

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Mladena Glavaš

Oksidacije 1-benzotiofena (tianaftena)

Završni rad

Mentor:

doc. dr. sc. Nela Malatesti

Osijek, 2012.

Sažetak

Aromatski heterociklički spoj 1-benzotiofen, oksidacijom se prevodi iz sulfida u odgovarajući sulfon, 1-benzotiofen-1,1-dioksid. U ovom radu 1-benzotiofen je oksidiran u 1-benzotiofen-1,1-dioksid korištenjem vodene otopine vodikova peroksida i ledene octene kiseline kao otapala, uz refluksiranje i to u vrlo dobrom iskorištenju od 71%. Oksidacija 1-benzotiofena je provedena i uz oksidirajući reagens $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ i acetonitril kao otapalo, sa ili bez refluksiranja. Ovisno o metodi, iskorištenja su bila 3-48%. Korištenje $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagensa je ekološki prihvatljivo i pokazalo se kao dosta dobro oksidacijsko sredstvo, koje se može primjeniti i za druge heterocikličke spojeve koji sadrže sumpor, a u slučaju 1-benzotiofena osobito onda kada sadrži elektron-akceptorske skupine (EWG).

Ključne riječi

1-benzotiofen, 1-benzotiofen-1,1-dioksid, oksidacija, vodena otopina H_2O_2 , $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagens

Abstract

The aromatic heterocyclic compound 1-benzothiophene can be oxidized from its sulfide functional group into a sulfone, 1-benzothiophene-1,1-dioxide. In this work 1-benzothiophene is oxidized into 1-benzothiophene-1,1-dioxide by heating an aqueous solution of hydrogen peroxide and glacial acetic acid as a solvent at reflux, with a very good yield of 71%. Oxidation of 1-benzothiophene was carried out with H₂O₂-P₂O₅ reagent and acetonitrile as solvent, with and without reflux. Depending on the method, yields were ranging from 3-48%. The use of H₂O₂-P₂O₅ reagent is environmentally acceptable and it has been demonstrated to be a good oxidation agent which can be applied for other heterocyclic compound that contain sulfur, especially for 1-benzothiophenes that contain electron-withdrawing groups (EWG).

Key words

1-benzothiophene, 1-benzothiophene-1,1-dioxide, oxidation, aqueous solution H₂O₂, H₂O₂-P₂O₅ reagent

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| 1. Uvod | 5 |
| 2. Literaturni pregled | 6 |
| 2.1. Oksidacija i redukcija organskih spojeva | 6 |
| 2.2. Organosumporni spojevi (oksidacija i redukcija) | 8 |
| 2.2.1. Razlika između organosumpornog spoja i organskog spoja sa kisikom ... | 8 |
| 2.2.2. Tioli | 10 |
| 2.2.3. Sulfidi (tioeteri) | 12 |
| 2.2.4. Sulfoksidi | 14 |
| 2.2.5. Sulfoni | 16 |
| 2.3. Oksidacije i redukcije u biološkim sustavima | 18 |
| 2.4. Organosumporni spojevi u biološkim sustavima | 20 |
| 2.5. Heterociklički spojevi | 21 |
| 2.5.1. Nomenklatura | 22 |
| 2.6. 1-Benzotiofen (tianaften) | 24 |
| 2.6.1. Nomenklatura, fizikalna i kemijska svojstva | 24 |
| 2.6.2. Uporaba | 25 |
| 2.6.3. Derivati | 25 |
| 2.7. 1-benzotiofen-1,1-dioksid | 26 |
| 3. Eksperimentalni dio | 27 |
| 3.1. Oksidacije 1-benzotiofena | 27 |
| 3.1.1. Priprava H_2O_2 - P_2O_5 reagensa | 27 |
| 3.1.2. Metoda A | 27 |
| 3.1.3. Metode B-F | 28 |
| 3.1.4. Oksidacija 1-benzotiofena svježim kvascem | 29 |
| 3.2. Instrumentalne metode IR i NMR | 29 |
| 3.2.1. IR spektroskopija | 29 |
| 3.2.2. 1H i ^{13}C NMR | 29 |
| 4. Rezultati eksperimentalnog rada | 30 |
| 5. Diskusija rezultata eksperimentalnog rada | 31 |
| 6. Zaključak | 36 |
| 7. Literatura | 37 |
| 8. Prilozi | 38 |

1. Uvod

Zadatak ovog rada je bio ispitati metode koje koriste oksidans na bazi vodikova peroksida i pronaći najbolju metodu oksidacije 1-benzotiofena. Kao reagensi su se koristili vodena otopina vodikovog peroksida i $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagens. Provedeno je šest različitih metoda. U metodi A se kao reagens koristila vodena otopina vodikova peroksida uz ledenu octenu kiselinu kao otapalo, te se reakcija odvijala 2 sata uz refluksiranje. U metodi B, C, D, E i F se koristio $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagens uz acetonitril kao otapalo, te se reakcija odvijala 45 min u metodi B, 2h u metodi D, 4h u metodi E i 6h u metodi F, miješajući pomoću magneta na sobnoj temperaturi, dok se kod metode C reakcija odvijala 1h uz refluksiranje. Iz dobivenih eksperimentalnih podataka se mogla utvrditi najbolja metoda, od navedenih, za dobivanje oksidiranog oblika, 1-benzotiofen-1,1-dioksida. Također je pokušana oksidacija 1-benzotiofena svježim kvascem.

Rad je podijeljen u nekoliko poglavlja. Iza uvoda slijedi pregled oksidacija i redukcija organskih spojeva te pregled reakcija organosumpornih spojeva. Slijedi opis nekih oksidacija i redukcija u biološkim sustavima, te opis organosumpornih spojeva u biološkim sustavima. Zatim je naveden opis heterocikličkih aromatskih spojeva i njihova nomenklatura, s naglaskom na korišteni reagens i dobiveni produkt. Također su opisana i njihova fizikalna i kemijska svojstva. Nakon toga je prikazan detaljan opis izvođenja eksperimentalnog rada, u kojem su navedene sve metode, postupci i kemikalije korištene u radu. Nakon opisa eksperimentalnog dijela slijede rezultati rada i diskusija rezultata. Na kraju se nalazi zaključak, korištena literatura i prilozi.

2. Literaturni pregled

2.1. Oksidacija i redukcija organskih spojeva

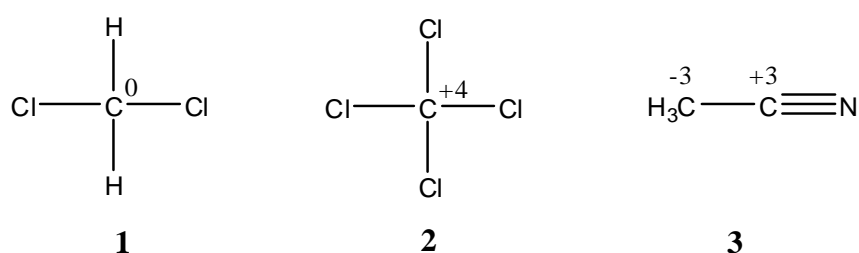
Organski spojevi često sudjeluju u redoks reakcijama, ali prijenos elektrona često nije potpun, za razliku od anorganskih redoks reakcija kod kojih je prijenos elektrona potpun. Kod organskih spojeva nastaju promjene u kovalentnom vezanju između atoma različite elektronegativnosti. Oksidacijsko stanje organskih molekula određuje se uz pretpostavku da oksidacijsko stanje elementarnog ugljika iznosi nula. Vezanje s atomom koji je elektronegativniji od ugljika naziva se oksidacija, a stvaranje veze sa atomom koji je elektropozitivniji (manje elektronegativan) od ugljika se naziva redukcija. Adicija vodika na organsku molekulu, tj. povećanje broja atoma vodika u molekuli se smatra redukcijom, a smanjenje broja atoma vodika u molekuli oksidacijom. Objašnjenje za te definicije jest u tome da izmjena kovalentne veze dovodi do veće ili manje promjene elektronske gustoće na ugljikovu atomu. Skraćeno se redukcija označava sa [H], a oksidacija sa [O].[1]

