

# Sinteza heterocikličkog sustava piridina

---

**Radonić, Doroteja**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:973746>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Doroteja Radonić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# Sinteza heterocikličkog sustava piridina

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2018. godina



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

4. srpnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

7. rujna 2018.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Piridin.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Hantzschova sinteza piridina .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Opis klasične Hantzschove sinteze piridina.....	3
2.1.2. Mehanizam Hantzschove sinteze piridina.....	4
2.1.3. Hantzschova sinteza asimetrično supstituiranih piridina .....	7
2.1.4. Primjena spojeva dobivenih Hantzschovom sintezom .....	8
2.1.5. Pobljšanja i modifikacije Hantzschove sinteze .....	10
<b>2.2. Sinteza piridina ciklizacijom 1,5-dikarbonilnih spojeva .....</b>	<b>11</b>
2.2.1. Opis sinteze piridina ciklizacijom 1,5-dikarbonilnih spojeva.....	11
2.2.2. Mehanizam ciklokondenzacije 1,5-dikarbonilnih spojeva .....	12
2.2.3. Sinteza piridina bez oksidacije.....	13
<b>2.3. Guareschi-Thorpeova sinteza piridina.....</b>	<b>14</b>
2.3.1. Sinteza piridina kondenzacijom 1,3-dikarbonilnih spojeva i 3-amino-enona ili enaminoestera.....	14
2.3.2. Guareschi-Thorpeova sinteza .....	15
<b>2.4. Bohlmann-Rahtz sinteza piridina.....</b>	<b>17</b>
2.4.1. Opis klasične Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina.....	17
2.4.2. Mehanizam Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina.....	17
2.4.4. Pobljšanja i modifikacije Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina.....	20
<b>2.5. Chichibabinova sinteza piridina .....</b>	<b>21</b>
2.5.1. Opis Chichibabinove sinteze piridina .....	21
2.5.2. Mehanizam Chichibabinove sinteze piridina .....	22
2.5.3. Nedostaci Chichibabinove sinteze piridina.....	23
2.5.4. Pobljšanja i modifikacije Chichibabinove sinteze piridina.....	24
2.5.5. Primjena Chichibabinove sinteze piridina.....	24
<b>2.6. Kröhnkeova sinteza piridina .....</b>	<b>25</b>
2.6.1. Opis Kröhnkeove sinteze piridina .....	25
2.6.2. Mehanizam Kröhnkeove sinteze piridina .....	26
2.6.3. Primjena Kröhnkeove sinteze piridina.....	26
<b>2.7. Cikloadicijske reakcije .....</b>	<b>28</b>

---

2.7.1. Sinteza piridina iz oksazola ( <i>Kondrat'evina sinteza</i> ).....	28
2.7.2. <i>Bogero</i> va sinteza piridina.....	30
2.7.3. <i>Ciufolinijeva</i> ili modificirana <i>Knoevenagel-Stobbeova</i> sinteza piridina.....	31
<b>2.8. Reakcije pregrađivanja .....</b>	<b>32</b>
2.8.1. <i>Boekelheideova</i> reakcija.....	32
2.8.2. <i>Ciamician-Dennstedtovo</i> pregrađivanje.....	33
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXXIV</b>

## § Sažetak

Piridin je jednostavni, aromatski, šesteročlani, heterociklički spoj koji sadrži dušik. Kao strukturni motiv pojavljuje se u brojnim biološki aktivnim spojevima, farmaceuticima (lijekovima) i prirodnim proizvodima.

S obzirom na tako raznoliku uporabu dostupno je mnogo metoda za njegovu sintezu. Piridin i njegovi supstituirani derivati mogu se pripremiti u laboratoriju *de novo* klasičnim kondenzacijskim reakcijama karbonilnih spojeva i amina ili amonijaka (formiranje aromatskog prstena iz nearomatskih prekursora), cikloadicijskim Diels-Alderovim reakcijama i reakcijama pregrađivanja. Uz to postoje i brojne modifikacije i unaprjeđenja klasičnih metoda sinteze.

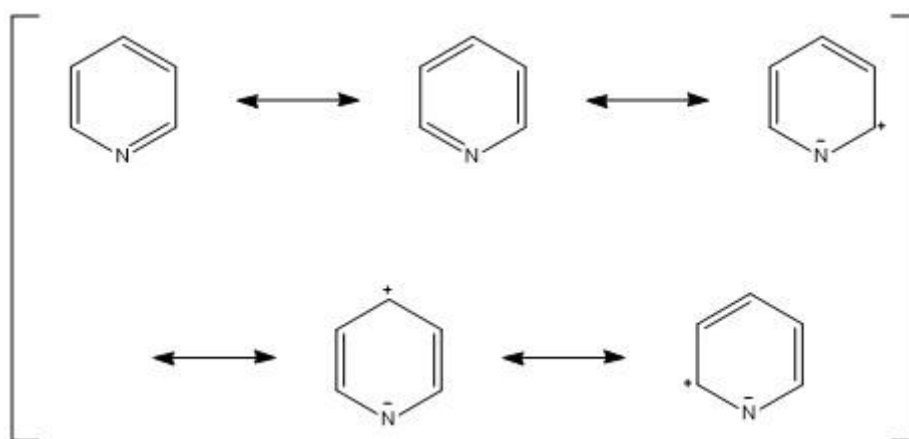




## § 1. UVOD

### 1.1. Piridin

Piridin je jednostavni, aromatski, šesteročlani, heterociklički spoj koji sadrži dušik. Naziv piridin izveden je od grčke riječi πῦρ, što znači vatra i sufiksa -idin koji označava aromatske baze. Piridin i njegovi jednostavni derivati stabilne su i relativno nereaktivne tekućine jakog i neugodnog mirisa. Koristi se kao otapalo. S obzirom da je siromašan elektronima, što se vidi iz njegovih rezonantnih struktura (shema 1), piridin je podložan nukleofilnoj supstituciji, no elektrofilnoj supstituciji vrlo slabo.<sup>1,2</sup>



Shema 1. Rezonantne strukture piridina

Dostupno je mnogo metoda za sintezu piridina. Piridin i njegovi supstituirani derivati mogu se pripremiti kondenzacijskim reakcijama (Hantzschova, Guareschi-Thorpeova, Bohlmann-Rahtzova, Chichibabinova i Kröhnkeova sinteza), cikloadicijskim reakcijama (Kondrat'evina, Bogerova i Ciufolinijeva sinteza) i reakcijama pregrađivanja (Boekelheideovo i Ciamician-Dennstedtovo pregrađivanje).

Piridinski prsten se kao strukturni motiv pojavljuje u brojnim biološki aktivnim spojevima, farmaceuticima (lijekovima) i prirodnim proizvodima. Ti spojevi imaju različite funkcije. Upotrebljavaju se kao lijekovi za srčane bolesti, sedativi, analgetici, antiepileptici, antibiotici, antitumorska sredstva, sredstva za dezinfekciju, agro-kemikalije, herbicidi i insekticidi. Primjeri spojeva koji u svojoj strukturi imaju piridin su antagonisti kalcijevih kanala

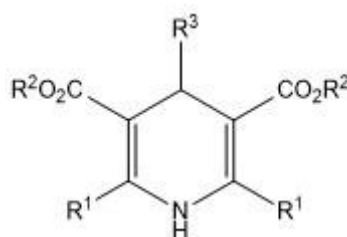
amlodipin, felodipin, izradipin, lacidipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin i nitrendipin koji su ujedno i inhibitori citokroma P-450, aminokiseline L-azatirozin, izodezmozin i dezmozin, alkaloidi haouamin A, juliprozin, eupolauramin, tiloforin i antofin, antibiotici tiostrepton i promotiocin A i vitamin B<sub>6</sub> piridoksin.

Ovaj rad će ukratko opisati neke metode sinteze heterocikličkog sustava piridina, modifikacije tih metoda i njihovu primjenu.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Hantzschova sinteza piridina

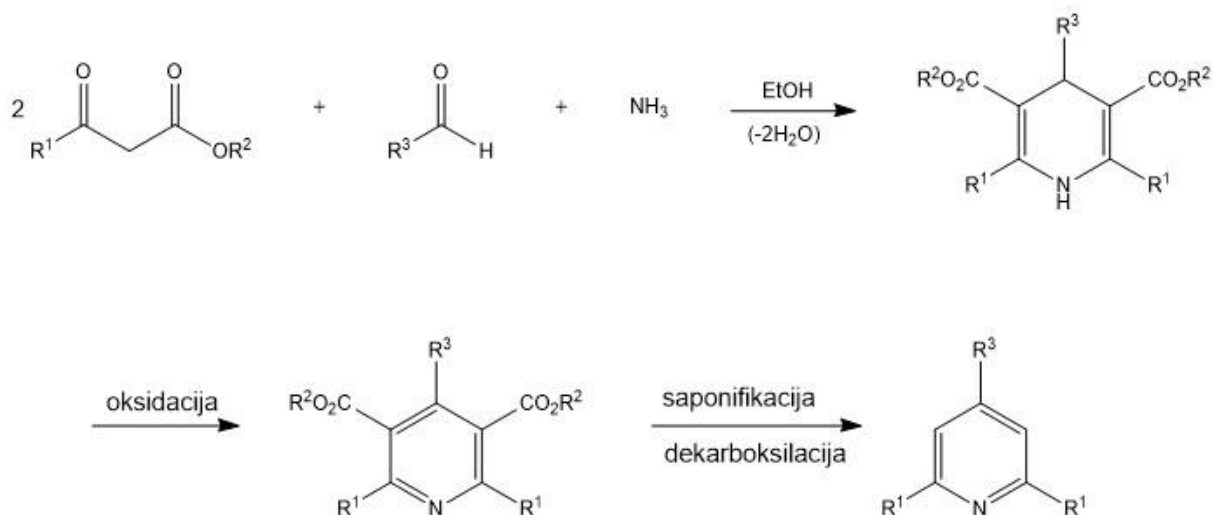
Hantzschova reakcija jedna je od najstarijih klasičnih reakcija sinteze piridina. Otkrivena je 1882. godine i dobila je ime po Arthuru Hantzschu.<sup>1,3,4</sup> On je prvi uspio sintetizirati dialkil 1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat (slika 1) refluksiranjem smjese  $\beta$ -ketoestera, aldehida i otopine amonijeva hidroksida u etanolu.<sup>1,5,6</sup> Ova sinteza se i danas najčešće upotrebljava za dobivanje 1,4-dihidropiridina.<sup>6</sup>



Slika 1. Struktura Hantzschovog 1,4-dihidropiridina

#### 2.1.1. Opis klasične Hantzschove sinteze piridina

Hantzschova sinteza piridina (shema 2) reakcija je u kojoj sudjeluju četiri komponente: dva ekvivalenta 1,3-dikarbonilnog spoja ( $\beta$ -ketoestera), aldehyd i amonijak.<sup>1-4,7</sup> Sinteza se provodi tako da se sve komponente, u odgovarajućem omjeru, pomiješaju u etanolu.<sup>3</sup> Međuprodukte nije potrebno izolirati.<sup>4</sup> Zbog prisutnosti amonijaka (ili amina) pH reakcije je 8,5.<sup>2,3</sup> Produkt klasične Hantzschove sinteze je simetrično supstituirani 1,4-dihidropiridin (ciklički bis-enamin) koji je stabilan i stoga se lako može izolirati.<sup>1-3</sup> Supstituirani piridin dobiva se dehidrogenacijom tj. oksidacijom 1,4-dihidropiridina. Saponifikacijom i dekarboksilacijom esterskih skupina supstituiranih na položajima 3 i 5 piridina dobiva se piridin supstituiran na položajima 2,4 i 6.<sup>1</sup>



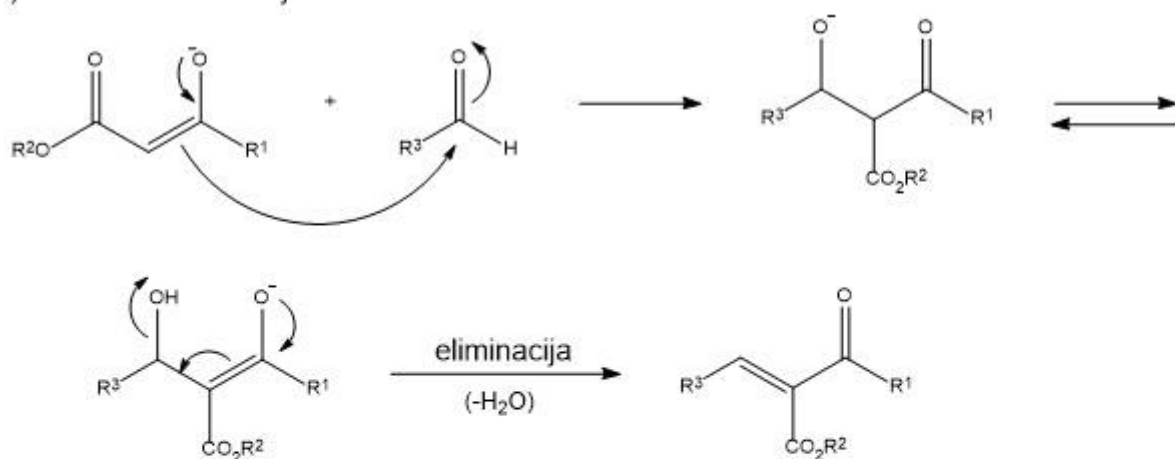
Shema 2. Hantzschova sinteza supstituiranog piridina

### 2.1.2. Mehanizam Hantzschove sinteze piridina

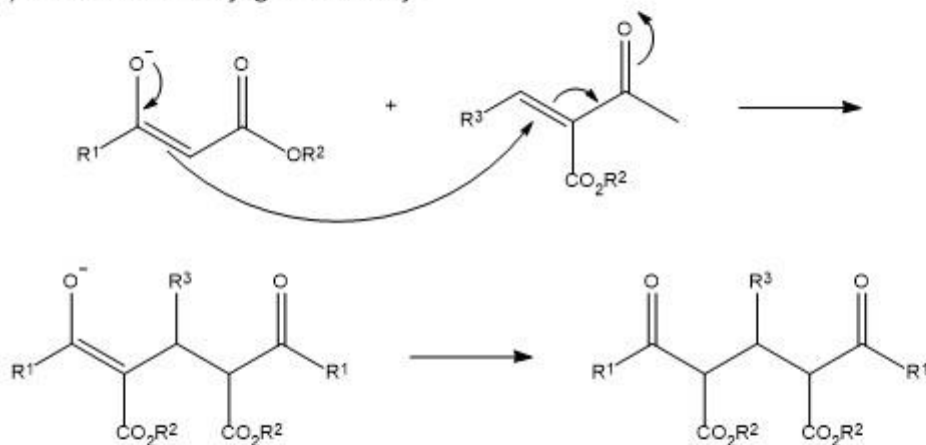
Hantzschova sinteza piridina sastoji se od četiri koraka: aldolne kondenzacije 1,3-dikarbonilnog spoja i aldehida, Michaelove konjugirane adicije na enon, nukleofilne adicije amonijaka na keton i ciklizacije. Redoslijed ovih koraka nije točno određen i može varirati. Amonijak u ovoj sintezi ima dvije uloge. Ponaša se kao katalizator aldolne kondenzacije i izvor je dušika prilikom sinteze imina.<sup>2,3</sup>

