

Poglavlje 25: Heterocikli

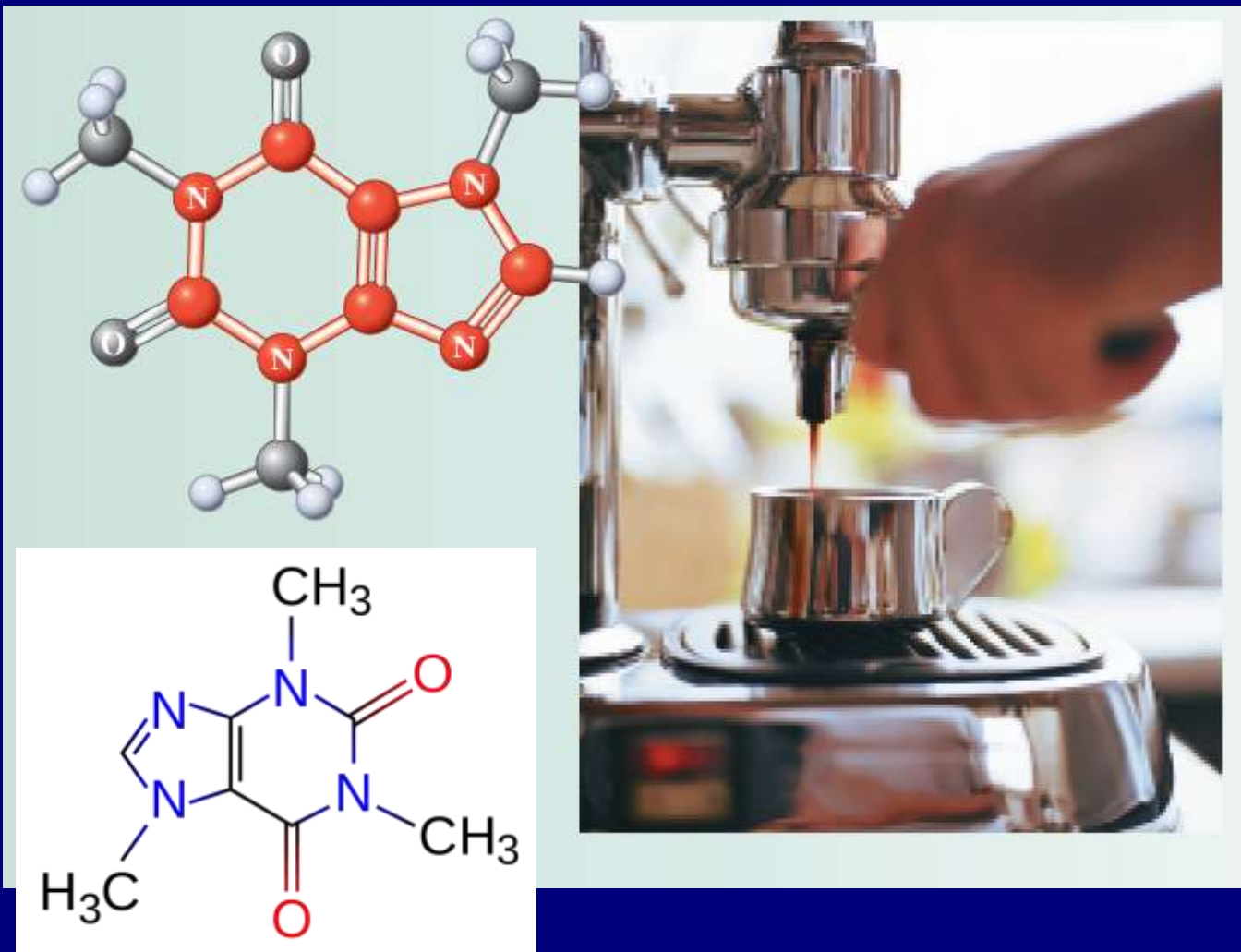
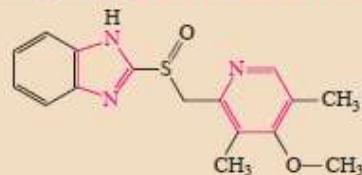


TABELA 25-1

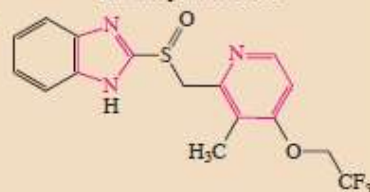
Deset najprodavanijih lekova tokom 2000. godine u Sjedinjenim Američkim Džavama
(data su generička i neka od komercijalnih imena)^a

1. omeprazol
(Prilozek)



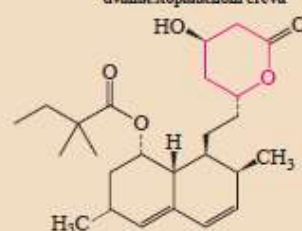
protiv žira na želucu i
dvanaestopalačnom crevu

3. lansoprazol
(Prevacid)



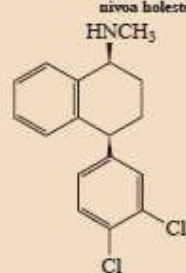
protiv žira na želucu i
dvanaestopalačnom crevu

5. simvastatin
(Sivastin,
Zokor)



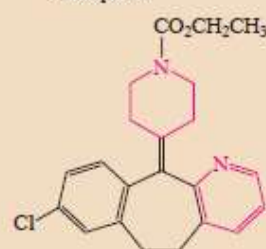
za snižavanje povećanog
nivoa holesterola

7. sertralin
(Zoloft)



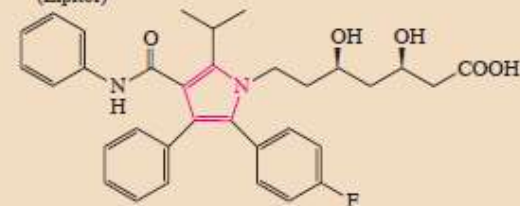
antidepresiv

9. loratadin
(Klaritin)



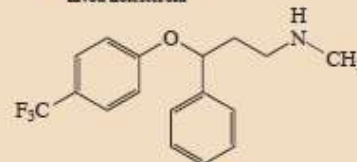
antihistaminik

2. atorvastatin
(Lipitor)



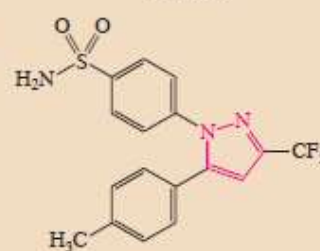
za snižavanje povećanog
nivoa holesterola

4. fluoksetin
(Prozak)



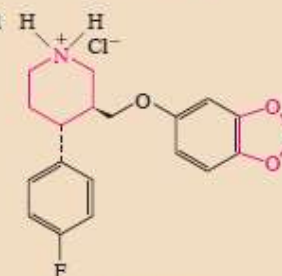
antidepresiv

6. celekoksib
(Celebreks)



protiv artritisa

8. paroksetin • HCl
(Paksil)



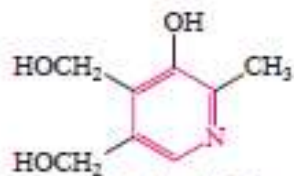
antidepresiv

10. metformin • HCl
(Glukofag)

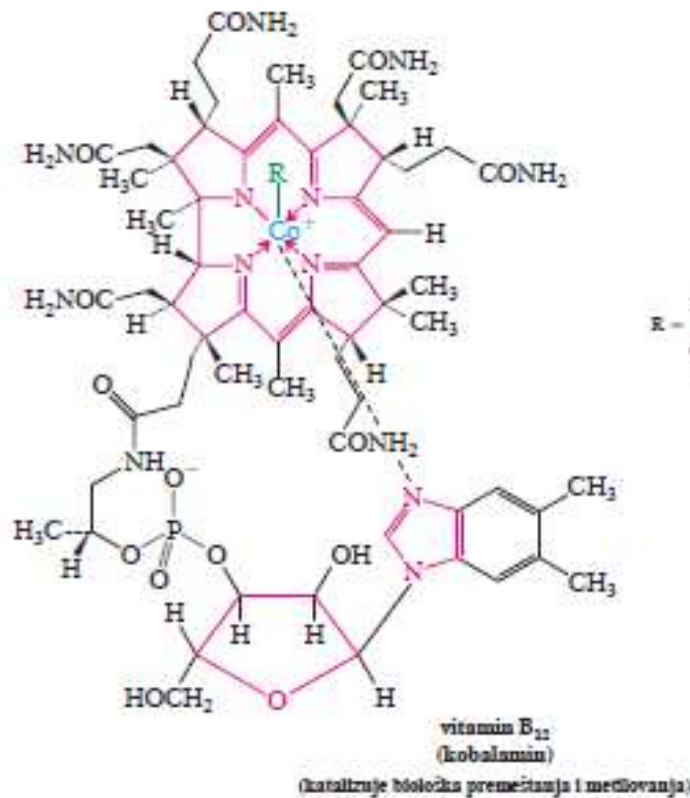
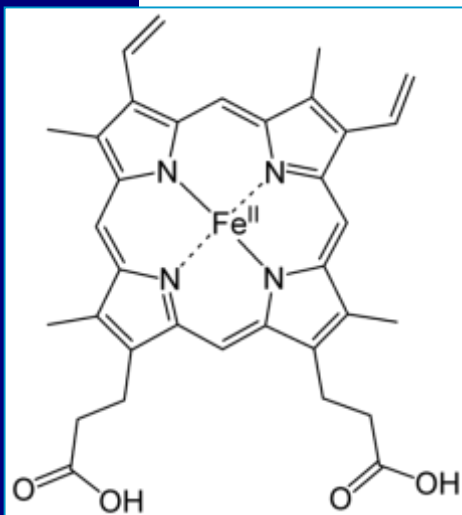


regulator nivoa
šećera u krvi

^aUkupna prodaja farmaceutičkih sredstava 2000. god. u SAD dostigla je 132 milijardi USD, pri čemu je omeprazol prodat u vrednosti od 4,1 milijardi USD.

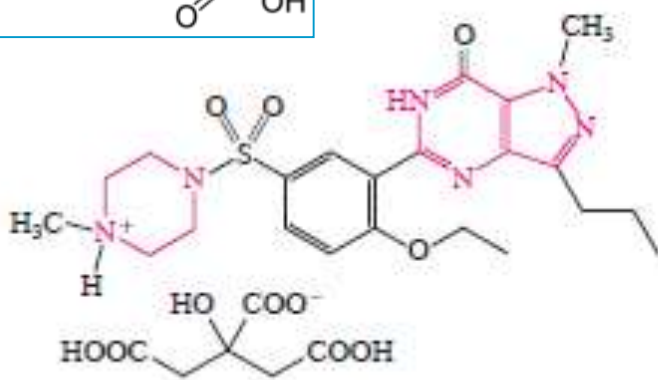
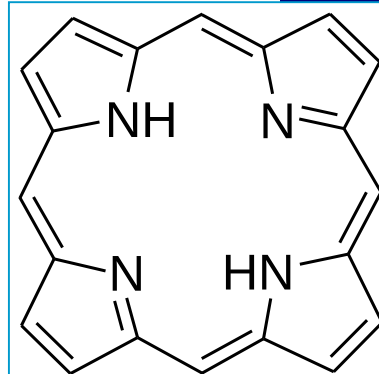
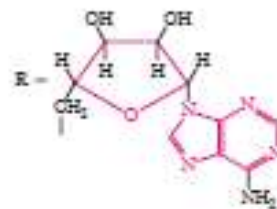


piridoksin, vitamin B6
(kofaktor enzima, vitamin
sa višestrukom funkcijom)

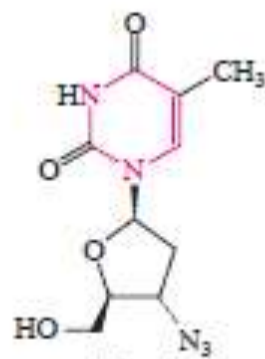


vitamin B₁₂
(kobalamin)

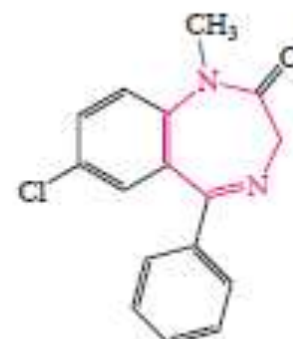
(katalizuje biološka premećanja i mećlovanja)



viagra
(sildenafil-citrat)
(tretman poremećaja
erekcije; videti
rešeni zadatak 25-23)



zidovudin
(AZT)
(antiviralni anti AIDS
preparat, videti naglasak 26-4)



diazepam
(valijum)
(sedativ)

Heterocikli - ciklični molekuli koji sadrže najmanje jedan heteroatom (O, N, S)

- Oksacikloakani: heterocikli sa kiseonikom
- Azacikloakani: heterocikli sa azotom
- Tiacikloakani: heterocikli sa sumporom

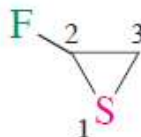
Numerisanje počinje od heteroatoma



oksaciklopropan
(oksiran, etilen-oksidi)



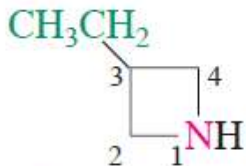
N-metilazaciklopropan
(*N*-metilaziridin)



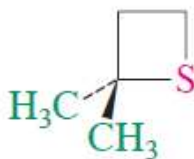
2-fluortiaciklopropan
(2-fluortiiiran)



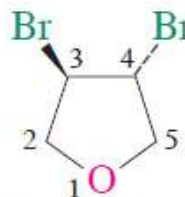
oksaciklobutan
(oksetan)



3-etilazaciklobutan
(3-etilazetidin)



2,2-dimetiltiaciklobutan
(2,2-dimetiltietan)



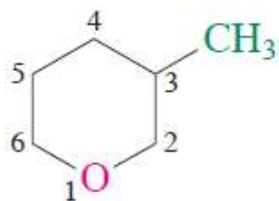
trans-3,4-dibromoksaciklopentan
(*trans*-3,4-dibromotetrahidrofuran)



azaciklopentan
(pirolidin)



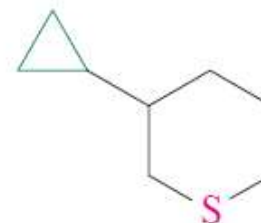
tiaciklopentan
(tetrahidrotiofen)



3-metiloksacikloheksan
(3-metiltetrahidrofuran)

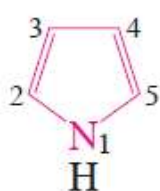


azacikloheksan
(piperidin)

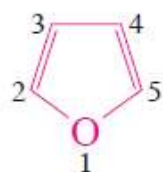


3-ciklopropiltiacikloheksan
(3-ciklopropiltetrahidrotiopiran)

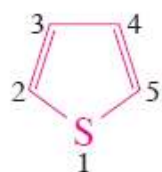
Aromatični:



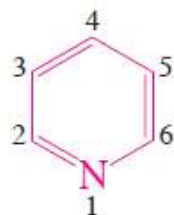
pirol



furan



tiofen



piridin



hinolin



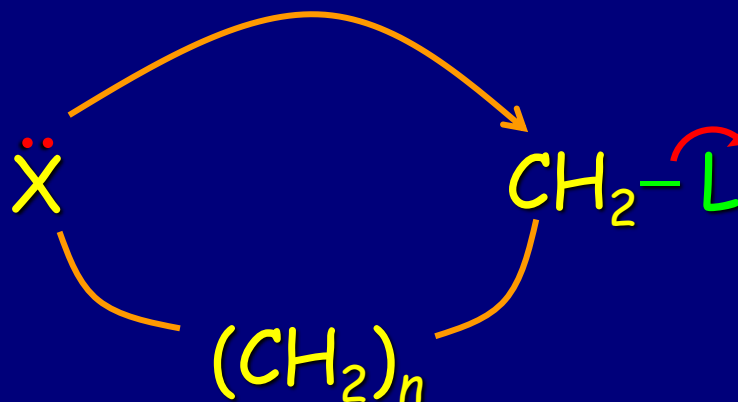
indol



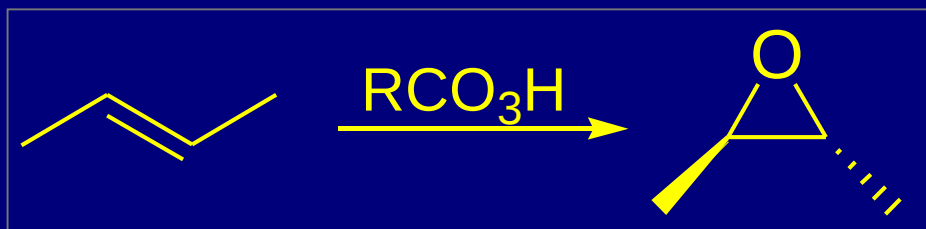
adenin
(videti odeljak 26-9)

Sinteza heterocikloalkana

1. Intramolekulska S_N2 reakcija

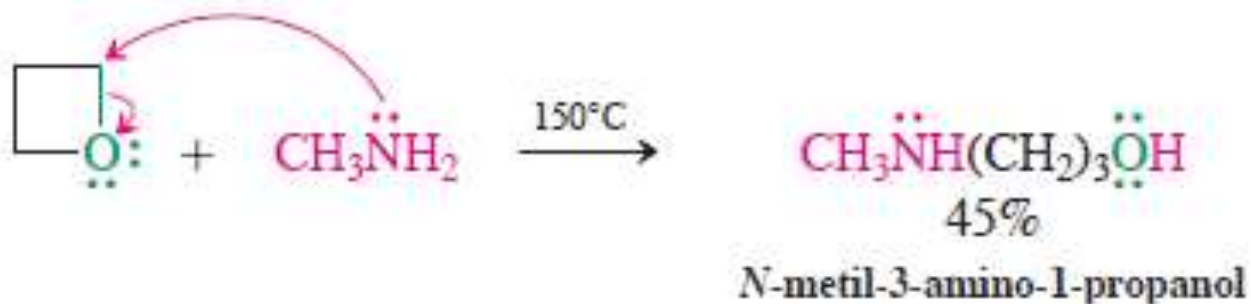
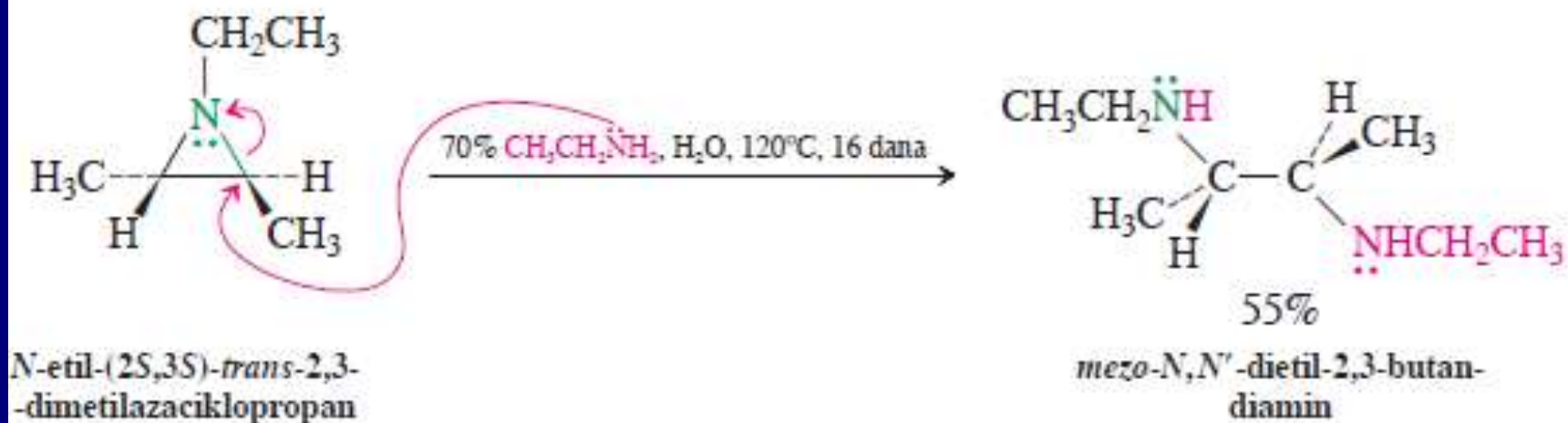
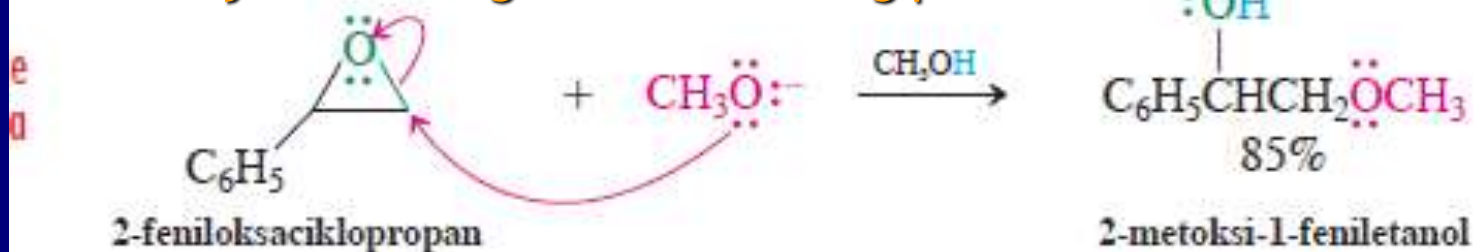


2. Posebne reakcije za oksaciklopropane



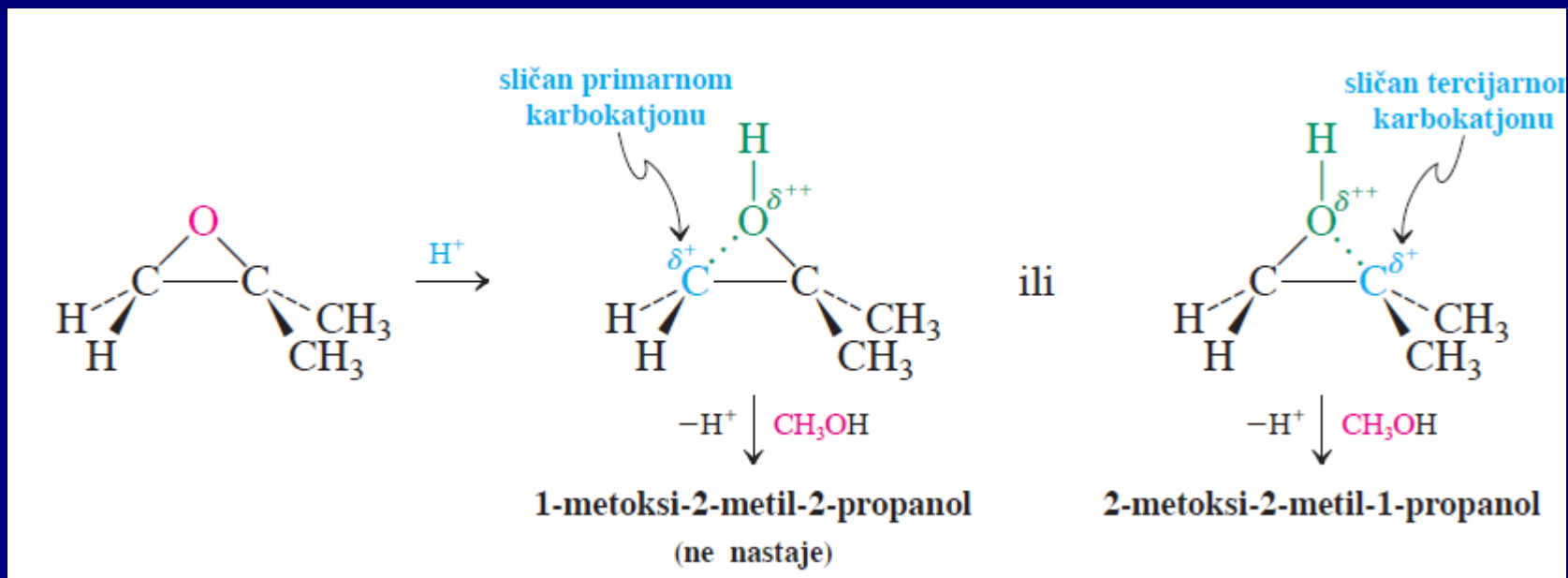
Reakcije

Otvaranje tročlanog i četvoročlanog prstena:

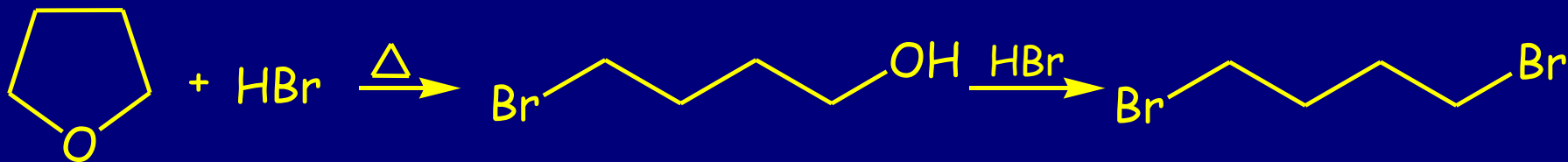


Najčešće u baznim uslovima.