Većina heteroatoma koji se javljaju u organskim molekulama je elektronegativnija od ugljika, pa u usporedbi s ugljikovim analogima dolazi do povišenja oksidacijskog stanja. U vezi ugljik-ugljik nema razlike u elektronegativnosti pa nema ni promjene oksidacijskog stanja (oksidacijskog broja). Oksidacijski broj pokazuje u kojem se oksidacijskom stanju nalazi element u pojedinom spoju. Povećanje oksidacijskog broja nekog elementa pokazuje da je došlo do oksidacije tog elementa, a smanjenje oksidacijskog broja znači da je došlo do redukcije. Oksidacija i redukcija se događaju zbog prijenosa elektrona u toku reakcije, pa promjenu oksidacijskog broja određuje broj elektrona koji su u toku reakcije prešli s atoma jednog elementa, na atom drugog elementa. Tvar koja prima elektrone u toku kemijske reakcije i sama se reducira, tj. prelazi na niži oksidacijski stupanj se naziva oksidans, a tvar koja daje elektrone i sama se oksidira, tj. prelazi na viši oksidacijski stupanj se naziva reducens.[1]

Imajući na umu elektronegativnost, može se svakom atomu određenog elementa pripisati odgovarajuće oksidacijsko stanje (broj), pridržavajući se sljedećih pravila:

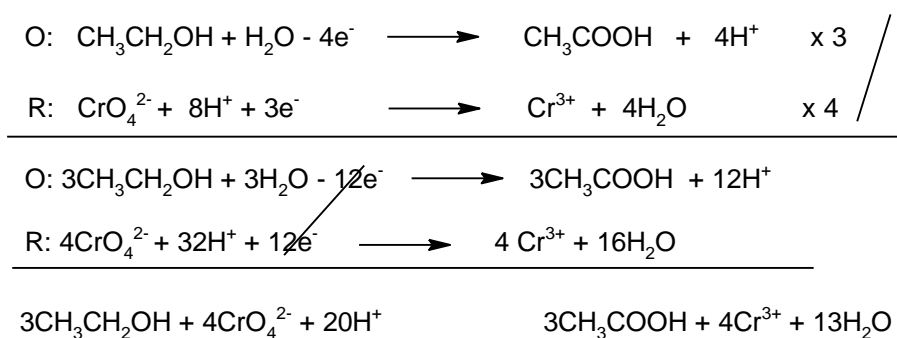
1. Oksidacijsko se stanje ugljikova atoma mijenja za -1 nastajanjem svake veze sa manje elektronegativnim atomom, poput vodika i metala.
2. Oksidacijsko se stanje ugljikova atoma mijenja za +1 nastajanjem svake veze s elektronegativnijim atomom, poput heteroatoma (S, O, F, Br...).

- Dvostruke, odnosno trostruke veze između ugljika i tog heteroatoma se računaju kao dva odnosno tri puta.
- Pri određivanju oksidacijskog stanja ne računaju se veze između dva ugljikova atoma.
- Oksidacijski broj svih elemenata u elementarnom stanju je nula.
- Oksidacijski broj vodika je u svim spojevima +1, osim u hidridima metala gdje je -1.
- Oksidacijski broj kisika u spojevima je -2, osim u peroksidima gdje je -1 i superoksidima gdje je -1/2.[1], [15]



Slika 1. Primjeri navedenih pravila za određivanje oksidacijskog broja.

Reakcije oksidacije i redukcije se prikazuju parcijalnim redoks jednadžbama, u kojima se točno prikazuje koliko se elektrona izmjenilo između pojedinih atoma. Ako se u reakciji s organskim spojevima upotrebljava anorgansko oksidacijsko sredstvo, ukupna se redoks reakcija može uravnotežiti na isti način kao anorganske oksidacijsko-redukcijske reakcije (Shema 1).[1]



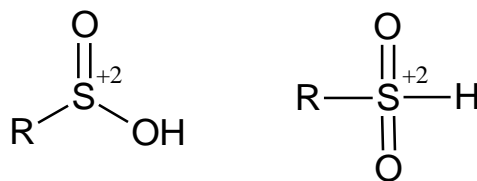
Shema 1. Prikaz parcijalne jednadžbe oksidacije etanola u octenu kiselinu

2.2. Organosumporni spojevi (oksidacija i redukcija)

Organski spojevi sa sumporom ili organosumporni spojevi su organski spojevi koji sadrže sumporov atom u svojoj strukturi, tj. C-S vezu. Osnovna klasifikacija organosumpornih spojeva prema valenciji je prikazana u Tablici 1.[2]

2.2.1. Razlika između organosumpornog spoja i organskog spoja sa kisikom

Organski spojevi sa sumporom se često uspoređuju sa istovrsnim organskim spojevima sa kisikom. Razlike između organskog spoja sa kisikom i sumporom je u tome da sumpor može postojati u nekoliko većih oksidacijskih stanja, tj. imati veći oksidacijski broj od kisika. Poznati su organosumporni spojevi sa oksidacijskim brojem sumpora od -2 do +6. U nekim primjerima, kao što je sulfinska kiselina i sulfon (Slika 2), oksidacijski broj sumpora je isti (+2) pa nema „formalne oksidacije“, ali se mijenja koordinacijski broj pa je sulfinska kiselina trikoordinirana, a sulfon tetrakoordiniran.[2]



Slika 2. Razlika u strukturi sulfinske kiseline i sulfona

Veza S-H je slabija i sa manjom energijom veze od O-H veze, jer je sumpor manje elektronegativan od kisika i ima veći radijus. Zbog te jačine veze voda je tekućina pri normalnom tlaku i temperaturi, dok je sumporovodik (H_2S) plin. Atom sumpora je nukleofilniji od kisikova te su sumporovi spojevi bolji nukleofili od kisikovih analoga. Manji ionizacijski potencijal i veća polarizabilnost valentnih elektrona divalentnih spojeva sumpora, omogućuje da su takvi spojevi jači nukleofili u $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcijama od kisikovih analoga. Divalentni spojevi sumpora mogu tvoriti viševalentna prijelazna stanja, koja nisu moguća za kisikove spojeve. Sumpor se nalazi u trećoj periodi, što znači da popunjava $3s$ i $3p$, a ponekad i $3d$ orbitale, dok kisik i dušik popunjavaju $2s$ i $2p$ orbitale, što znači da su tiokarbonilni spojevi općenito manje stabilni od odgovarajućih karbonilnih spojeva. Kod nomenklature organosumpornih spojeva dolazi do promjene samoglasnika u nazivu, što ukazuje na promjenu oksidacijskog stanja. Primjer je sulfenska kiselina (RSOH , $\text{S} = 0$), sulfinska kiselina (RSO_2H , $\text{S} = +2$) i sulfonska kiselina (RSO_3H , $\text{S} = +4$).[2]