U prvom slučaju, Hantzschova sinteza započinje aldolnom kondenzacijom (shema 3a). Enol ili enolat 1,3-dikarbonilnog spoja, koji je nukleofilan, napada elektrofilni aldehyd i nastaje aldol. Aldol je produkt direktne adicije enola/enolata i aldehida, jedini je produkt reakcije i sadrži sve atome početnih spojeva, što ga čini aduktom. Aldolna kondenzacija je bazno katalizirana pomoću amonijaka koji se u zadnjem koraku regenerira. U uvjetima u kojima se odvija kondenzacija lako dolazi do dehidratacije aldola. Eliminacijom vode nastaje  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj, enon. Nakon aldolne kondenzacije slijedi Michaelova konjugirana adicija drugog ekvivalenta 1,3-dikarbonilnog spoja na enon (shema 3b). Enon, s iste strane dvostruke veze, ima dvije karbonilne skupine koje odvlače elektrone, što ga čini dobrim Michaelovim akceptorom. Produkt Michaelove konjugirane adicije je 1,5-dikarbonilni spoj. Michaelovu konjugiranu adiciju slijedi nukleofilna adicija amonijaka na keton (shema 3c) čime nastaje imin koji je u ravnoteži s enaminom, pa može doći do tautomerizacije. Zbog veće elektrofilnosti ketona amonijak će napasti njega, a ne ester. Posljednji korak (shema 3d), u kojem nastaje 1,4-dihidropiridin, je nukleofilna adicija imina ili enamina na drugi keton što dovodi do ciklizacije.<sup>3</sup>

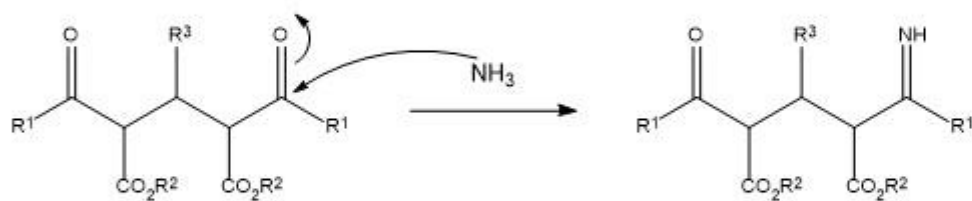
## a) Aldolna kondenzacija



## b) Michaelova konjugirana adicija



## c) Nukleofilna adicija amonijaka



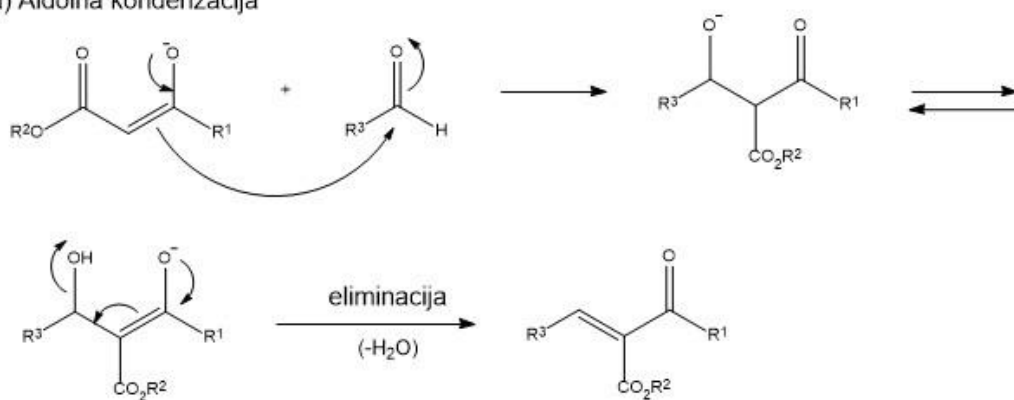
## d) Ciklizacija



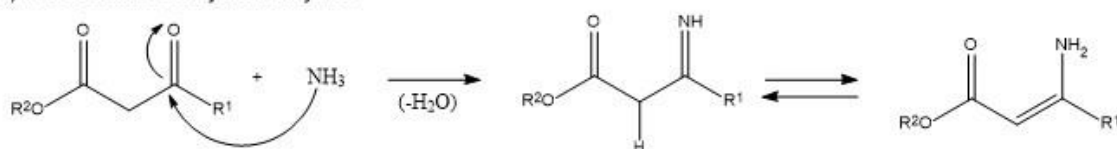
Shema 3. Mehanizam Hantzschove sinteze piridina

Moguć je i alternativni put Hantzschove sinteze (shema 4). I u ovom slučaju dolazi do bazno katalizirane aldolne kondenzacije jednog ekvivalenta 1,3-dikarbonilnog spoja s aldehidom pri čemu nastaje enon. Drugi ekvivalent 1,3-dikarbonilnog spoja reagira s amonijakom. Dolazi do nukleofilne adicije amonijaka na keton koji je elektrofilniji od estera i nastaje enaminoester. Michaelovom konjugiranom adicijom enaminoestera i enona nastaje ketoenamin, nakon čega slijedi ciklizacija i gubitak vode što dovodi do nastanka 1,4-dihidropiridina. Ciklizacija i dehidratacija odvijaju se brže od Michaelove konjugirane adicije što čini konjugiranu adiciju korakom koji određuje brzinu reakcije.<sup>1,7</sup>

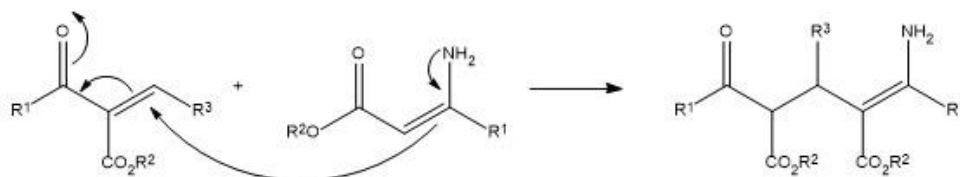
## a) Aldolna kondenzacija



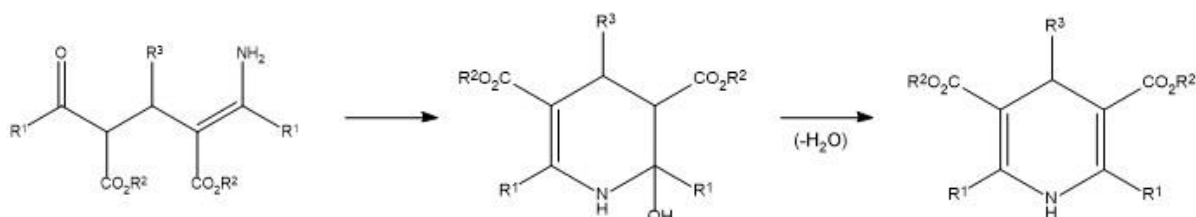
## b) Nukleofilna adicija amonijaka



## c) Michaelova konjugirana adicija

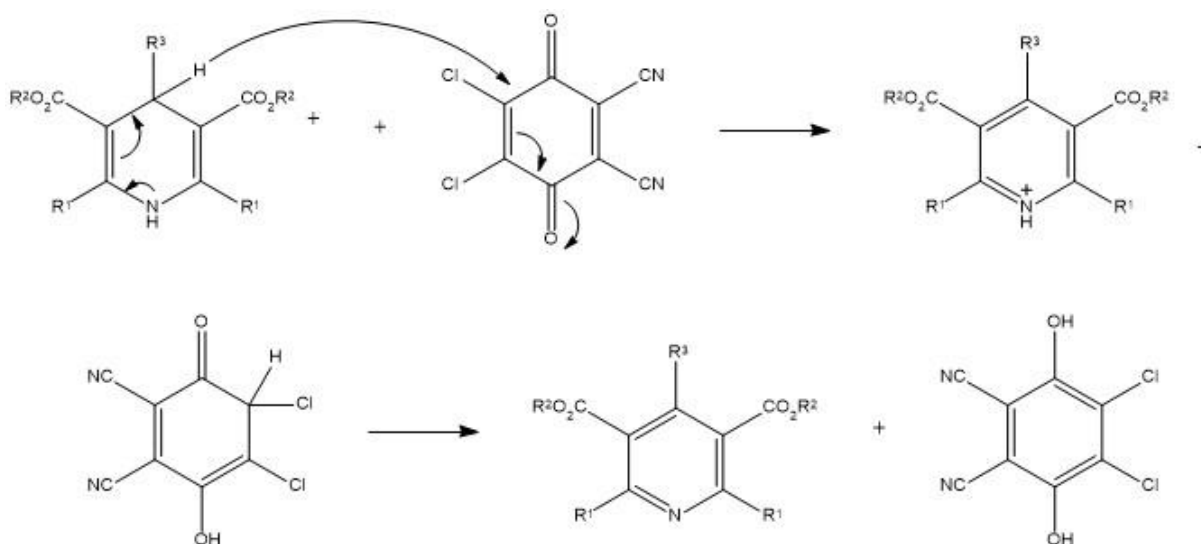


## d) Ciklizacija i dehidratacija



Shema 4. Mehanizam alternativnog puta Hantzschove sinteze

1,4-dihidropiridin se lako oksidira. Razlog za to je njegova aromatičnost i dušikov atom na položaju 1 koji pomaže otpustiti vodikov atom i njegov elektronski par s položaja 4.<sup>3</sup> Za oksidaciju 1,4-dihidropiridina najčešća se upotrebljavaju dušična ( $\text{HNO}_3$ ) i dušikasta ( $\text{HNO}_2$ ) kiselina.<sup>1,2</sup> U novije vrijeme razvijaju se brojne metode koje koriste i neka druga oksidacijska sredstva, na primjer diamonijev cerijev(IV) nitrat (CAN)  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , bakrov(II) nitrat  $(\text{Cu}(\text{NO}_3)_2)$ ,<sup>1,2,8</sup> manganov dioksid ( $\text{MnO}_2$ ) na površini montmorilonita, jod s kalijevim hidroksidom na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,<sup>2</sup> kisik, natrijev nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ), kromov trioksid ( $\text{CrO}_3$ ),<sup>1</sup> željezov(III) nitrat ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ),<sup>1,8</sup> piridinijev klorokromat (PCC)  $([\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}][\text{CrO}_3\text{Cl}])$ , N-metil-N-nitrozotoluen-*p*-sulfonamid, N-bromosukcinimid (NBS),<sup>8</sup> kinon<sup>3</sup> i DDQ (2,3-dikloro-5,6-dicijano-1,4-benzokinon)<sup>1,3</sup> te mnoga druga. Reakcijom 1,4-dihidropiridina i DDQ-a nastaju aromatski benzenski prsten i aromatski piridinski prsten (shema 5).<sup>3</sup>



Shema 5. Oksidacija 1,4-dihidropiridina pomoću DDQ

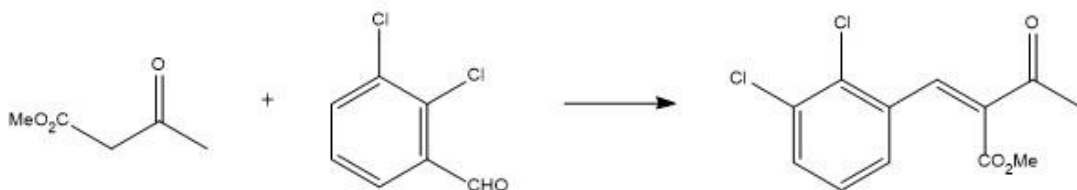
### 2.1.3. Hantzschova sinteza asimetrično supstituiranih piridina

Klasičnom Hantzschovom sintezom moguće je dobiti samo simetrično supstituirane derivate 1,4-dihidropiridina.<sup>3</sup> Za sintezu asimetričnih spojeva potrebno je Hantzschovu sintezu modificirati. Asimetrični 1,4-dihidropiridini sintetiziraju se u dva odvojena koraka. U prvom koraku (shema 6a) dolazi do bazno katalizirane aldolne kondenzacije 1,3-dikarbonilnog spoja s aldehidom i nastaje enon. U drugom koraku (shema 6b) dolazi do nukleofilne adicije amonijaka na neki drugi 1,3-dikarbonilni spoj pri čemu nastaje enamini. Produkti prve i druge reakcije zatim međusobno reagiraju mehanizmom Michaelove konjugirane adicije (shema 6c)

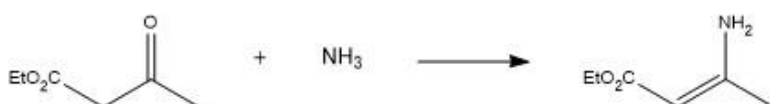


i dobiva se 1,4-dihidropiridin.<sup>2</sup> Jedna polovica molekule 1,4-dihidropiridina dobivena je od enamina, a druga polovica od enona.<sup>3</sup> Diamonijev cerijev(IV) nitrat (CAN) je dobar katalizator modificirane Hantzschove sinteze čiji je produkt asimetrično supstituirani piridin.<sup>2</sup> Za sada se pokazalo da su asimetrični derivati 1,4-dihidropiridina najbolji lijekovi (npr. amlodipin ili felodipin).<sup>3</sup>