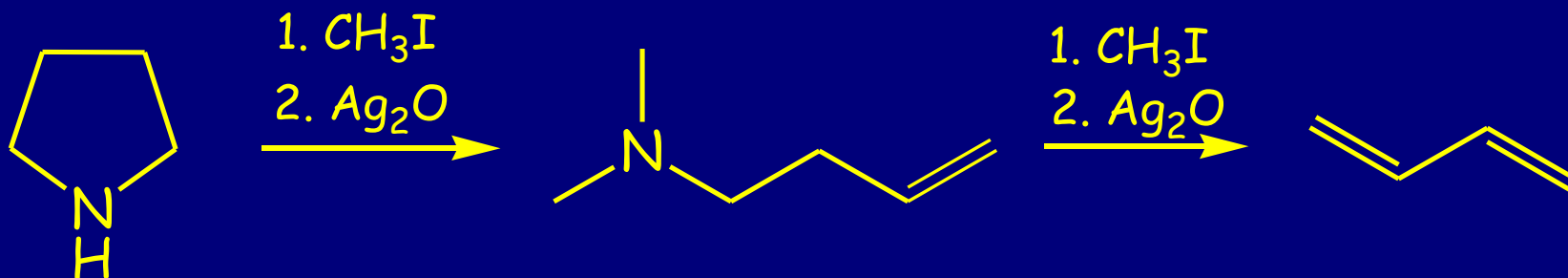
Podsećanje: otvaranje epoksida u kiseljoj sredini



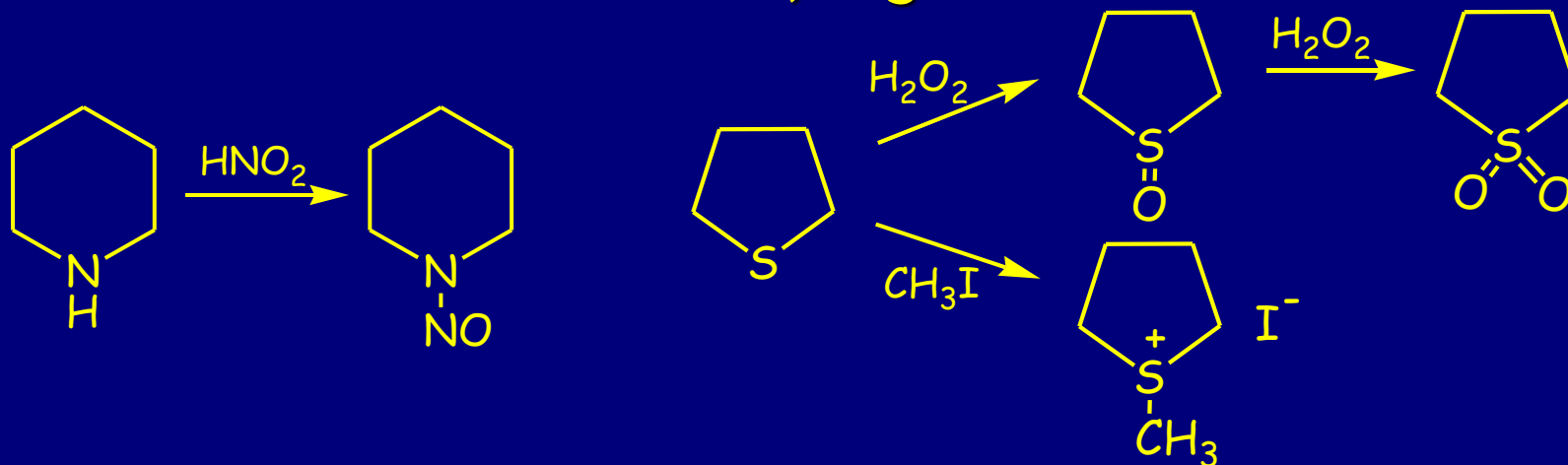
Za prstenova sa više od četiri atoma karakteristično da nema napona, pa su potrebne jače kiseline kao katalizatori:



Azaheterocikloalkani: Kiseline protonuju bazni atom azota. Otvaranje prstena Hofmann-ovom degradacijom:



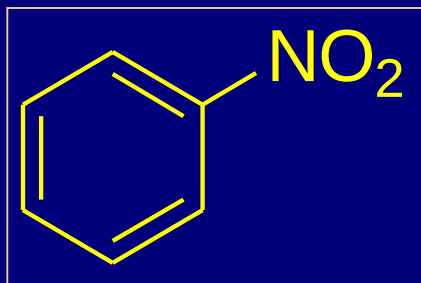
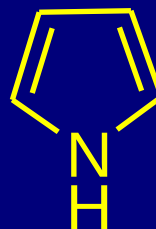
Ciklični amini se ponašaju slično kao aciklični amini, a ciklični sulfidi slično kao aciklični sulfidi, e.g.:



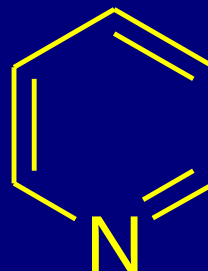
Aromatični heterocikli



Pirol, furan i tiofen



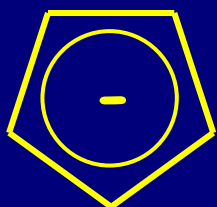
Piridin



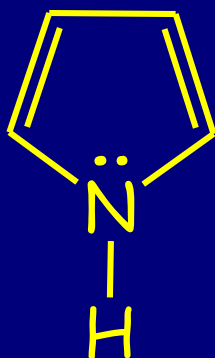
Heterociklopentadieni:

Pirol, furan i tiofen

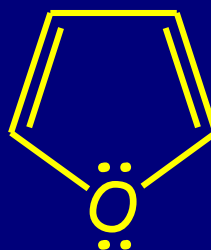
Slobodan elektronski par sa heteroatoma učestvuje u izgradnji aromatičnog seksteta kao kod ciklopentadienidnog anjona.



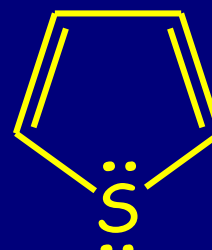
Ciklopentadienidni
anjon



Pirol

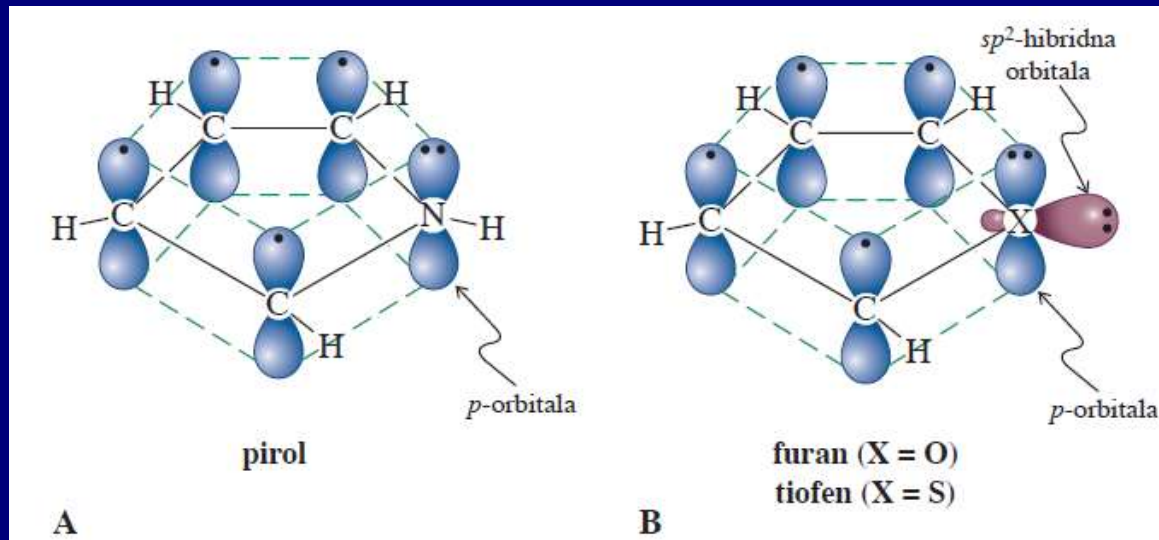


Furan

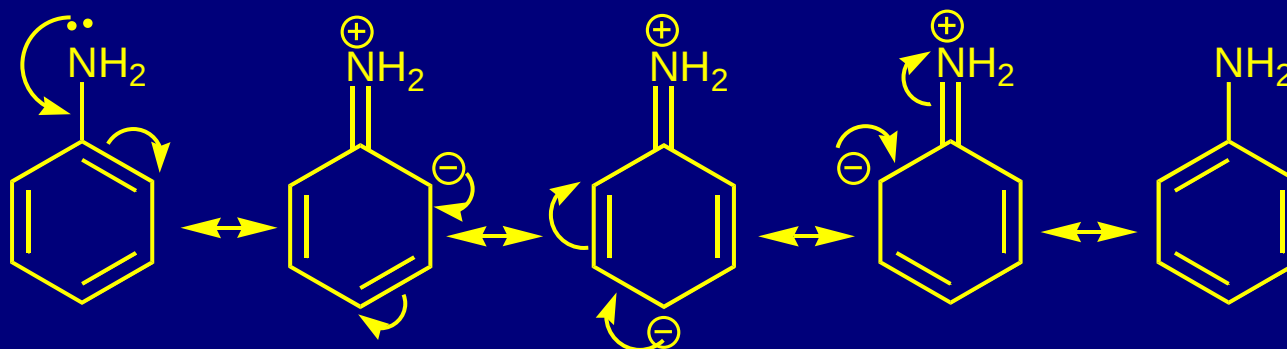
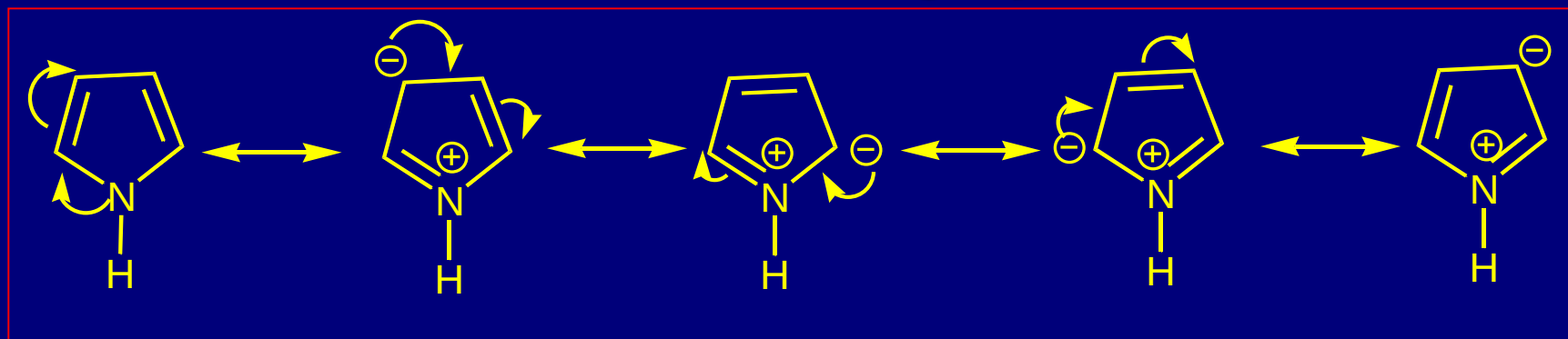


Tiofen

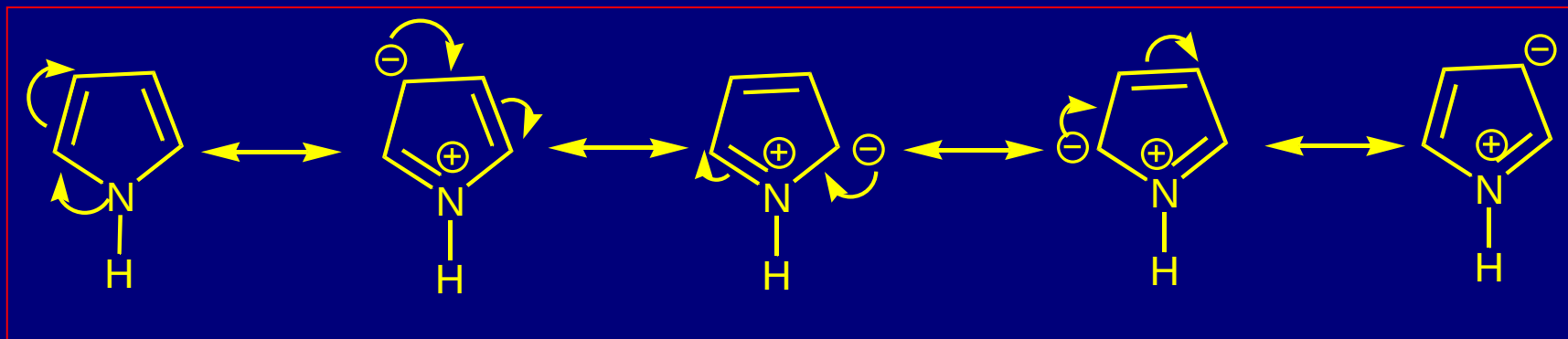
U ovim sistemima na pet atoma je rasporedjeno 6 π elektrona pa su elektron-bogatiji od benzena (π suficitarni)



Rezonancione strukture: elektron-bogatiji u odnosu na benzen



Aromatični ciklopentadienil-anjon

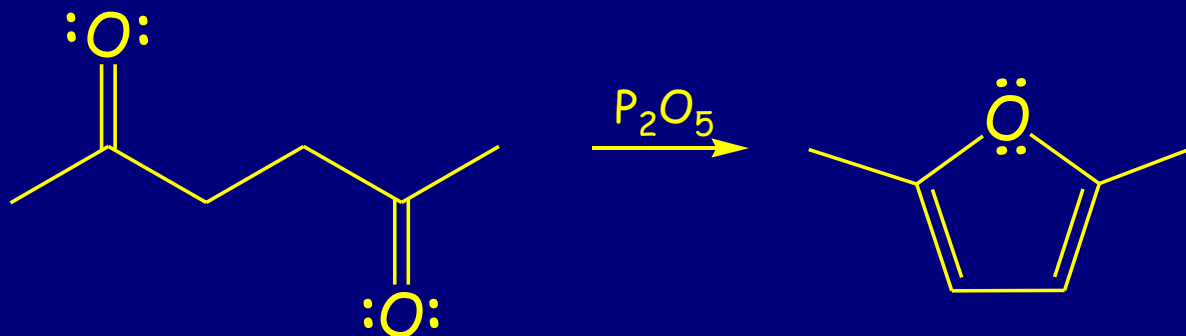
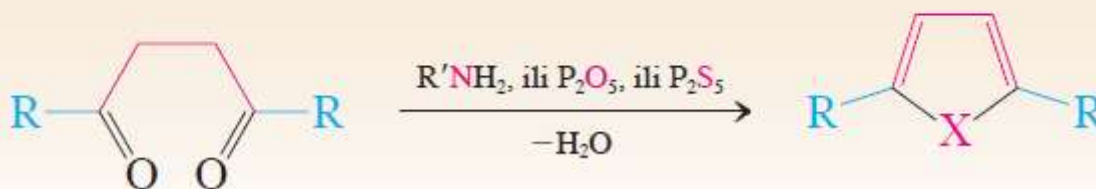


Šest π e

Sinteza heterociklopentadiena

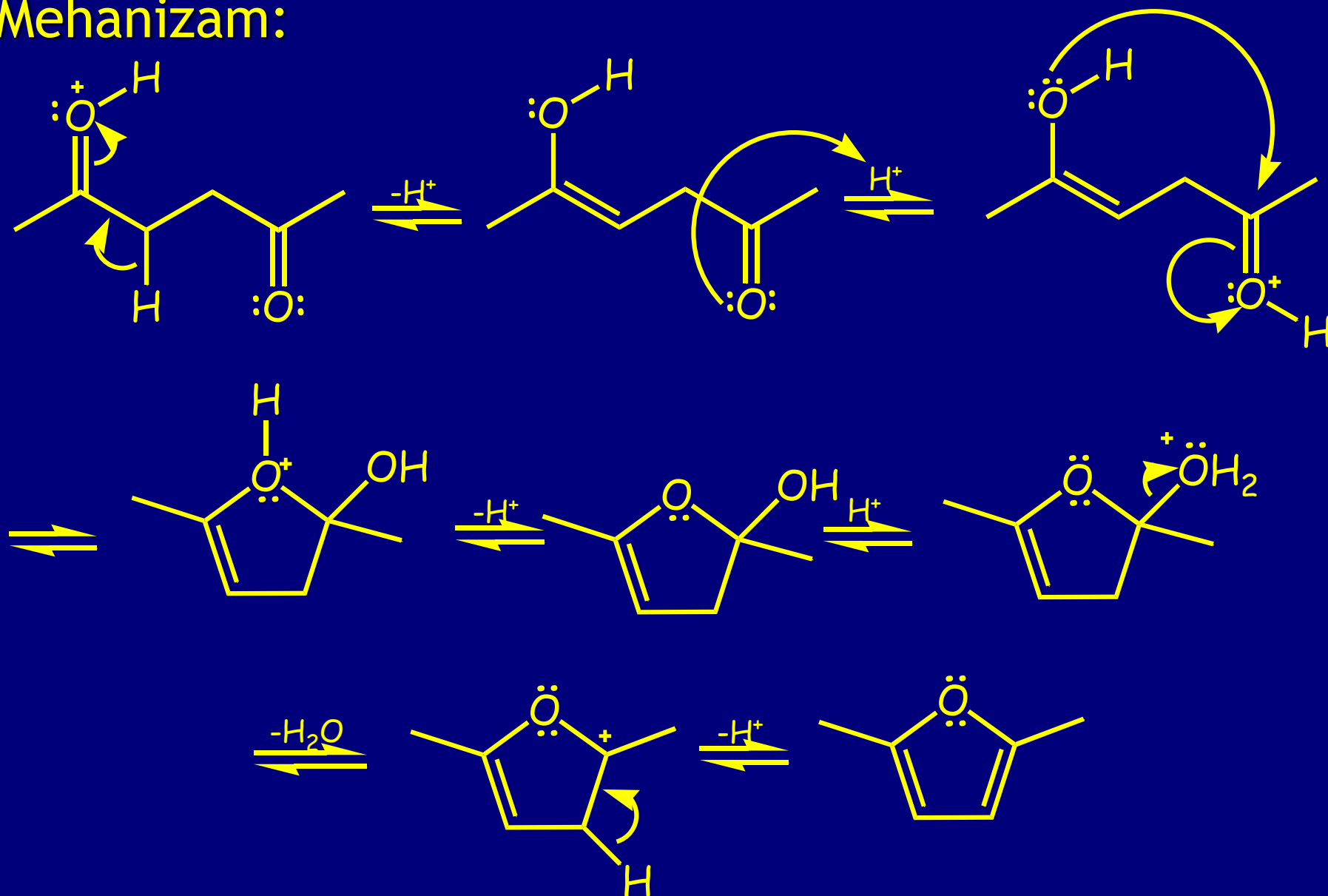
Paal-Knorr-ova sineza

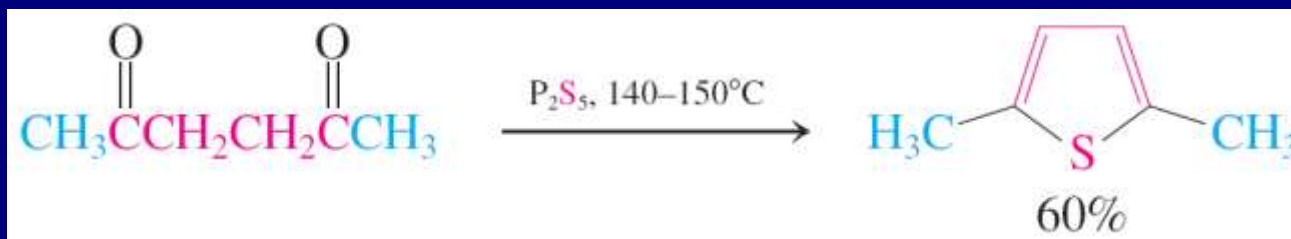
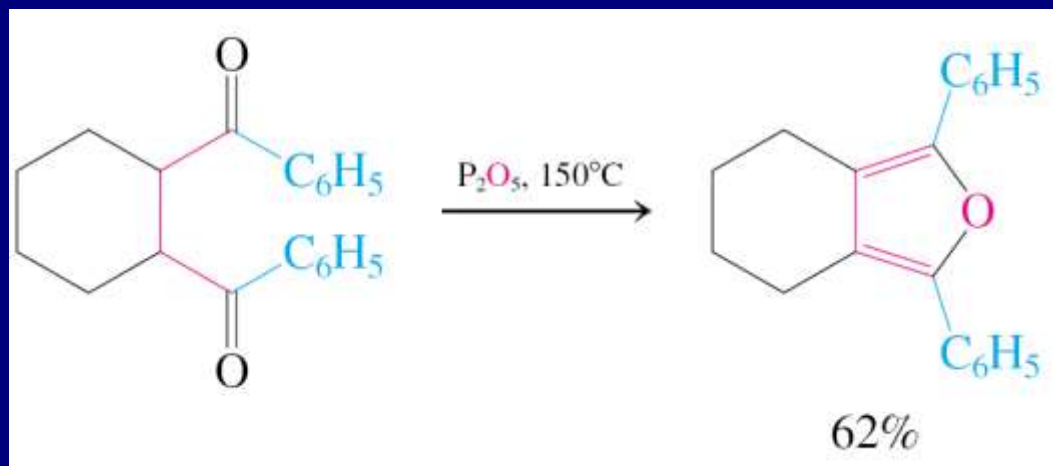
Ciklizacija γ -dikarbonilnog jedinjenja
u 1-hetero-2,4-ciklopentadien



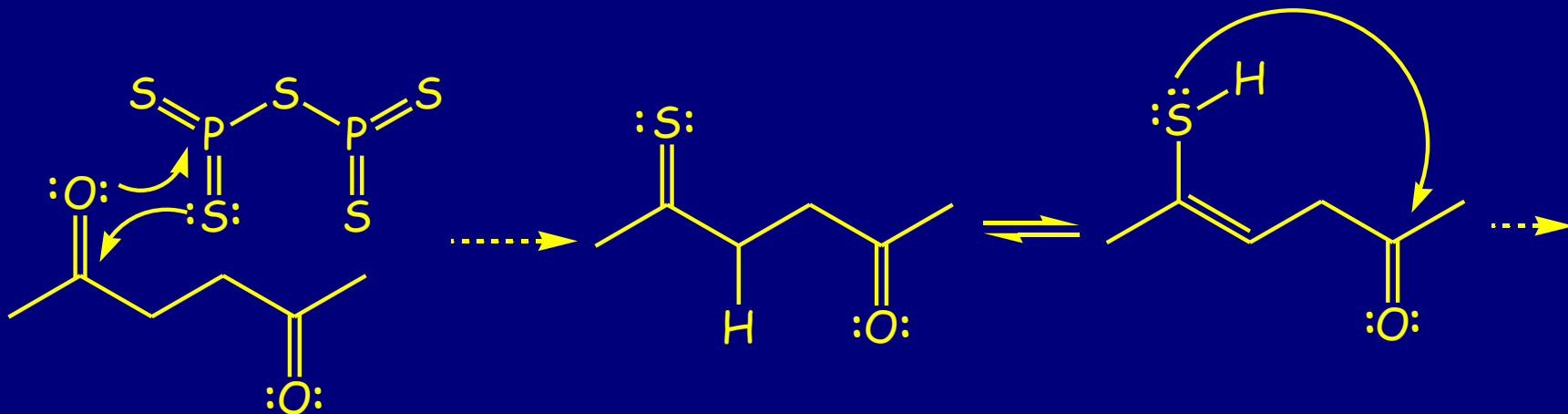
Predložite mehanizam kiselo-katalizovane dehidratacije 2,5-hesandiona u 2,5-dimetilfuran.

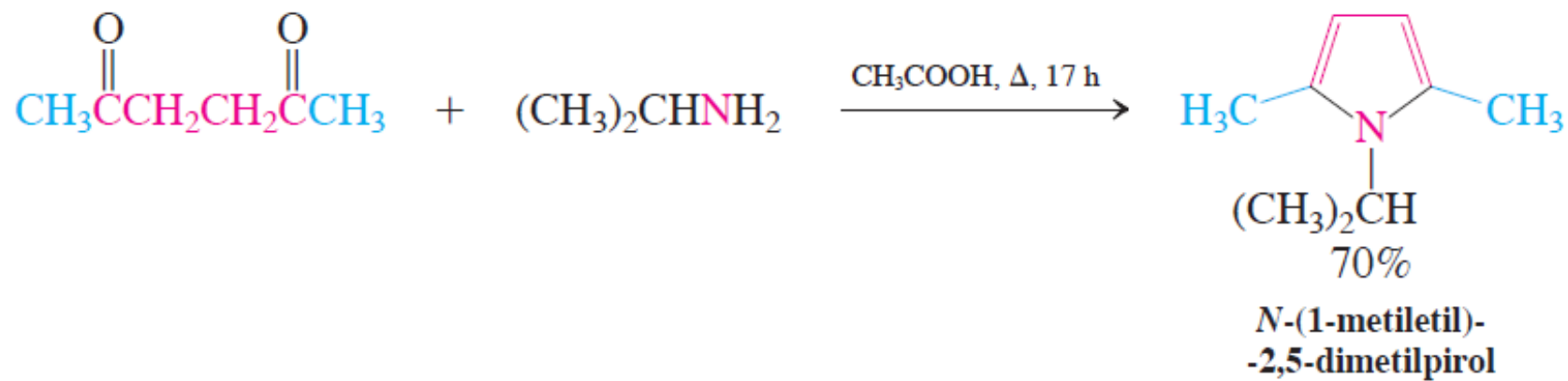
Mehanizam:





Mehanizam: Preko tioketona $\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{R}$, a potom reakcija enetiola;





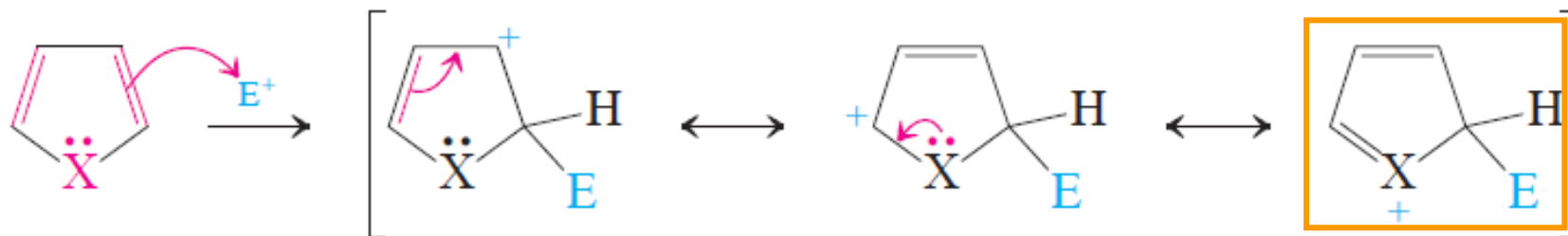
Mehanizam:
Preko enamina



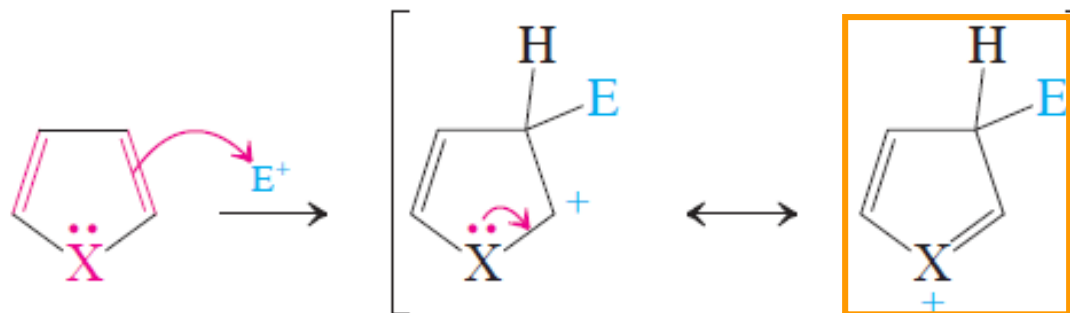
Reakcije

1. Elektrofилna aromatična supstitucija-jako aktivirani!
Napad elektrofila na C2 je povoljniji, mada dolazi i do napada elektrofila na C3:

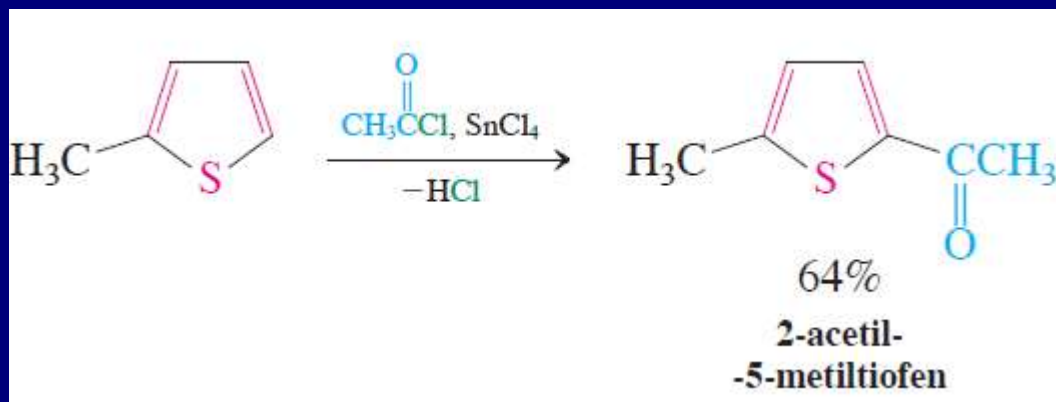
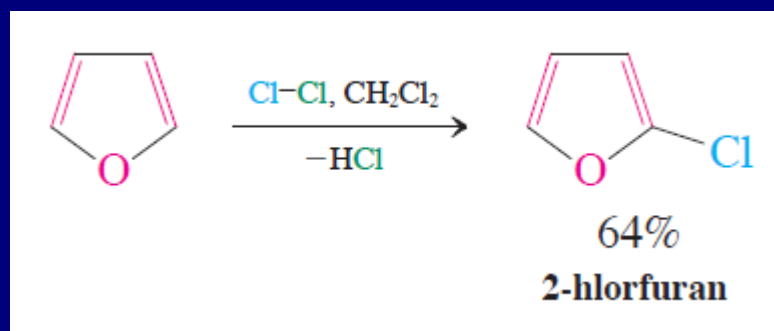
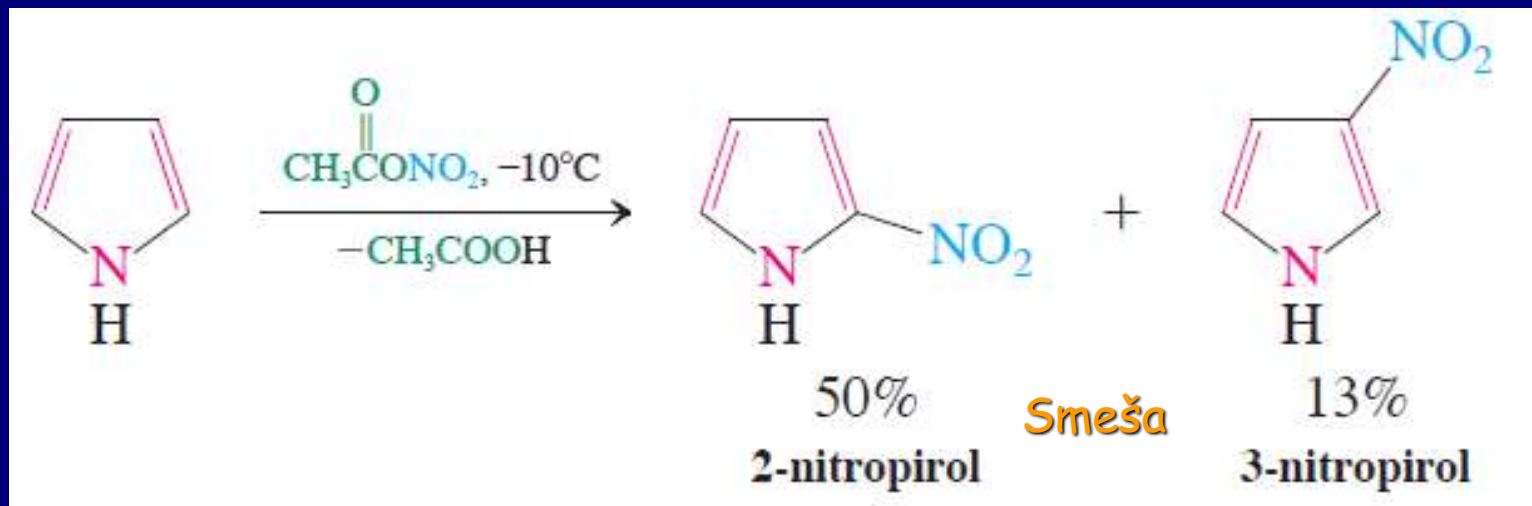
Napad na C2



Napad na C3



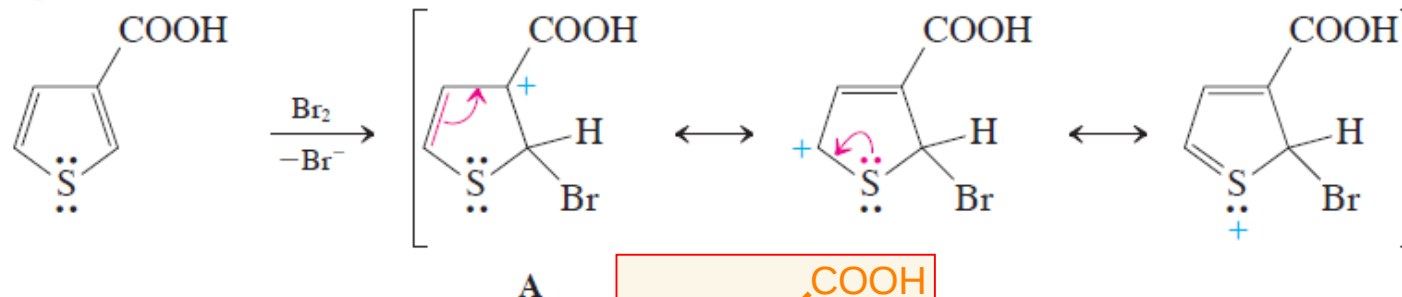
Relativna reaktivnost: Benzen << tiofen < furan < pirol



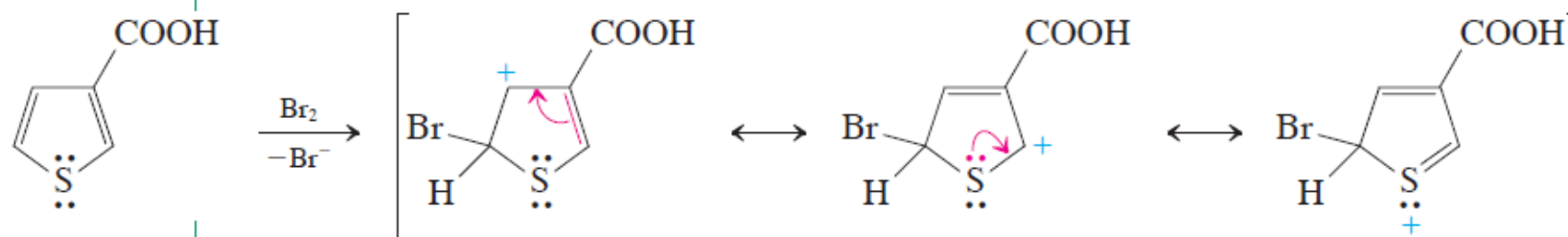
Vežba 25-12

Monobromovanjem tiofen-3-karboksilne kiseline dobija se samo jedan proizvod. Kakva je njegova struktura i zašto nastaje samo jedan proizvod?

Napad na C2



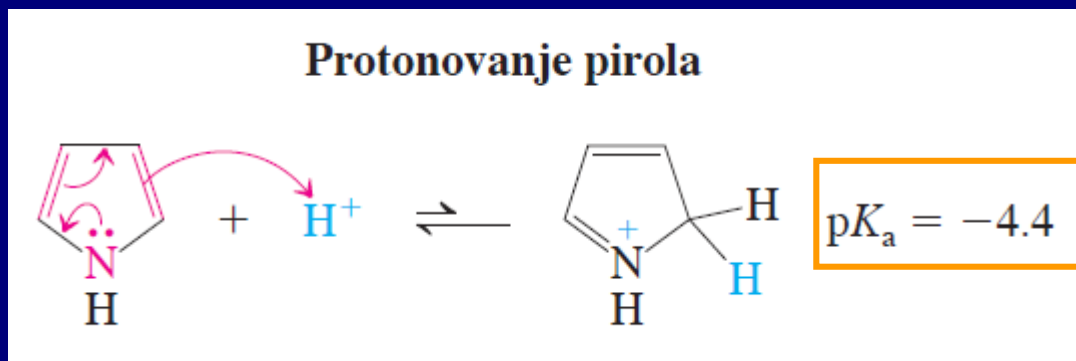
Napad na C5



Rezultat: napadom na C2 pozitivno naelektrisanje se nalazi i na C3 (struktura A), za koji je vezana elektron-privlačna karboksilna grupa. Zbog toga se kao jedini proizvod dobija 5-brom-3-tiofenkarboksilna kiselina.

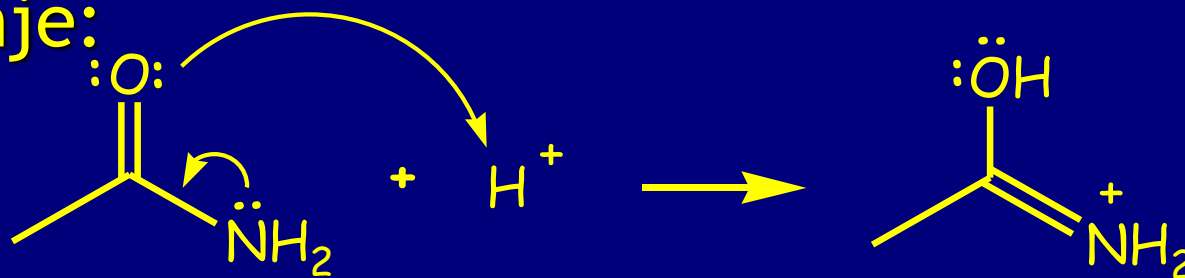
2. Baznost pirola (i ostalih heterociklopentadiena)

Pirol nije bazan jer elektronski par učestvuje u rezonanciji
Protonovanje (napad elektrofila) se dešava na ugljeniku

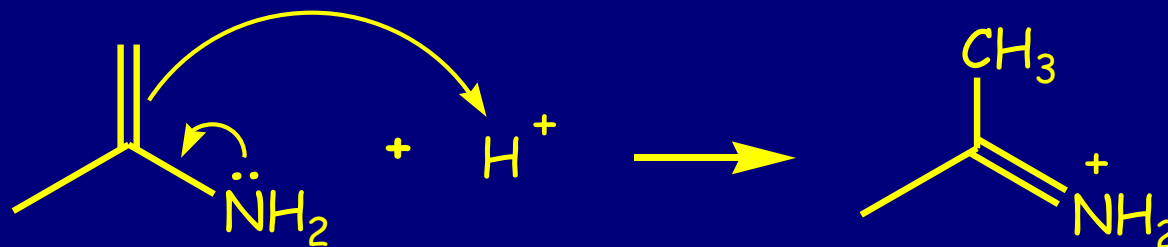


pK_a običnih
amina ~ 10

Podsećanje:

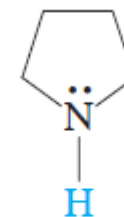


ili:



3. Pirol je kiseo!!!!

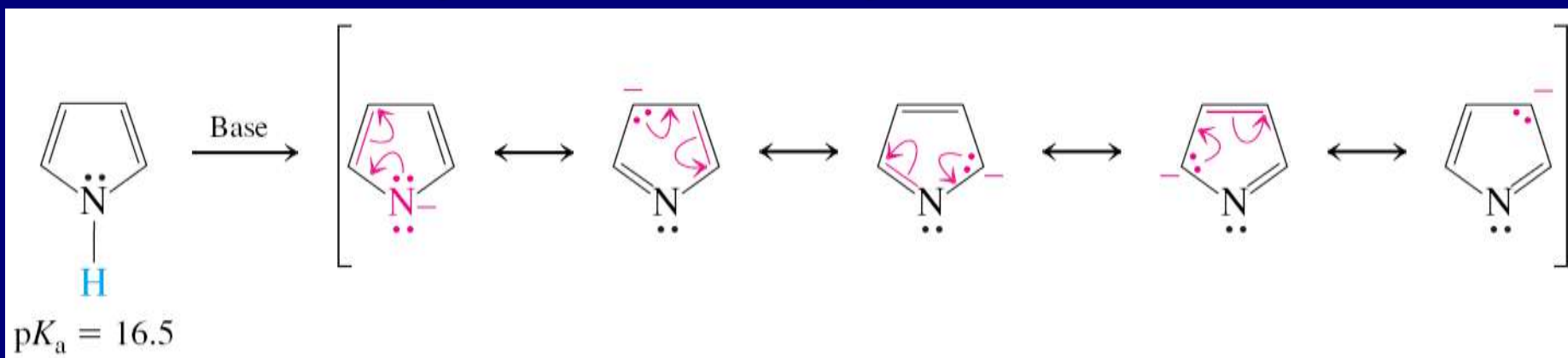
Pirolidin:



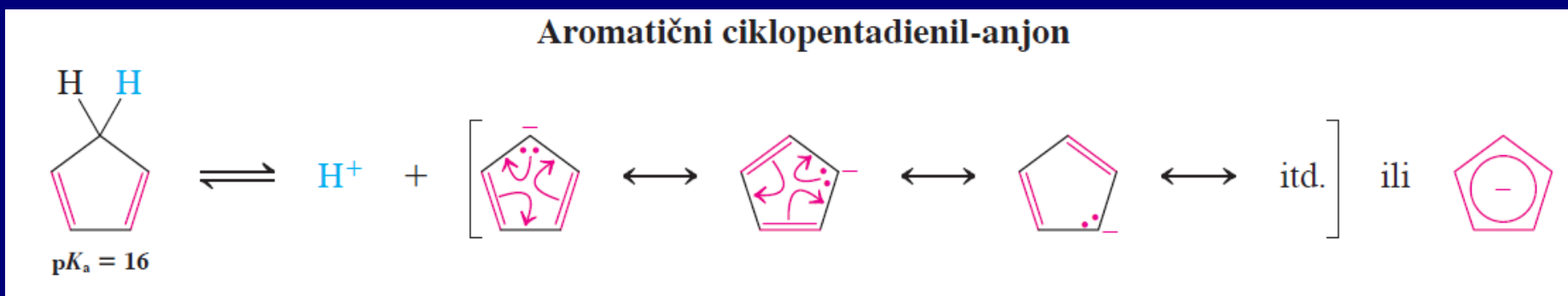
$pK_a = 35$
azaciklopentan

Razlog:

- promena hibridizacije azota sp^3 u sp^2
- delokalizacija naelektrisanja

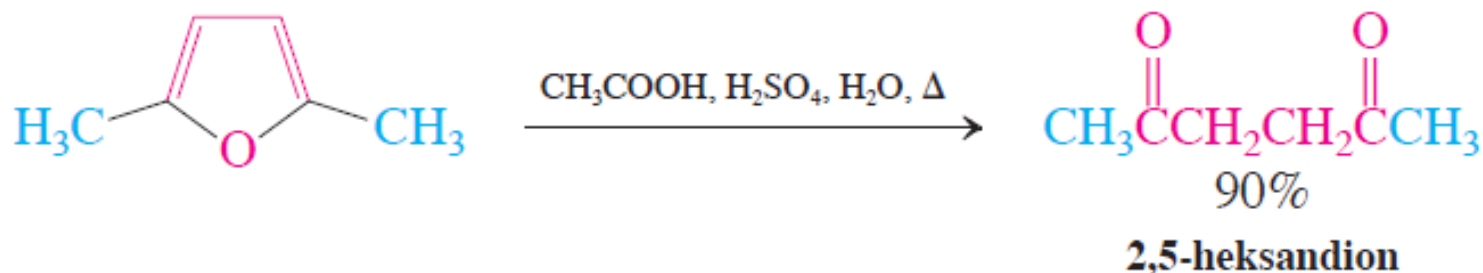


Slično ciklopentadienoidnom anjonu

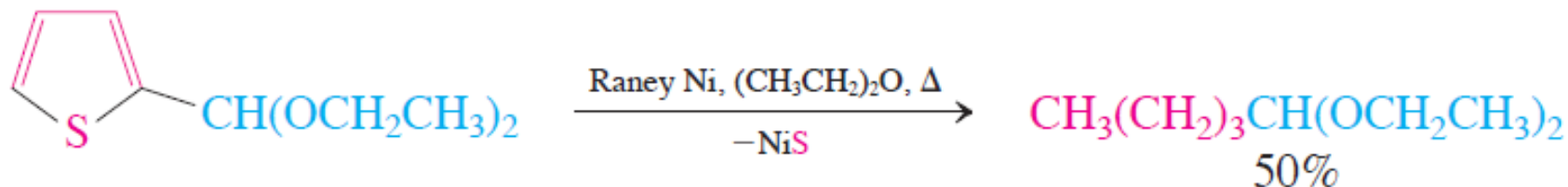


4. Otvaranje prstena

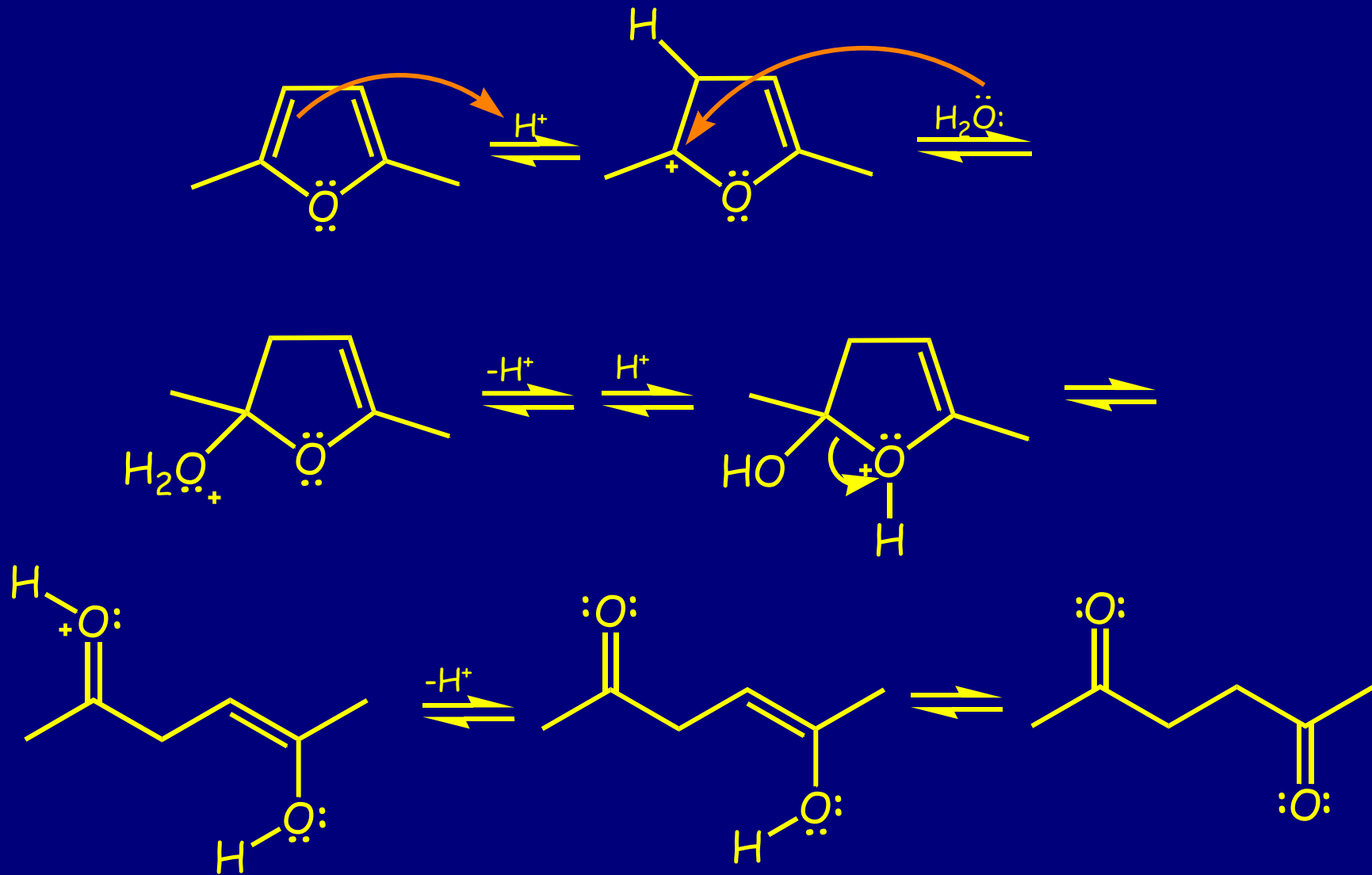
Hidroliza furana u γ -dikarbonilna jedinjenja



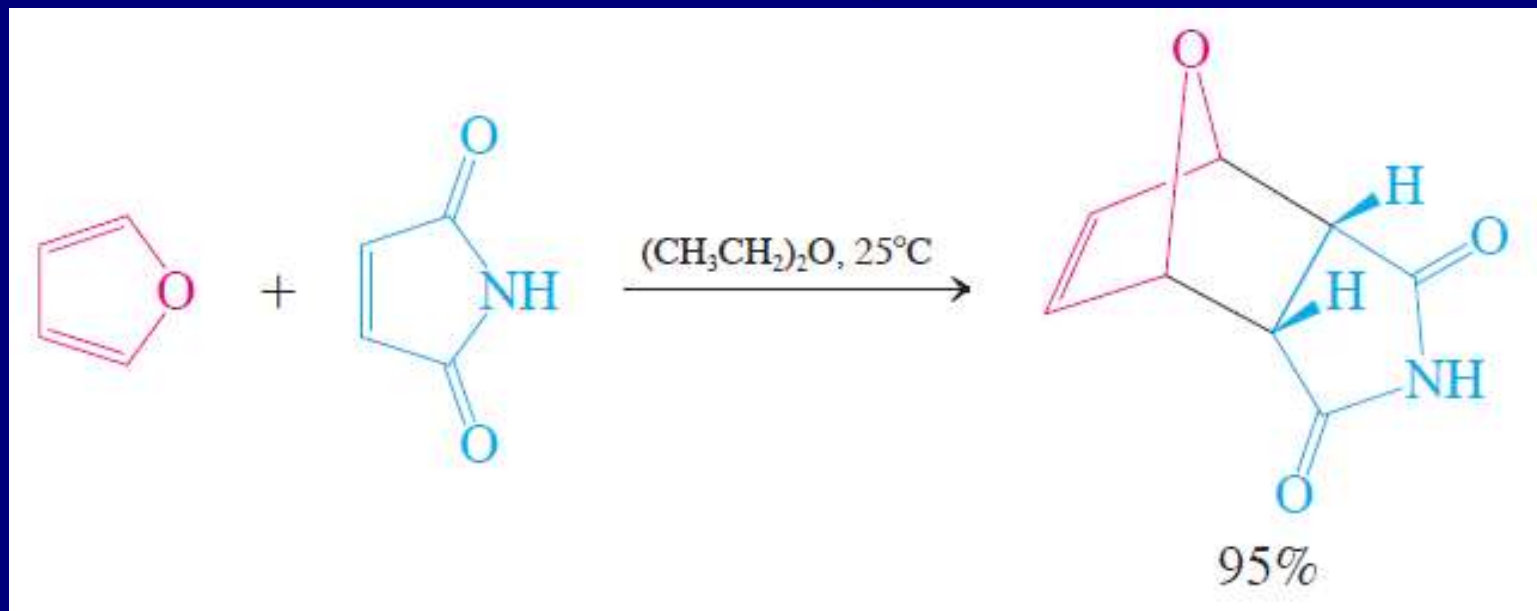
Reduktivna desulfurizacija: jedinstvena za tiofen



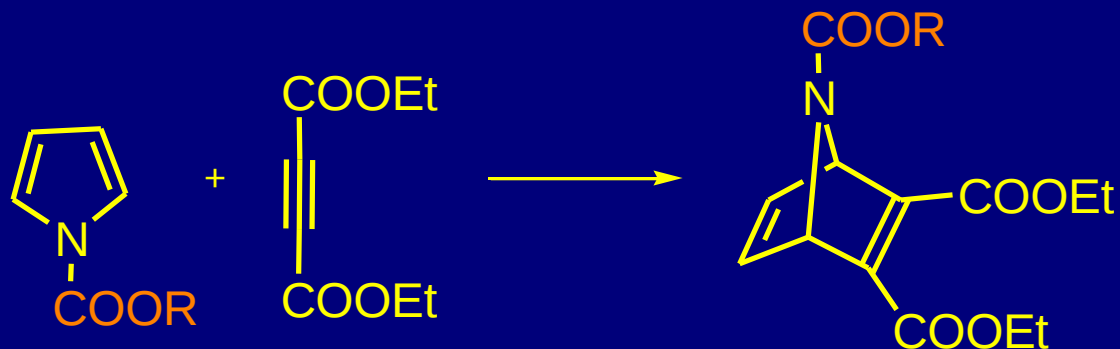
Mehanizam je obrnut u odnosu na sintezu:



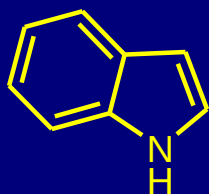
5. Diels-Alder-ova cikloadicija na furan



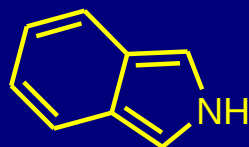
N-karbalkokspirool aktiviran za Diels-Alder-ovu reakciju