Tablica 1. Klasifikacija organskih spojeva sa sumporom

| | Vrsta organskog spoja | Opća formlula organskog spoja |
|---|------------------------------|--|
| Divalentni organski spojevi sumpora | Tiol | RSH |
| | Tiol ester | RS.CO.R ¹ |
| | Sulfid ili tioeter | RSR ¹ |
| | Ditioacetal | (RS) ₂ CR ₂ ¹ |
| | Sulfenska kiselina | RSOH |
| | Sulfenil halid | RSX |
| | Sulfenat ester | RSOR ¹ |
| | Disulfid | RSSR ¹ |
| | Tioketon | R ₂ C=S |
| | Tion ester | R.CS.OR ¹ |
| Trikoordinirani organski spojevi sumpora | Sulfonijeve soli | R ₃ S ⁺ X ⁻ |
| | Sulfoksid | R ₂ S=O |
| | Sulfimin (sulfimid) | R ₂ S=NR ¹ |
| | Sulfinska kiselina | R.SO.OH |
| | Sulfinil klorid | R.SO.Cl |
| | Sulfinat ester | R.SO.OR ¹ |
| | Sulfinamid | R.SO.NHR ¹ |
| | Tiosulfinat ester | R.SO.SR ¹ |
| Tetrakoordinirani organski spojevi sumpora | Sulfuran | R ₄ S |
| | Sulfon | R.SO ₂ .R |
| | Sulfoksimin (sulfoksimid) | O=SR ₂ =NR ¹ |
| | Sulfonska kiselina | R.SO ₂ .OH |
| | Sulfonil klorid | R.SO ₂ .Cl |
| | Sulfonat ester | R.SO ₂ .OR ¹ |
| | Sulfonamid | R.SO ₂ .NHR ¹ |
| | Tiosulfonat ester | R.SO ₂ .SR ¹ |

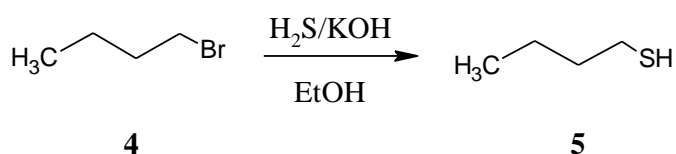
Tablica 2. Oksidacijsko stanje nekih organskih spojeva sa sumporom

| Oksidacijski broj sumpora | Primjer |
|---------------------------|---|
| -2 | RSH, RSR, R ₂ C=S |
| -1 | RSSR, RS.SO.R, RS.SO ₂ .R |
| 0 | S ₈ , RSOH, RSCl, R ₂ S=O |
| +1 | RS.SO.R |
| +2 | R.SO.OR, R.SO.Cl, R.SO ₂ .R |
| +3 | RS.SO ₂ .R |
| +4 | RO.SO.OR, R.SO ₂ .OR |
| +5 | RS.SO ₂ .OR |
| +6 | RO.SO ₂ .OR |

2.2.2. Tioli

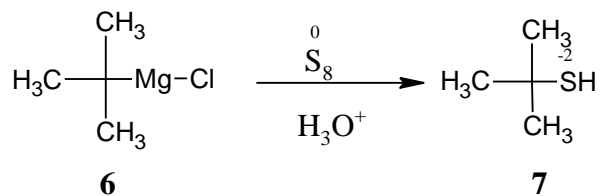
Tioli su sumporovi analozi alkohola u kojima atom sumpora (S = -2) zamjenjuje kisikov atom funkcionalne skupine. Često se nazivaju i merkaptanima, od latinskog izraza *mercurium captans* što znači "prisvajanje žive". Naime, tioli jako privlače teške metale, tj. metalne ione, kao što su srebro (Ag⁺), živa (Hg⁺, Hg²⁺), kadmij (Cd²⁺) i olovo (Pb²⁺) i formiraju stabilne soli. Jaki su nukleofili te se koriste u nukleofilnim supstitucijama i adicijama na karbonilnu skupinu (lako reagiraju s aldehidima i ketonima dajući tioacetale i tioketale, a polutioacetali, polutioketali i poluacetali su dovoljno stabilni da se mogu izolirati) te su također djelotvorni nukleofili za supstitucije na zasićenim ugljikovim atomima (priprava sulfida).[1], [2]

Glavne metode za dobivanje alifatskih tiola su bazirane na premještanju visoko nukleofilnog -S⁻. U navedenom primjeru HS⁻ je reagens, a kemijska ravnoteža disocijacije H₂S je uvijek na strani HS⁻ (Shema 2).[2]



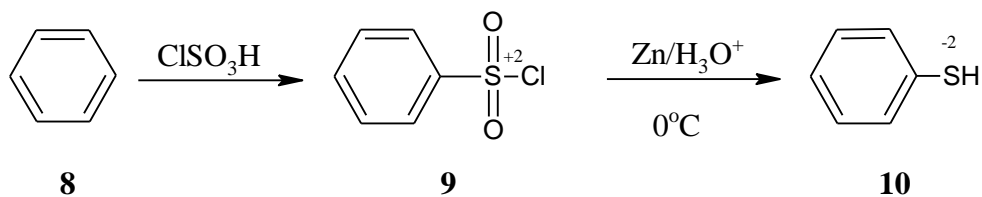
Shema 2. Dobivanje alifatskog tiola

Alifatski tioli se mogu izravno dobiti iz elementarnog sumpora i organometalnog reagensa. Ova reakcija vjerojatno zahtjeva nukleofilni napad na sumpor u S₈ prstenu uz cijepanje S-S veze (Shema 3).[2]



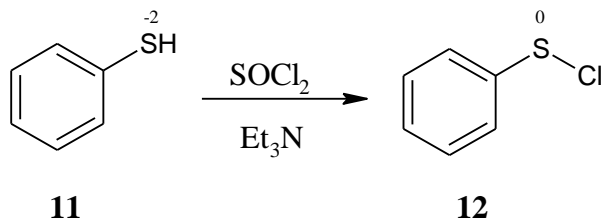
Shema 3. Dobivanje tiola iz elementarnog sumpora i organometalnog reagensa

Aromatski tioli se obično dobivaju redukcijom sulfonyl halida, koji se pripremaju klorsulfonylacijom arena (Shema 4).[2]



Shema 4. Redukcija sulfonyl halida u aromatski tior (tiofenol)

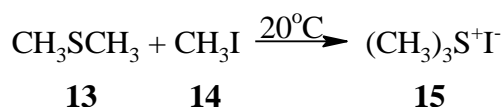
Tioli se mogu oksidirati u sulfonyl-halid (sol sulfenske kiseline RSOH) (Shema 5).[2]



Shema 5. Oksidacija tiola u sulfonyl-halid

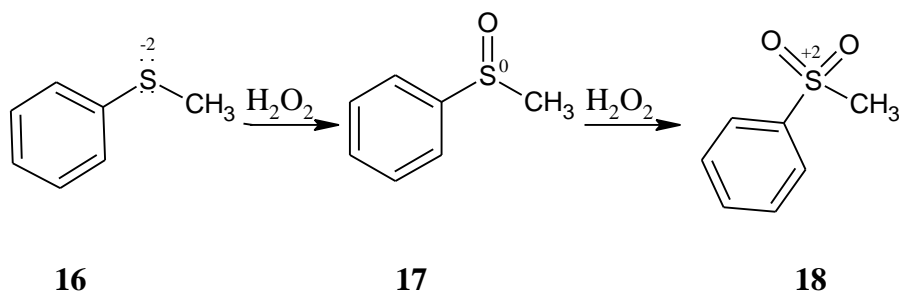
2.2.3. Sulfidi (tioeteri)

Sulfidi (RSR') se nazivaju i tioeteri jer imaju opću formulu, tj. strukturu sličnu eterima (ROR'). To su divalentni spojevi sumpora (S = -2), koji jako dobro reagiraju sa alkil-halogenidima i daju sulfonijeve soli (Shema 6). Sulfonijeve soli su važni prekursori sulfonijevih ilida.[2]



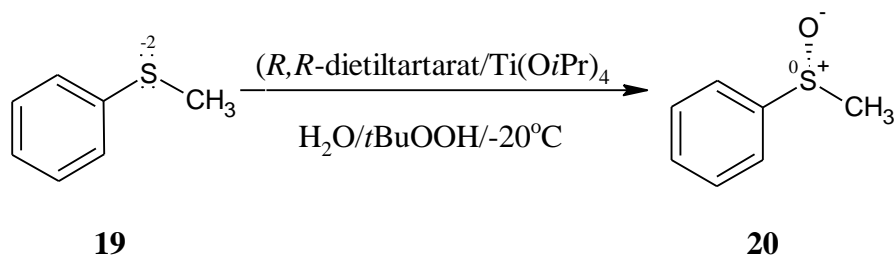
Shema 6. Dobivanje sulfonijeve soli (trimetilsulfonij-jodid (**15**))

Sulfidi se mogu oksidirati peroksidima (vodikov peroksid ili peroksi-kiselina) u odgovarajućem organskom otapalu (octena kiselina, acetonitril ili metanol) u dva stanja; prvo u sulfoksid (S = +2) i zatim u sulfon (S = -2) (Shema 7). Navedena oksidacija se u mehanizmu kemijske reakcije prikazuje kao nukleofilna supstitucija sumporova atoma na peroksidu (pogledati poglavlje 4).