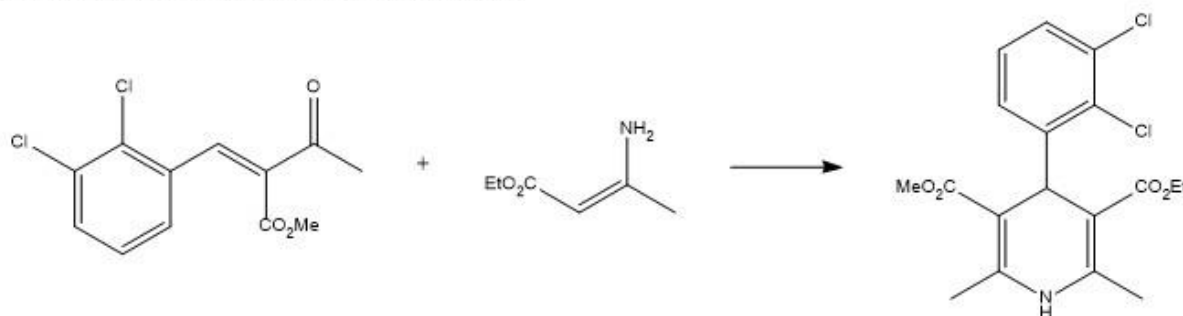
a) Aldolna kondenzacija



b) Nukleofilna adicija amonijaka



c) Michaelova konjugirana adicija i ciklizacija

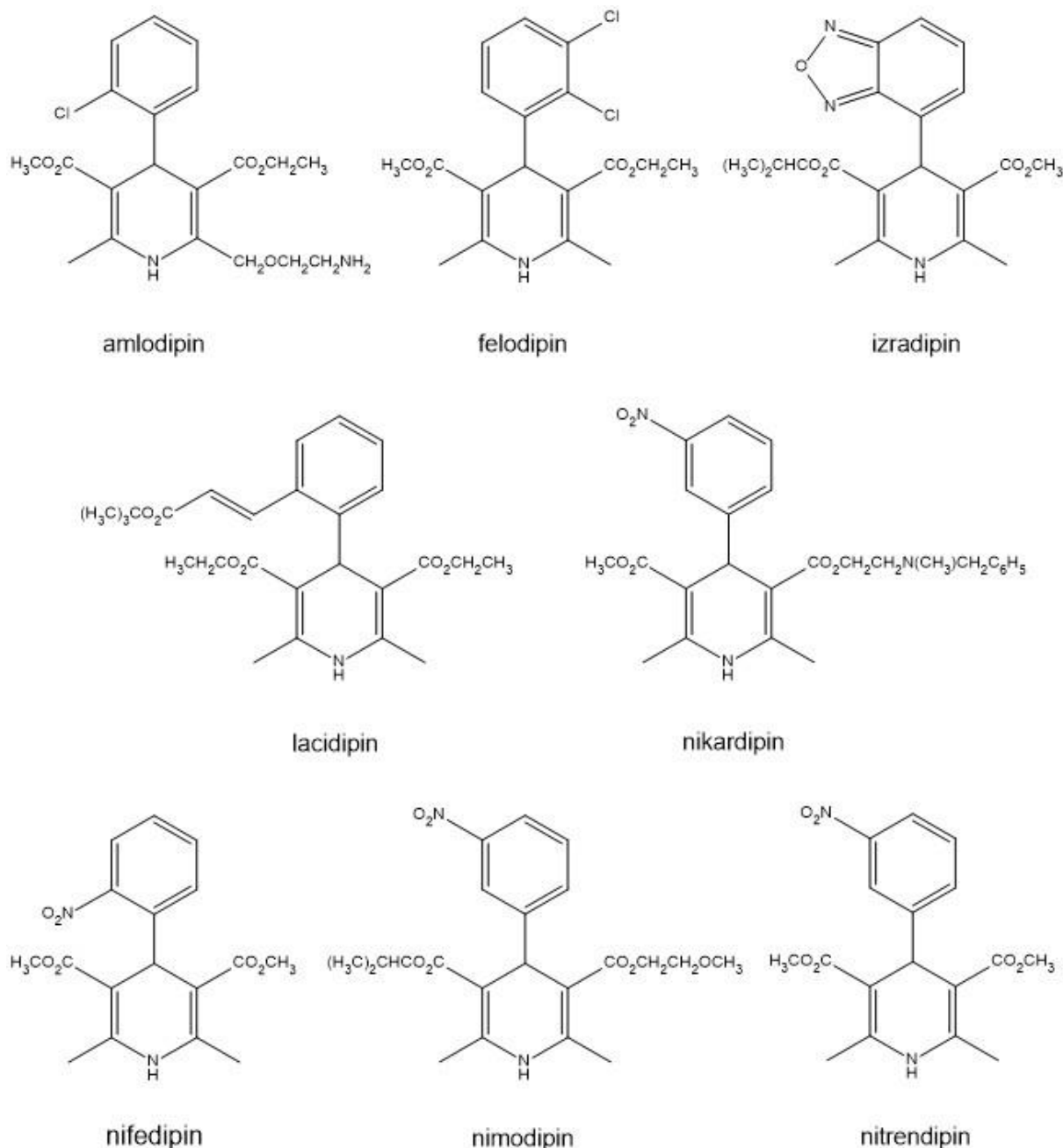


Shema 6. Sinteza asimetrično supstituiranog 1,4-dihidropiridina felodipina

2.1.4. Primjena spojeva dobivenih Hantzschovom sintezom

1980-ih je otkriveno da se derivati 1,4-dihidropiridina dobiveni iz aromatskih aldehida (4-arildihidropiridin-3,5-dikarboksilati) vežu za kalcijeve kanale i blokiraju ih. Inhibiraju transport Ca<sup>2+</sup> iona preko stanične membrane i uzrokuju opuštanje srčanog mišića bez da utječu na rad srca.<sup>1,3,6,9</sup> Dolazi do lakšeg protoka krvi kroz krvne žile i poboljšava se opskrba srčanog mišića krvlju. To ih čini dobrim lijekovima za srčane bolesti, primarno za liječenje hipertenzije (povećanog krvnog tlaka) i angine pektoris (bolovi u prsnom košu).<sup>1,3,5,6,9,10</sup> Najpoznatiji

antagonist kalcijevih kanala je amlodipin, a osim njega kalcijeve kanale blokiraju i felodipin, izradipin, lacidipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nitrendipin (slika 2).<sup>6</sup>



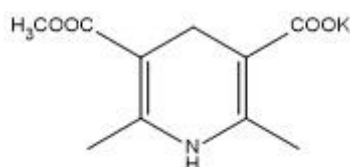
Slika 2. Antagonisti kalcijevih kanala

Oksidacija ovih derivata 1,4-dihidropiridina ima veliki biološki značaj. R. H. Böcker je pokazao da metabolizam antagonista kalcijevih kanala u jetri kao katalizator oksidacije koristi citokrom P-450, oksidazu koja sudjeluje u putu prijenosa elektrona.<sup>6,10</sup> Pri tom dolazi do

inhibicije citokroma P-450.<sup>6</sup> Osim oksidacije citokrom P-450 katalizira i dekarboksilaciju esterskih skupina supstituiranih na položajima 3 i 5.<sup>10</sup> Za vrijeme oksidacije može doći i do dealkilacije alkilne grupe supstituirane na položaju 4 1,4-dihidropiridina. Dobiveni piridini gube farmakološku aktivnost koju su imali 1,4-dihidropiridini i dolazi do deaktivacije lijekova.<sup>6</sup>

Osim što su dobri lijekovi za srčane bolesti, derivati 1,4-dihidropiridina upotrebljavaju se i u antitumorske, protuupalne, antistresne, analgetske, antiepileptičke, antimikrobakterijske svrhe.<sup>5</sup>

Hantzschova sinteza koristila se 1950.-ih za proučavanje mehanizma djelovanja NADH, kofaktora koji sudjeluje u prijenosu elektrona i protona u mnogim metaboličkim oksidacijsko-redukcijskim reakcijama.<sup>1,8</sup> Produkt Hantzschove sinteze, derivat 1,4-dihidropiridina (slika 3), reducira nikotinamid adenin dinukleotid ( $\text{NAD}^+$ ) i tako sudjeluje u regeneraciji reduciranog oblika NADH.<sup>11</sup>



Slika 3. Kalijeva sol derivata 1,4-dihidropirina koji reducira  $\text{NAD}^+$

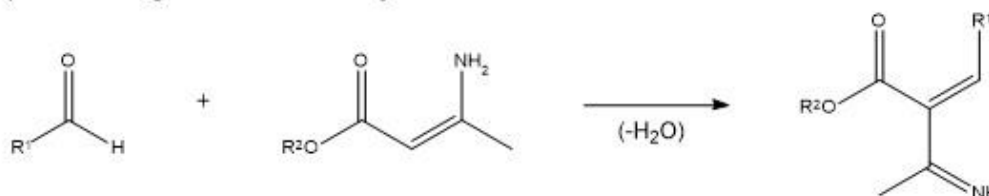
#### 2.1.5. Poboljšanja i modifikacije Hantzschove sinteze

Velika efikasnost derivata 1,4-dihidropiridina koji blokiraju kalcijeve kanale dovela je do razvitka novih strategija Hantzschove sinteze koje poboljšavaju klasični Hantzschov pristup. Jedan takav novi pristup koristi mikrovalno zračenje za aktivaciju reakcije. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem znatno je brža (nekoliko minuta izloženosti mikrovalnom zračenju zamijenjuje 12 sati refluksiranja), ali iskorištenje reakcije nije poboljšano. Oksidacija 1,4-dihidropiridina također se može odvijati uz pomoć mikrovalnog zračenja. Ovim pristupom moguće je, u nekim slučajevima, dobiti piridin koji nije supstituiran na položaju 4 jer dolazi je do dealkilacije supstituenta, također moguće je potpuno zaobići korištenje otapala.<sup>6</sup>

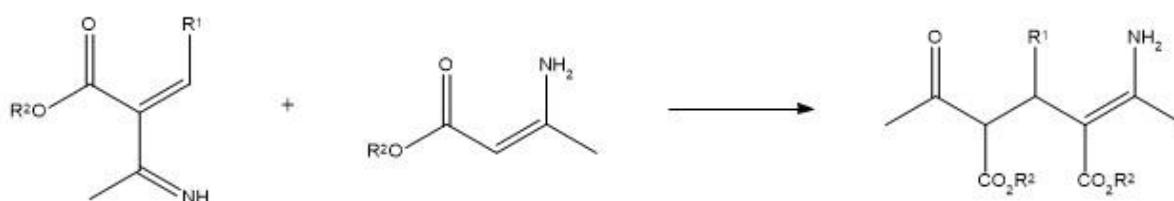
Još jedna modifikacija Hantzschove sinteze je Baeyer-Knoevenagelova modifikacija (shema 7), dvokomponentna modifikacija koja uključuje Knoevenagelove adukte.<sup>1,6,8</sup> Knoevenagelovom kondenzacijom aldehida s enaminoesterom i eliminacijom vode nastaje Knoevenagelov adukt. Slijedi Michaelova konjugirana adicija drugog ekvivalenta

enaminoestera na Knoevenagelov adukt, ciklizacija i na kraju eliminacija amonijaka kojom se dobiva 1,4-dihidropiridin.<sup>9</sup> Upotrebom ove modifikacije smanjuje se vrijeme trajanja reakcije i povećava se iskorištenje.<sup>1</sup>

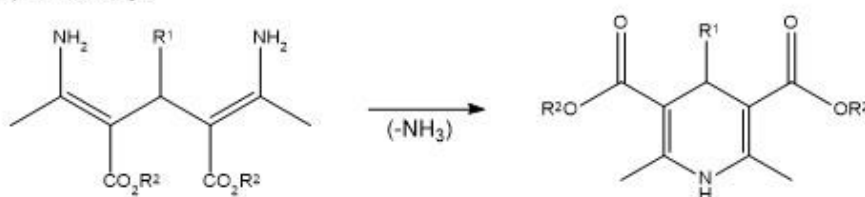
a) Knoevenagelova kondenzacija



b) Michaelova konjugirana adicija



c) Ciklizacija



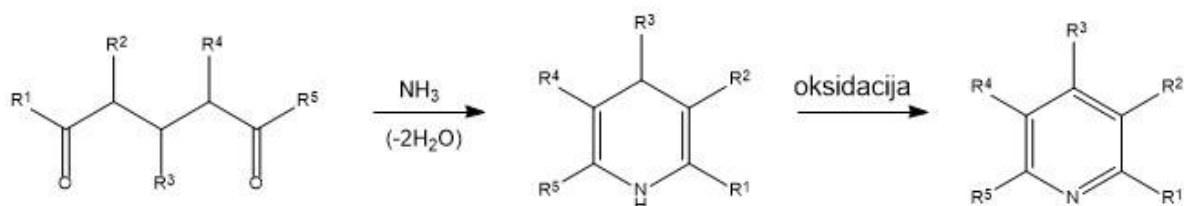
Shema 7. Baeyer-Knoevenagelova modifikacija Hantzschove sinteze piridina

## 2.2. Sinteza piridina ciklizacijom 1,5-dikarbonilnih spojeva

### 2.2.1. Opis sinteze piridina ciklizacijom 1,5-dikarbonilnih spojeva

Sinteza piridina kondenzacijom 1,5-dikarbonilnih spojeva (1,5-diketona) pomoću amonijaka podsjeća na Paal-Knorrovu sintezu pirola i konceptualno je najjednostavnija. Zamjenom 1,4-dikarbonilnog spoja s 1,5-dikarbonilnim spojem dobiva se, umjesto pirola, piridin.<sup>1</sup>

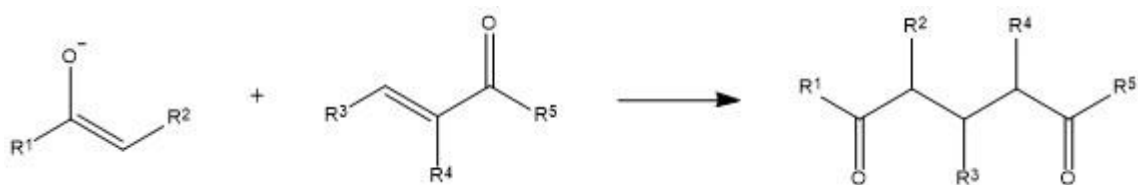
Reakcijom 1,5-dikarbonilnog spoja i amonijaka (shema 8) nastaje supstituirani 1,4-dihidropiridin iz kojeg se, oksidacijom, dobiva supstituirani piridin. Prilikom sinteze dolazi do gubitka 2 ekvivalenta vode.<sup>2</sup>



Shema 8. Sinteza piridina ciklizacijom 1,5-dikarbonilnog spoja

### 2.2.2. Mehanizam ciklokondenzacije 1,5-dikarbonilnih spojeva

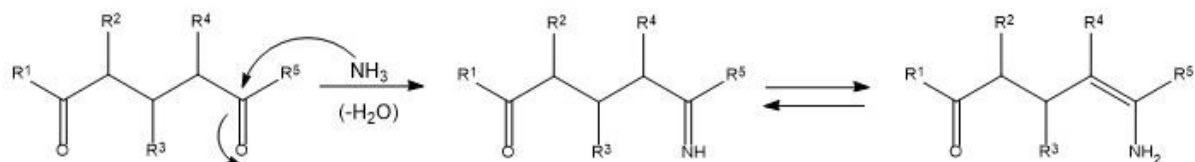
1,5-dikarbonilni spojevi mogu se dobiti Michaelovom konjugiranom adicijom enolata ketona na enon (shema 9) ili ozonolizom ciklopentanskih prekursora. Za dobivanje piridina sa supstumentom na položaju 3 potrebno je da enon bude supstituiran u  $\alpha$ -položaju.<sup>2,12</sup>



Shema 9. Dobivanje 1,5-dikarbonilnog spoja

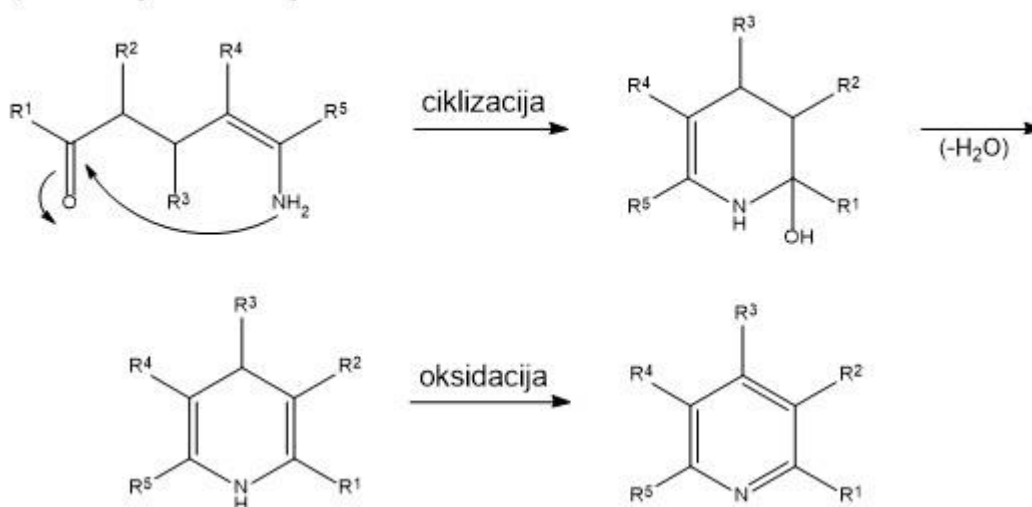
Sinteza piridina ciklokondenzacijom 1,5-dikarbonilnog spoja započinje nukleofilnom adicijom amonijaka na elektrofilniju karbonilnu skupinu (shema 10a). Produkt nukleofilne adicije je imin koji je u ravnoteži s enaminom, pa dolazi do tautomerizacije. Enamin zatim napada drugu karbonilnu skupinu što dovodi do ciklizacije (shema 10b). Eliminacijom vode nastaje 1,4-dihidropiridin. Za oksidaciju 1,4-dihidropiridina može se upotrijebiti dušična kiselina, diamonijev cerijev(IV) nitrat (CAN) ili neki drugi oksidans.<sup>2</sup>

#### a) Nukleofilna adicija amonijaka



Shema 10. Mehanizam kondenzacije 1,5-dikarbonilnog spoja (1. dio)

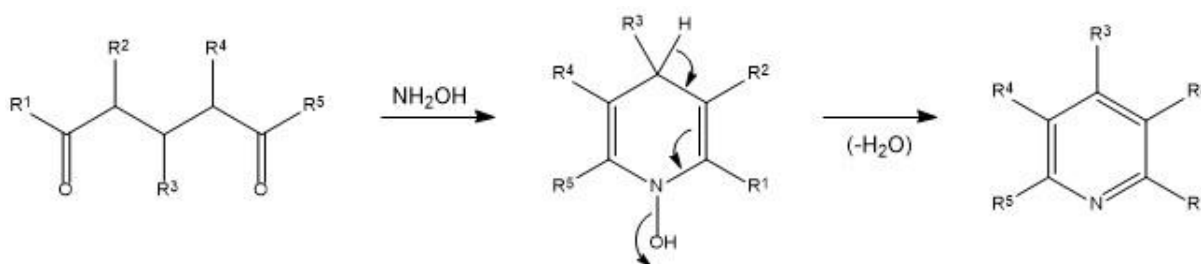
## b) Ciklizacija i oksidacija



Shema 10. Mehanizam kondenzacije 1,5-dikarbonilnog spoja (2. dio)