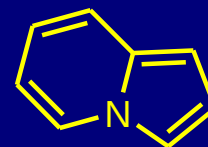
BENZOPIROLI



Indol
Benzo[b]pirol

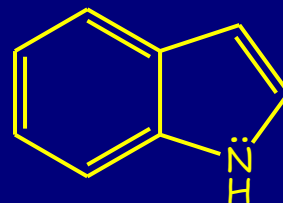


Izoindol
Benzo[c]pirol

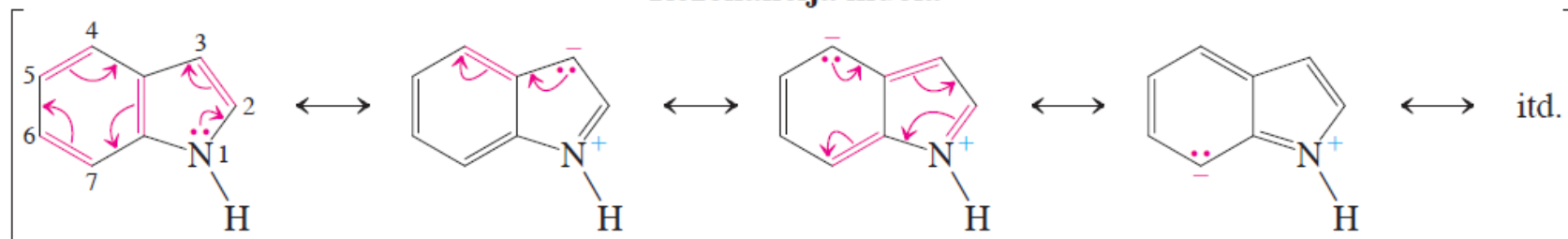


Indolizin

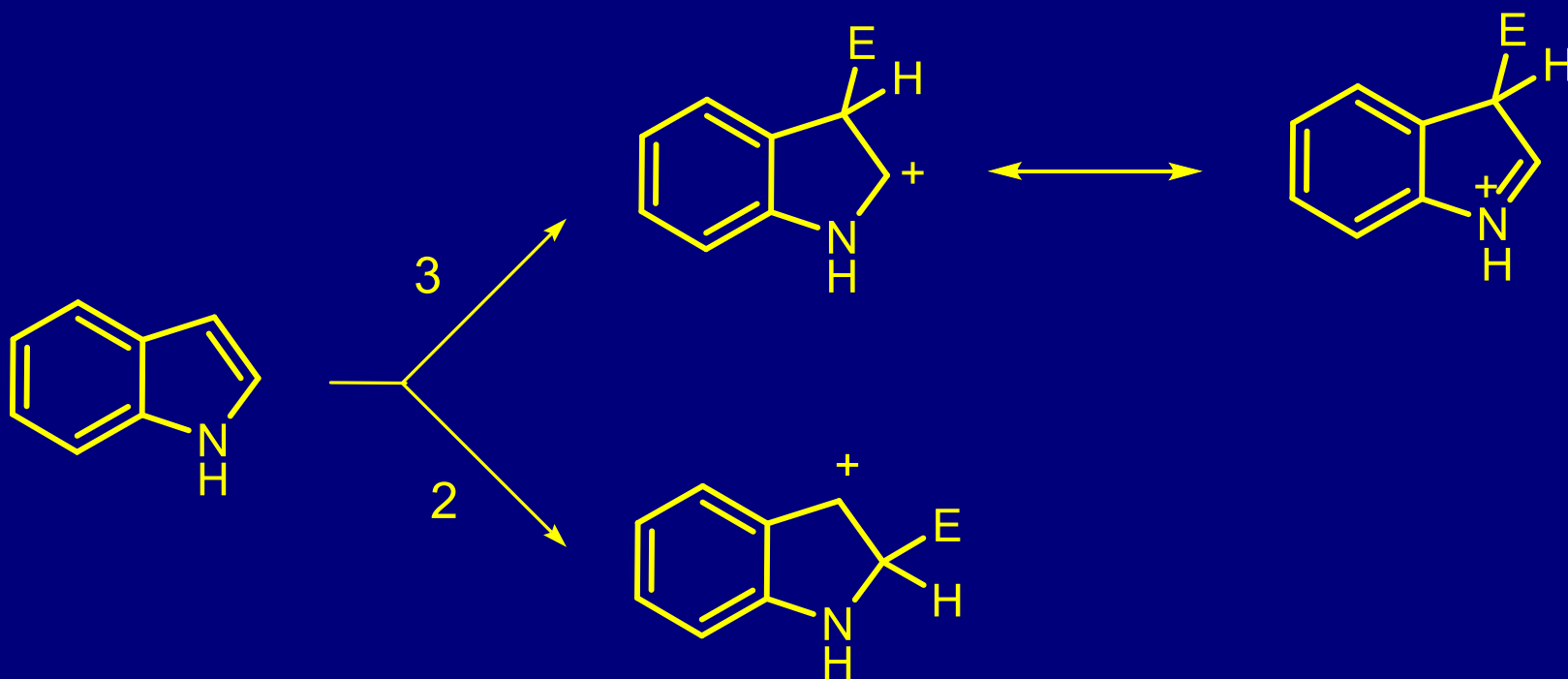
benzo[b]pirol- indol



Rezonancija indola

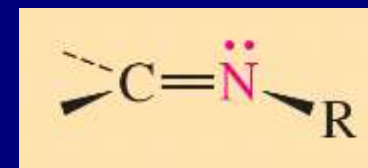
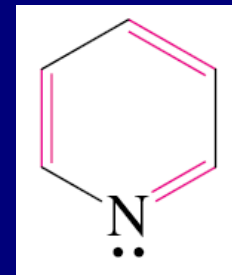


Elektrofilna aromatična supstitucija se odvija na C3 :

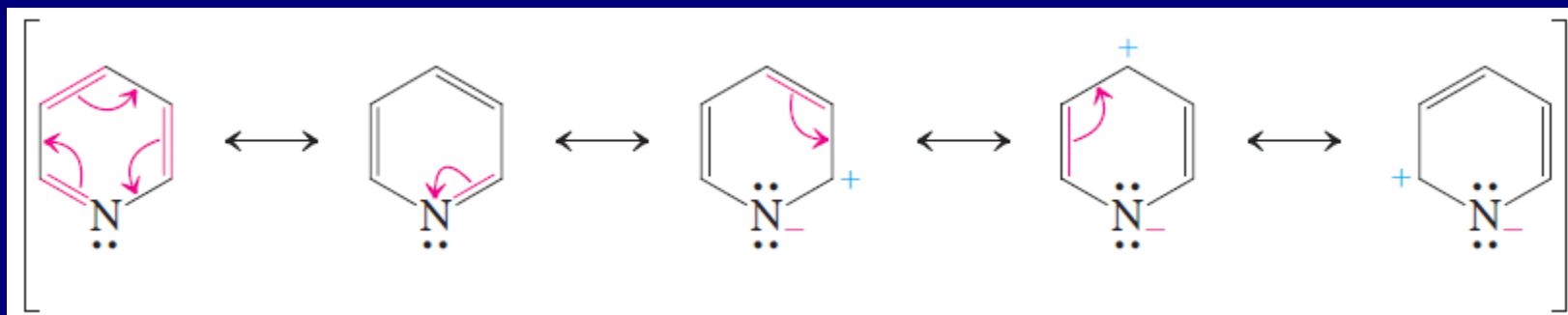
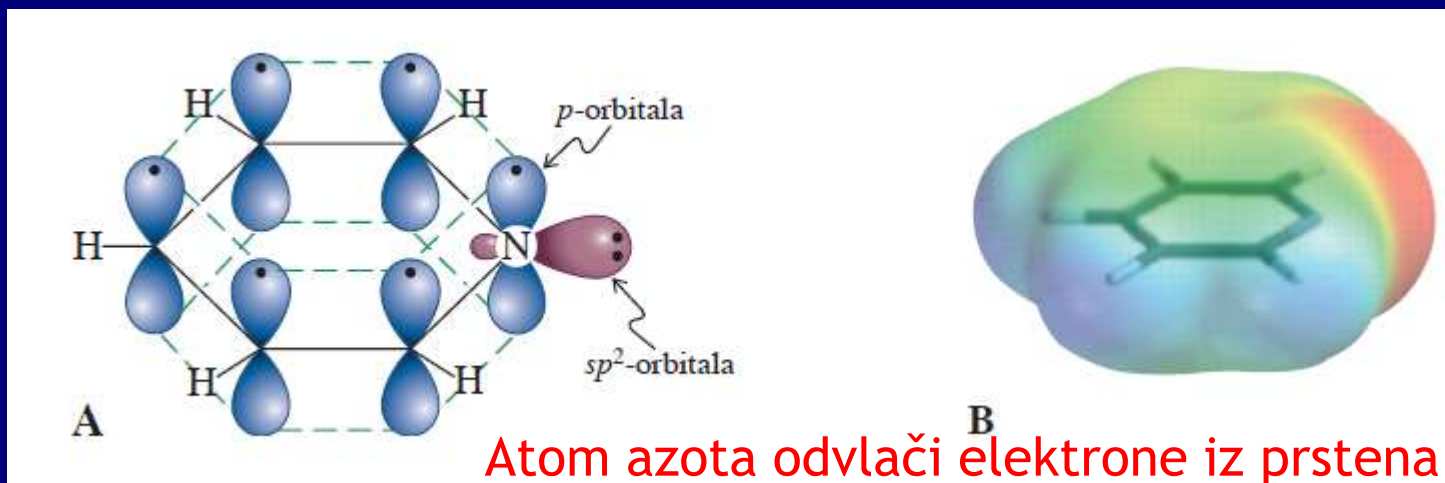


Piridin: Azabenzen

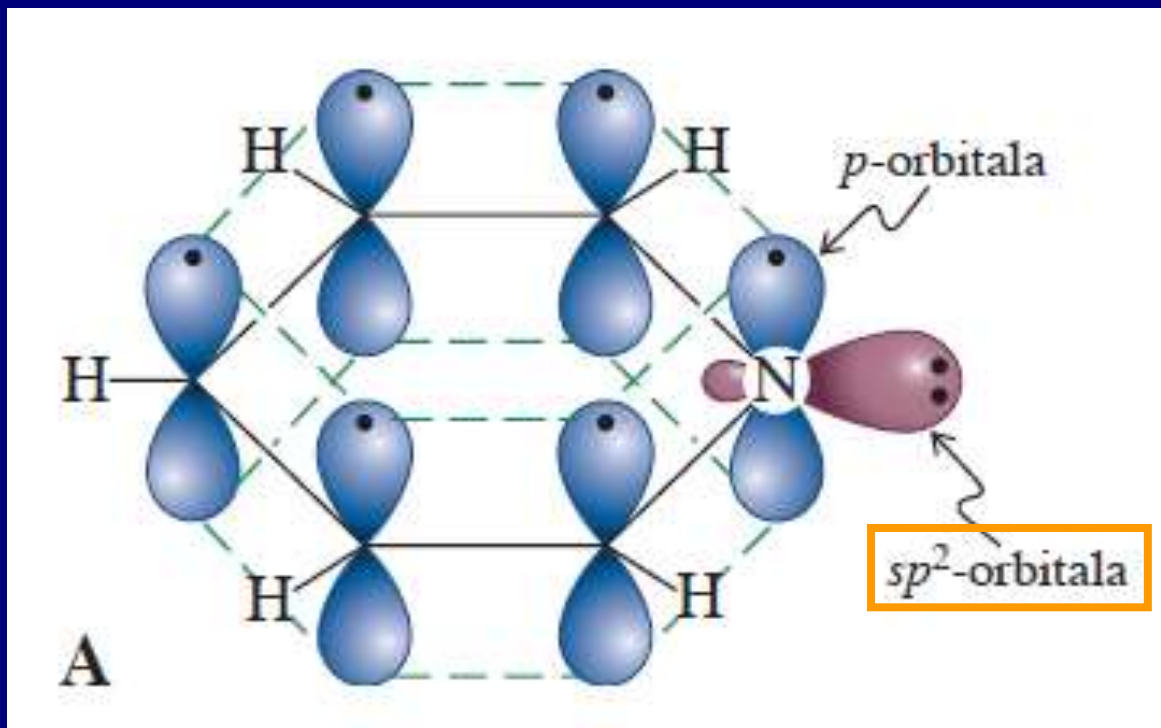
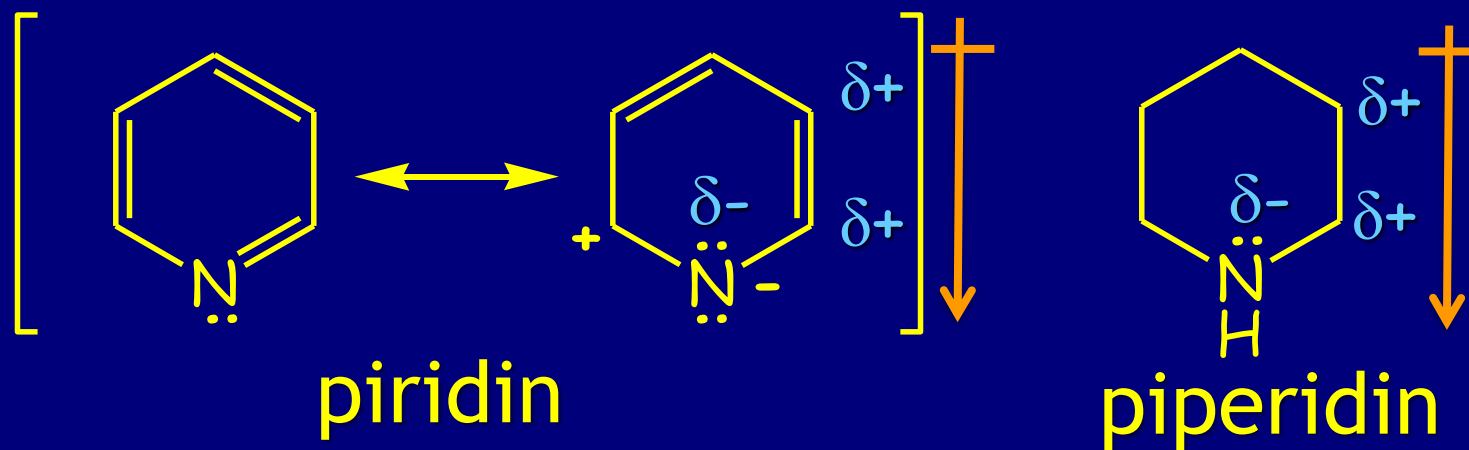
Može se posmatrati kao ciklični aromatični imin: atom azota je sp^2 -hibridizovan, slobodan elektronski par je normalan na aromatični π sistem.



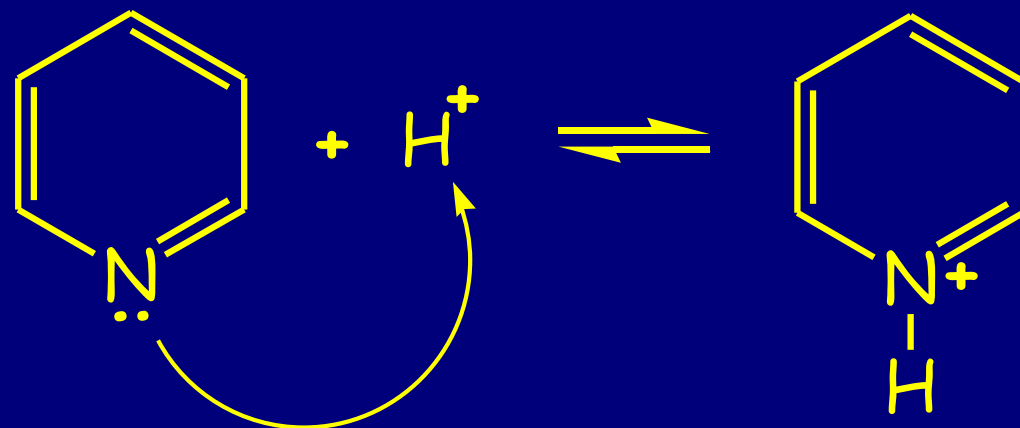
Imin



Slikovit prikaz induktivnog efekta:



Piridin je slaba baza



Piridin

Pridinijum jon
 $pK_a = 5.29$

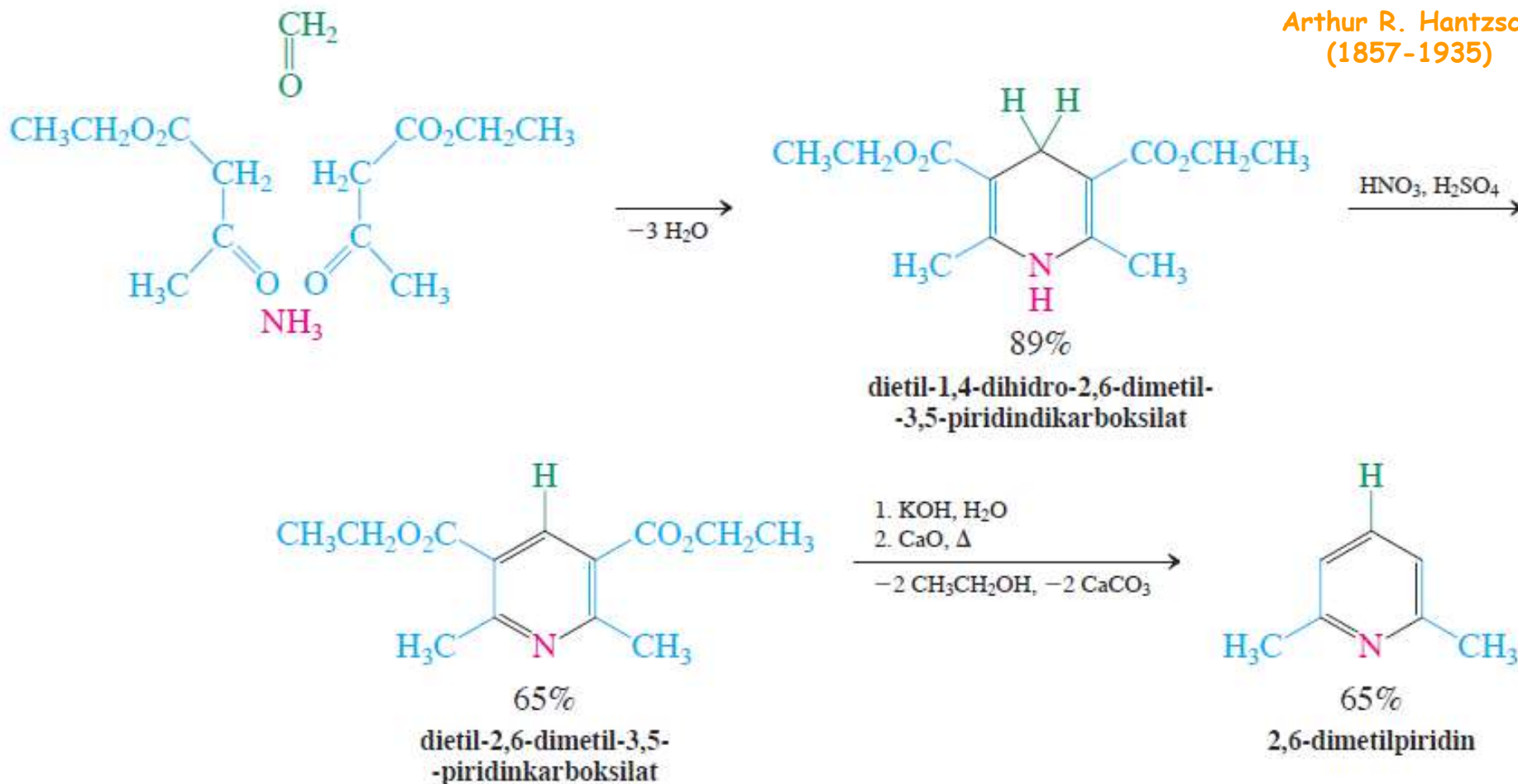
pK_a alifatičnih R_3NH^+ ~ 9-10

Dobijanje piridina



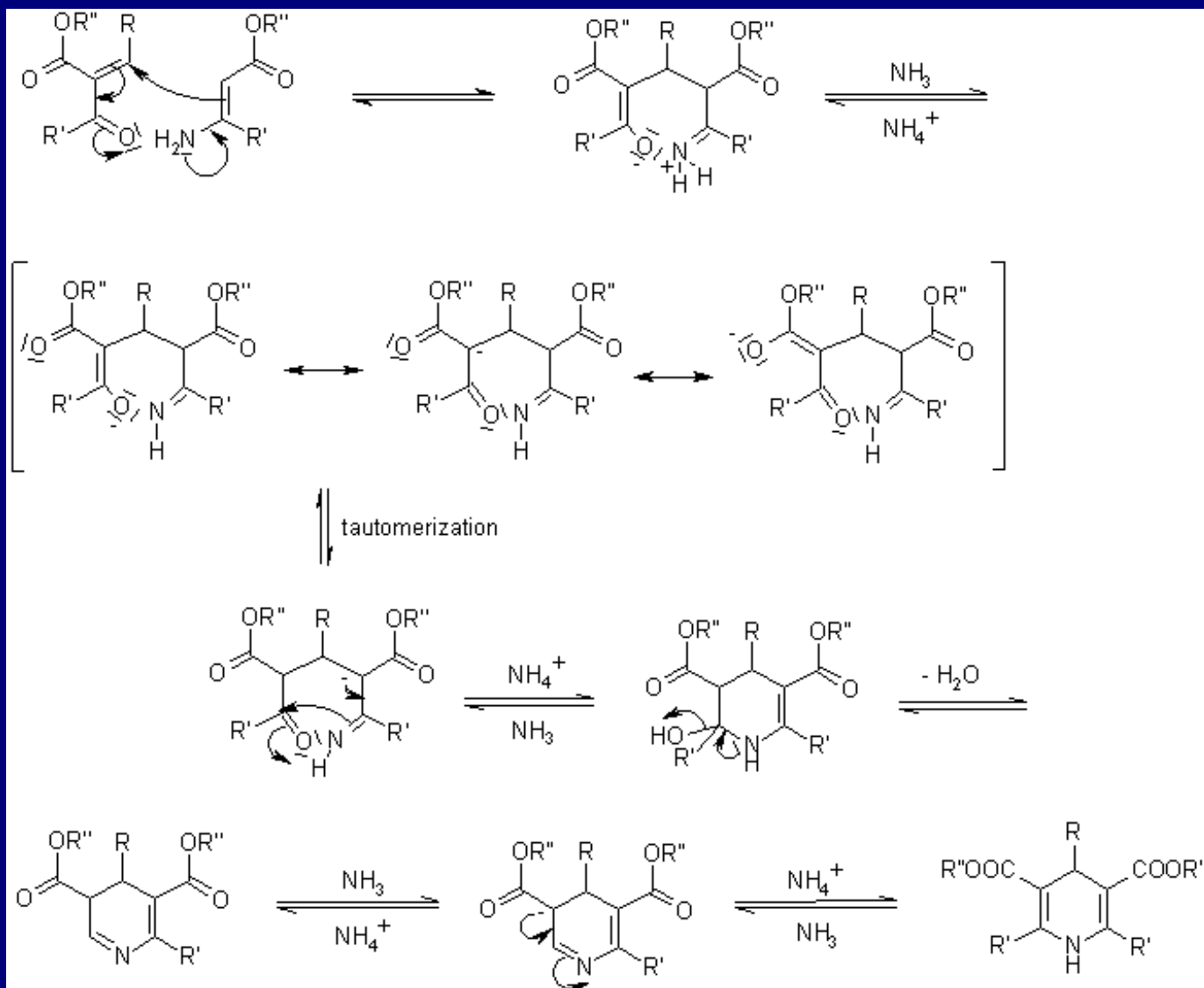
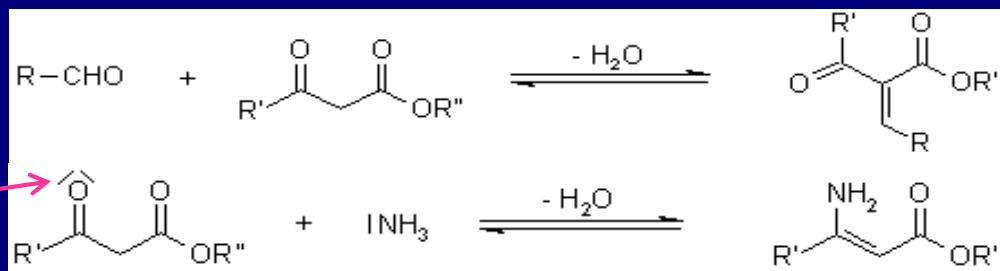
Arthur R. Hantzsch
(1857-1935)

Hantzsch-ova sinteza 2,6-dimetilpiridina



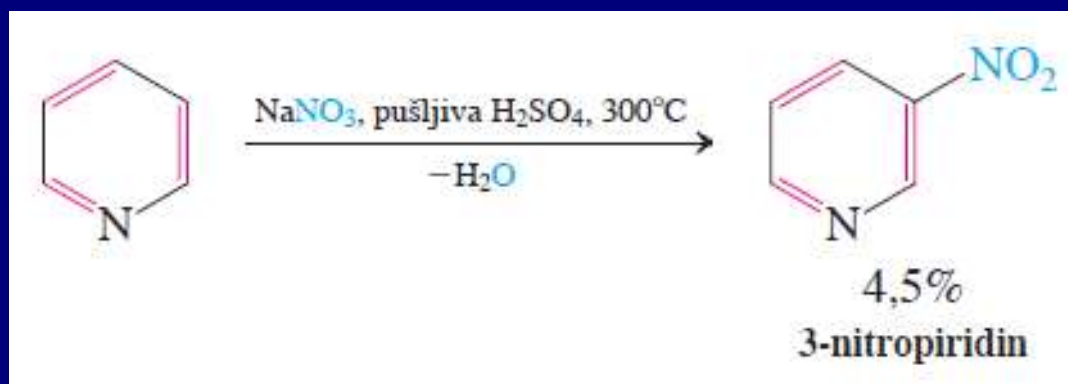
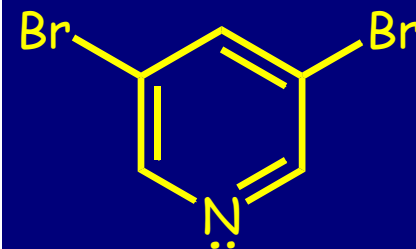
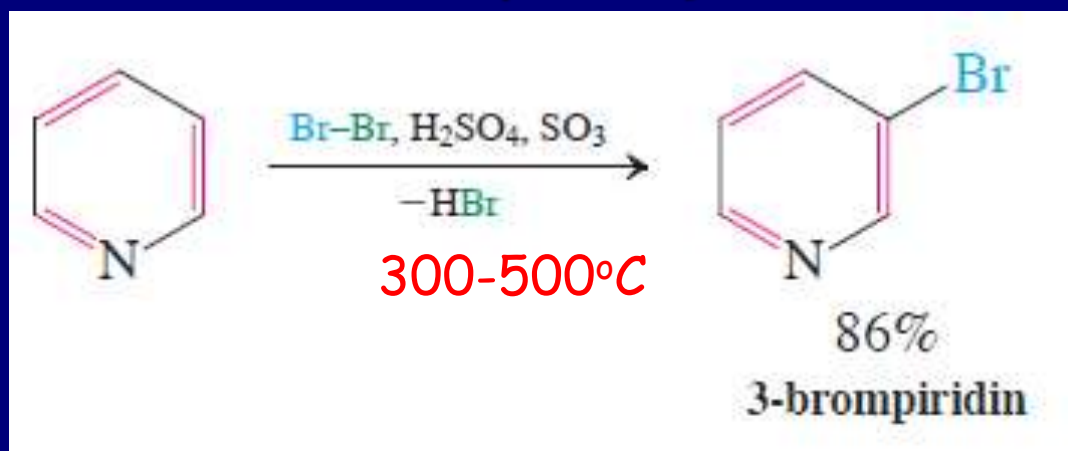
Mehanizam:

— = e pair

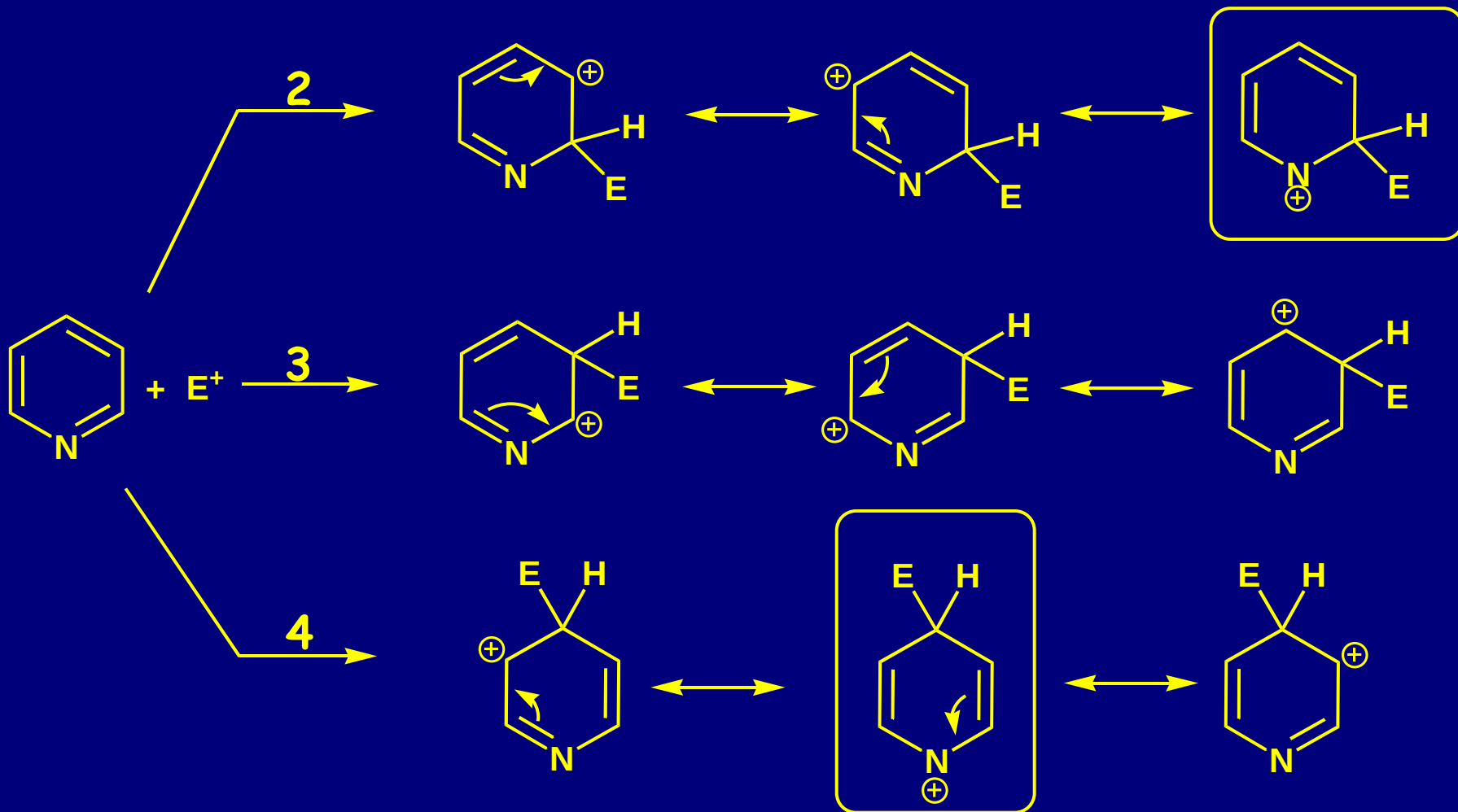


Reakcije piridina

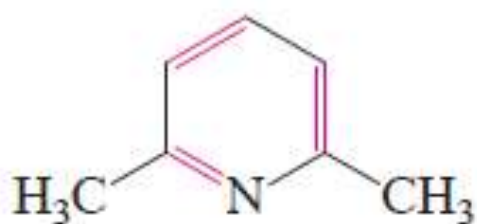
Piridin je elektron siromašniji od benzene i zato se elektrofilna aromatična supstitucija odvija pod energičnim uslovima i to u položaju C3



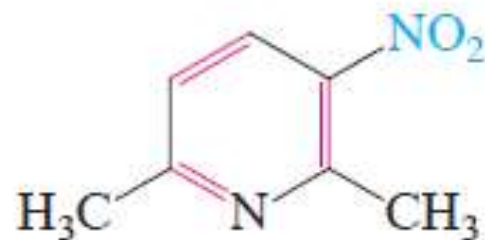
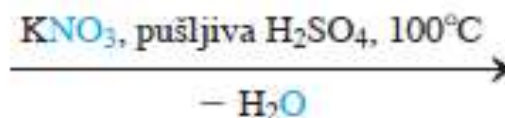
Rezonancione strukture intermedijernih katjona:



Aktivirajuće grupe olakšavaju EAS i poboljšavaju prinos:



2,6-dimetilpiridin

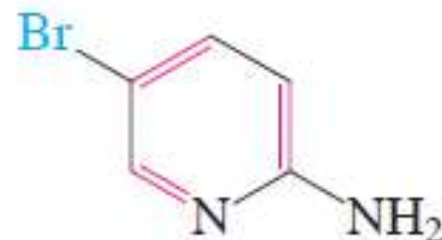
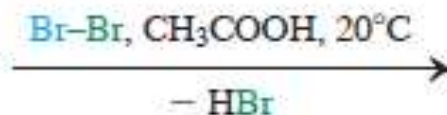


81%

2,6-dimetil-3-nitropiridin



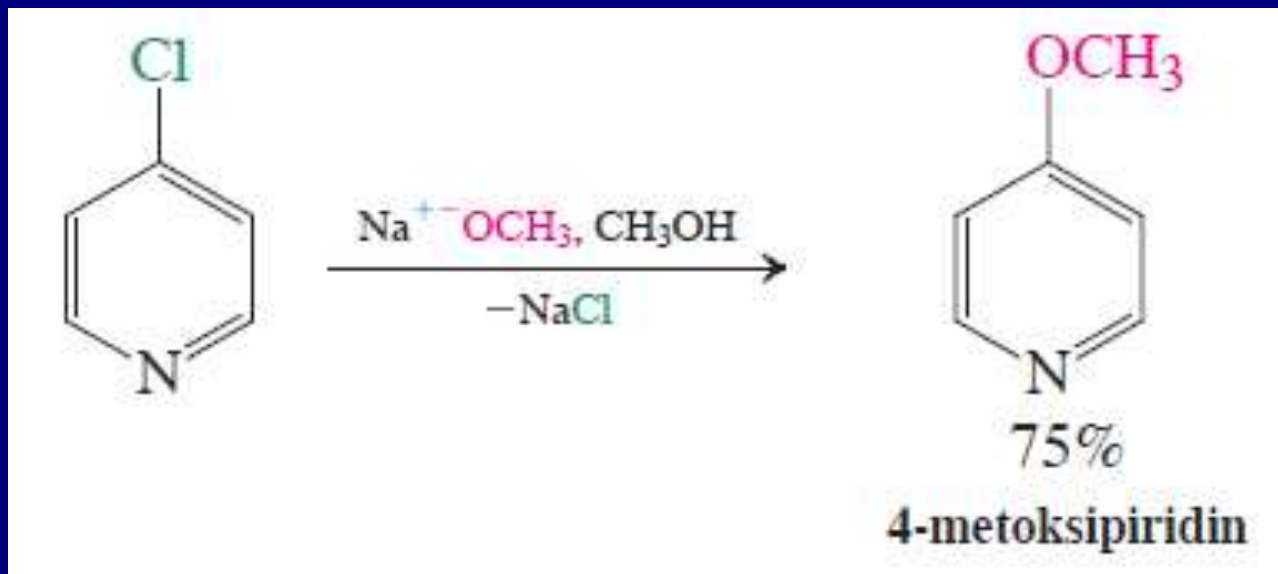
2-aminopiridin



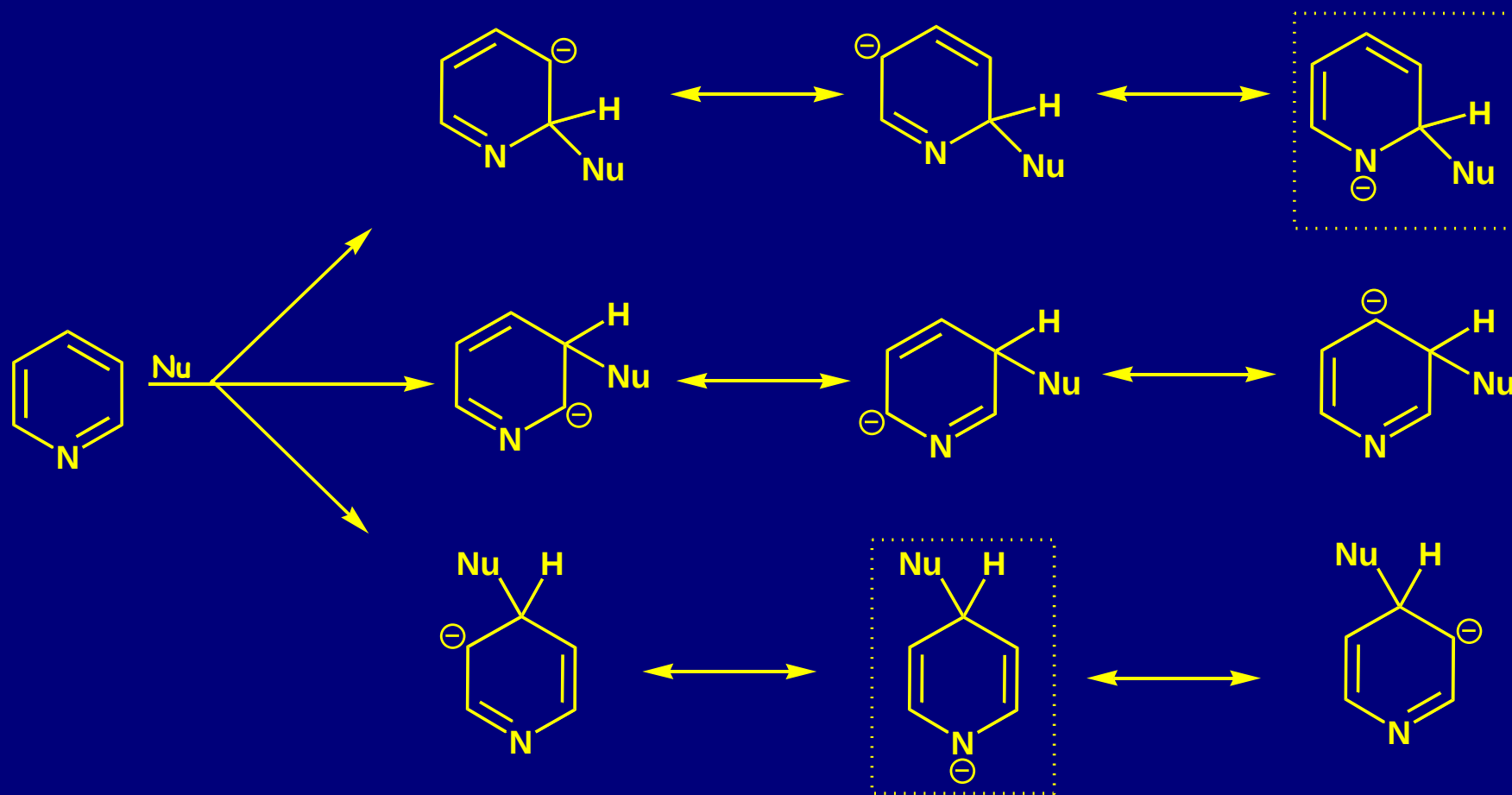
90%

2-amino-5-brompiridin

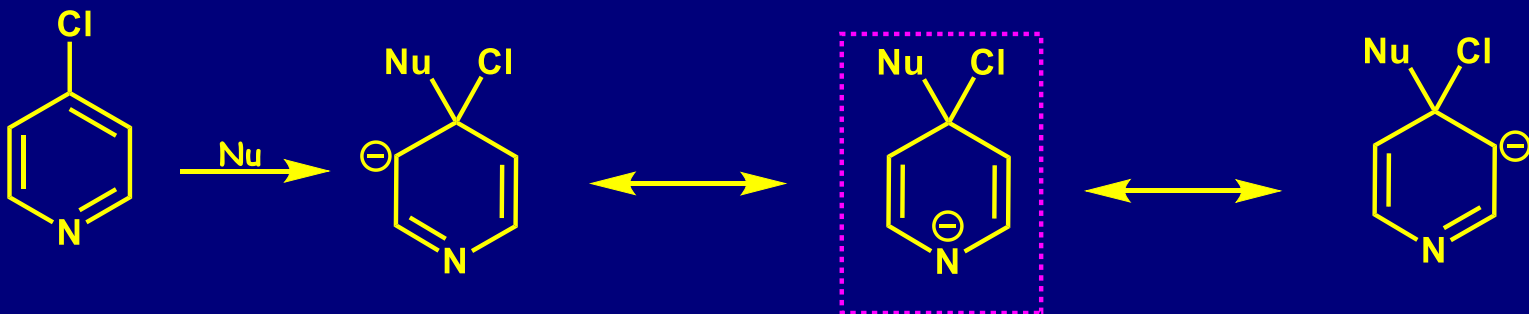
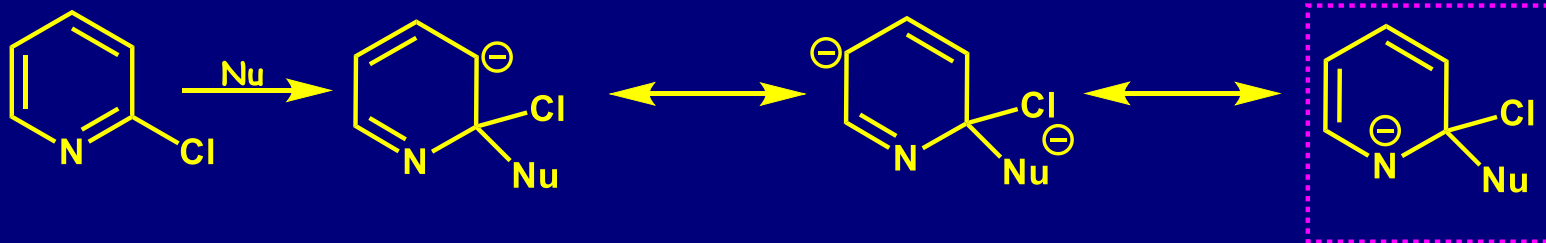
Piridin podleže reakcijama nukleofilne aromatične supstitucije



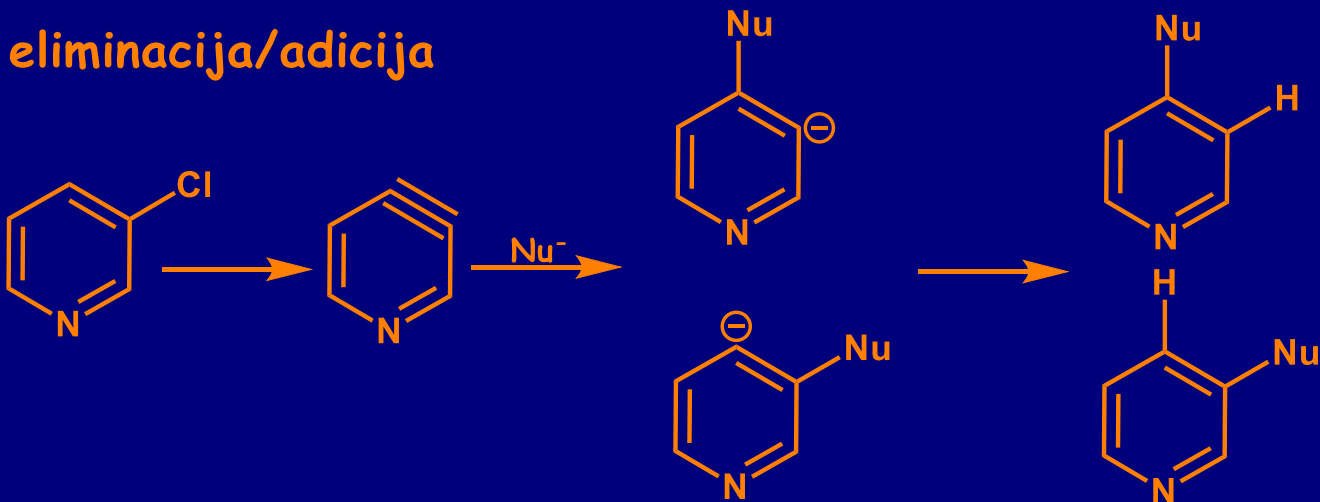
Mehanizam: adicija/eliminacija
Odlazeća grupa je obično halogen.
2- i 4-halogenpiridin su reaktivniji
od 3-halogenpiridina



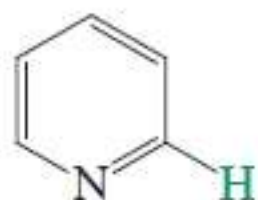
adicija/eliminacija



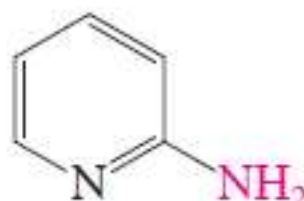
eliminacija/adicija



Chichibabin-ova reakcija



1. NaNH_2 , tečni NH_3
2. H^+ , H_2O

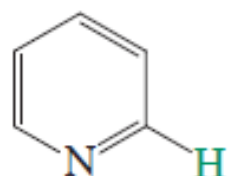
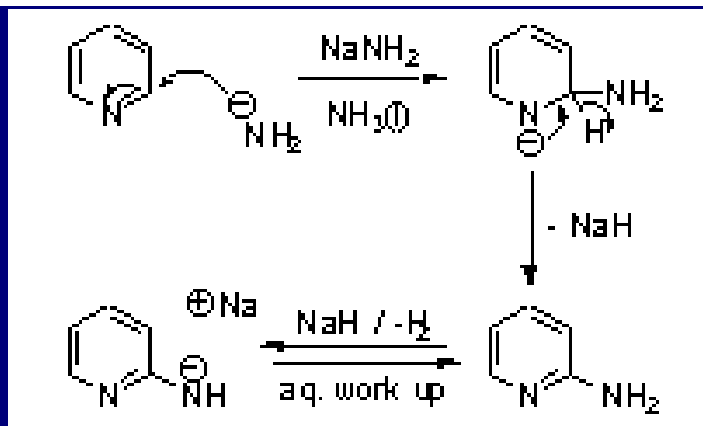


70%

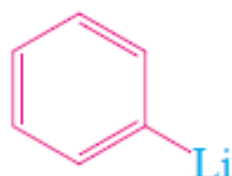
2-aminopiridin



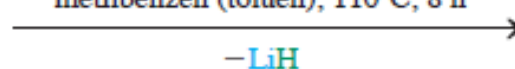
Alexej J. Čičibabin
(1871-1945)



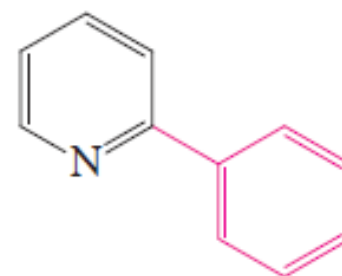
+



metilbenzen (toluen), 110°C , 8 h



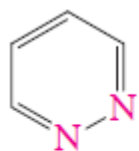
- LiH



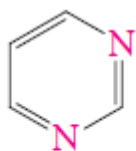
49%

2-fenilpiridin

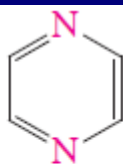
Diaza i poliazabenzeni



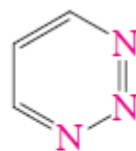
1,2-diazabenezen
(piridazin)



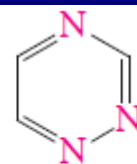
1,3-diazabenzen
(pirimidain)



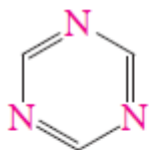
1,4-diazabenzen
(pirazin)



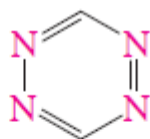
1,2,3-triazabenzen
(1,2,3-triazin)



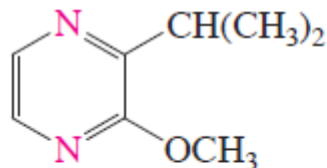
1,2,4-triazabenzen
(1,2,4-triazin)



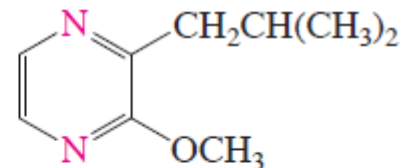
1,3,5-triazabenzen
(1,3,5-triazin)



1,2,4,5-tetraazabenzen
(1,2,4,5-tetrazin)

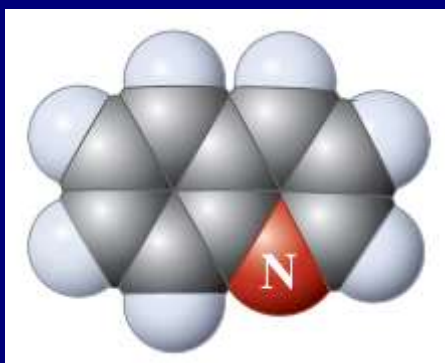
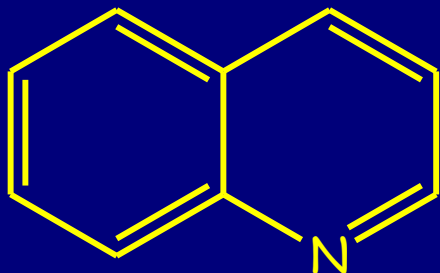


2-metoksi-3-(1-metiletil)-
-1,4-diazabenzen
(krompir)

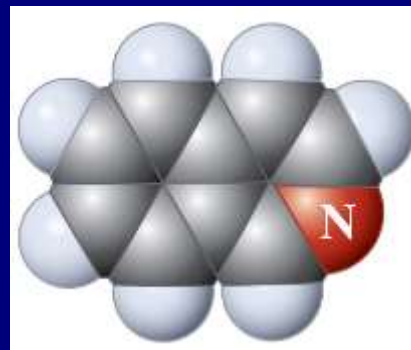
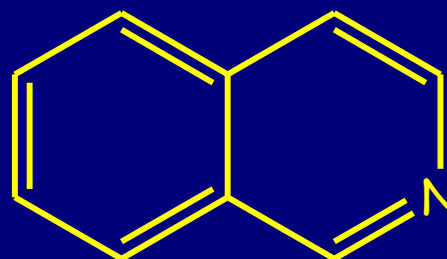


2-metoksi-3-(2-metilpropil) -
-1,4-diazabenzen
(zeleni biber)

Hinolin i izohinolin: Benzopiridini



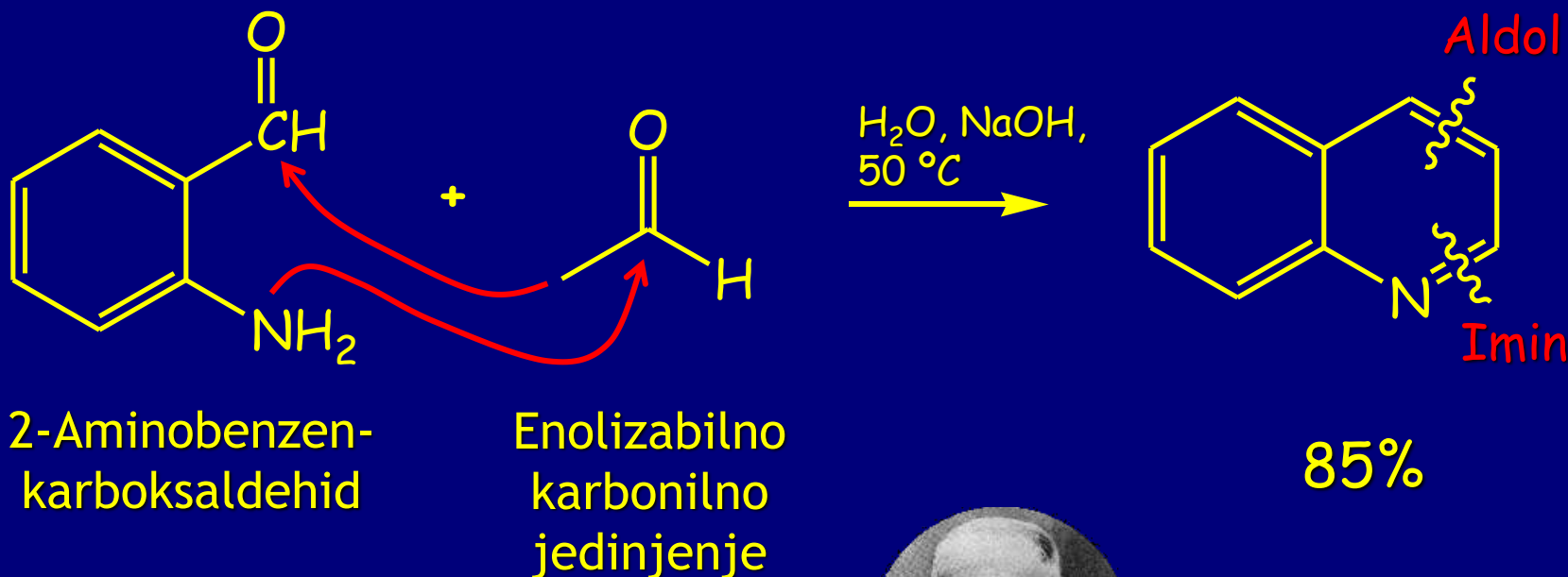
Hinolin



Izohinolin

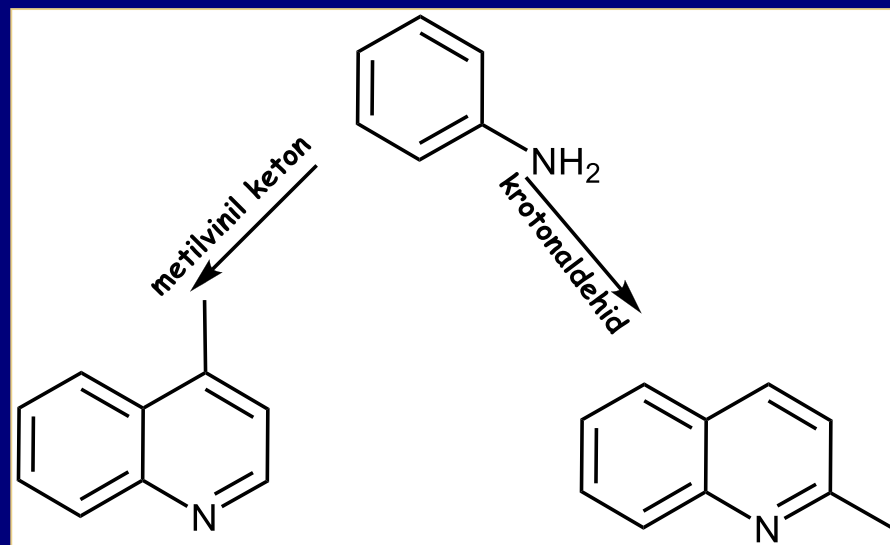
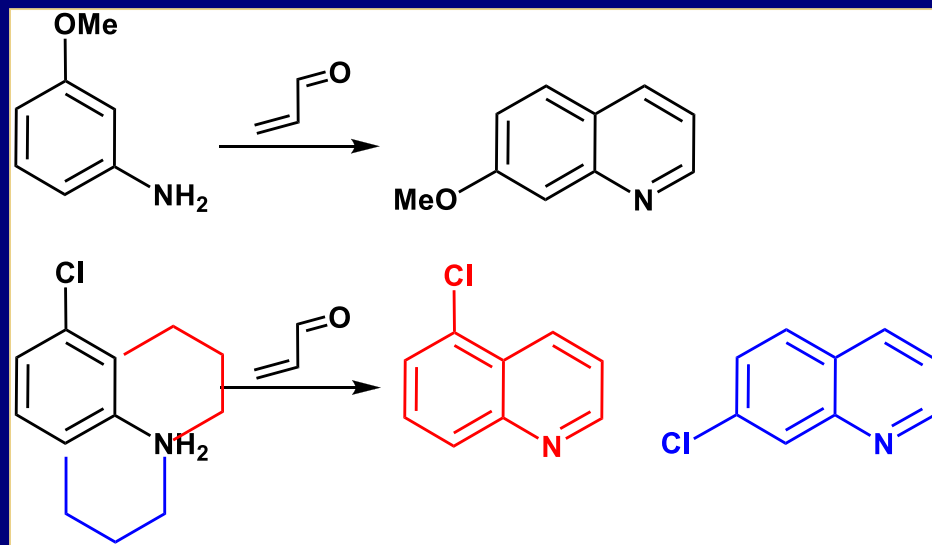
Dobijanje hinolina i izohinolina

