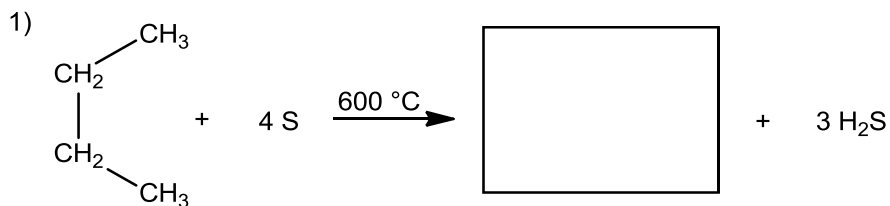
4) 3-nitropyridin

5) pyrimidin

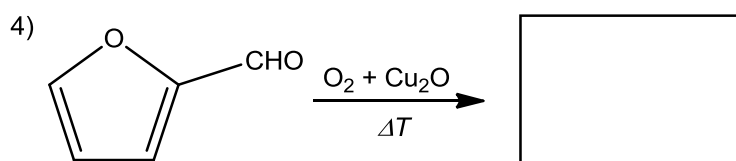
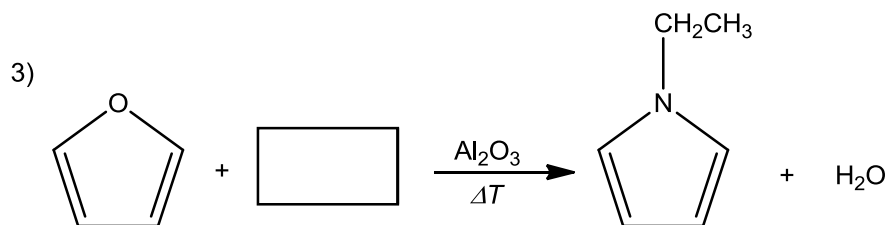
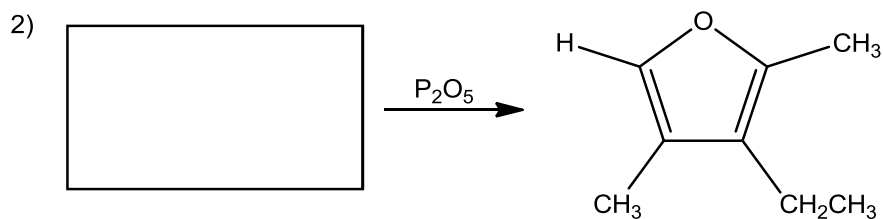
6) tetrahydrothiofen

Příprava heterocyklických organických sloučenin

Doplň následující reakční schémata:

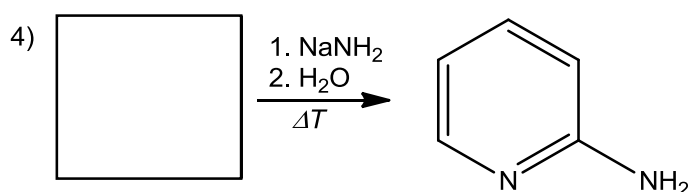
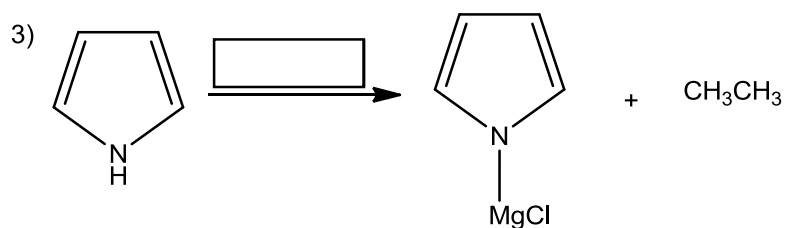
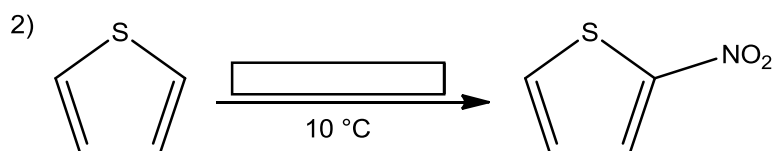
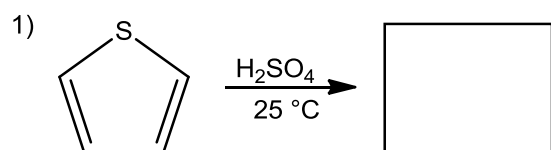