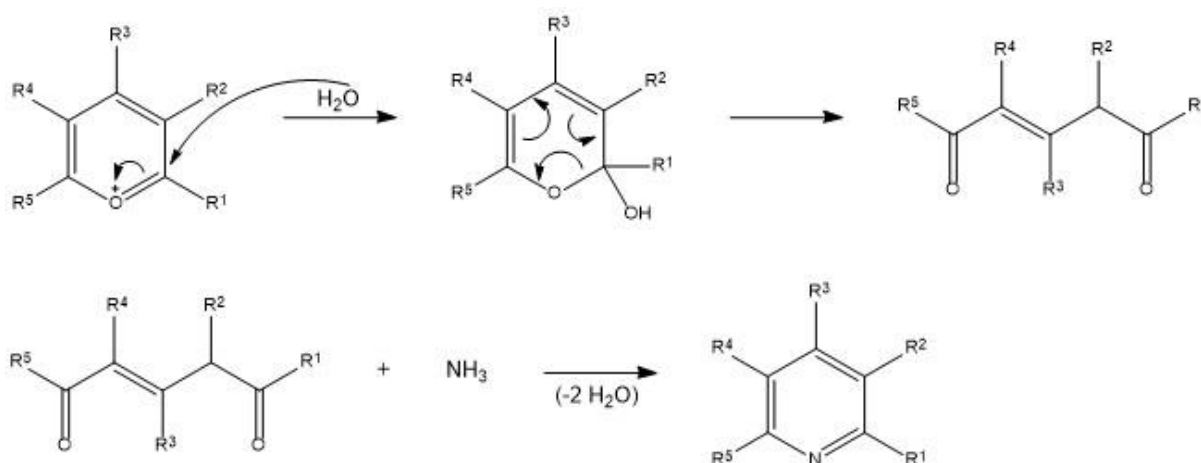
## 2.2.3. Sinteza piridina bez oksidacije

Korak u kojem dolazi do oksidacije 1,4-dihidropiridina može se izbjeći na nekoliko načina. Jedan od njih je zamjena amonijaka hidroksilaminom. Reakcijom 1,5-dikarbonilnog spoja i hidroksilamina (shema 11), koji ima ulogu nukleofila, nastaje dihidropiridin s hidroksilnom skupinom na dušiku. U posljednjem koraku dolazi do gubitka vode čime se, iz dihidropiridina, dobiva supstituirani piridin.<sup>3</sup> Ova sinteza naziva se Knoevenagel-Stobbeova sinteza piridina.<sup>13</sup>



Shema 11. Knoevenagel-Stobbeova sinteza piridina

Drugi način izravne sinteze piridina je ciklizacija nezasićenih 1,5-dikarbonilnih spojeva (2-en-1,5-diona) s različitim izvorima dušika (shema 12).<sup>2,14</sup> Nezasićeni 1,5-dikarbonilni spojevi mogu se dobiti iz pirilijevog kationa ili pirona.<sup>2</sup> Nukleofilnom adicijom vode na položaj 2 pirilijevog kationa nastaje ciklički enolni poluacetal 2-hidroksi-2H-piran koji tautomerizacijom prelazi u aciklički oblik (nezasićeni 1,5-dikarbonilni spoj).<sup>2,15</sup>

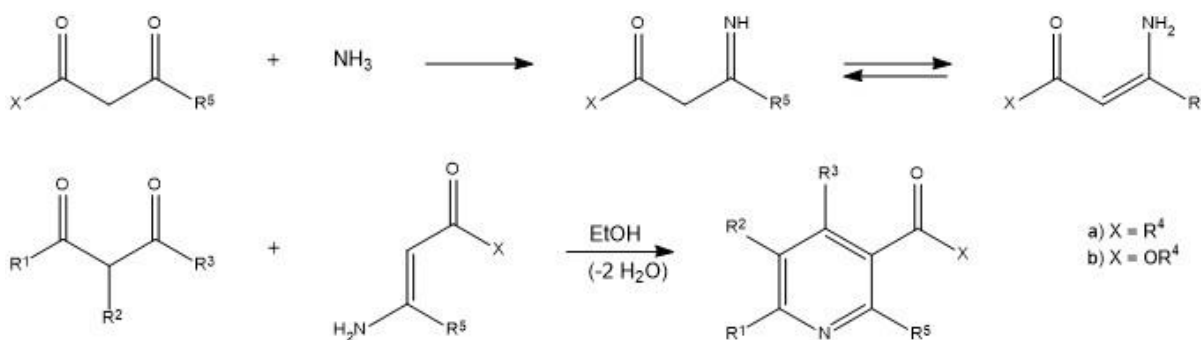


Shema 12. Sinteza piridina iz nezasićenog 1,5-dikarbonilnog spoja

### 2.3. Guareschi-Thorpeova sinteza piridina

#### 2.3.1. Sinteza piridina kondenzacijom 1,3-dikarbonilnih spojeva i 3-amino-enona ili enaminoestera

Sinteza piridina iz 1,3-dikarbonilnog spoja i 3-amino-enona (shema 13a) ili enaminoestera (shema 13b) izuzetno je korisna jer omogućuje dobivanje asimetrično supstituiranih piridina iz relativno jednostavnih prekursora. 3-amino-enon može se dobiti nukleofilnom adicijom amonijaka na 1,3-diketon, a enaminoester nukleofilnom adicijom amonijaka na 1,3-ketoester. U reakciji s centralnim ugljikovim atomom 3-amino-enona ili enaminoestera sudjeluje elektrofilnija karbonilna skupina 1,3-dikarbonilnog spoja. S obzirom na to, kao konačni produkt sinteze, nastaje samo jedna izomerna struktura piridina. Međuprodukti ove sinteze ne mogu se izolirati pa je teško odrediti točan redoslijed odvijanja reakcija.<sup>2</sup>

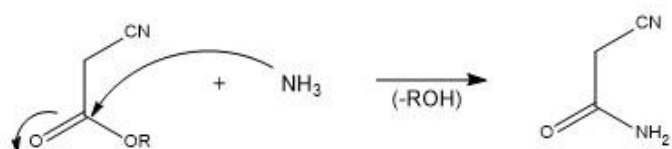


Shema 13. Guareschijeva sinteza piridina

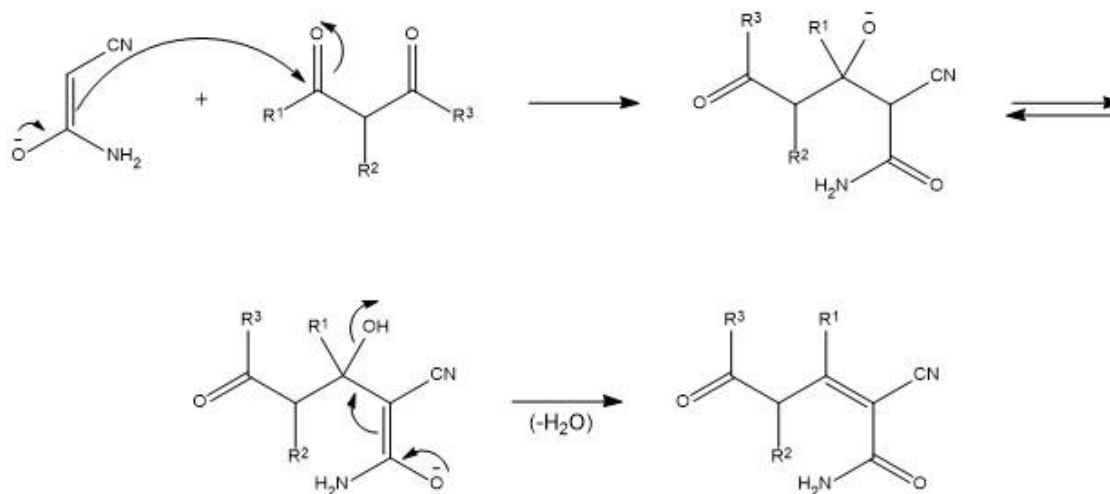
## 2.3.2. Guareschi-Thorpeova sinteza

Guareschi-Thorpeova sinteza dobila je ime po Iciliju Guareschiju i Jocelyn Field Thorpeu. U ovoj sintezi 3-amino-enon se zamjenjuje cijanoacetamidom koji se može dobiti reakcijom cijanoacetatnog estera i amonijaka (shema 14a). Aldolnom kondenzacijom (shema 14b) enolata cijanoacetamida na 1,3-dikarbonilni spoj (npr. 1,3-diketon), koju slijedi eliminacija vode, dobiva se nezasićeni 1,5-dikarbonilni spoj. Ciklizacijom 1,5-dikarbonilnog spoja i eliminacijom drugog ekvivalenta vode (shema 14c) nastaje konačni produkt Guareschi-Thorpeove sinteze, 3-cijano-2-piridon.<sup>1,7</sup>

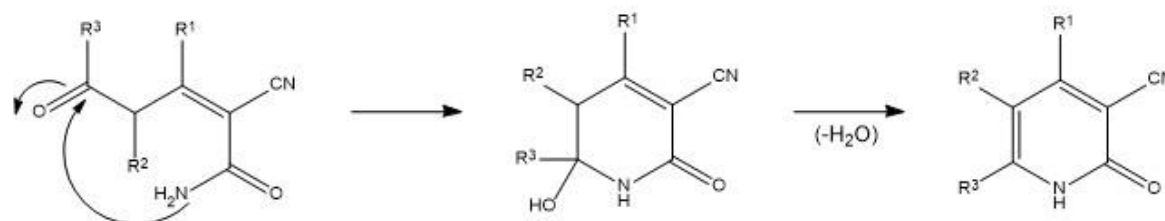
## a) Dobivanje cijanoacetamida



## b) Aldolna kondenzacija



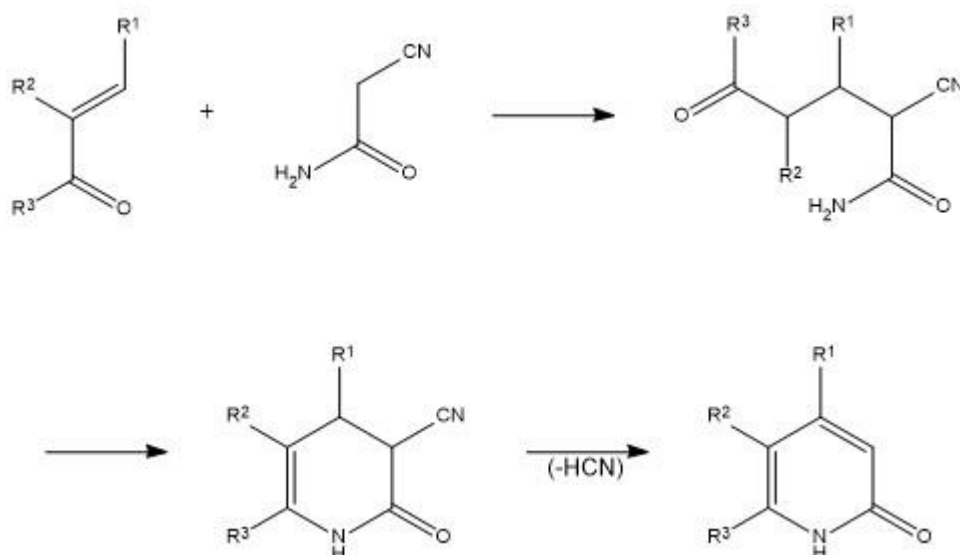
## c) Ciklizacija i dehidratacija



Shema 14. Mehanizam Guareschi-Thorpeove sinteze

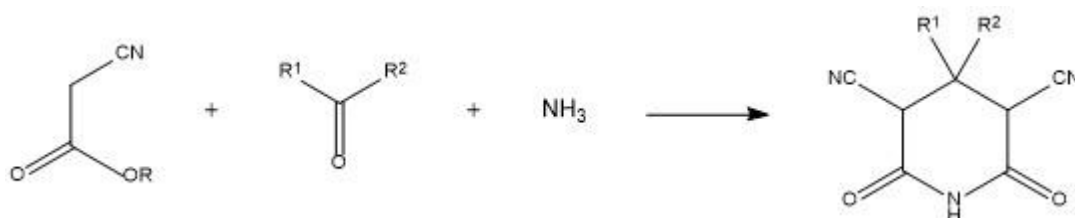


Za Guareschi-Thorpeovu sintezu se mogu upotrijebiti i drugi polazni spojevi. Zamjenom cijanoacetamida nitroacetamidom kao produkt sinteze dobit će se 3-nitro-2-piridon. Umjesto 1,3-dikarbonilnih spojeva mogu se upotrijebiti spojevi s manjim oksidacijski nivoom npr.  $\alpha,\beta$ -nezasićeni ketoni ili aldehidi (shema 15). U tom slučaju se aromatizacija postiže eliminacijom HCN-a i konačni produkt sinteze, 2-piridon, nije supstituiran u položaju 3.<sup>2</sup>



Shema 15. Modificirana Guareschi-Thorpeova sinteza

Reakcijom ketona, dva ekvivalenta cijanoacetatnog estera i amonijaka dobivaju se Guareschijevi imidi (3,5-dicijano-2,6-piperidindioni) supstituirani u položaju 3 (shema 16). Guareschijevi imidi se upotrebljavaju kao sedativi, analgetici i antiepileptici, a korisni su i kao sintetski međuprodukti kod sinteze raznih lijekova i biološki aktivnih tvari.<sup>16,17</sup>

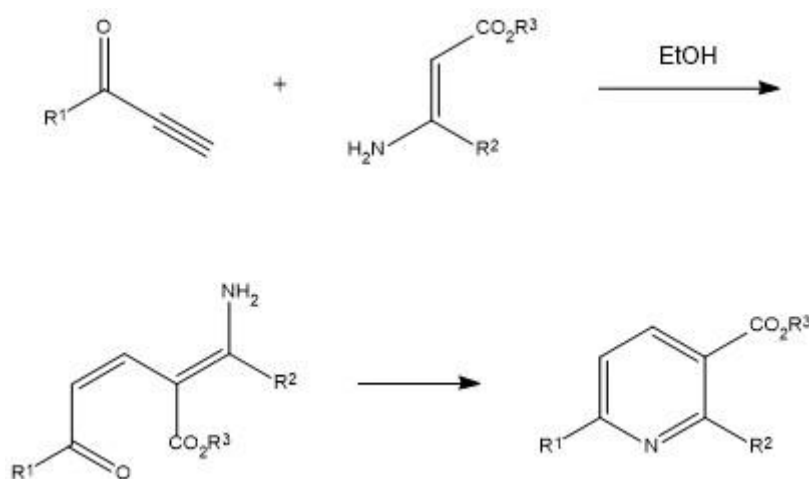


Shema 16. Sinteza Guareschijevog imida

## 2.4. Bohlmann-Rahtz sinteza piridina

### 2.4.1. Opis klasične Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina

Reakciju enaminoestera i alkinil-ketona (alkinona) u etanolu (shema 17) prvi su opisali Ferdinand Bohlmann i Dieter Rahtz 1957. godine.<sup>1,18-20</sup> Alkinoni su sintoni 1,3-dikarbonilnih spojeva,<sup>2</sup> pa se Bohlmann-Rahtzova sinteza piridina može usporediti s Hantzschovom sintezom. Glavna razlika je u tome što u ovoj sintezi, zbog upotrebe alkina, piridinski prsten nastaje direktno i nema potrebe za oksidacijom.<sup>1,19,21</sup> Produkt Bohlmann-Rahtzove sinteze je trostruko supstituirani piridin.<sup>18-20</sup>