1. Friedländer-ova sinteza

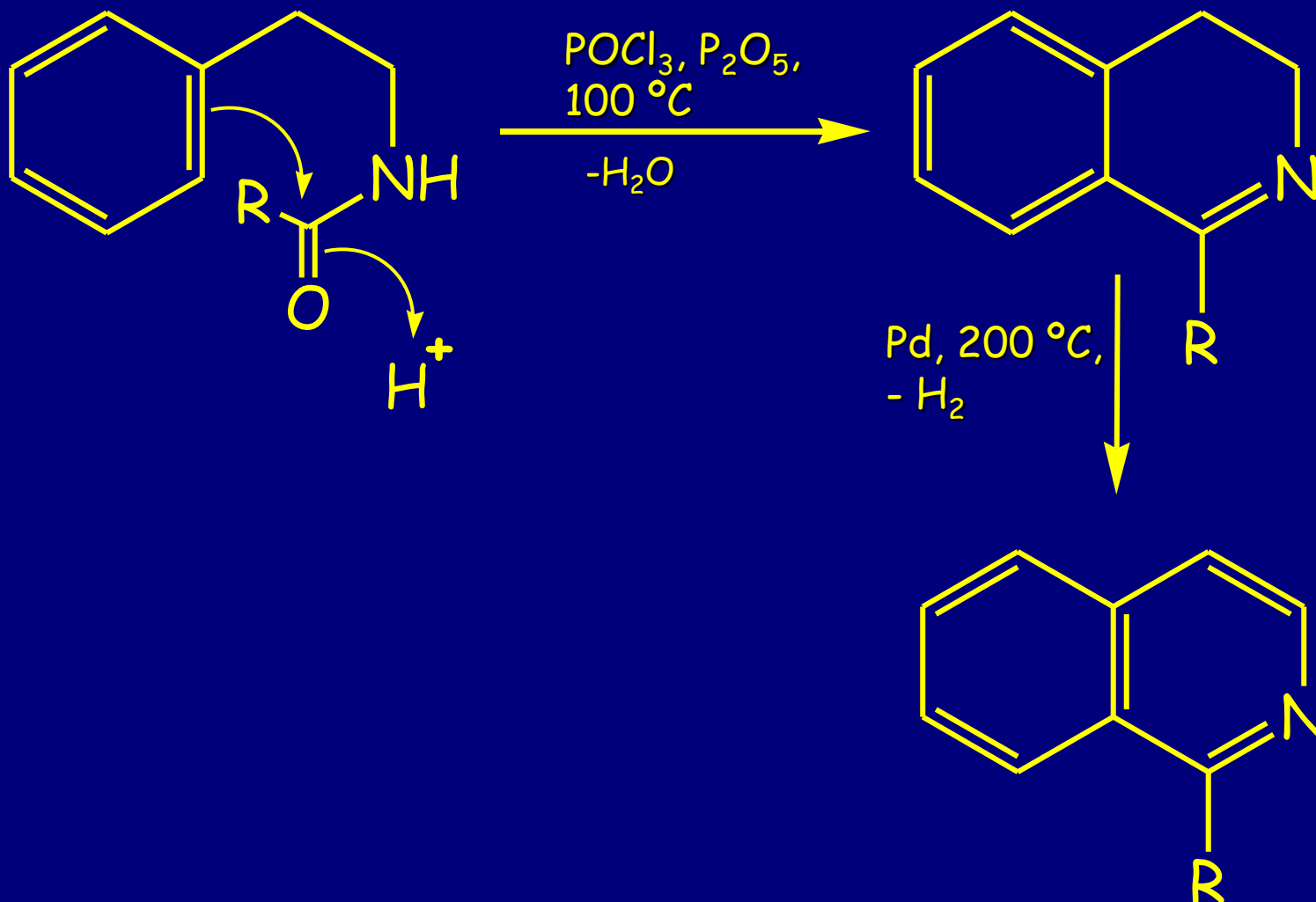


Paul Friedländer
(1857 - 1923)

Skraupova sinteza

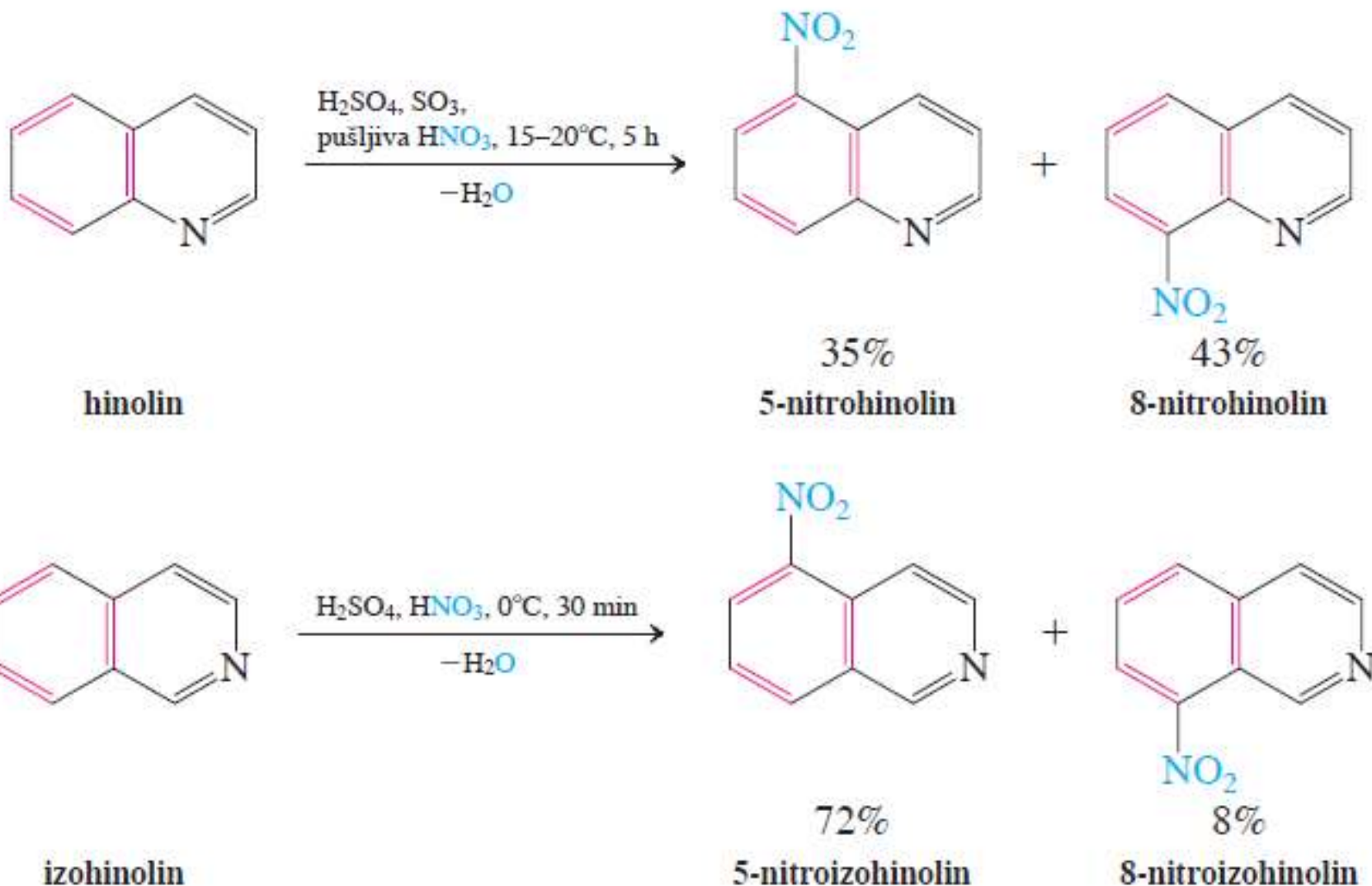


2. Bischler-Napieralski sinteza

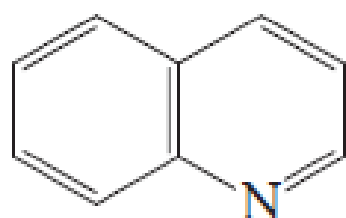


Reakcije

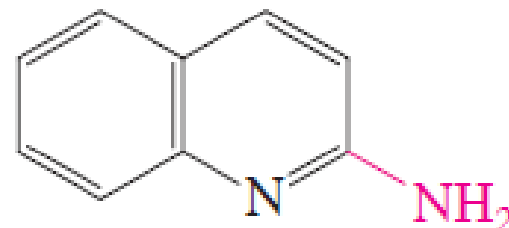
EAS što dalje od heteroaromatičnog prstena; slično kao kod naftalina!!!



Chichibabin-ova reakcija hinolina i izohinolina

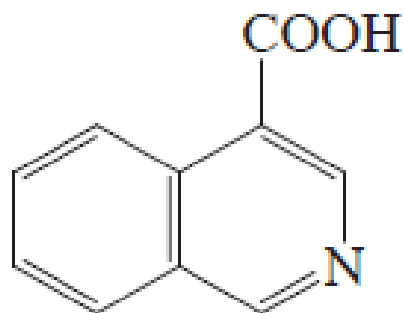


1. NaNH_2 , tečni NH_3 , 20°C , 20 dana
2. H^+ , H_2O

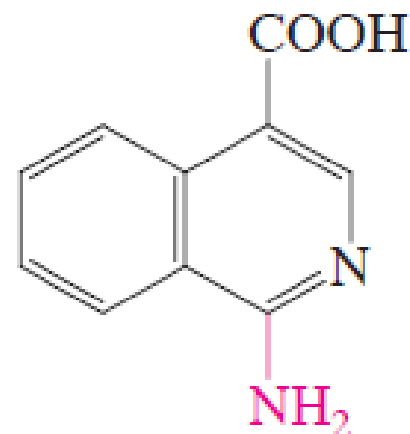


80%

2-aminohinolin



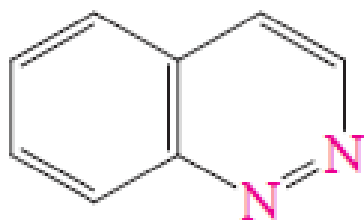
1. KNH_2 , tečni NH_3
2. CH_3COOH



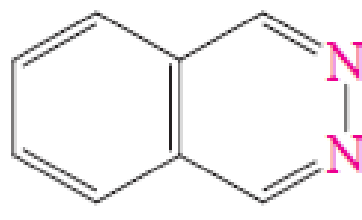
71%

1-aminoizohinolin-
-4-karboksilna kiselina

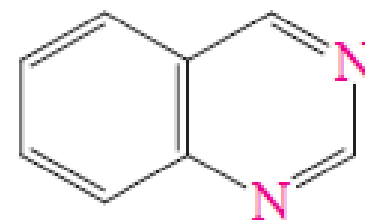
Predstavnici diaza i poliazanaftalena



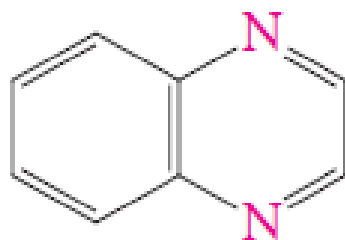
1,2-diazanaftalen
(cinolin)



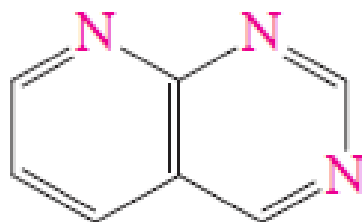
2,3-diazanaftalen
(ftalazin)



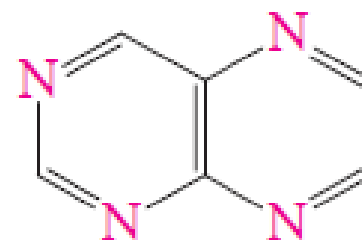
1,3-diazanaftalen
(hinazolin)



1,4-diazanaftalen
(hinoksalin)

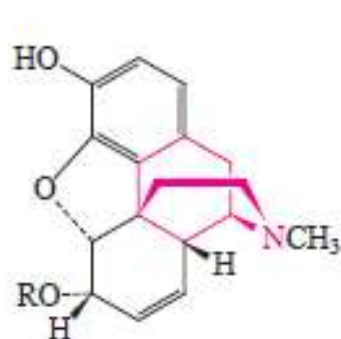


1,3,8-triazanaftalen
(pirido[2,3-*d*]pirimidin)

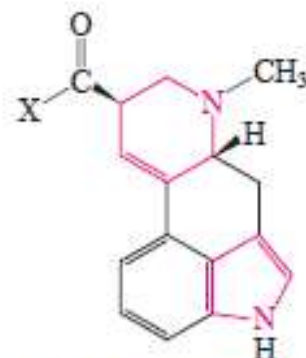


1,3,5,8-tetraazanaftalen
(pteridin)

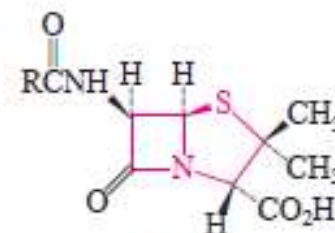
Alkaloidi



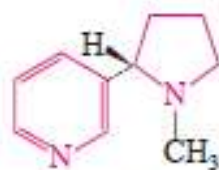
morfin ($R = H$)
heroin ($R = CH_2C=O$)



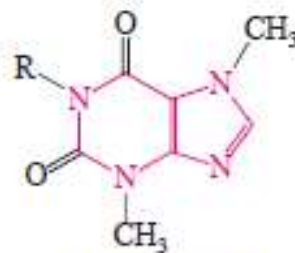
lizergična kiselina ($X = OH$)
dietilamid lizergične kiseline, LSD
[$X = (CH_3CH_2)_2N$]



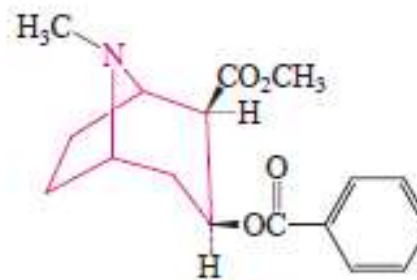
penicilin



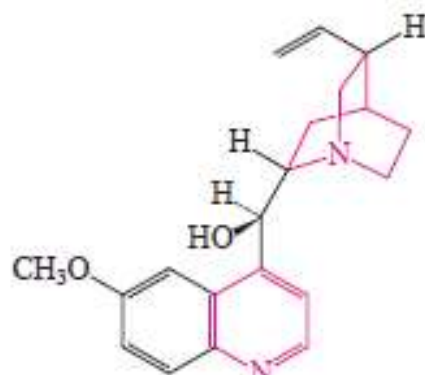
nikotin



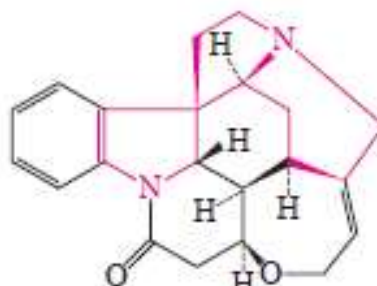
kofein ($R = CH_3$)
teobromin ($R = H$)



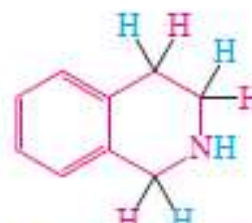
kokain



kinin



strihnin



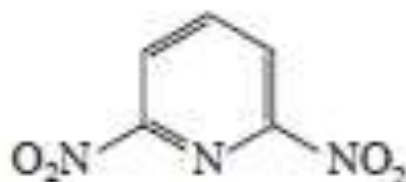
1,2,3,4-tetrahidroizohinolin

Vežbanja za kolokvijum

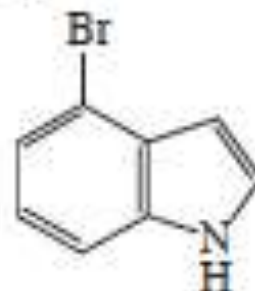
Vežba 25-1

Imenujte ili nacrtajte sledeća jedinjenja: (a) *trans*-2,4-dimetiloksaciklopentan (*trans*-2,4-dimetiltetrahidrofuran); (b) *N*-etilazaciklopropan;

(c)

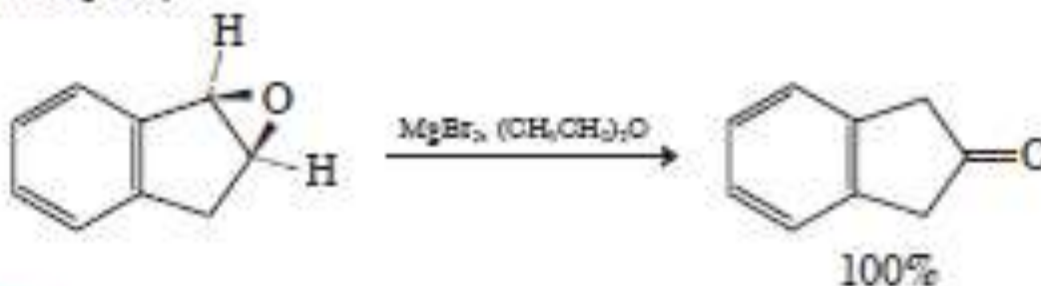


(d)



Vežba 25-2

Objasnite sledeći rezultat na osnovu mehanizma. (Pomoć: pretpostavite da je otvaranje prstena katalizovano Lewis-ovom kiselinom i razmotrite mogućnosti transformacije nastalog intermedijera.)



Vežba 25-3

(2-hlormetil)oksaciklopropan reaguje s vodoniksulfidnim jonom (HS^-) pri čemu se dobija tiaciklobutan-3-ol. Objasnite mehanizam ove reakcije.

Vežba 25-5

Tretiranjem tiaciklobutana hlorom u CHCl_3 na -70°C dobija se $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCl}$ u prinosu od 30%. Predložite mehanizam ove transformacije. [Pomoć: sumpor je nukleofilan u sulfidima (odeljak 9-10).]

Vežba 25-6

2-metoksioksaciklobutan reaguje s hlorovodonikom pri čemu nastaju dva proizvoda. Napišite njihove strukture.

Vežba 25-7

Dejstvom natrijum-nitrita u sirćetnoj kiselini na azaciklopentan (pirolidin) dobija se tečnost, t.klj. $99^\circ\text{--}100^\circ\text{C}$ (15 mm Hg), sastava $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Predložite strukturu ovog jedinjenja. (Pomoć: podsetite se odeljka 21-10.)

Vežba 25-8

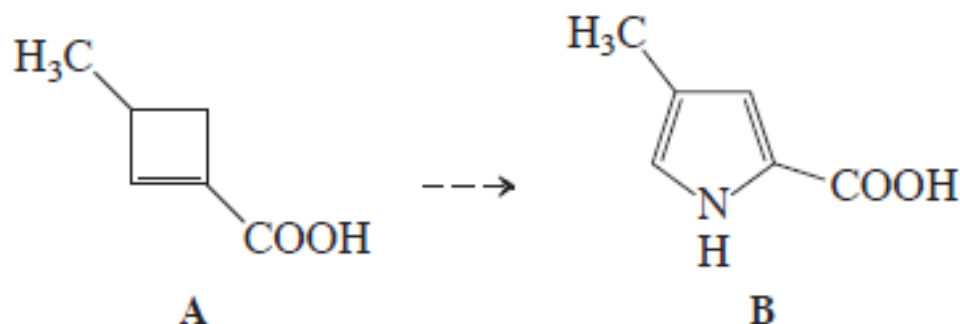
Azaciklopentan i pirol su polarni molekuli. Međutim, dipolni vektori ova dva molekula suprotno su usmerena. Kakav je smisao vektorskog smera svake strukture? Objasnite svoj odgovor.

Vežba 25-9

Predložite mehanizam kiselo-katalizovane dehidratacije 2,5-hesandiona u 2,5-dimetilfuran. (Pomoć: ključna reakcija zatvaranja prstena vrši se napadom kiseonikovog atoma jedne karbonilne grupe na ugljenikov atom druge.)

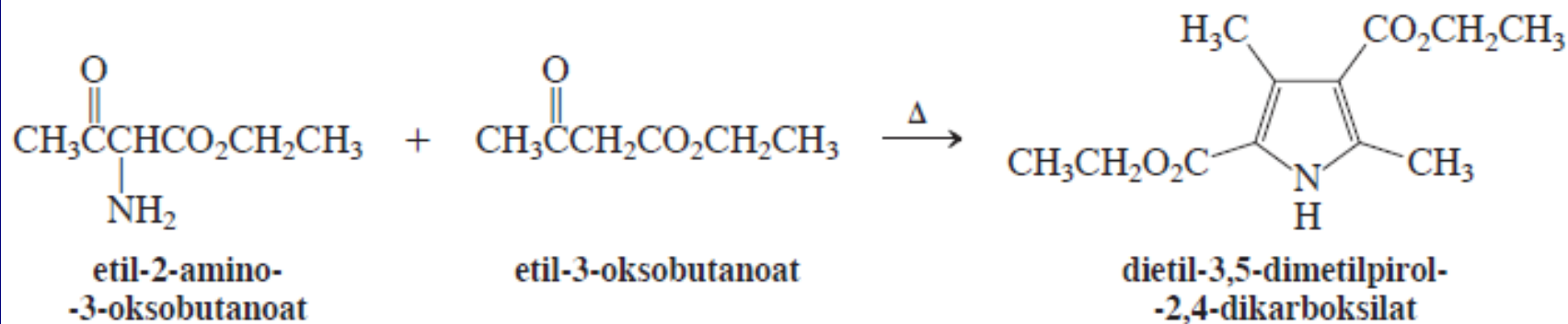
Vežba 25-10

4-metilpirol-2-karboksilna kiselina (jedinjenje B) je feromon traga mrava *Atta texana*. Procenjeno je da bi trećina miligrama bila dovoljna da obeleži putanju oko Zemlje koju bi ovi mravi sledili. Svaki od njih nosi 3,3 ng (10^{-9} g) ove supstance. Predložite sintezu jedinjenja B polazeći od 3-metil-1-ciklobutenkarboksilne kiseline (jedinjenje A). (Pomoć: koji dion je retrosintetički prekursor jedinjenja B i kako se može dobiti iz A?)



Vežba 25-11

Sledeća jednačina je primer jedne drugačije sinteze pirola. Napišite mehanizam ove transformacije. (Pomoć: podsetite se odeljka 17-9.)



Vežba 25-12

Monobromovanjem tiofen-3-karboksilne kiseline dobija se samo jedan proizvod. Kakva je njegoova struktura i zašto nastaje samo jedan proizvod?

Vežba 25-13

Objasnite zbog čega se protonuje α -ugljenikov, a ne azotov atom pirola.

Vežba 25-14

Predvidite verovatno mesto elektrofilne aromatične supstitucije na indolu. Objasnite svoje razloge.

Vežba 25-15

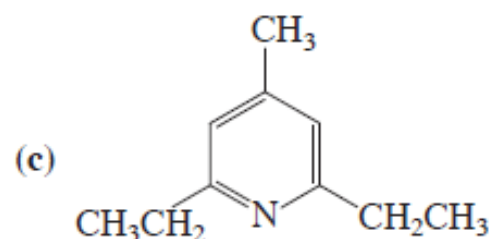
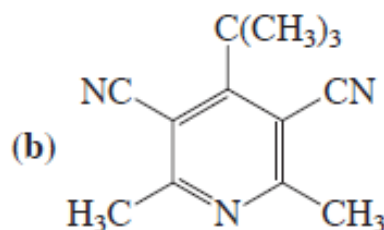
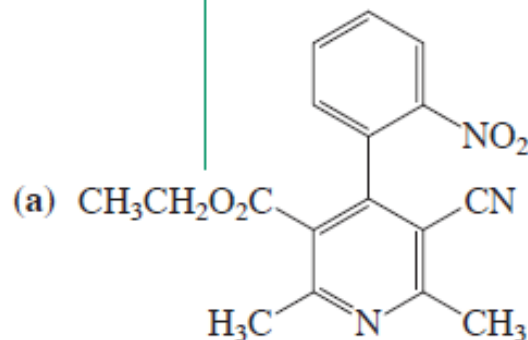
Ozračivanjem jedinjenja A u etoksietanu (dietil-etr), na -100°C nastaje jedinjenje B, enol etanoilbenzena (acetil-benzena), i novo jedinjenje C, koje pri zagrevanju do sobne temperature izomerizuje u indol.

Vežba 25-16

Azacikloheksan (piperidin) je polarni molekul. Kog je smera dipolni momenat? Odgovorite na isto pitanje i kada je u pitanju piridin. Obrazložite svoj odgovor.

Vežba 25-17

Koje biste polazne materijale koristili za Hantzsch-ovu sintezu sledećih piridina?



Vežba 25-18

Objasnite zašto do elektrofilne aromatične supstitucije na piridinu dolazi na C3.

Vežba 25-19

Predložite mehanizam reakcije 4-hlorpiridina s metoksidnim jonom [**Pomoć:** razmišljajte o piridinovom prstenu kao α,β -nezasićenom iminu (videti odeljke 17-9 i 18-9).]