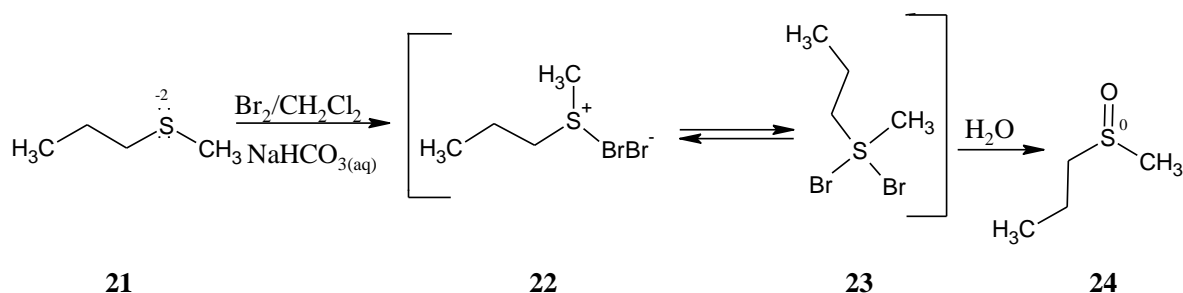
Shema 7. Oksidacija sulfida u sulfoksid i zatim u sulfon

Reakcija se može zaustaviti na sulfoksidu korištenjem natrijeva metaperjodata u vodenoj otopini metanola pri 0°C. Također se može provesti asimetrična oksidacija sulfida u sulfoksid korištenjem Sharpless-ovog reagensa pod određenim uvjetima (Shema 8).[2]



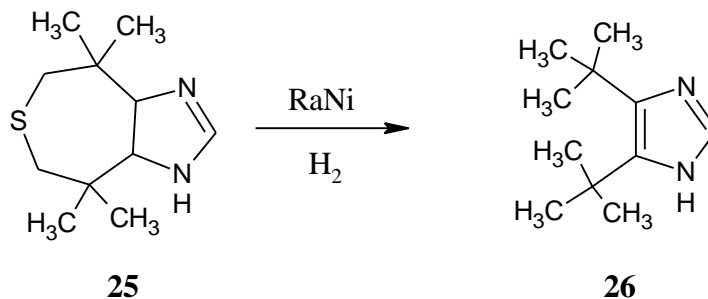
Shema 8. Asimetrična oksidacija sulfida u sulfoksid

Sulfidi reagiraju sa halogenim elementima i donorima halogenog atoma te daju halosulfonijeve soli. Međuprodukt je u ravnoteži sa tetrakoordiniranim izomerom. Nastale soli se teško izoliraju, ali uz hidrolizu predstavljaju alternativni put za dobivanje sulfoksida (Shema 9).[2]



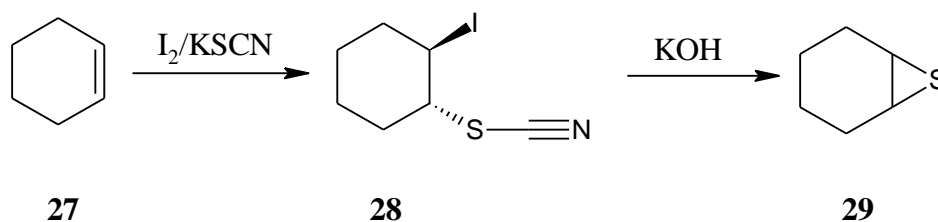
Shema 9. Dobivanje sulfoksida iz sulfida uz halosulfonijevu sol kao međuprodukt

Najbolja metoda redukcije sulfida je potpuna desulfuralizacija korištenjem Raney nikla, pri čemu dolazi do cijepanja C-S veze (Shema10).[2]

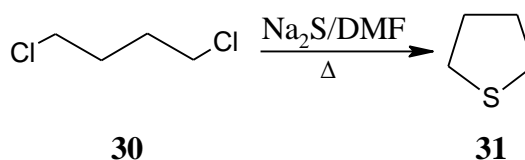


Shema 10. Redukcija sulfida uz Raney nikal

Također se mogu pripraviti i ciklički sulfidi, koji se dobivaju nukleofilnim intramolekulskim premještanjem određenog prekursora (Shema 11 i 12).[2]

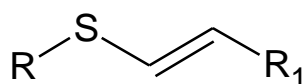


Shema 11. Dobivanje cikličkog sulfida



Shema 12. Dobivanje cikličkog sulfida

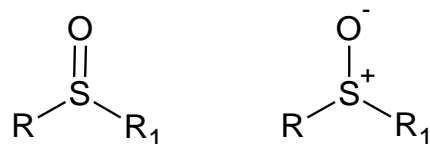
Vrlo važna grupa sulfida su vinil-sulfidi (Slika 3), koji se upotrebljavaju za dobivanje drugih spojeva, poput ditioacetala i za brojne druge sinteze.[2]



Slika 3. Struktura vinil-sulfida

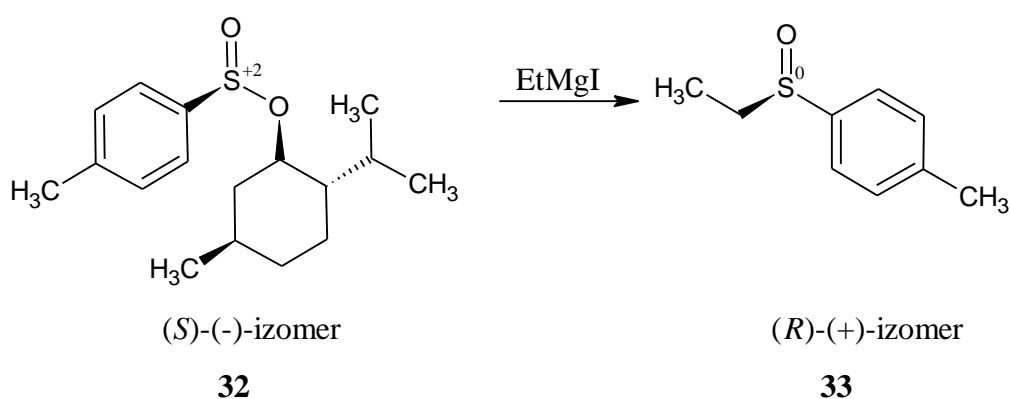
2.2.4. Sulfoksidi

Sulfoksidi su jedna od najvažnijih grupa organosumpornih spojeva koji imaju vrlo raznoliku primjenu. Dimetil-sulfoksid (DMSO) je jedan od najvažnijih aprotinskih otapala za mnoge reakcije te prekursor brojnih korisnih reagensa. Sulfoksidi imaju piramidalnu konfiguraciju te su optički aktivni. Opća formula sulfoksida je $\text{R}_2\text{S}=\text{O}$ ($\text{S} = 0$), a R grupe mogu biti iste ili različite, većinom su to alkilne ili arilne grupe (Slika 4). Druga rezonantna struktura bolje prikazuje polarnost veze.[2]



Slika 4. Struktura sulfoksida

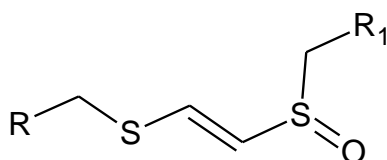
Najbolja metoda pripreve sulfoksida je oksidacija sulfida reagensima na bazi vodikova peroksida, kao što je već opisano u poglavlju 2.2.3 i 4 ovoga rada. Druga dobra metoda dobivanja sulfoksida je reakcija Grignardova reagensa sa sulfinat-esterom. Ova reakcija je glavni put za dobivanje enantiomerski čistog sulfoksida (Shema 13).