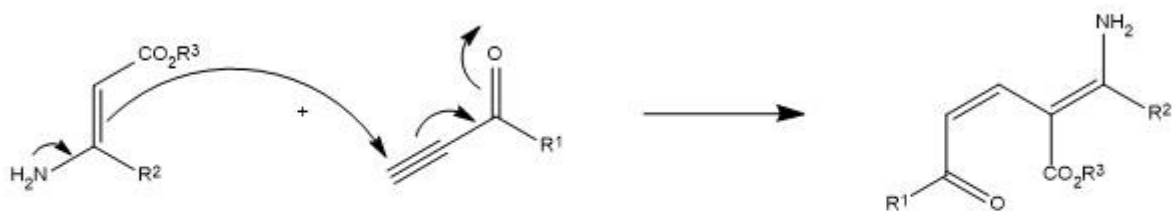


Shema 17. Bohlmann-Rahtz sinteza piridina

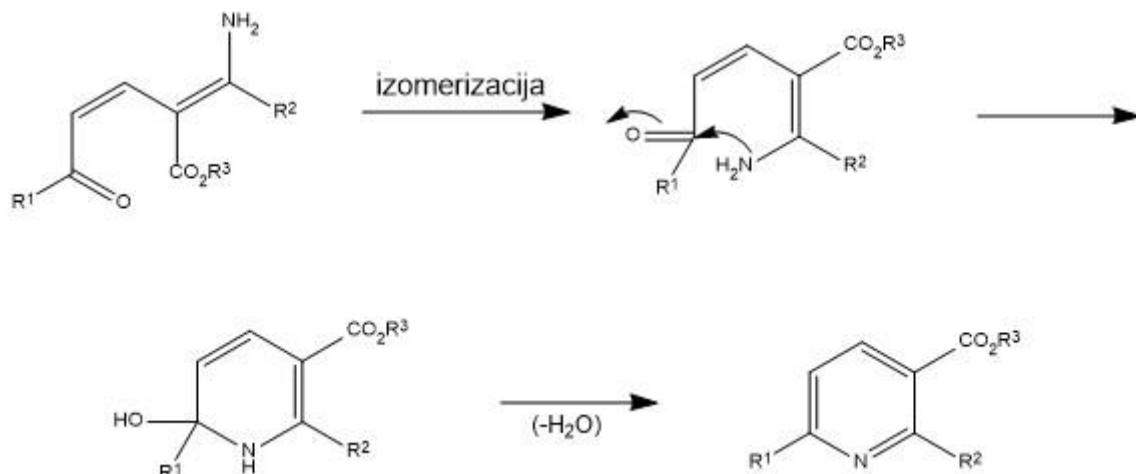
### 2.4.2. Mehanizam Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina

Bohlmann-Rahtzova sinteza piridina sastoji se od dva koraka. Prvo dolazi do Michaelove konjugirane adicije enaminoestera, koji je Michaelov donor, na alkinon (Michaelov akceptor) (shema 18a). Reakcija se odvija u etanolu pri temperaturi od 50 °C. Ovaj korak čini sintezu regioselektivnom. Dobiveni međuprodukt, aminodienon, mora se izolirati. Zagrijavanjem aminodienona na temperaturu od 120 °C do 160 °C i uz sniženi tlak (žestoki uvjeti) dolazi do izomerizacije dvostruke veze koja je nužna za spontanu ciklodehidraciju (shema 18b). Ciklodehidracijom se dobiva konačni produkt Bohlmann-Rahtzove sinteze, piridin supstituiran na položajima 2,3 i 6. Piridin se mora dodatno pročititi.<sup>1,18-20</sup> Glavni nedostaci Bohlmann-Rahtzove sinteze su potreba za izolacijom i pročišćavanjem međuprodukta te žestoki uvjeti potrebni za ciklodehidraciju.<sup>19</sup>

## a) Michaelova konjugirana adicija



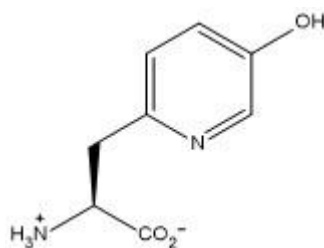
## b) Ciklodehidracija



Shema 18. Mehanizam Bohlmann-Rahtzove sinteze

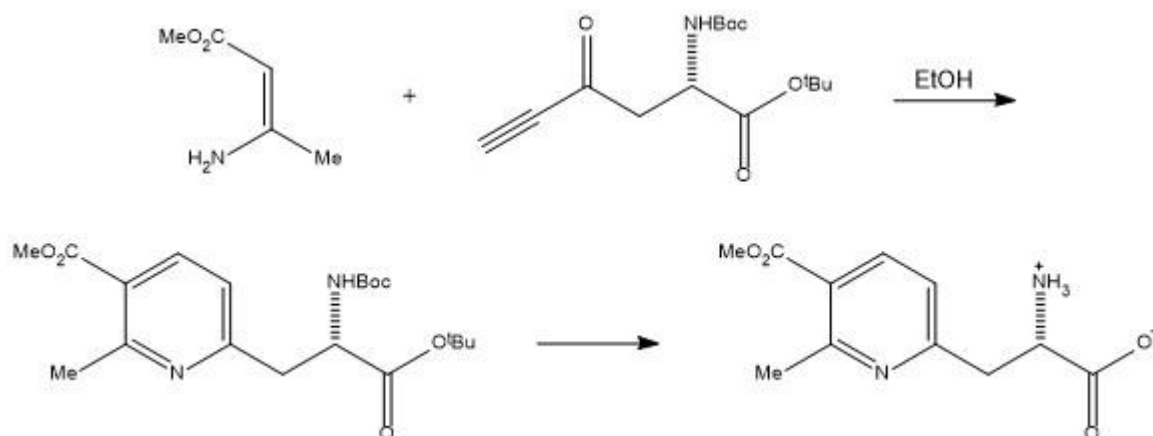
## 2.4.3. Primjena Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina

J. E. Baldwin je Bohlmann-Rahtzovu sintezu upotrijebio za sintezu heterociklički supstituiranih  $\alpha$ -aminokiselina. Jedna takva aminokiselina je L-azatirozina (slika 4) koji ima antibiotsko i antitumorsko djelovanje te inhibira rast vune i nastajanje peludi.<sup>19,20</sup>



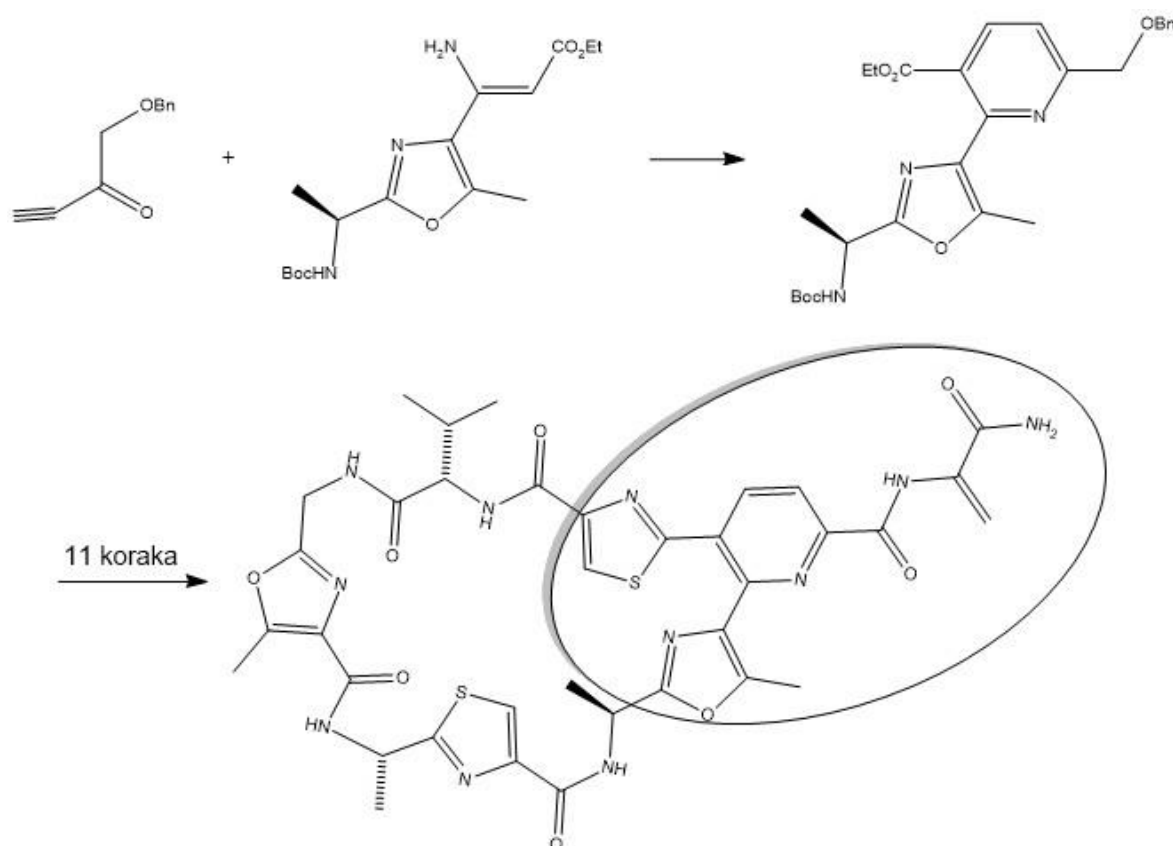
Slika 4. L-azatirozina

Kondenzacijom alkinona i metil 3-aminobut-2-enoata u etanolu nastaje trostruko supstituirani piridin  $\beta$ -alanin, analog L-azatirozina (shema 19).<sup>22</sup>



Shema 19. Bohlmann-Rahtzova sinteza analoga L-azatirozina

Bohlmann-Rahtzova sinteza može se upotrijebiti i za sintezu 2,3,6-trisupstituiranih piridinskih jezgri tiopeptidnih antibiotika (makrocikličkih peptida koji sadrže sumpor). Uloga većine tiopeptidnih antibiotika je inhibicija sinteze proteina u bakterijama.<sup>19,21</sup> Jednu od prvih sinteza tiopeptidnih antibiotika opisao je C. J. Moody 1998. godine. On je uspio sintetizirati antibiotik promotiocin A (shema 20) koji ima centralnu heterocikličku domenu građenu od oksazola, tiazola i piridina.<sup>18-21</sup>



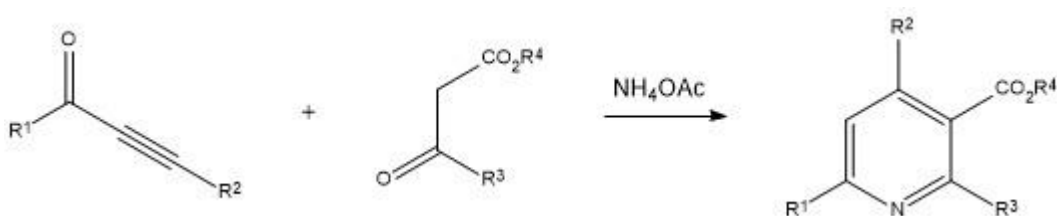
Shema 20. Sinteza Promotiocina A

#### 2.4.4. Poboljšanja i modifikacije Bohlmann-Rahtzove sinteze piridina

Modificirana Bohlmann-Rahtzova sinteza piridina brža je i jednostavnija od klasične Bohlmann-Rahtzove sinteze.<sup>19</sup> Novi uvjeti omogućuju sintezu piridina u jednom koraku. Ti uvjeti uključuju upotrebu Brønstedovih i Lewisovih kiselina kao katalizatora reakcije. Za tu svrhu upotrebljavaju se octena kiselina, Amberlyst 15 (kisela smola za ionske izmjenjivače)<sup>18</sup> ili Lewisove kiseline cinkov(II) bromid ( $\text{ZnBr}_2$ ) i iterbijev(III) trifluorometansulfonat / iterbijev(III) triflat ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ).<sup>19</sup> Zagrijavanjem aminodienona dobivenog Michaelovom konjugiranom adicijom u otopini toluena i octene kiseline (5:1) na temperaturi od 50 °C dobiva se piridin izvrsnog iskorištenja bez potrebe za dodatnim pročišćavanjem. Prisutnost kiselog katalizatora ubrzava izomerizaciju dvostruke veze međuprodukta aminodienona. To dovodi do spontane ciklodehidratacije pri nižim temperaturama i gubi se potreba za izolacijom međuprodukta.<sup>18-20</sup>

U većini slučajeva moguće je provesti Michaelovu konjugiranu adiciju enaminoestera na alkinon u kiselim uvjetima. Kada se za sintezu upotrebljavaju spojevi osjetljivi na kisele uvjete dolazi do njihovog, kiselinom kataliziranog, raspada. Takve reakcije mogu se provoditi u toluenu pri 50 °C i uz prisutnost kisele smole Amberlyst 15.<sup>18-20</sup>

Druga modifikacija Bohlmann-Rahtzove sinteze uključuje kondenzaciju tri komponente: 1,3-dikarbonilnog spoja (npr.  $\beta$ -ketoestera), alkinona i izvora dušika (amonijev acetat u toluenu) (shema 21). Kao katalizator se koristi octena kiselina ili cinkov(II) bromid. Ovim postupkom enamini nastaje *in situ* i odmah reagira s alkinonom. Dolazi do spontane, kiselinom katalizirane, ciklodehidratacije međuprodukta, aminodienona i nastaje piridin supstituiran na položajima 2,3,4 i 6. Ova trokomponentna reakcija može se provoditi i u uvjetima bez kiseline ako se radi s prekursorima koji su osjetljivi na kiselinu. 1,3-dikarbonilni spoj i alkinon zagrijavaju se u etanolu uz reflux, a kao izvor dušika opet se upotrebljava amonijev acetat.<sup>19</sup>



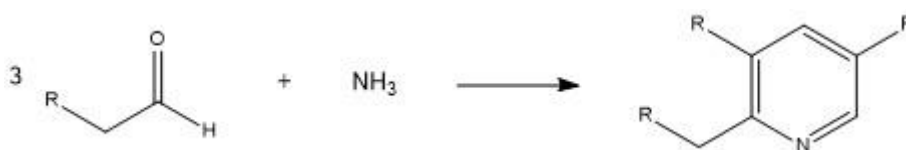
Shema 21. Modificirana Bohlmann-Rahtzova sinteza piridina

Bohlmann-Rahtzova sinteza može se ubrzati pomoću mikrovalnog dielektričnog zagrijavanja. Reakcija se provodi u polarnom otapalu npr. DMSO, pri temperaturi od 170 °C i uz mikrovalno zračenje. Michaelova konjugirana adicija polaznih spojeva i spontana ciklohidratacija međuprodukta odvijaju se u jednom koraku. Upotreba mikrovalnog zračenja omogućuje sintetiziranje piridina u uvjetima bez otapala. Ova metoda je ograničena upotrebom termički stabilnih prekursora zbog velikih temperatura potrebnih za provođenje reakcije.<sup>19</sup>

## 2.5. Chichibabinova sinteza piridina

### 2.5.1. Opis Chichibabinove sinteze piridina

Alexei E. Chichibabin je 1905. godine opisao egzotermnu reakciju ciklokondenzacije aldehida, ketona,  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva i njihovih derivata u prisutnosti amonijaka ili njegovih derivata u svrhu dobivanja supstituiranih piridina (shema 22). Dobiveni derivati piridina supstituirani su na položajima 2, 3 i 5.<sup>7,23-25</sup>