Vežba 25-20

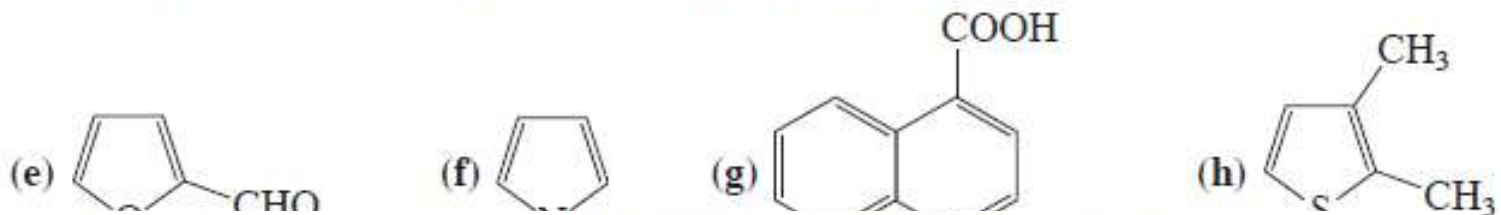
Relativne brzine reakcija 2-, 3- i 4-hlorpiridina s natrijum-metoksidom u metanolu su 3000 : 1 : 81000. Objasnite.

Vežba 25-21

Hinolin i izohinolin reaguju s organometalnim reagensima na isti način kao i piridin (odeljak 25-6). Navedite proizvode njihovih reakcija s 2-propenilmagnezijum-bromidom (alilmagnezijum-bromidom).

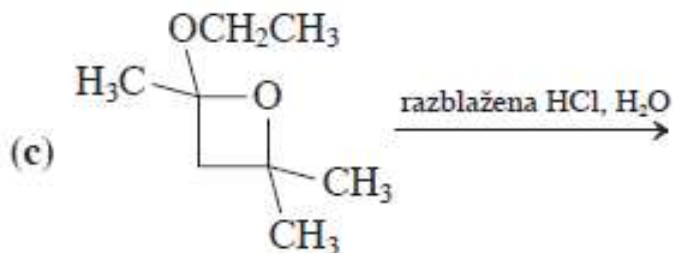
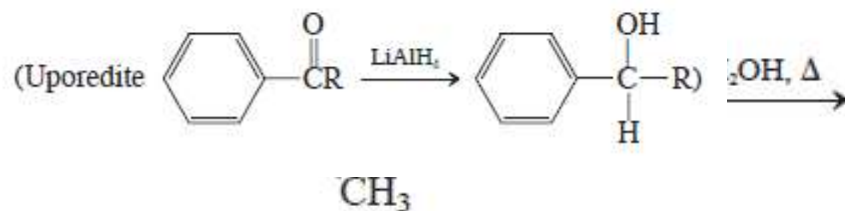
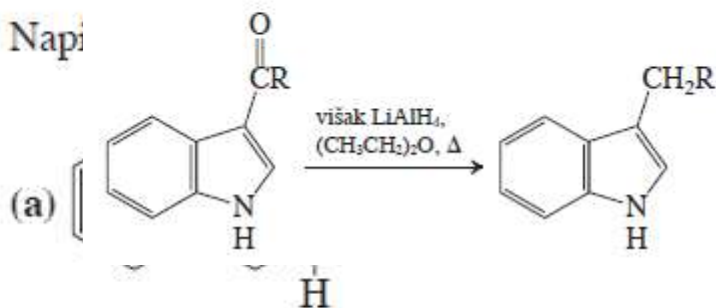
Zadaci za ispit

24. Imenujte ili nacrtajte zadata jedinjenja. (a) *Cis*-2,3-difeniloksaciklopropan; (b) 3-azaciklobutanon; (c) 1,3-oksatiaciklopentan; (d) 2-butanoil-1,3-ditiacikloheksan;

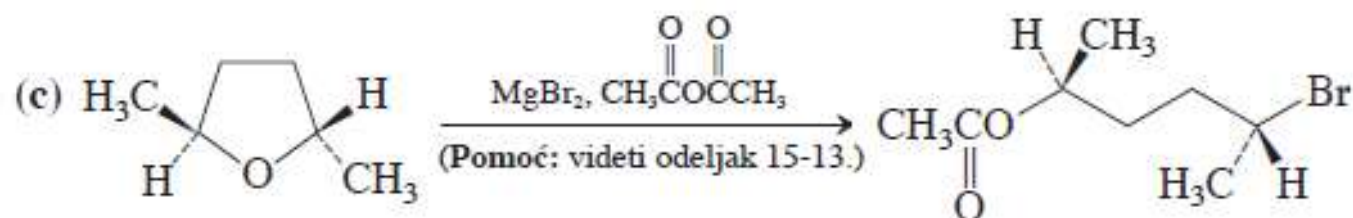
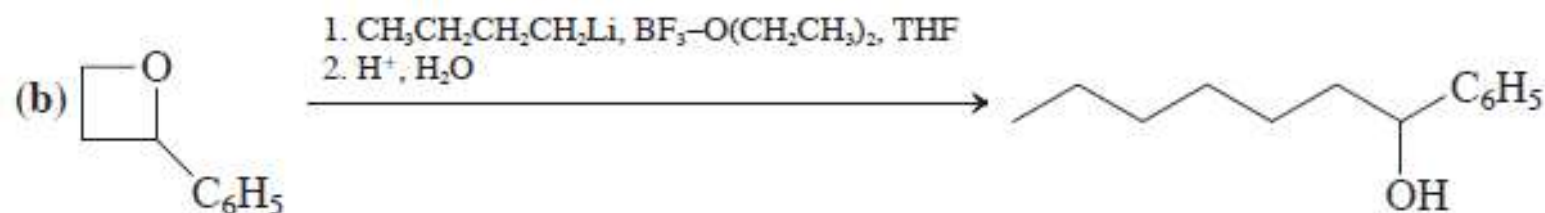
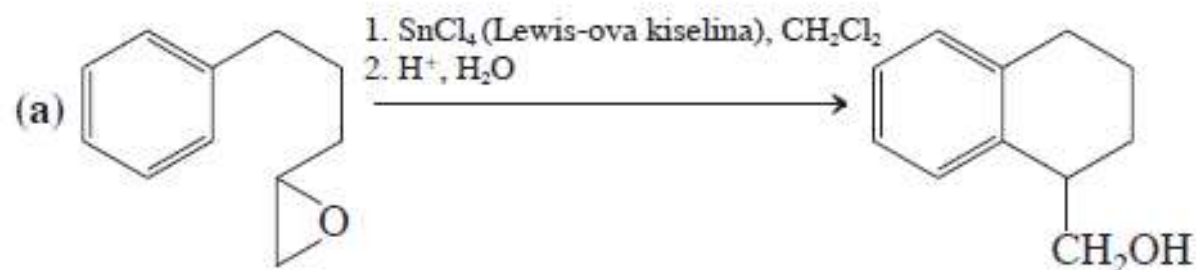


47. Dejstvom LiAlH_4 na 3-alkanoilindol u $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ karbonilna grupa se redukuje sve do CH_2 -grupe. Objasnite mogući mehanizam ove reakcije. (Pomoć: direktna $\text{S}_{\text{N}}2$ -reakcija alkoksidne grupe i hidridnog jona nije verovatna.)

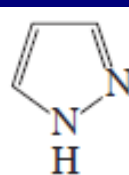
25. Napi



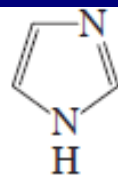
27. Predložite logične mehanizme dalje prikazanih transformacija.



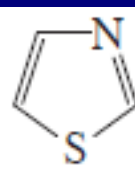
28. Poređajte navedena jedinjenja po rastućoj baznosti: voda, hidroksid, piridin, pirol, amonijak.



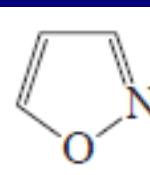
pirazol



imidazol



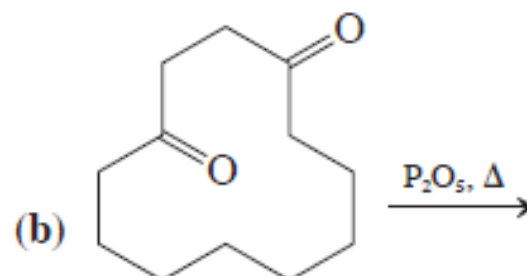
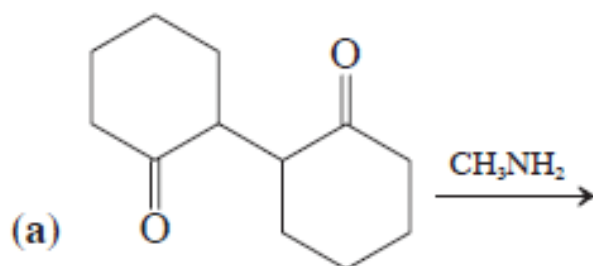
tiazol



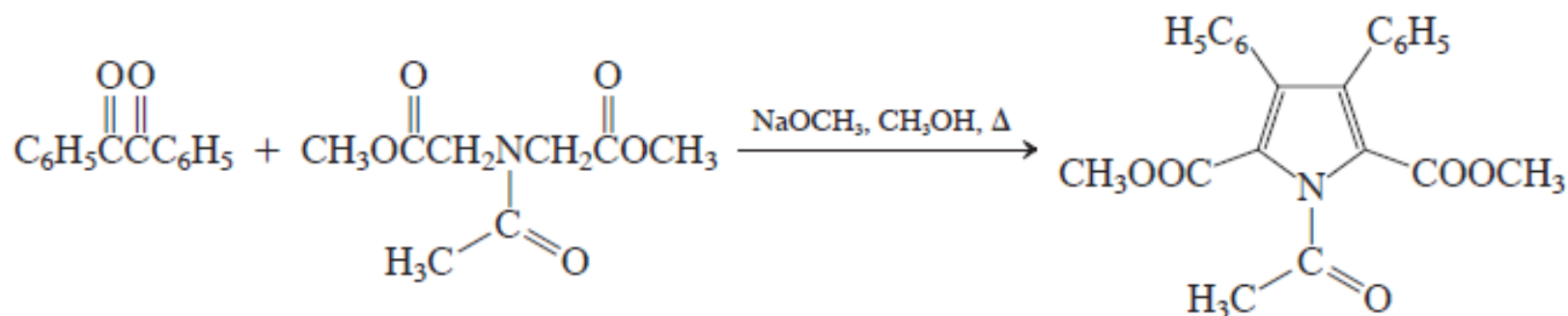
izoksazol

29. Prikazani heterociklopentadieni sadrže više od jednog heteroatoma. U svakom od njih, odredite orbitale popunjene svim slobodnim elektronskim parovima heteroatoma i odredite da li se jedinjenje može označiti kao aromatično. Da li očekujete da je neko od ovih heterocikličnih jedinjenja jača baza od pirola?

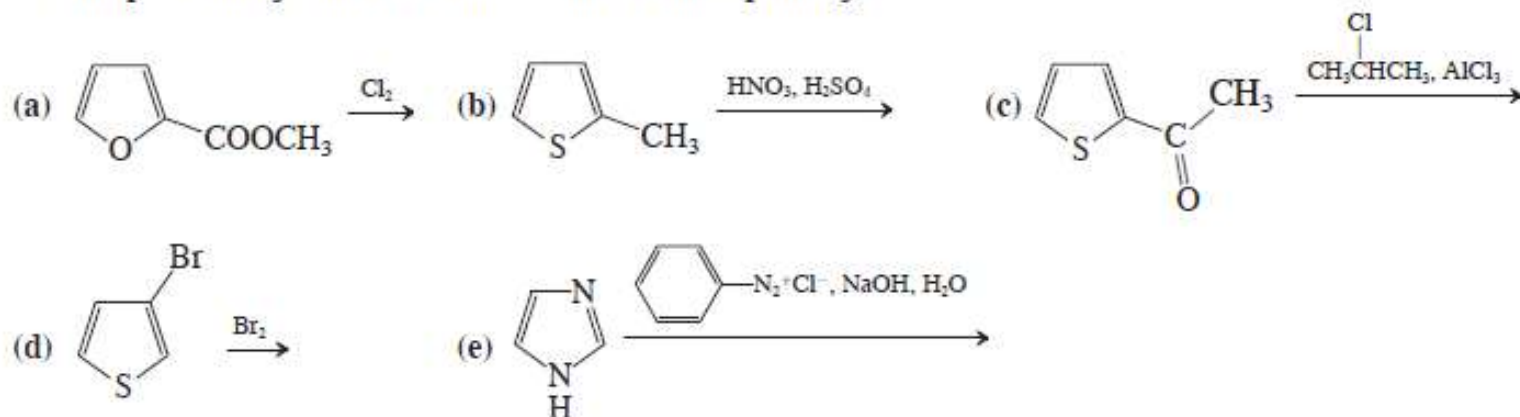
30. Napišite proizvode ovih reakcija.



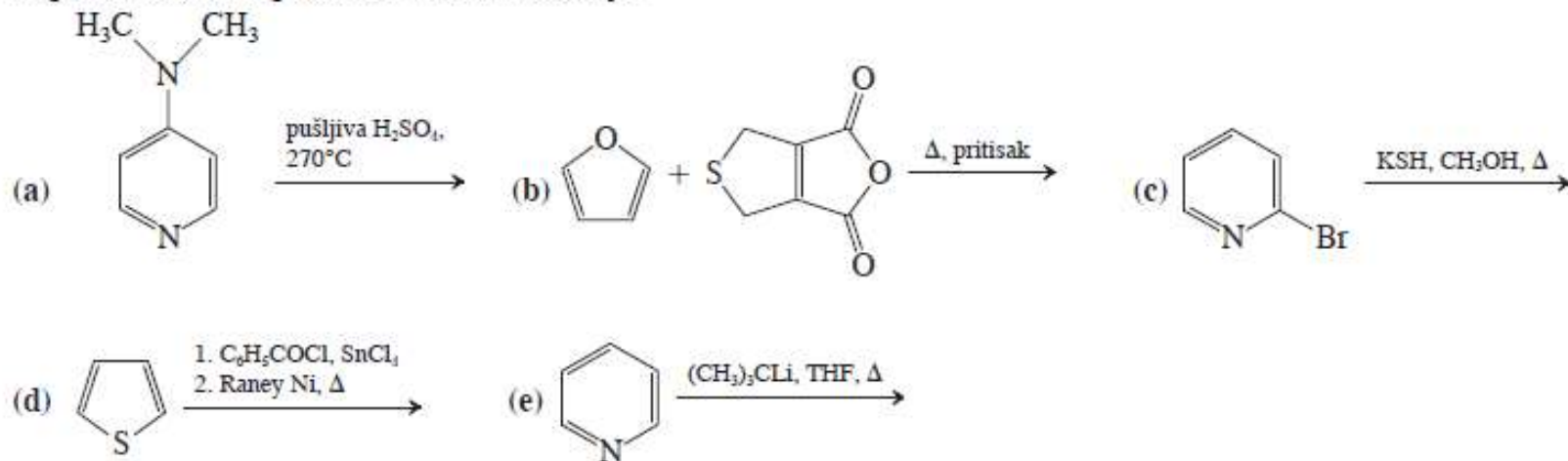
31. 1-Hetero-2,4-ciklopentadieni se dobijaju kondenzacijom α -dikarbonilnog jedinjenja i nekih diestara s heteroatomom. Predložite mehanizam prikazane sinteze pirola.



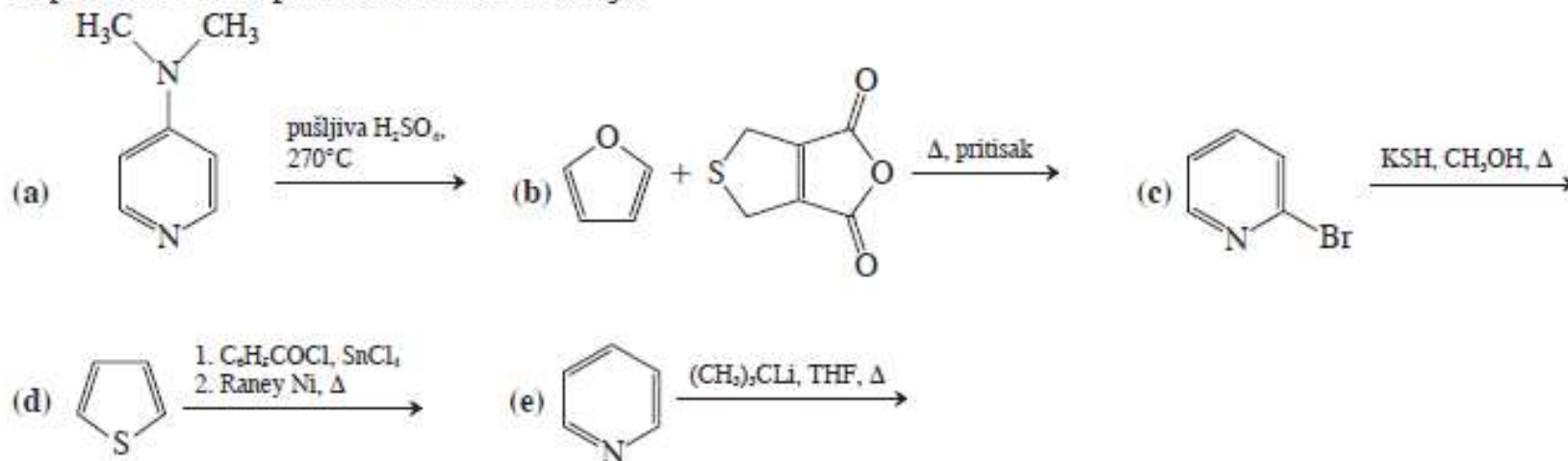
32. Napišite glavni očekivani proizvod (glavne očekivane proizvode) navedenih reakcija. Na svakom primeru objasnite kako ćete odrediti mesto supstitucije.



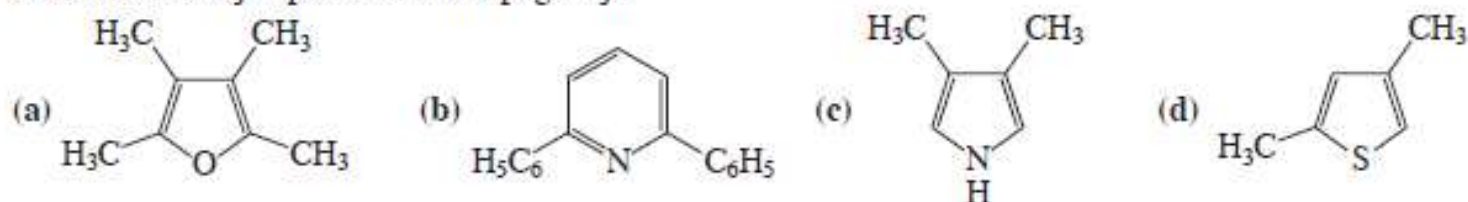
33. Napišite očekivane proizvode sledećih reakcija.



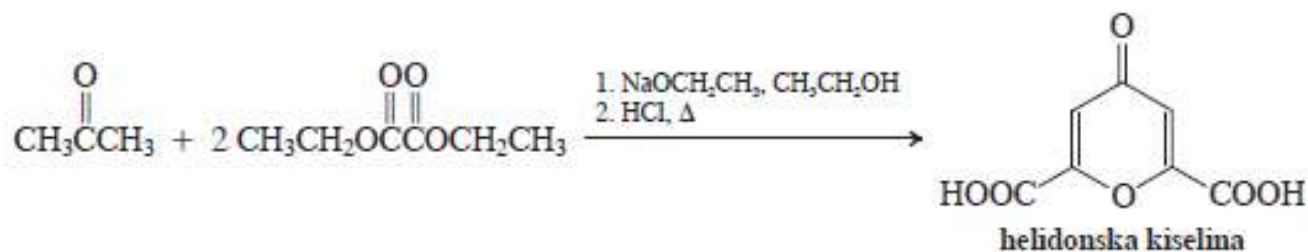
33. Napišite očekivane proizvode sledećih reakcija.



34. Predložite sintezu svakog navedenog supstituisanog heterocikličnog jedinjenja koristeći sintetičke reakcije opisane u ovom poglavlju.

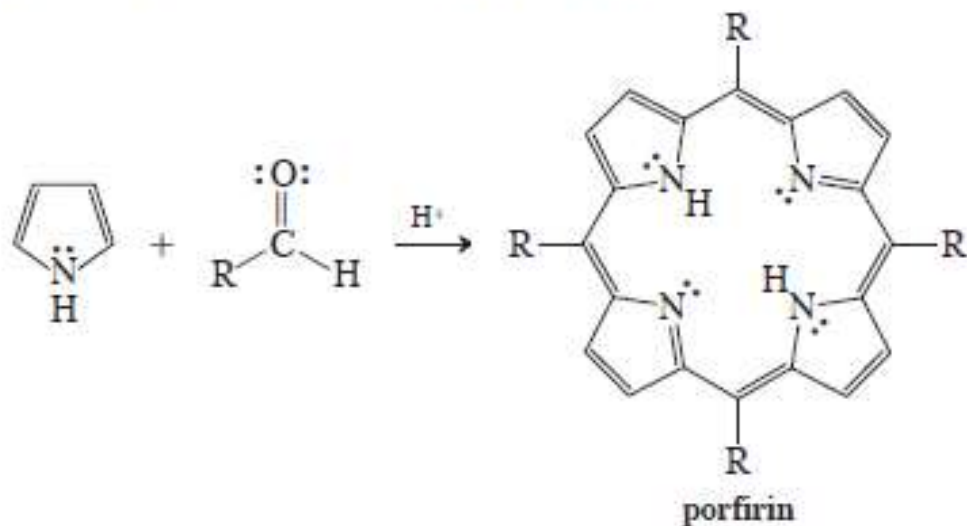


35. Helidonska kiselina, 4-oksacikloheksanonskog skeleta (uobičajeno ime, γ -piron), nalazi se u brojnim biljkama, a sintetizuje se iz propanona (acetona) i dietil-etandioata. Predstavite mehanizam ove transformacije.

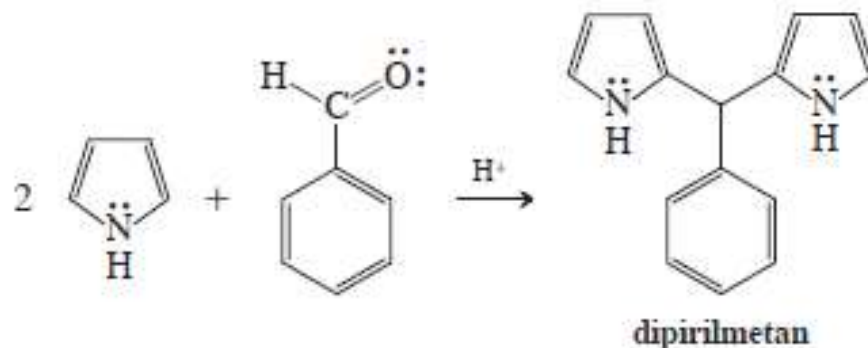


36. *Porfirini* su poliheterociklična jedinjenja koja ulaze u sastav hemoglobina i mioglobina (koji prenose kiseonik u živim sistemima, odeljak 26-8), citohroma (važni u biološkim redoks-procesima, odeljak 22-9) i hlorofila (učestvuju u fotosintezi u svim zelenim biljkama, naglasak 24-3).

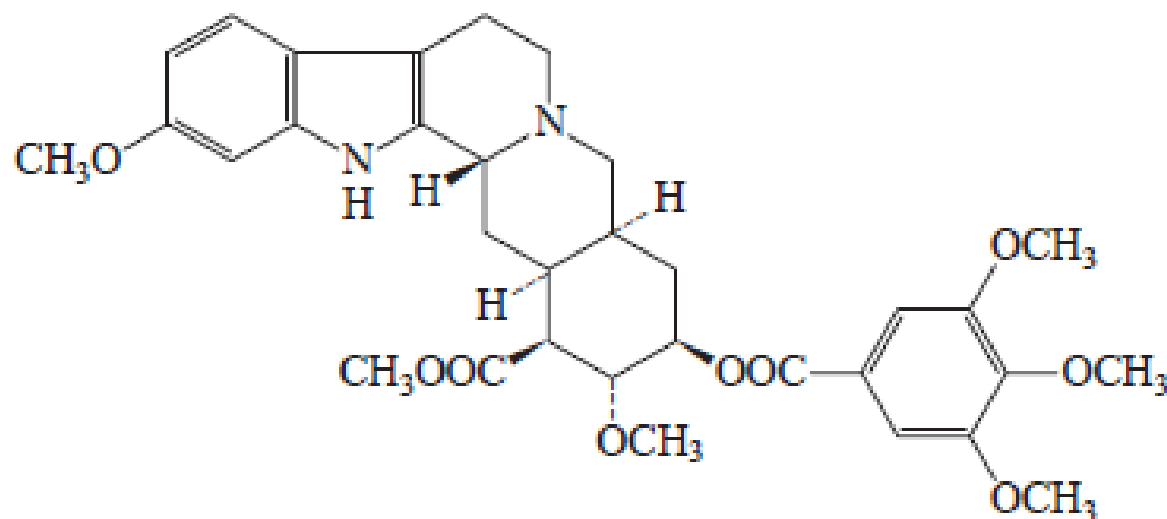
Nastaju u kiselo-katalizovanoj reakciji pirola i aldehida:



Ovaj proces je složen i višefazan. Jednostavnijom kondenzacijom jednog molekula benzaldehida i dva molekula pirola, nastaje prikazani *dipirilmetan*, proizvod prve faze u sintezi porfirina. Predložite mehanizam.

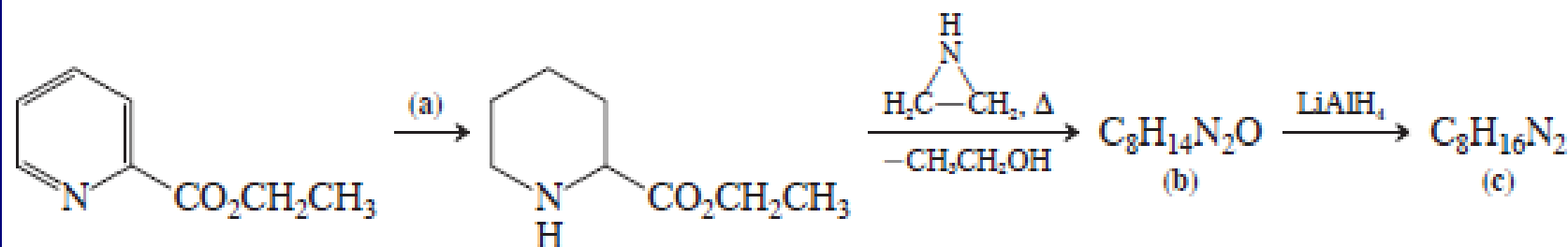


38. Rezerpin je prirodni alkaloid indolskog tipa, jakog umirujućeg dejstva sa antihipertenzivnom aktivnošću. Mnoga ovakva jedinjenja imaju karakterističnu strukturu: jedan azotov atom na spoju prstenova, razdvojen pomoću dva ugljenikova atoma od drugog azota.