Shema 13. Redukcija sulfinat estera u sulfoksid

Nastali sulfoksid se može oksidirati u sulfon (poglavlje 3.3 i 10 ovoga rada) i reducirati nazad u sulid. Redukcija u sulfid se provodi pomoću trivalentnog fosforovog reagensa. Ova redukcija je vrlo zanimljiva zbog velike energije P-O veze koja iznosi 540kJ/mol, dok energija S=O veze iznosi 370kJ/mol.[2]

Kao i vinil-sulfidi, postoje i vinil-sulfoksidi, koji se također koriste za brojne sinteze (Slika 5).[2]

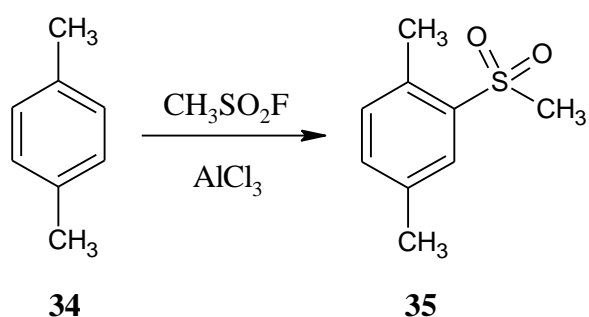


Slika 5. Struktura vinil-sulfoksida

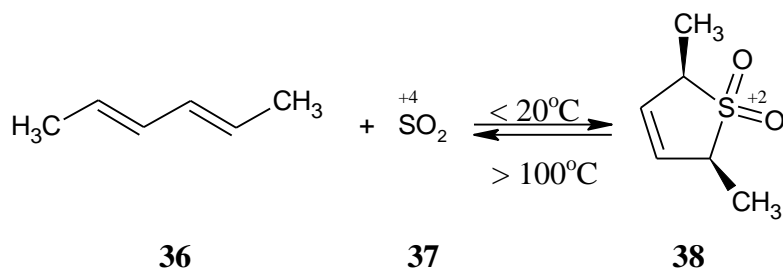
2.2.5. Sulfoni

Sulfoni su velika grupa organosumpornih spojeva, koji su vrlo važni za različite organske sinteze te se mogu izolirati u obliku stabilnih kristala. Sadrže dva kisikova atoma vezana na središnji atom sumpora ($S = +2$).[2]

Postoje brojne metode pripreve sulfona, kao što su oksidacija sulfida i sulfoksida (vidjeti poglavlje 2.2.3 i 3 ovoga rada), alkilacija sulfinata, preuređenje sulfinat-estera, Friedel-Crafts-ova reakcija sulfonyl-halida (Shema 14), adicija sulfonyl-halida ili sličnog spoja na alken ili alkin, i cikloadicija sumpornog dioksida na polien (Shema 15).[2]



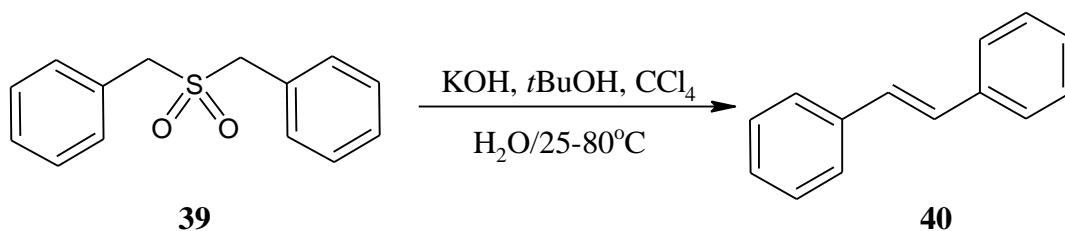
Shema 14. Friedel Crafts-ova reakcija dobivanja sulfona



Shema 15. Dobivanje sulfona adicijom sumpornog dioksida na polien (redukcija sumporovog dioksida)

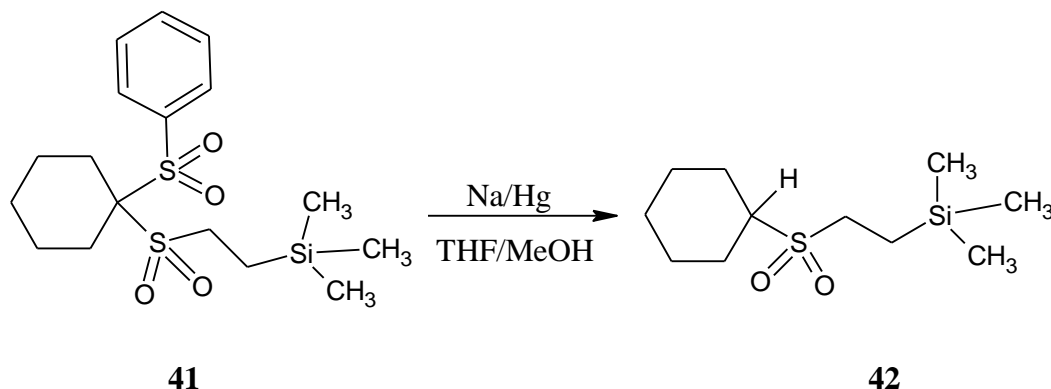
Jedno od najvažnijih svojstava sulfona je formacija α -sulfonyl karbaniona, koji se dobiva reakcijom sulfona sa litij-diizopropilamidom (LDA) ili *n*-butil-litijem (BuLi) u tetrahidrofuranu (THF), te reakcije sa velikim brojem elektrofila pri čemu se dobivaju supstituirani sulfoni.[2]

Sulfoni se mogu prevesti direktno do alkena korištenjem odgovarajućih baza i hlađenjem ili zagrijavanjem i to je primjer Ramberg-Bäcklund-ove reakcije (Shema 16). Reakcija se odvija preko episulfona pri čemu dolazi do otpuštanja sumporova dioksida i nastaje alken.[2]



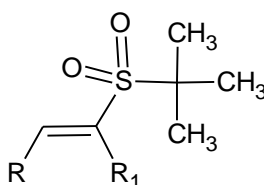
Shema 16. Reakcija pripreve alkena direktno iz sulfona

Jedna od vrlo važnih reakcija sulfona je reakcija zamjene sulfonske grupe vodikom, što se naziva desulfonizacija. Reakcija se provodi na alkil-aril-sulfonu korištenjem alkalijskog metala (Shema 17).[2]



Shema 17. Reakcija zamjene sulfonske grupe vodikom

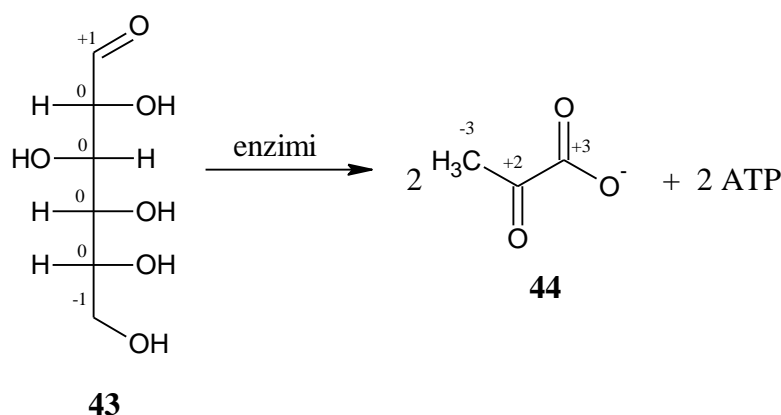
Također postoje i vinil-sulfoni (Slika 6), koji se korištenjem određenih reagensa i otapala, mogu lako prevesti u alken ili neki ciklički spoj.[2]