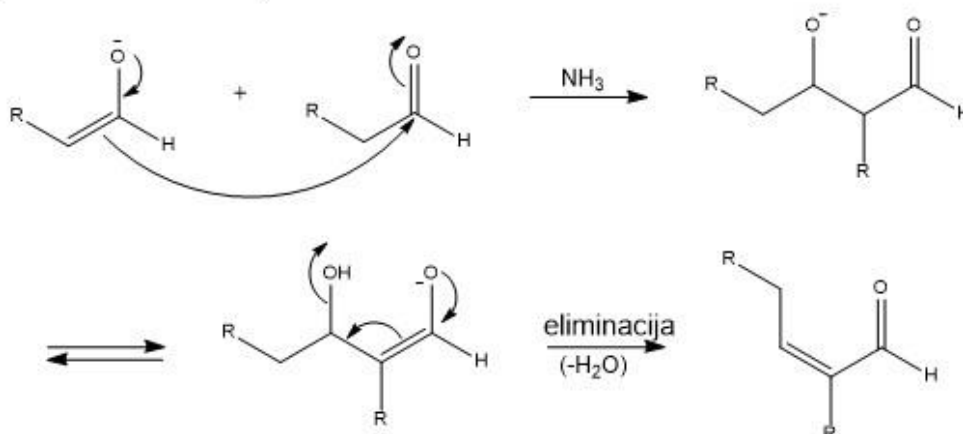
Shema 22. Chichibabinova sinteza piridina

Chichibabinova sinteza može se izvoditi na nekoliko načina. Alifatski aldehid se s amonijakom može zagrijavati u zatvorenoj cijevi, ili se njihove pare mogu propuštati preko katalizatora npr. aluminijskoga oksida (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ili zeolita pri temperaturi od 300 °C do 400 °C.<sup>1,24,25</sup> Treći i najučinkovitiji način provođenja sinteze je zagrijavanje tj. refluksiranje karbonilnog spoja u vodenoj otopini amonijaka uz prisutnost amonijeva acetata (NH<sub>4</sub>OAc).<sup>1,7,24</sup> Upotreba ledene octene kiseline i amonijeva acetata (AcOH/NH<sub>4</sub>OAc) kao otapala i izvora dušika znatno olakšava provođenje reakcije i povećava iskorištenje. Umjesto amonijevog acetata može se koristiti i amonijev klorid.<sup>1</sup>

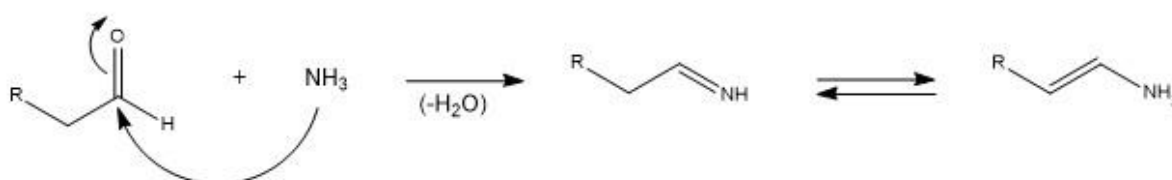
## 2.5.2. Mehanizam Chichibabinove sinteze piridina

Mehanizam Chichibabinove sinteze piridina podsjeća na Hantzschovu sintezu. Chichibabinova sinteza piridina se, kao i Hantzschova, sastoji od četiri koraka: bazno katalizirane aldolne kondenzacije, nukleofilne adicije amonijaka na aldehid (sinteze imina), Michaelove konjugirane adicije i ciklizacije.<sup>24,25</sup> Aldolna kondenzacija i Michaelova konjugirana adicija su reverzibilne.<sup>26</sup> Do aldolne kondenzacije dolazi između dva ekvivalenta aldehida (shema 23a), uz prisutnost amonijaka koji ima ulogu baznog katalizatora reakcije. Produkt aldolne kondenzacije je aldol koji nakon dehidratacije tj. eliminacije vode postaje  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj, enal. Nukleofilnom adicijom amonijaka na treći ekvivalent aldehida (shema 23b) nastaje imin koji je u ravnoteži s enaminom i dolazi do tautomerizacije. Slijede Michaelova konjugirana adicija enamina na enal i ciklizacija (shema 23c). Dehidratacija i autooksidacija dobivenog cikličkog spoja dovode do nastanka supstituiranog piridina.<sup>1,7,25</sup>

## a) Aldolna kondenzacija

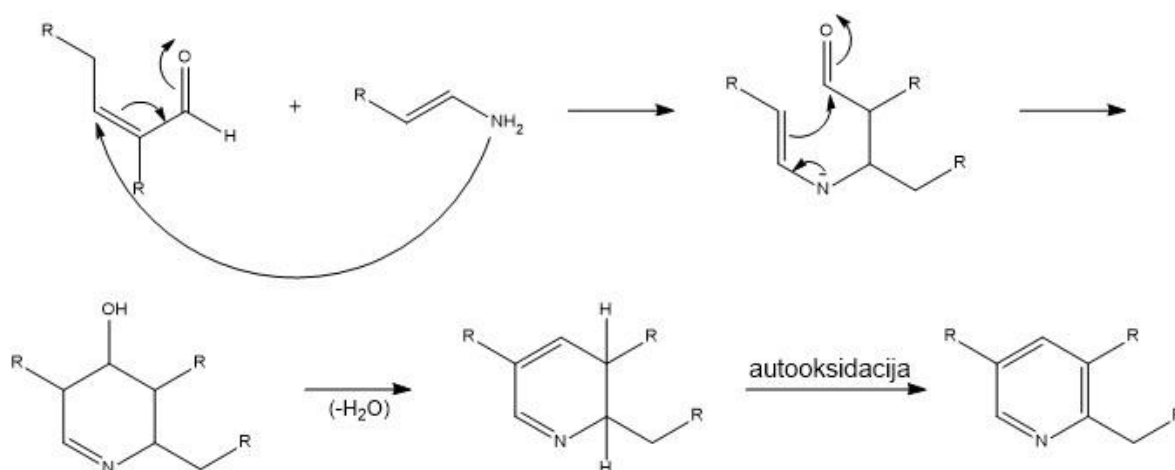


## b) Nukleofilna adicija amonijaka



Shema 23. Mehanizam Chichibabinove sinteze piridina (1.dio)

c) Michaelova konjugirana adicija i ciklizacija



Shema 23. Mehanizam Chichibabinove sinteze piridina (2.dio)

### 2.5.3. Nedostaci Chichibabinove sinteze piridina

Za izvođenje Chichibabinove sinteze potrebno je puno vremena i potrebni su žestoki uvjeti (visoki tlak i temperatura).<sup>23</sup> U početku su se Chichibabinovom sintezom dobivali produkti jako malog iskorištenja.<sup>26</sup> Sam Chichibabin nije uspijevaio dobiti produkte iskorištenja većeg od 20%. Razlog tome je velika količina prisutnih nusprodukata.<sup>25</sup> S obzirom na to, za reakciju su se upotrebljavale zatvorene cijevi i visoke temperature, a reakcija se provodila propuštanjem para polaznih spojeva preko zagrijanog katalizatora.<sup>26</sup>

Česta pojava smjese produkata tj. nusprodukata prilikom Chichibabinove sinteze piridina može se objasniti reverzibilnom prirodom aldolne kondenzacije u uvjetima potrebnima za sintezu.<sup>24,25</sup> Ako aldolnom kondenzacijom nastaje  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj koji se može podvrgnuti inverznoj aldolnoj kondenzaciji i ako se dobiveni fragmenti rekondenziraju tako da nastaje novi  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj doći će do nastanka smjese produkata. Ako se dobiveni fragmenti mogu kombinirati jedino tako da tvore originalni  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj, sintezom će dominirati samo jedan produkt. Pravilnim odabirom supstituenata postiže se nastajanje jednog produkta uz zadovoljavajuće iskorištenje.<sup>24</sup>

Osim inverzne aldolne kondenzacije, moguće su još neke sporedne reakcije koje uzrokuju formiranje nusprodukata. Ako se kao polazni spojevi upotrebljavaju asimetrični ketoni može doći do odcjepljivanja krivog  $\beta$ -vodika i formiranja pogrešnog enolatnog aniona. Tijekom aldolne kondenzacije može doći i do napada enolatnog aniona na enamin, imin ili neki drugi neželjeni karbonilni spoj. Prilikom sinteze imina može doći i do nukleofilnog napada amonijaka



na  $\beta$ -ugljik, umjesto na  $\alpha$ -ugljik, što onemogućuje formiranje imina, ili može doći do nukleofilnog napada amonijaka na enamin ili imin. Tijekom Michaelove konjugirane adicije imin može, umjesto  $\gamma$ -ugljika, napasti karbonil ili može napasti drugi imin ili enamin. Stvaranje nusprodukata velike molekulske mase rezultat je linearne polimerizacije jednostavnih aldehida ili  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva.<sup>25</sup>

#### 2.5.4. Poboljšanja i modifikacije Chichibabinove sinteze piridina

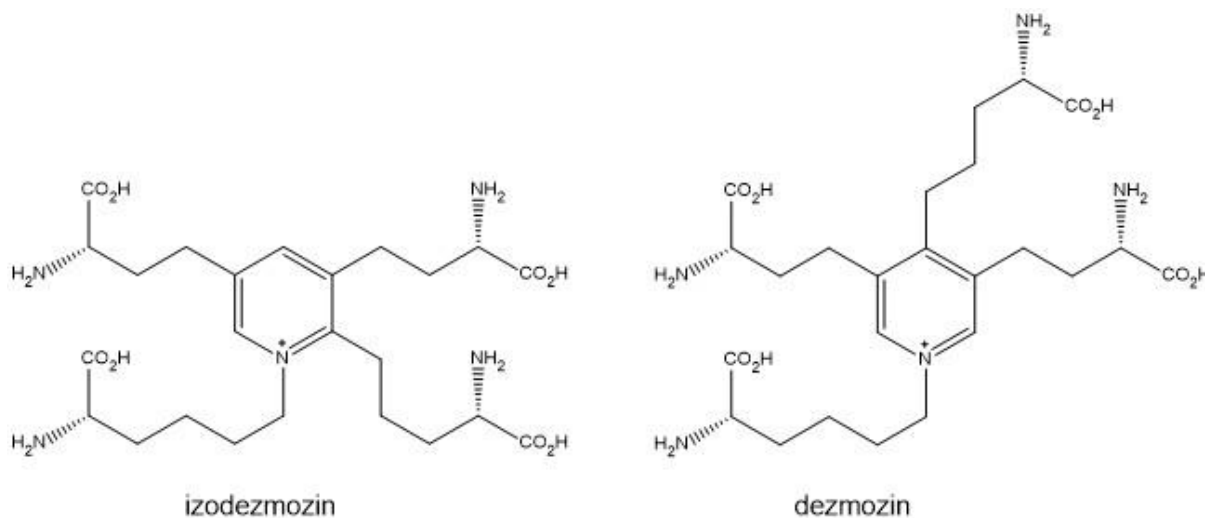
Zbog pojave različitih nusprodukata i najčešće malog iskorištenja, Chichibabinova sinteza nije naročito pogodna za sintetske svrhe. R. L. Frank i R. P. Seven su modificirali metodu upotrebom tekućeg amonijaka i katalitičke količine amonijevog acetata i na taj način dobili izvrsno iskorištenje jednog produkta uz zanemarivu količinu drugih produkata. Kao izvor dušika može se upotrijebiti i amonijev acetat u octenoj kiselini. Ovaj pristup zamijenio je upotrebu alkoholnog amonijaka ili amonijevih soli u zatvorenim cijevima. Kombinacija octene kiseline i amonijeva acetata pogoduje sintezi zbog aldolne kondenzacije koja je katalizirana bazom, ali njeno odvijanje je olakšano upotrebom kiseline. Variranjem koncentracije amonijevog acetata eliminiraju se kompetitivne reakcije, što je još jedna prednost ove metode. Reaktivnijim donorima potrebne su manje koncentracije amonijeva acetata. Octena kiselina se može zamijeniti acetamidom u slučaju sinteze piridina s arilnim supstituentima.<sup>26</sup>

Iskorištenje Chichibabinove sinteze može se povećati formiranjem acetala tj. zaštitom karbonilnih skupina jednostavnih aldehida i  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva, povećanjem temperature i tlaka, dodatkom amonijaka u velikom suvišku (3x katalitička količina) s katalitičkim količinama amonijevog acetata ili upotrebom paraldehida kao izvora etanala. Paraldehyd se, za razliku od acetaldehida, stvara postepeno.<sup>24,25</sup>

#### 2.5.5. Primjena Chichibabinove sinteze piridina

Chichibabinova sinteza može poslužiti za sintezu nekih prirodnih produkata npr. alkaloida haouamina A<sup>27,28</sup> ili juliprozina.<sup>23</sup> Mogu se dobiti i tetrasupstituirane piridinijeve aminokiseline izodezmozin i dezmozin (slika 5). To su umreživači (eng. *cross-linkers*) vlakana elastina i biomarkeri za dijagnozu kronične opstruktivne plućne bolesti (COPD) kod koje dolazi do nepovratne razgradnje elastina u plućima.<sup>23,25</sup> Za biomimetičku Chichibabinovu sintezu izodezmozina i dezmozina koristi se lantanid trifluorometansulfonat

(triflat)  $(\text{Ln}(\text{OTf})_3)$  kao katalizator reakcije između odgovarajućeg aldehida i amin hidroklorida. Reakcija se provodi pri sobnoj temperaturi.<sup>23</sup>

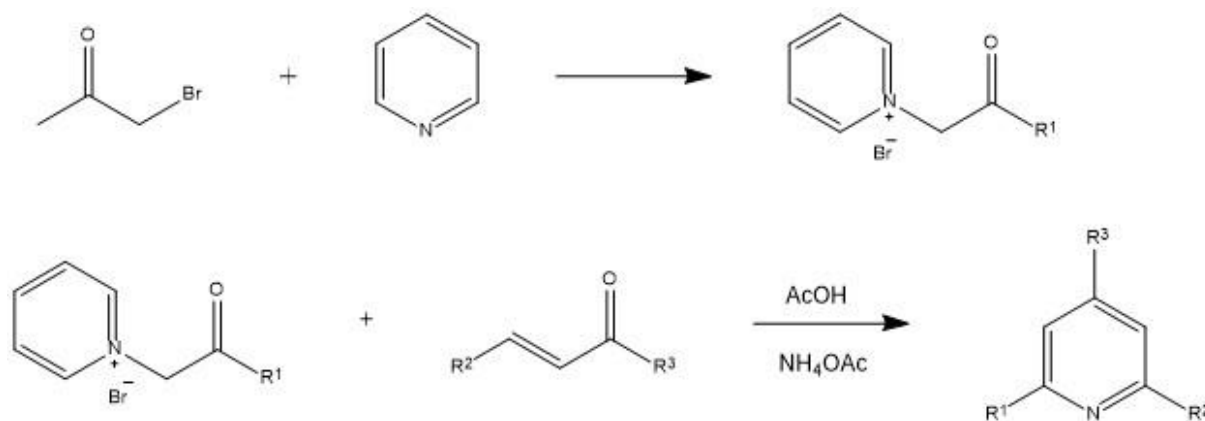


Slika 5. Strukture izodezmotina i dezmozina

## 2.6. Kröhnkeova sinteza piridina

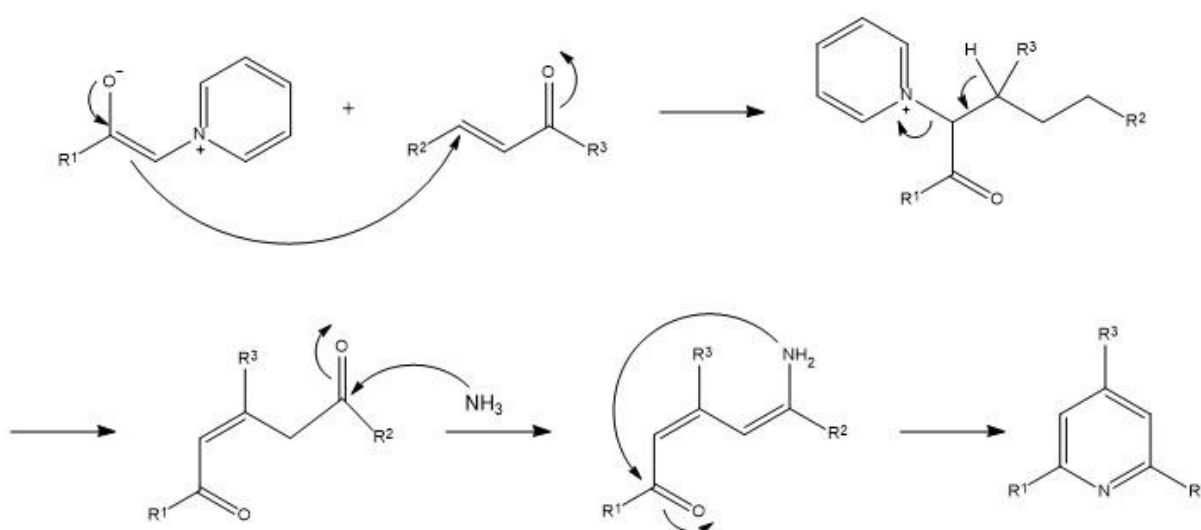
### 2.6.1. Opis Kröhnkeove sinteze piridina