Heterocyklické organické sloučeniny

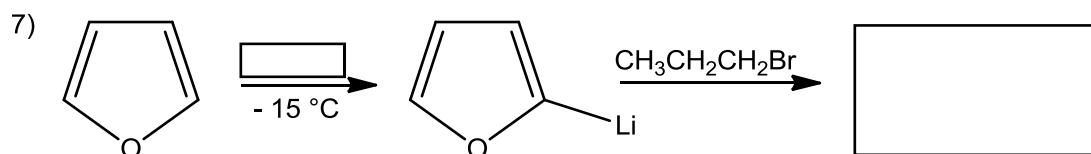
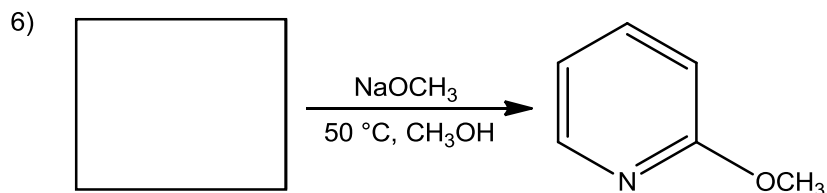
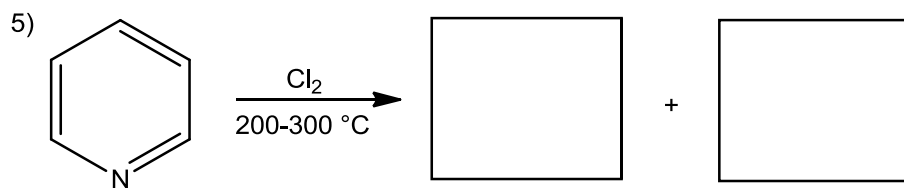


Reakce heterocyklických organických sloučenin

Doplň následující reakční schémata:



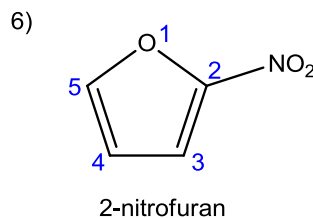
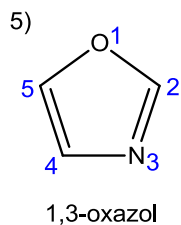
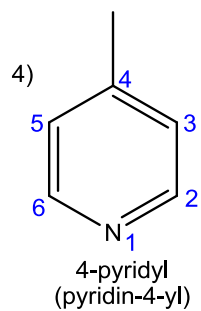
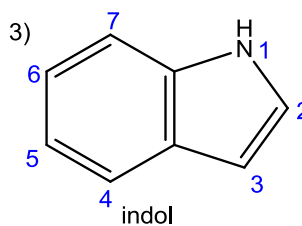
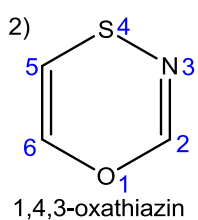
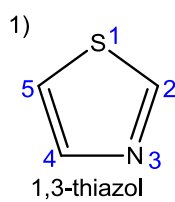
Heterocyklické organické sloučeniny



Řešení příkladů

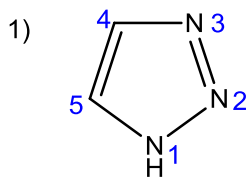
Názvosloví

1) Triviálně nebo systematicky pojmenuj následující sloučeniny a heterocyklické zbytky:

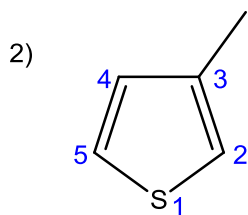


Heterocyklické organické sloučeniny

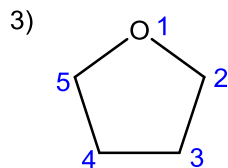
2) Nakresli vzorec následujících sloučenin a heterocyklických zbytků:



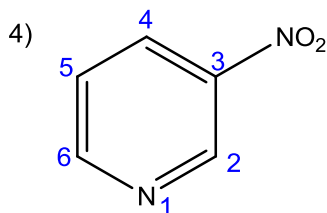
1,2,3-triazol



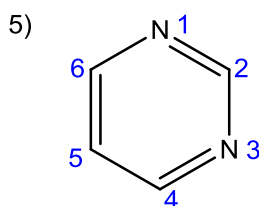
3-thienyl



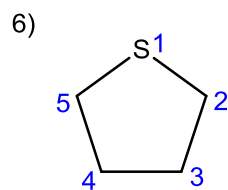
tetrahydrofuran



3-nitropyridin

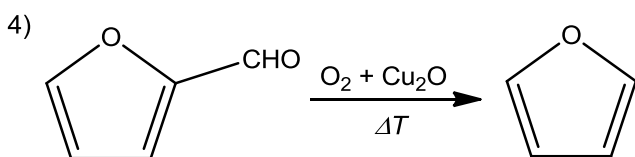
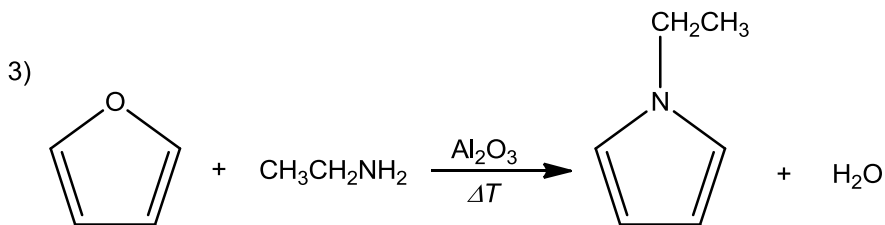
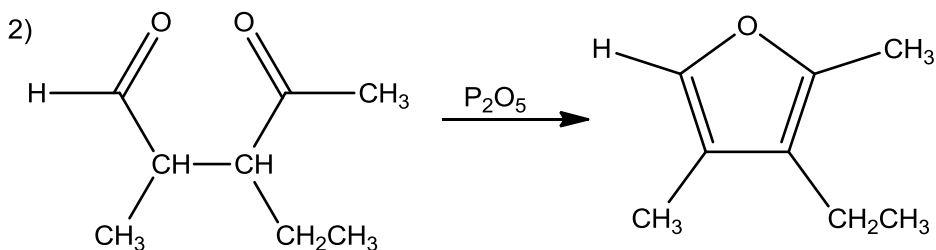
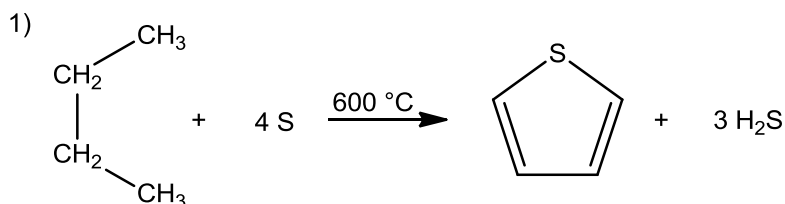


pyrimidin
(1,3-diazin)



tetrahydrothiopen

Příprava heterocyklických organických sloučenin



Reakce heterocyklických organických sloučenin