Slika 6. Vinil-sulfon

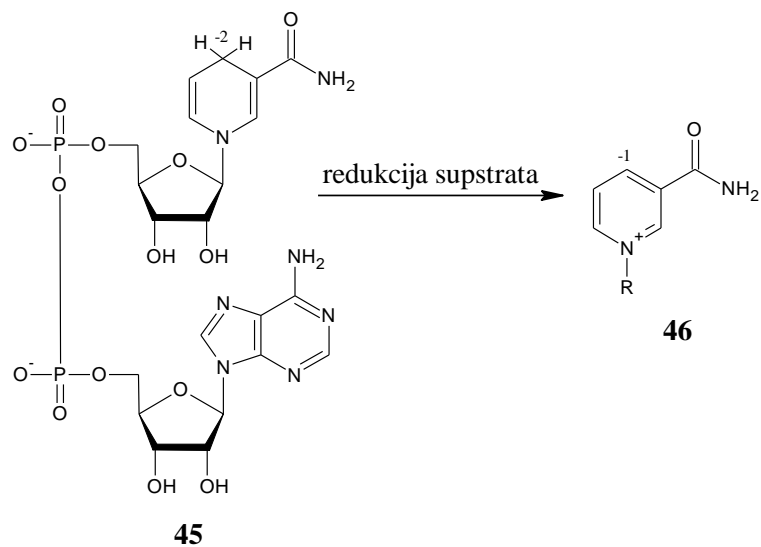
2.3. Oksidacije i redukcije u biološkim sustavima

U biološkim sustavima se neprestano odvijaju oksidacije i redukcije, koje su izuzetno važne za normalno funkcioniranje svih procesa u tijelu i rad organa. Jedna od važnih reakcija oksidacije i redukcije je reakcija glikolize - razgradnja glukoze u dvije molekule piruvata uz istodobno stvaranje adenozin-trifosfata (ATP) (Shema 18). Navedena reakcija se odvija kroz deset stupnjeva uz enzime. Pri tome jedan enzim sudjeluje u jednom stupnju, a enzimi po stupnjevima su: heksokinaza, fosfoglukoz-izomeraza, fosfofruktokinaza, aldolaza, triozafosfat-izomeraza, gliceraldehid-3-fosfat-dehidrogenaza, fosfoglicerat-kinaza, fosfoglicerat-mutaza, enolaza i piruvat-kinaza.

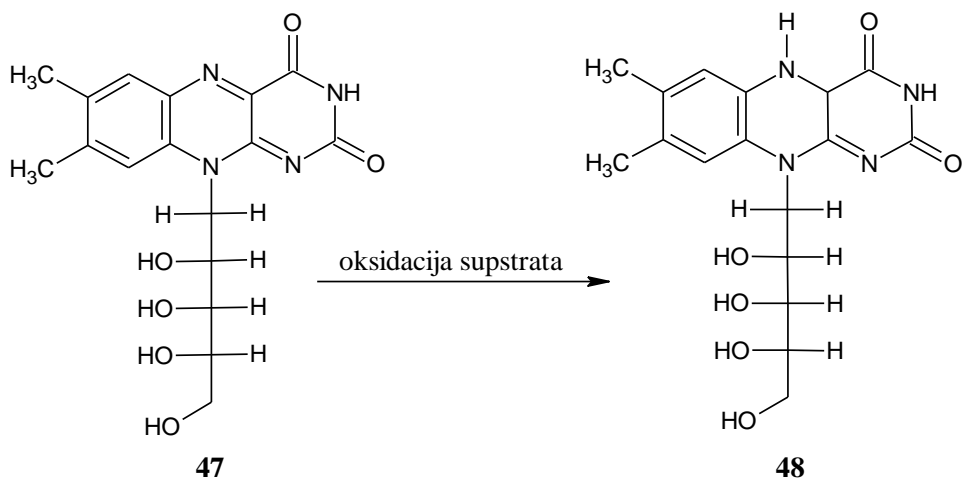


Shema 18. Reakcija glikolize

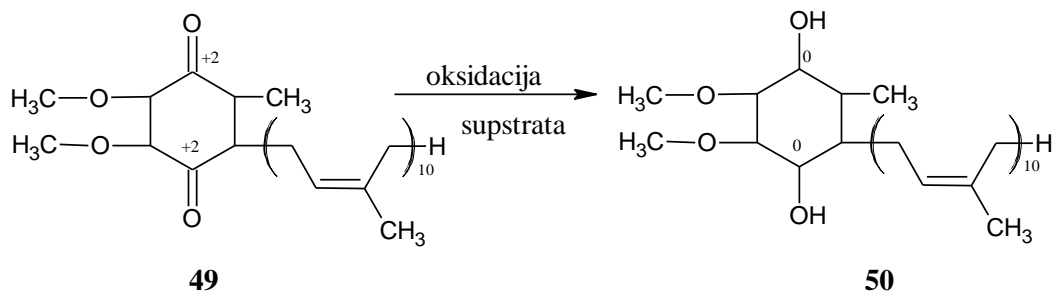
Nastali piruvat se u reakcijama oksidativne dekarboksilacije pretvara u acetil-CoA, koji ulazi u ciklus limunske kiseline. U ciklusu limunske kiseline se acetil-CoA pretvara u ugljikov dioksid te se pri pretvorbi sukcinata u fumarat, iz reduciranog oblika flavin-adenin-dinukleotida (FAD) stvara oksidirani oblik flavin-adenin-dinukleotida (FADH₂). Nastali FADH₂ ulazi u proces oksidativne fosforilacije. U procesu oksidativne fosforilacije se događa nekoliko iznimno važnih reakcija, a to su reakcije pretvorbe reduciranog oblika nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH) u njegov oksidirani oblik (NAD⁺) (Shema 19), redukcija flavin-mononukleotida (Shema 20) i redukcija koenzima Q₁₀ (ubikinon) (Shema 21). Sve navedene reakcije su reverzibilne. Kod pretvorbe NADH u NAD⁺ i obrnuto dolazi zapravo do oksidacije ili redukcije nekog supstrata, a pri tome NAD⁺ prima ili NADH daje jedan vodikov ion i dva elektrona, što je ekvivalentno jednom hidridnom ionu.[3]



Shema 19. Oksidacija NADH u NAD⁺



Shema 20. Redukcija flavin-mononukleotida (iz FMN u FMNH₂)

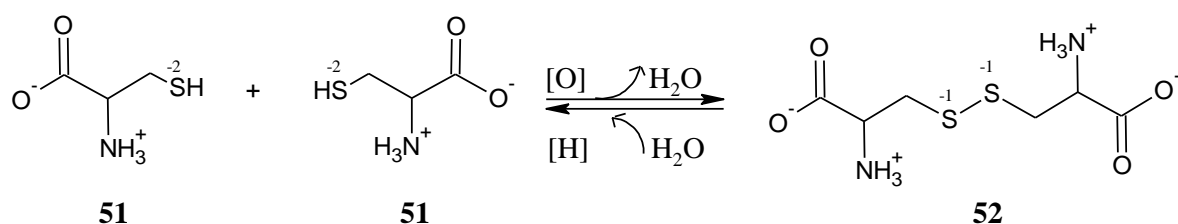


Shema 21. Redukcija koenzima Q₁₀

2.4. Organosumporni spojevi u biološkim sustavima

Organski spojevi sa sumporom su dosta rasprostranjeni u biološkim sustavima i to su npr; glutation, koenzim A, vitamini, hormoni, biotin, aminokiseline-cistein (Cys) i metioni (Met) te mnogi drugi spojevi.[1]