Fritz Kröhnke je 1961.<sup>29</sup> uočio da se fenacilpiridinijevi betaini mogu upotrijebiti za sintezu piridina. Usporedio je njihovu strukturu i reaktivnost (sposobnost podvrgavanja Michaelovoj konjugiranoj adiciji) s 1,3-diketonima.<sup>1</sup> Kröhnkeovom sintezom piridinijeve soli i  $\alpha,\beta$ -nezasićenog ketona (enona) (shema 24) dobiva se piridin supstituiran u položajima 2,4 i 6.<sup>7,29,30</sup> Piridinijeva sol može se dobiti reakcijom piridina i  $\alpha$ -bromoketona.<sup>29</sup>



## 2.6.2. Mehanizam Kröhnkeove sinteze piridina

Prvi korak Kröhnkeove sinteze piridina (shema 25) je Michaelova konjugirana adicija enolata piridinijeve soli (piridinijev betain) s  $\alpha,\beta$ -nezasićenim ketonom (enonom). Idealni uvjeti za ovu reakciju postižu se dodatkom ledene octene kiseline i amonijevog acetata. Produkt reakcije je 1,5-dikarbonilni spoj kojeg nije potrebno izolirati.<sup>1,7,12,29</sup> Michaelovu konjugiranu adiciju slijedi eliminacija piridina s 1,5-dikarbonilnog spoja. Zatim dolazi do nukleofilne adicije amonijaka na keton koji je elektrofilniji od enona i nastaje enamini. Enamin napada enon i dolazi do ciklizacije. Dobiveni piridin supstituiran je na položajima 2,4 i 6.<sup>7</sup>

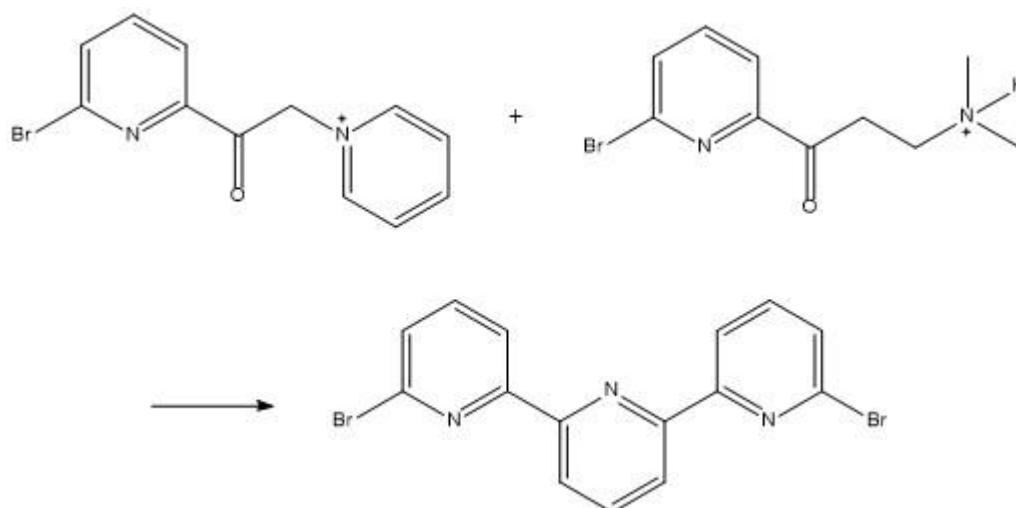


Shema 25. Mehanizam Kröhnkeove sinteze piridina

## 2.6.3. Primjena Kröhnkeove sinteze piridina

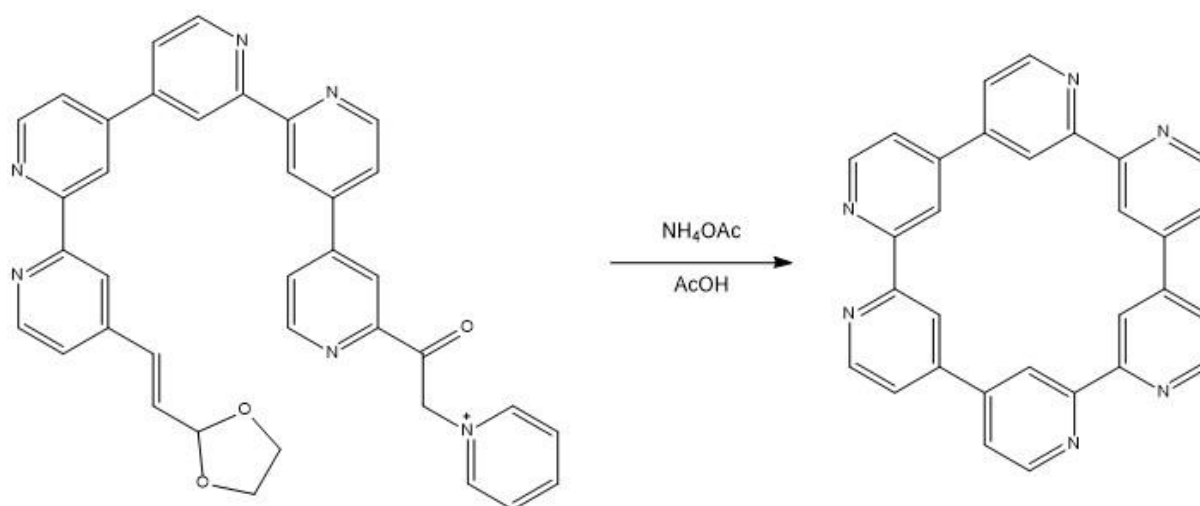
Piridini dobiveni Kröhnkeovom sintezom upotrebljavaju se za sinteze raznih lijekova, agrokemikalija, herbicida, insekticida, sredstava za dezinfekciju i protuupalnih sredstava.<sup>30</sup> Kröhnkeova sinteza može poslužiti i za sintezu polipiridina.<sup>31</sup>

G. R. Newkome je Kröhnkeovom sintezom uspio sintetizirati halogenirane terpiridine iz halogeniranih prekursora (shema 26). Kao prekursore je upotrijebio piridinijevu sol i Mannichovu bazu koja ima ulogu enona. Piridinijeva sol dobivena je reakcijom 2-acetil-6-bromopiridina i piridina s jodom, a Mannichova baza reakcijom 2-acetil-6-bromopiridina s  $\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$  i paraformaldehydom u etanolu.<sup>32</sup>



Shema 26. Sinteza halogeniranih terpiridina

T. R. Kelly je pomoću Kröhnkeove sinteze uspio sintetizirati cikloseksipiridin (shema 27).<sup>1,7,31</sup> Analog kvinkvepiridina na jednom kraju ima piridinijev kation, a na drugom zaštićenu aldehidnu skupinu, tj. enal.<sup>31</sup> Zaštićeni enal tretira se octenom kiselinom i amonijevim acetatom. U takvim kiselim uvjetima skida se acetalna zaštita i dobiva se aldehid koji reagira s piridinijevom soli. Produkt reakcije je cikloseksipiridin.<sup>1</sup> Skidanje acetalne zaštite i Kröhnkeova sinteza odvijaju se u jednom koraku.<sup>31</sup> Ova sinteza je primjer intramolekulske Kröhnkeove sinteze.<sup>1,7,31</sup>



Shema 27. Sinteza cikloseksipiridina

#### 2.6.4. Poboljšanja i modifikacije Kröhnkeove sinteze piridina

Prije provođenja same sinteze potrebno je sintetizirati polazne spojeve, piridinijevu sol i  $\alpha,\beta$ -nezasićeni keton. To čini Kröhnkeovu sintezu dugotrajnom, skupom i štetnom za okoliš.<sup>30</sup> Ekološki prihvatljivija verzija Kröhnkeove sinteze piridina provodi se u uvjetima bez otapala. Aldehid, keton i kruti natrijev hidroksid dodaju se u mužar i nakon par minuta mljevenja dobiva se produkt aldolne kondenzacije. Dodatkom drugog ketona i daljnjim mljevenjem nastaje 1,5-dikarbonilni spoj koji se može izolirati i ciklizirati do piridina pomoću amonijevog acetata. Provođenjem reakcije u uvjetima bez otapala smanjuje se kruti otpad i troškovi provođenja reakcije.<sup>1</sup>

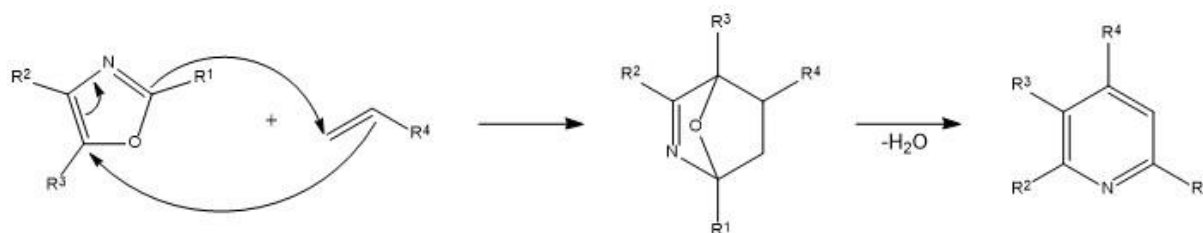
Za aktivaciju sinteze može se upotrijebiti mikrovalno zračenje. Sinteza aldehida i aromatičnog ketona, uz prisutnost amonijevog acetata, potpomognuta mikrovalnim zračenjem, odvija se u jednom koraku. Time se smanjuje upotreba otrovnih katalizatora i eliminira potreba za sintezom otrovne piridinijeve soli.<sup>30</sup>

Kröhnkeova sinteze se može modificirati tako da početni spoj, umjesto piridinijeve, bude izokinolinijeva sol. Produkt sinteze ostaje isti.<sup>29</sup>

## 2.7. Cikloadicijske reakcije

### 2.7.1. Sinteza piridina iz oksazola (Kondrat'evina sinteza)

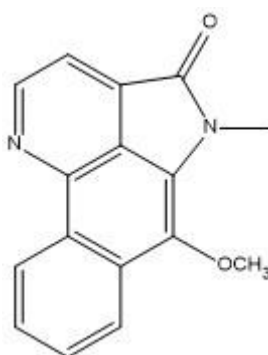
Cikloadicijskim reakcijama piridin je moguće dobiti u jednom koraku.<sup>1,33</sup> N. D. Kondrat'eva je 1957. godine opisala elektron-inverznu Diels-Alderovu cikloadiciju supstituiranog azadiena oksazola, koji je siromašan elektronima (dien), i neaktiviranog alkena (npr. derivat maleinske kiseline), koji je bogat elektronima (dienofil) (shema 28).<sup>29,33</sup> Ova reakcija je [4 + 2] cikloadicijska reakcija jer  $4\pi$  elektroni diena reagiraju s  $2\pi$  elektronima dienofila.<sup>1</sup> Međuprodukt dobiven elektron-inverznom Diels-Alderovom cikloadicijom je biciklički adukt. Cikloadiciju slijedi eliminacija vode (dehidratacija) tj. istiskivanje mosta s bicikličkog međuprodukta što dovodi do nastanka supstituiranog piridina.<sup>29,33</sup>



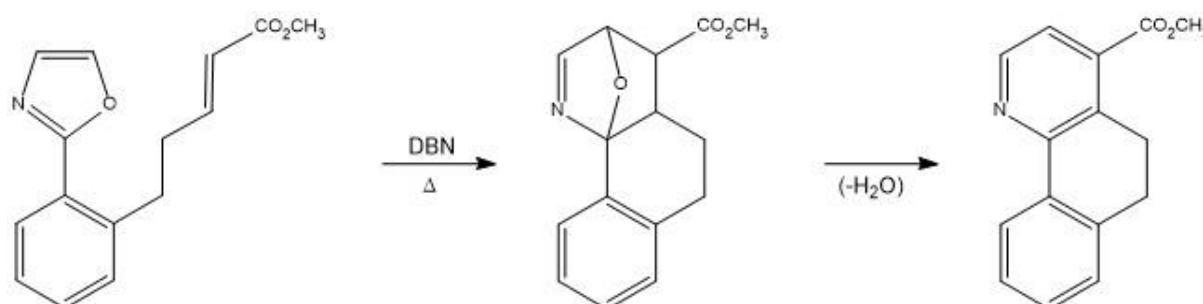
Shema 28. Sinteza piridina cikloadicijom iz oksazola

Alkoksi ili amino skupine u položaju 5 aktiviraju oksazol. Arilne skupine na oksazolu na položajima 2 ili 5 mogu uzrokovati inhibiciju reakcije oksazola s dienofilom jer dolazi do steričkih smetnji u prijelaznoj strukturi. Reakcije u kojima sudjeluju neaktivirani oksazoli ili oksazoli s inhibirajućim skupinama mogu se provoditi u toluenu u uvjetima visoke temperature (230 °C) i visokog tlaka (50atm) i uz prisutnost sumporne ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ili trifluorooctene kiseline (TFA) koje protonacijom aktiviraju oksazol.<sup>33</sup>

Kondrat'evina sinteza može biti intramolekulska. Primjer je sinteza azafenantrenskog alkaloida eupolauramina (slika 6). Jedan od koraka sinteze eupolauramina je elektron-inverzna Diels-Alderova cikloadicija oksazola i alkena (shema 29).<sup>34</sup>