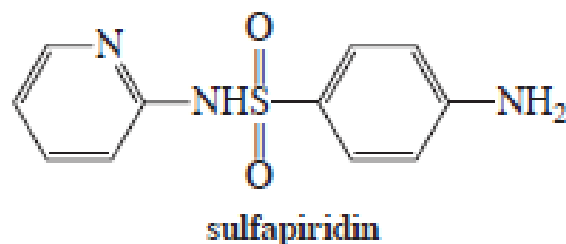


rezerpin

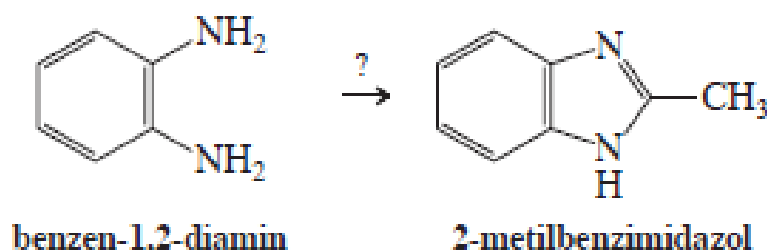
Sintetizovana je serija jedinjenja modifikovanih strukturnih osobina, i pokazano je da ona takođe poseduju antihipertenzivnu, kao i antifibrilatornu aktivnost. Ovde je prikazana sinteza jednog takvog jedinjenja. Navedite ili nacrtajte reagense koji nedostaju, kao i proizvode od (a) do (c).



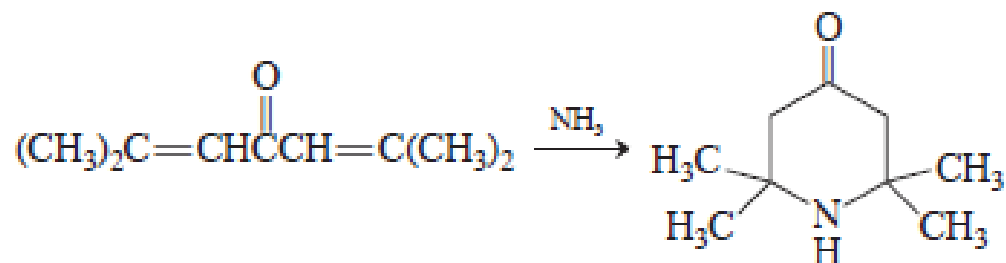
39. Predložite sintezu antibakterijskog sulfa-preparata sulfapiridina, polazeći od benzenamina (anilina) i piridina.



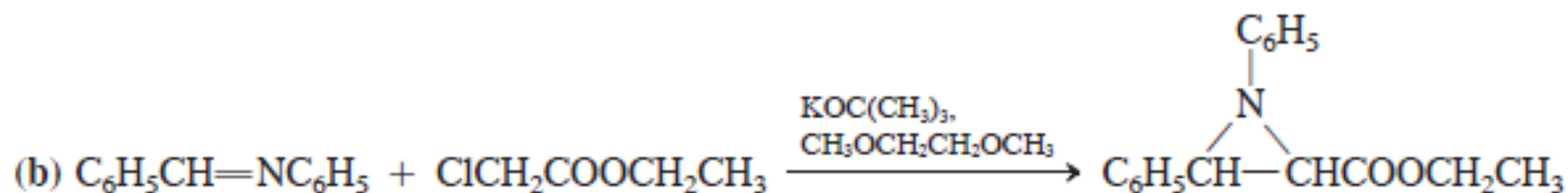
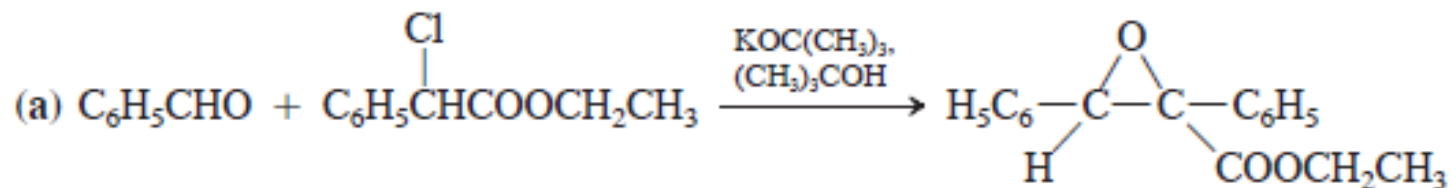
40. Derivati benzimidazola imaju sličnu biološku aktivnost kao derivati indola i purina (čiji je predstavnik adenin, odeljak 25-1). Benzimidazoli se obično dobijaju iz benzen-1,2-diamina. Formulшите kratku sintezu 2-metilbenzimidazola iz benzen-1,2-diamina.



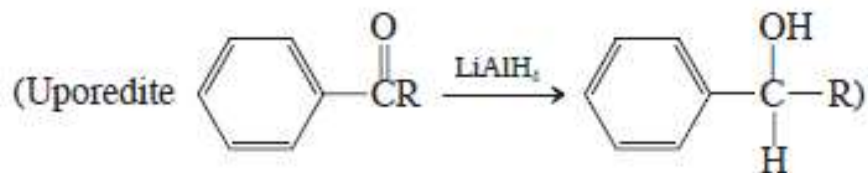
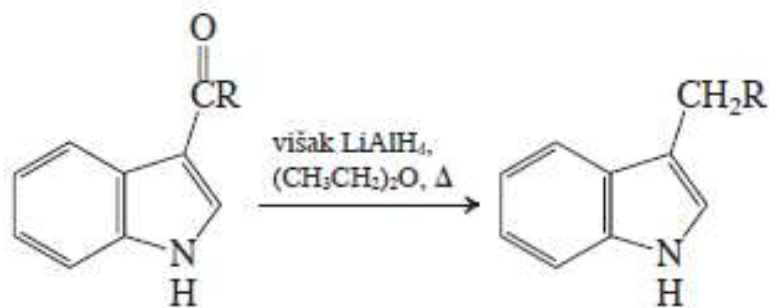
43. Azacikloheksani (piperidini) mogu se sintetizovati reakcijom amonijaka s *ukršteno-konjugovanim dienonima*: ketoni s obe svoje strane u konjugaciji s dvostrukim vezama. Predložite mehanizam prikazane sinteze 2,2,6,6-tetrametilazacikloheksan-4-ona.



41. Darzens-ova (Darzens) kondenzacija je jedna od starijih metoda (1904) za sintezu tročlanih heterocikličnih jedinjenja. Najčešće, 2-halogen-estri reaguju u prisustvu baze s karbonilnim derivatima. Navedeni primeri Darzens-ove kondenzacije ukazuju na njenu primenljivost u sintezi oksaciklopropana i azaciklopropana. Predložite logičan mehanizam svake od ovih reakcija.



47. Dejstvom LiAlH_4 na 3-alkanoilindol u $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ karbonilna grupa se redukuje sve do CH_2 -grupe. Objasnite mogući mehanizam ove reakcije. (Pomoć: direktna $\text{S}_{\text{N}}2$ -reakcija alkoksidne grupe i hidridnog jona *nije* verovatna.)



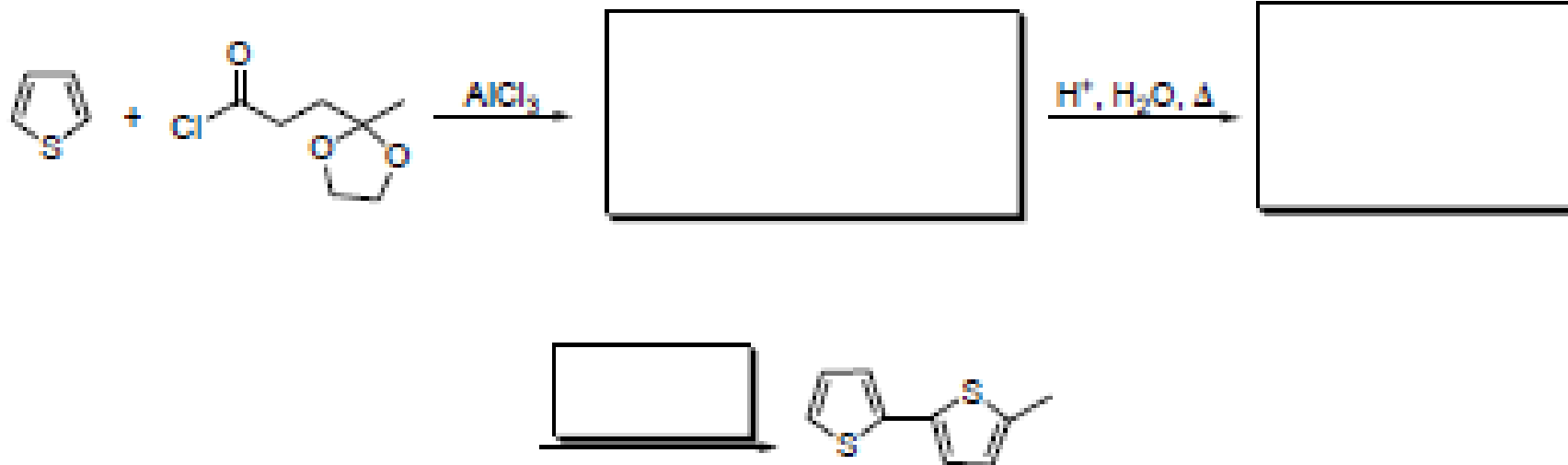
Primeri zadataka sa ispita

11. Monobromovanjem tiofen-3-karboksilne kiseline dobija se samo jedan proizvod. Kakva je njegova struktura i zašto nastaje samo jedan proizvod? Objasniti pisanjem rezonancionih struktura σ -kompleksa!

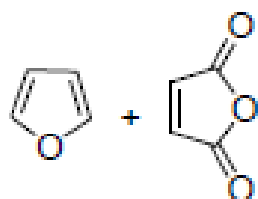
14. Predložite sinteze sledećih jedinjenja:

- a) 2,4,6-trietilpiridin Hantzsch-ovom sintezom
- b) 2-propiltiofen polazeći od tiofena

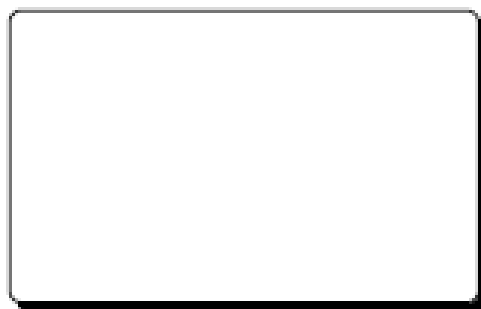
14. Dovršite sledeće jednačine hemijskih reakcija:



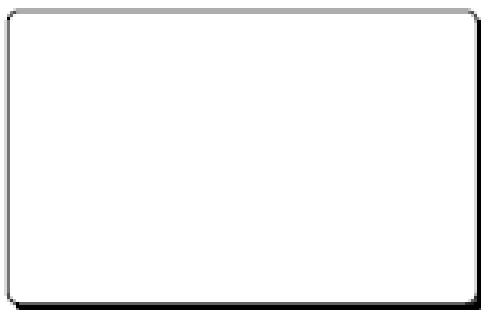
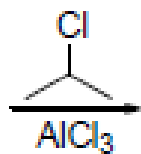
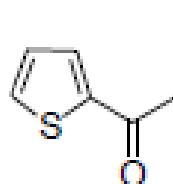
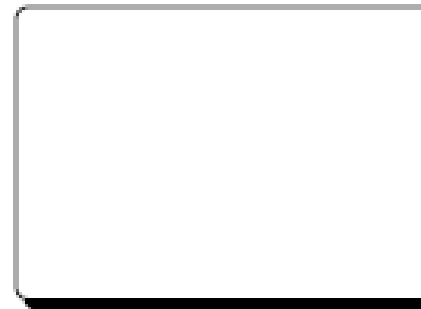
14. Dovršite sledeće reakcija heterocikličnih jedinjenja:



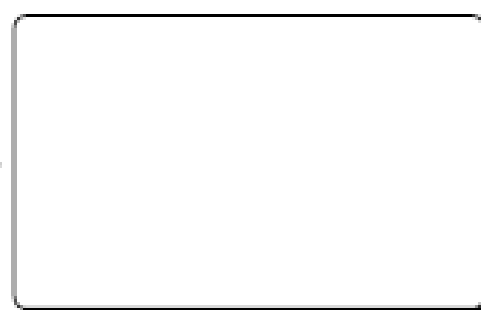
(Diels-Alderova)
reakcija



$\xrightarrow[\text{refluks}]{\text{CH}_3\text{OH}}$



$\xrightarrow[\text{-NiS}]{\text{Raney/Ni}}$



$\xrightarrow[\text{H}^+, \text{H}_2\text{O}]{\text{NaNH}_2/\text{NH}_3}$



$\xrightarrow[20^\circ\text{C}]{\text{Br}_2, \text{AcOH}}$



13. Napišite detaljan mehanizam sinteze 2,5-dimetilpirola, počevši od 2,5-heksandiona i amonijaka, u kiselim uslovima.

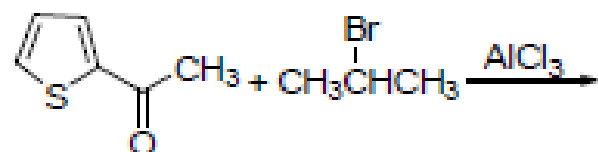
5. Predložite sinteze sledećih heterocikličnih jedinjenja:

a) 2,4,6-trietilpiridin (Hantzsch-ovom sintezom)

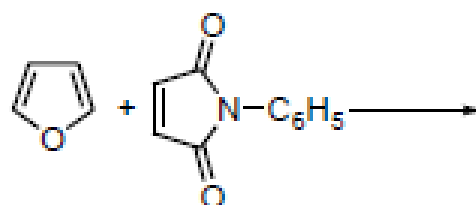
b) 2-*tert*-butiltiofena polazeći od tiofena

13. Napišite glavni očekivani proizvod (glavne očekivane proizvode) navedenih reakcija. Na primeru (a) objasnite kako ćete odrediti mesto supstitucije.

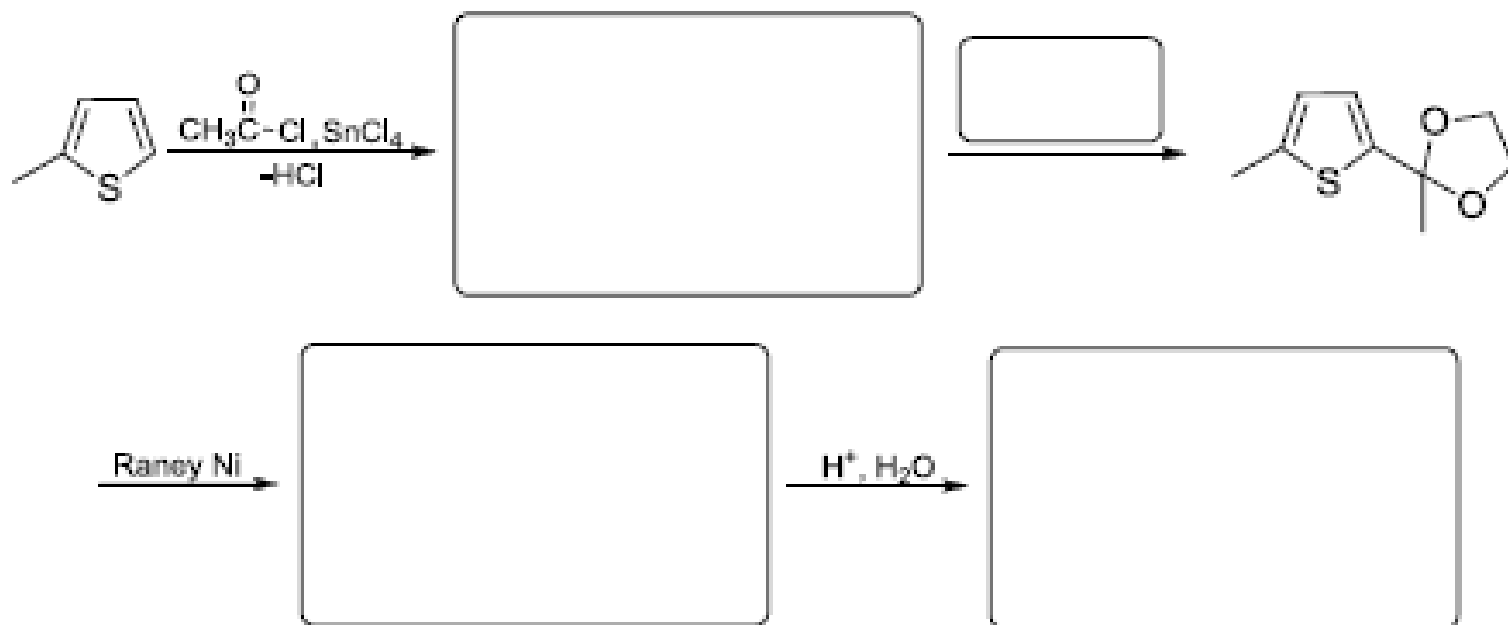
a)



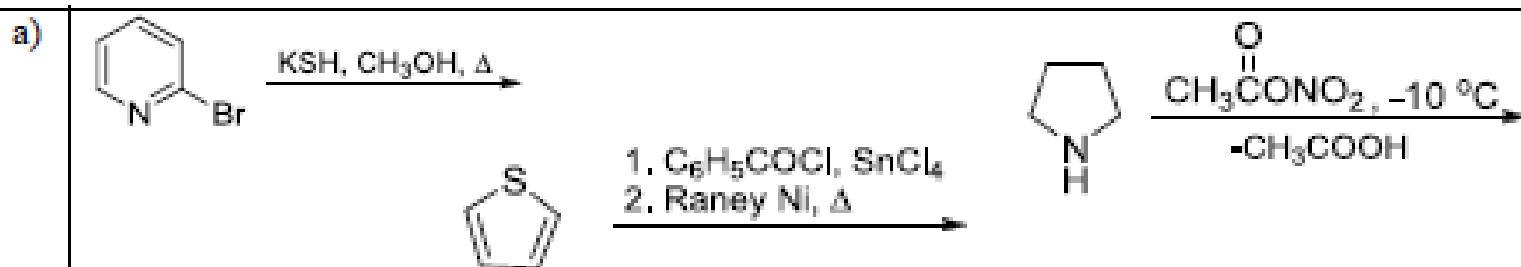
b)



14. U prazna polja napišite strukture ili reagense koji nedostaju:

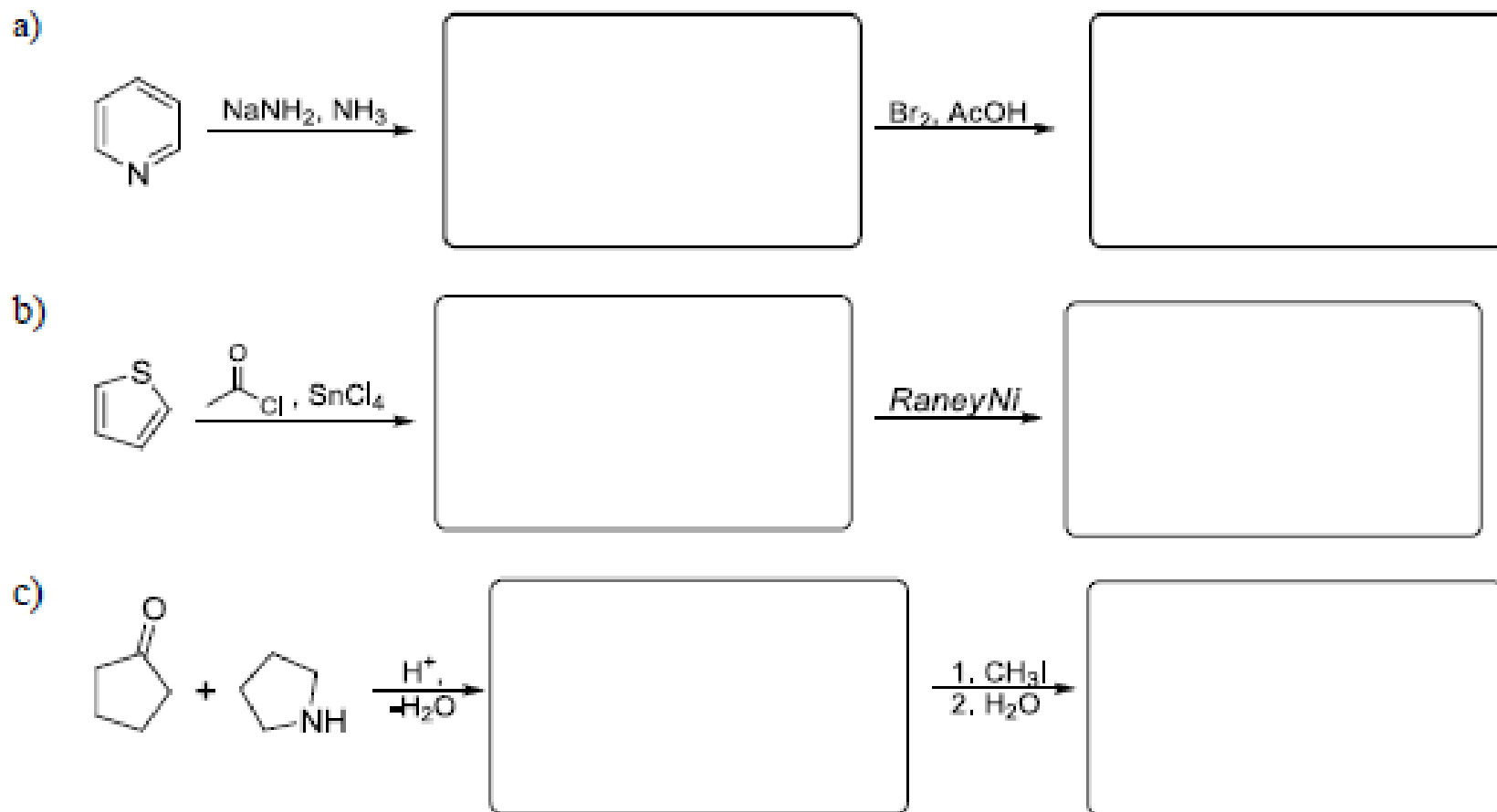


15. Napišite očekivane proizvode sledećih reakcija:

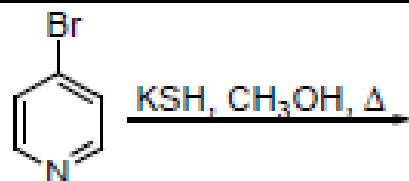
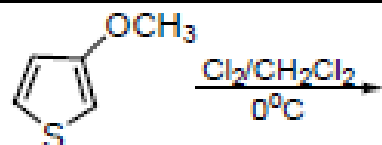
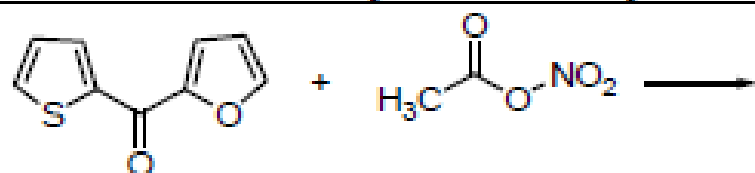


12. Objasnite zašto je pirol kiseli od pirolidina (azaciklopentana). Konstanta kiselosti za pirol je $pK_a = 16,5$, a za pirolidin $pK_a = 35$.

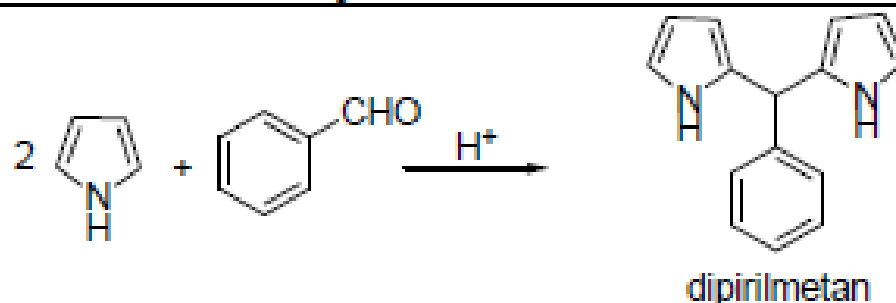
15. Napišite očekivane proizvode sledećih reakcija:



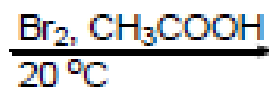
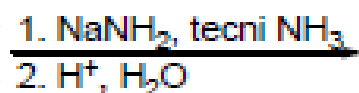
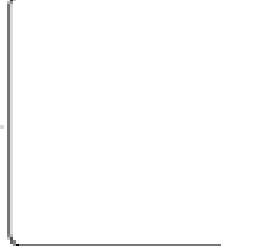
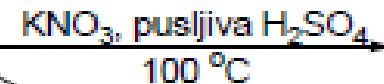
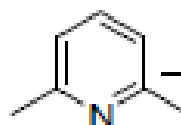
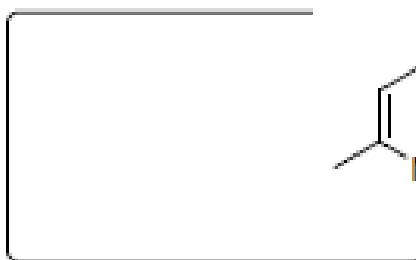
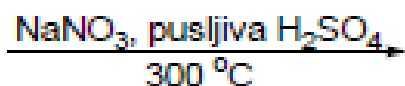
10. Dovršite sledeće jednačine hemijskih reakcija:



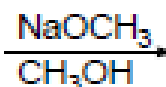
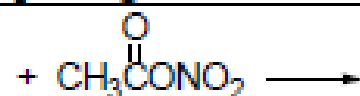
11. Kondenzacijom jednog molekula benzaldehida i dva molekula pirola, nastaje dipirilmetan. Predložite detaljan mehanizam ove reakcije.



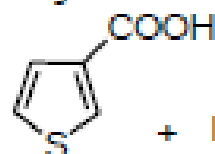
15. Dopršite sledeće jednačine hemijskih reakcija:



14. Napišite glavni očekivani (glavne očekivane proizvode) navedenih reakcija:

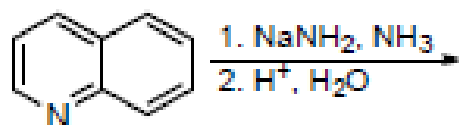


Objasnite zašto se u ovoj reakciji dobija samo jedan proizvod!



13. Napišite glavni očekivani proizvod (glavne očekivane proizvode) navedenih reakcija. Na primeru (b) objasnite detaljno gde će doći do supstitucije.

a)



b)