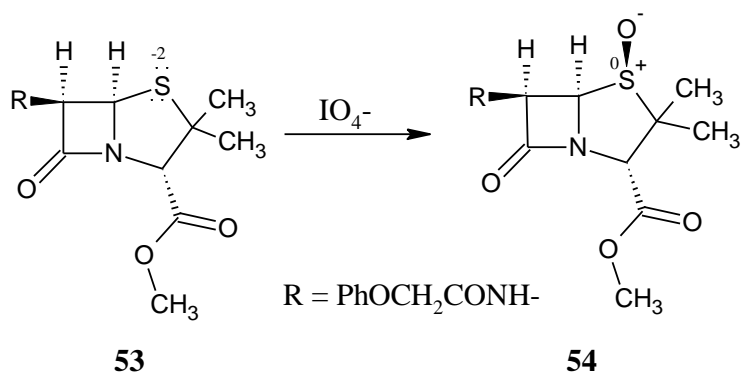
Jedna od vrlo važnih reakcija u biološkom sustavu je stvaranje i kidanje disulfidnih veza između dva cisteina. Aminokiselina cistein je tiol te se tiolna skupina može oksidirati i stvoriti disulfidnu vezu u cistin, a disulfidna veza cistina se može reducirati i dati opet cistein (Shema 22).[3]



Shema 22. Reakcija stvaranja i kidanja disulfidne veze dviju cisteinskih molekula

Aminokiselina Met je sulfid koji sadrži S-metilnu skupinu i djeluje kao biološko sredstvo za metiliranje, tj. izvor je metilne skupine. U reakciji sa ATP-om sumporov atom se prvo prevodi u sulfonijevu sol (dobru izlaznu skupinu) nukleofilnom supstitucijom fosfatnog supstituenta na ATP-u. Prijenos metilne skupine sa sulfonijeva iona na drugi nukleofil se zbiva uz katalitičko djelovanje enzima metil-transferaze.[1]

Mnogi lijekovi pripadaju organosumpornim spojevima, tj. jedan od sastojaka nekog lijeka je često organski spoj sa sumporom. Unoseći takve lijekove u organizam oni postaju dio biološkog sustava. Organski spoj trivijalnog imena penicilin (**53**), sadrži sumpor u svojoj strukturi i može se oksidirati perjodatom u odgovarajući sulfoksid (**54**) (Shema 23). Nastali sulfoksid se može dalje prevesti u sulfon ili acetat.

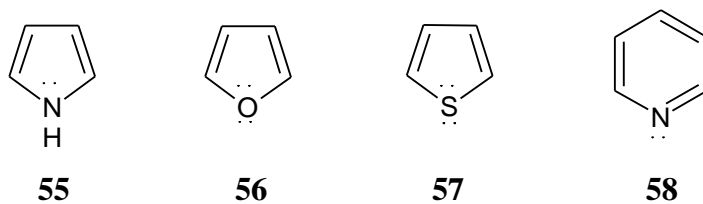


Shema 23. Oksidacija penicilina u sulfoksid ((*S*)-sulfoksid (**54**))

Ista oksidacija se može provesti i pomoću jodbenzen-diklorida (PhICl_2) u vodenoj otopini piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), ali tada se dobije *R*-izomer, tj. (*R*)-sulfoksid, koji je manje stabilan, što znači da se kisikov atom vezan na sumpor, nalazi ispod ravnine prstena. (*R*)-sulfoksid se zagrijavanjem može prevesti u (*S*)-sulfoksid.[2]

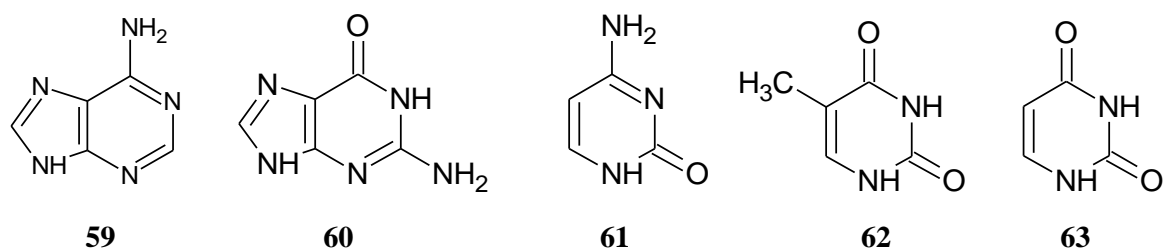
2.5. Heterociklički spojevi

Heterociklički aromatski spojevi sadrže barem jedan heteroatom u svojem prstenu, tj. atom koji nije ugljik, a najčešće sumpor, dušik ili kisik (Slika 7).



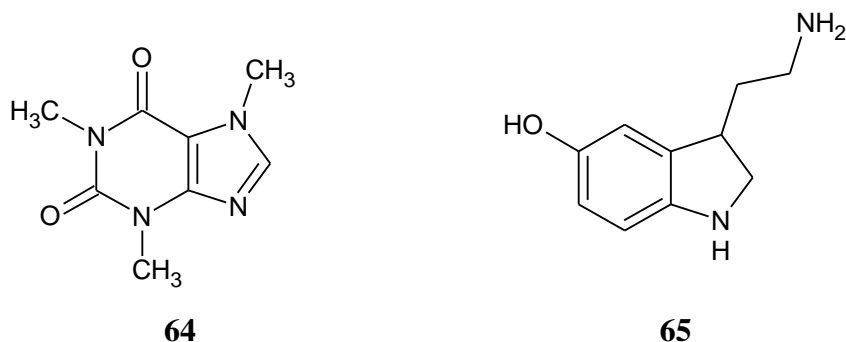
Slika 7. Strukture najpoznatijih heterocikličkih aromatskih spojeva: pirol (**55**), furan (**56**), tiofen (**57**) i piridin (**58**)

Neki od najvažnijih heterocikličkih aromatskih spojeva za život su svakako dušikove baze, koje imaju ključnu ulogu kao prenosioci genetičke šifre u nukleinskim kiselinama (Slika 8).



Slika 8. Strukture dušikovih baza: adenin (59), gvanin (60), citozin (61), timin (62) i uracil (63)

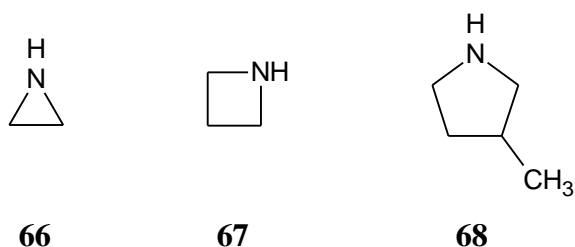
Alkaloidi, dušikove baze koje se nalaze u biljkama, kao i vitamini također pripadaju aromatskim heterocikličkim spojevima (Slika 9).[1]



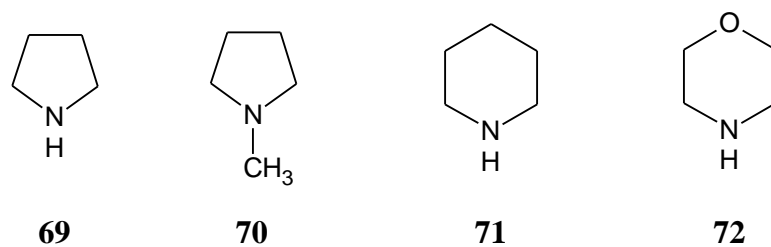
Slika 9. Struktura kofeina (64) i serotonina (65)