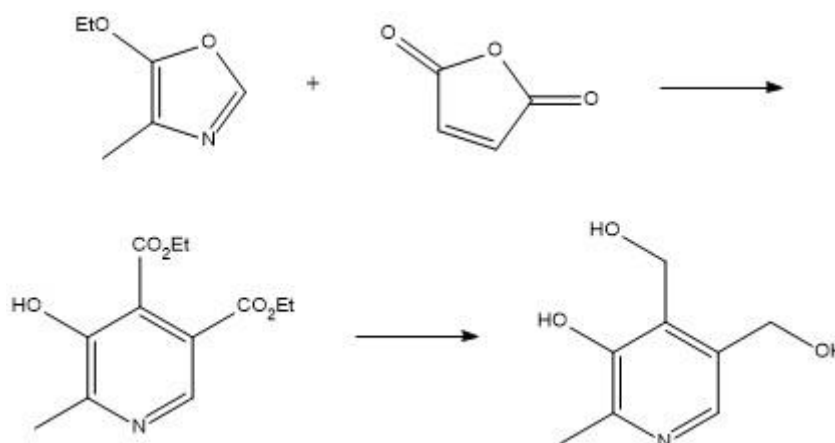


Slika 6. Eupolauramin



Shema 29. Intramolekulska Kondrat'evina sinteza

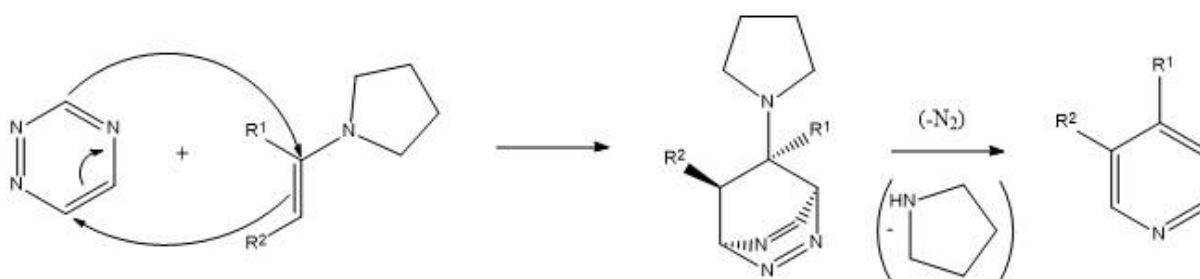
Kondrat'evina sinteza upotrebljava se za sintezu nekih prirodnih proizvoda i lijekova. Primjer sinteze piridina iz oksazola je sinteza piridoksina tj. vitamina B<sub>6</sub> (shema 30), koja je prvi put provedena 1962. godine.<sup>1,33</sup> Reakcijom aktiviranog oksazola i anhidrida maleinske kiseline u kiselom etanolu dobiva se piridin. Redukcijom esterskih supstituenata na piridinu pomoću LiAlH<sub>4</sub> nastaje piridoksin.<sup>1</sup>



Shema 30. Sinteza piridoksina

### 2.7.2. Bogerova sinteza piridina

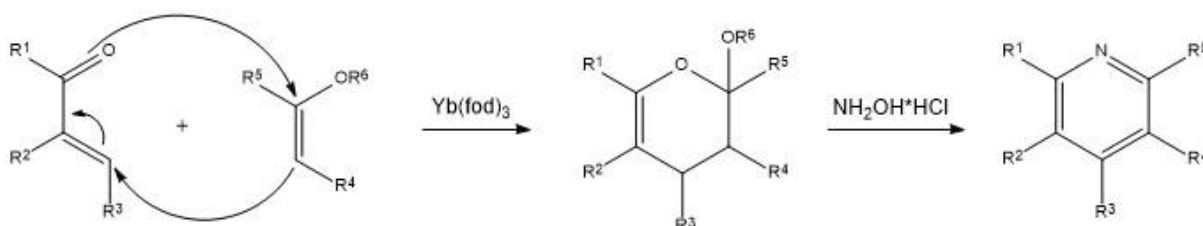
Bogerova sinteza piridina (shema 31) uključuje elektron-inverznu [4 + 2] cikloadicijsku Diels-Alderovu reakciju azadiena 1,2,4-triazina, koji je siromašan elektronima (dien), s aktiviranim alkenom, tj. enaminom, koji je bogat elektronima (dienofil).<sup>1,2,7,35</sup> Reakcija je dobila ime po Dale L. Bogeru koji ju je prvi zabilježio 1981. godine.<sup>35</sup> Međuprodukt dobiven elektron-inverznom Diels-Alderovom cikloadicijom nestabilan je biciklički spoj (cikloheksenil). Cikloadiciju slijedi oslobađanje plinovitog dušika (N<sub>2</sub>) i eliminacija amina što dovodi do nastanka supstituiranog piridina.<sup>1,2,7</sup>



Shema 31. Bogerova sinteza piridina

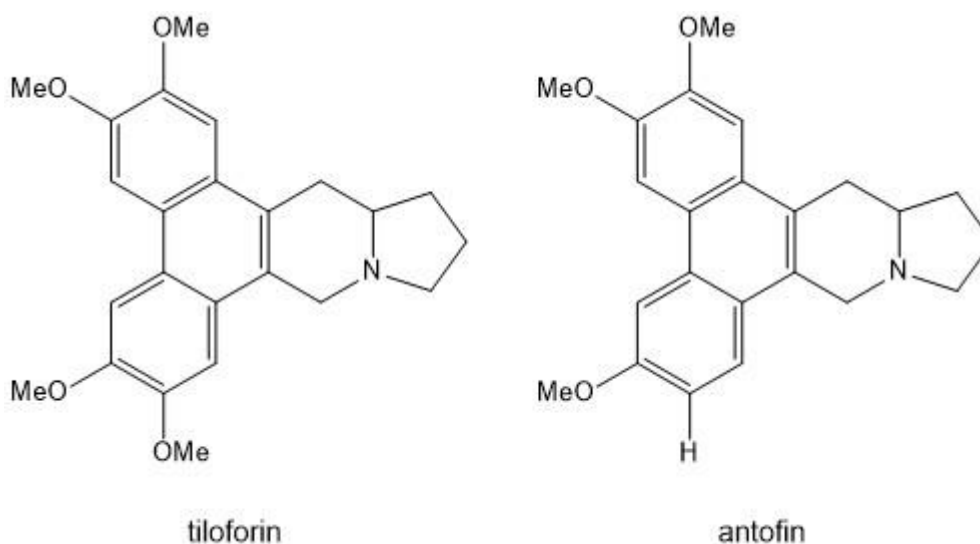
## 2.7.3. Ciufolinijeva ili modificirana Knoevenagel-Stobbeova sinteza piridina

Ciufolinijeva sinteza piridina (shema 32) uključuje elektron-inverznu [4 + 2] cikloadicijsku Diels-Alderovu reakciju aromatskog enona ili enala s vinil-eterom. Produkt reakcije je dihidropiran koji u reakciji s hidroksilamin hidrokloridom, u etanolu, daje supstituirani piridin. Dihidropiran je zaštićeni oblik 1,5-dikarbonilnih spojeva.<sup>36</sup>



Shema 32. Ciufolinijeva sinteza piridina

Biljni alkaloidi tiloforin i antofin (slika 7) mogu se sintetizirati iz 3,4-diarilpiridina dobivenih Ciufolinijevom sintezom piridina. Ovi fenantroizidinski alkaloidi imaju antitumorsko i protuupalno djelovanje, stimuliraju rast živaca te utječu na krvožilni i imunološki sustav.<sup>37</sup>



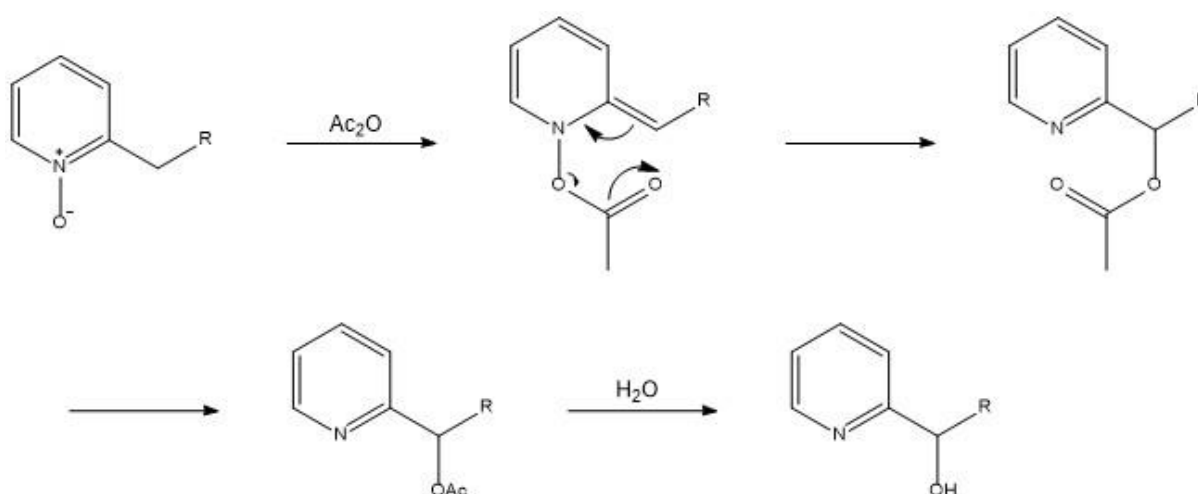
Slika 7. Fenantroizidinski alkaloidi



## 2.8. Reakcije pregrađivanja

### 2.8.1. Boekelheideova reakcija

Boekelheideova reakcija (shema 33) je reakcija pregrađivanja postojećeg piridinskog kostura u novi. Uključuje tretiranje piridin N-oksida, koji je supstituiran u  $\alpha$ -položaju, acilirajućim agensom npr. acetanhidridom ili anhidridom trifluorooctene kiseline (TFAA). To dovodi do nastanka anhidrobaze.<sup>1,7</sup> Anhidrobaza se ne akumulira za vrijeme reakcije i njeno formiranje je ireverzibilno. Nakon toga dolazi do elektrocikličke pregradnje na  $\alpha$ -položaju što uzrokuje nastanak piridina koji na alkilnoj skupini u  $\alpha$ -položaju ima acetat. Hidrolizom acetata dobiva se piridin sa hidroksilnom skupinom u  $\alpha$ -položaju. Ova reakcija omogućuje uvođenje kisika na alkilnu skupinu u  $\alpha$ -položaju piridina.<sup>1</sup>



Shema 33. Boekelheideova reakcija priprave piridina

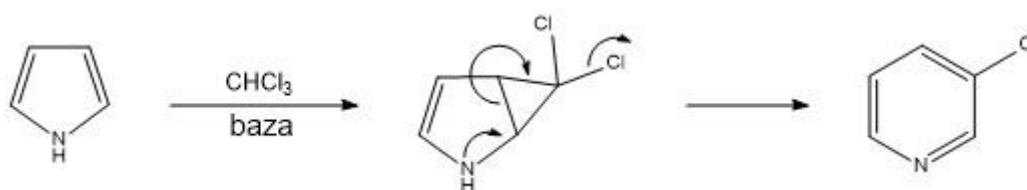
Pregrađivanje se odvija vrlo brzo, pa brzinu reakcije određuje formiranje anhidrobaze. Elektron-odvlačeće skupine na piridin N-oksidu pogoduju reakciji. Tijekom reakcije može doći i do pregradnje u  $\gamma$ -položaju što uzrokuje formiranje nusprodukata.<sup>1</sup>

Boekelheideova reakcija može se upotrijebiti za sintezu tiopeptidnog antibiotika tiosstreptona kod kojeg je uočena antimalarijska i antitumorska aktivnost.<sup>38</sup>

## 2.8.2. Ciamician-Dennstedtovo pregrađivanje

G. L. Ciamician i M. Dennstedt uspjeli su 1881. godine dobiti 3-kloropiridin tako da su zagrijali kalijevu sol pirola s kloroformom u eteru. Ciamician-Dennstedtova reakcija (shema 34) je reakcija pregrađivanja pirola u 3-halopiridin, a uključuje zagrijavanje smjese pirola i karbena u prisutnosti baze.<sup>1,29</sup> Diklorokarben se može dobiti reakcijom kloroforma s bazom (NaOH ili KOH) ili reakcijom metilen halogenida s jakom bazom (NaOEt ili NaOMe).<sup>29</sup>

Prvi korak Ciamician-Dennstedtove reakcije je ciklopropanacija dvostruke veze pirola s diklorokarbenom.<sup>1</sup> Diklorokarben se na pirol adira elektrofilno. Dolazi do formiranja nestabilnog međuprodukta, dihalociklopropana. Na međuprojektu dolazi do cijepanja unutarnje C-C veze nakon čega slijedi eliminacija klorida kojom se dobiva konačni produkt reakcije, 3-kloropiridin.<sup>1,29</sup>



Shema 34. Ciamician-Dennstedtova reakcija priprave piridina

Iskorištenje Ciamician-Dennstedtove reakcije može se povećati upotrebom katalizatora. Reakcija se provodi tako da se pirol i katalizator, npr. benziltriethylamonijev klorid ( $\text{BnEt}_3\text{NCl}$ ) ili tetra-*n*-butilamonijev hidrogensulfat ( $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ) otope u kloroformu i doda se vodena otopina natrijevog hidroksida. Iskorištenje se može povećati i upotrebom natrijevog tribromoacetata kao prekursora za dobivanje dibromokarbena.<sup>1</sup>

Ciamician-Dennstedtova reakcija može poslužiti za sintezu makrocikličkih spojeva.<sup>1</sup>

### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. J. Li, E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., 2005, str. 302-354.
2. J. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry 5th Edition*, Blackwell Publishing Ltd, 2010, str. 156-162.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry 1st Edition*, Oxford University Press, 2000, str. 1191-1195.
4. B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 956-965.
5. G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana Chetty, *Int. J. ChemTech. Res.* **3** (2011) 75-89.
6. J. J. V. Eynde, A. Mayence, *Molecules*, **8** (2003) 381-391.
7. J. J. Li, *Name Reactions 4th Edition*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, str. 54-57, 107, 112, 270, 274, 323.
8. R. Nagarajan, J. C. A. Anthonyraj, D. Muralidharan, C. Saikumar, P. T. Perumal, *Indian J. Chem.* **45B** (2006) 826-828.
9. F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 762-769.
10. M. Katoh, M. Nakajima, N. Shimada, H. Yamazaki, T. Yokoi, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55** (2000) 843-852.
11. Y. Sambongi, H. Nitta, K. Ichihashi, M. Futai, I. Ueda, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 3499-3501.
12. J. A. Hilf, M. S. Holzwarth, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 10376-10382.
13. N. S. Gill, K. B. James, F. Lions, K. T. Potts, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4923-4928.
14. K. Konno, K. Hashimoto, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3865-3868.
15. F. Heidarizadeh, F. Abadast, *Orient. J. Chem.* **27** (2011) 1421-1436.
16. A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, E. O. Dorofeeva, D. V. Demchuk, I. S. Bushmarinov, A. S. Goloveshkin, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **69** (2013) 5234-5241.
17. A. N. Khrustaleva, K. A. Frolov, V. V. Dotsenko, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova, S. G. Krivokolysko, *Tetrahedron Lett.* **58** (2017) 4663-4666.

18. M. C. Bagley, J. W. Dale, J. Bower, *Synlett*, **7** (2001) 1149-1151.
19. M. C. Bagley, C. Glover, E. A. Merritt, *Synlett*, **16** (2007) 2459-2482.
20. M. C. Bagley, C. Brace, J. W. Dale, M. Ohnesorge, N. G. Phillips, X. Xiong, J. Bower, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2002) 1663-1671.
21. M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 3301-3313.
22. R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, L. T. Tang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 303-305.
23. T. Usuki, T. Sugimura, A. Komatsu, Y. Koseki, *Org. Lett.* **16** (2014) 1672-1675.
24. R. L. Frank, R. P. Seven, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 2629-2635.
25. A. Munger, L. Herr, *Significant Name Reactions and Reaction Mechanisms in Chemistry*, Academic Studio, 2016, str. 63-66.
26. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 200-202.
27. P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **28** (2006) 3908-3909.
28. P. S. Baran, N. Z. Burns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 205-208.
29. Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons Inc., 2010, str. 1668, 1669, 1695, 1696.
30. S. Tu, T. Li, F. Shi, F. Fang, S. Zhu, X. Wei, Z. Zongy, *Chem. Lett.* **34** (2005) 732-733.
31. T. R. Kelly, Y.-J. Lee, R. J. Mears, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 2774-2781.
32. G. R. Newkome, D. C. Hager, G. E. Kiefer, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 850-853.
33. J. Lehmann, T. Alzieu, R. E. Martin, R. Britton, *Org. Lett.* **15** (2013) 3550-3553.
34. J. I. Levin, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1397-1398.
35. D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2179-2182.
36. M. A. Ciufolini, N. E. Byrne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1988) 1230-1231.
37. M. A. Ciufolini, F. Roschinger, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 12082-12089.
38. K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **116** (2004) 5197-5202.