2.5.1. Nomenklatura

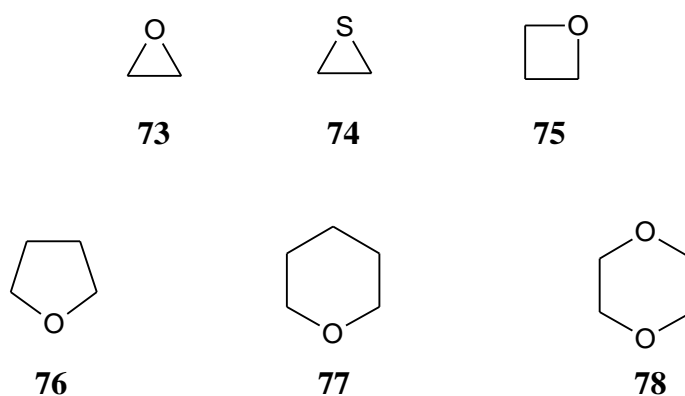
Heterociklički spojevi se obično imenuju prema Hantzsch - Widman-ovom sustavu. Ako sadrže dušikov atom prefiks je *aza-*, kisikov *okso-*, a sumporov *tio-*. Ciklički amini sadrže 3, 4, 5 ili više atoma, pri tome nisu svi atomi ugljikovi te mogu biti aromatski i nearomatski.[1]



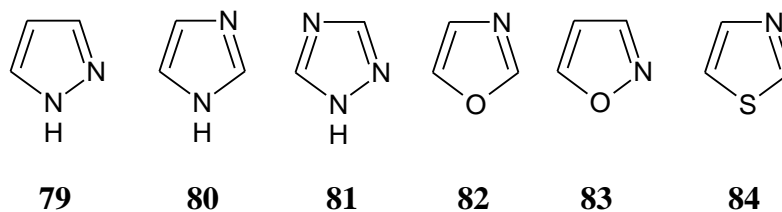
Slika 10. Struktura nekih nearomatskih heterocikala sa dušikom: aziridin (azaciklopropan) (66), azetidin (azaciklobutan) (67) i 3-metilpirolidin (3-metilazaciklopentan) (68)



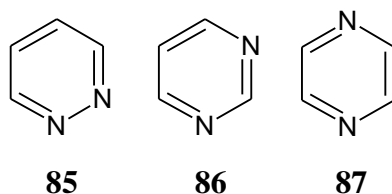
Slika 11. Struktura nekih nearomatskih heterocikala sa dušikom i kisikom: piperidin (69), *N*-metilpiperidin (70), piperidin (71) i morfolin (72)



Slika 12. Struktura nekih nearomatskih heterocikala sa kisikom ili sumporom: oksiran (etilen-oksidi, oksaciklopropan) (73), tiiran (tiaciklopropan) (74), oksetan (oksaciklobutan) (75), tetrahidrofuran (oksaciklopentan) (76), tetrahidropiran (oksacikloheksan) (77) i 1,4-dioksan (78)



Slika 13. Struktura nekih važnijih peteročlanih aromatskih heterocikala: pirazol (79), imidazol (80), 1,2,4-triazol (81), oksazol (82), izoksazol (83) i tiazol (84)

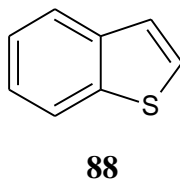


Slika 14. Struktura nekih šesteročlanih aromatskih heterocikala: piridazin (**85**), pirimidin (**86**) i pirazin (**87**)

2.6. 1-Benzotiofen (tianaften) (**88**)

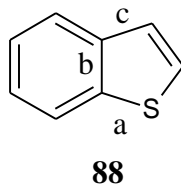
2.6.1. Nomenklatura, fizikalna i kemijska svojstva

Navedeni spoj ima više naziva, ovisno o nomenklaturi prema kojoj se imenuje, a nazivi spoja su: tianaften, 1-benzotiofen (prema IUPAC-u), tionaften, benzo(*b*)tiofen, 1-tiainden, 2,3-benzotiofen, benzotiofuran, benzotiofen. 1-Benzotiofen se sastoji od jednog šesteročlanog (benzenskog) aromatskog prstena i jednog peteročlanog aromatskog prstena (tiofena). Molekulska formula je C_8H_6S , a molarna masa iznosi 134.202 g/mol. Gustoća spoja iznosi 1.1490 g/cm³. [13]

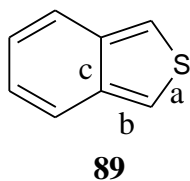


Slika 15. Struktura 1-benzotiofena (**88**)

Slovo *b* u nazivu benzo(*b*)tiofen označava položaj tiofenskog prstena u odnosu na benzenski prsten. Benzenski prsten je povezan sa tiofenskim prstenom preko veze *b* (Slika 16). Također postoji i benzo(*c*)tiofen (**89**) (Slika 17). [2]



Slika 16. Struktura benzo(*b*)tiofena (1-benzotiofena)



Slika 17. Struktura benzo(*c*)tiofena (**89**)

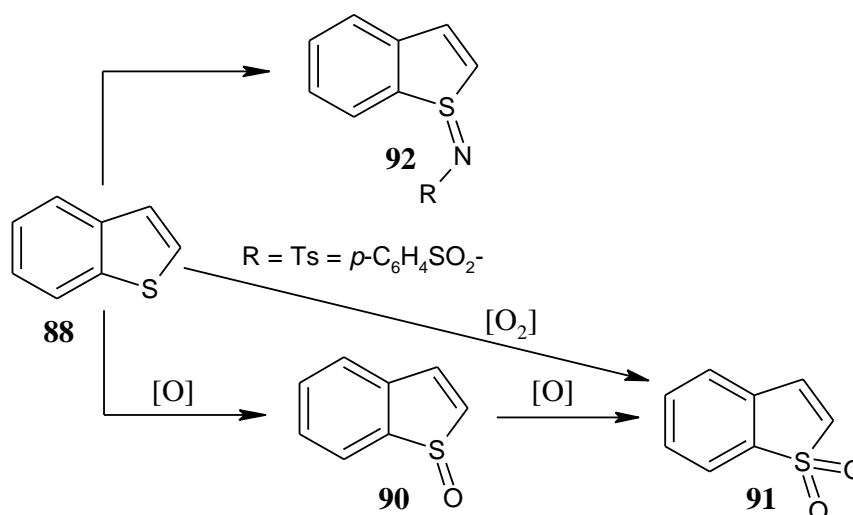
Fizikalno stanje 1-benzotiofena je bijela igličasta krutina sa temperaturom taljenja 30-33°C, što znači da je pri sobnoj temperaturi krutina. Temperatura vrenja iznosi 221-222°C pri 101325 Pa. Vrlo je intenzivnog mirisa i netopljiv u vodi, kao i većina organskih spojeva. [13]

2.6.2. Uporaba

1-Benzotiofen je polazni spoj za mnoge reakcije i dobivanje drugih spojeva, koji imaju raznu primjenu, posebice u farmaceutskoj industriji. Iz određenih studija se pokazalo da reakcijom 1-benzotiofena i fenola, preko šest koraka adicijskih i eliminacijskih reakcija, se dobiva određeni benzotiofen-dioksid, koji se koristi u farmaceutskoj industriji za pripravu lijekova, koji djeluju kao selektori receptora za estragon.[4][6]

2.6.3. Derivati

1-Benzotiofen (**88**), kao i svi ostali organski spojevi, ima derivate. Neki od najpoznatijih derivata su: sulfoksid (**90**), sulfon (**91**) i sulfimid (**92**) (Shema 24). Sulfoksid se teško dobiva, samo pomoću nekih određenih enzima, ali se i još teže izolira, iako postoje opisane metode (poglavlje 2.2.4.), jer brzo prelazi u sulfon.[4][5]

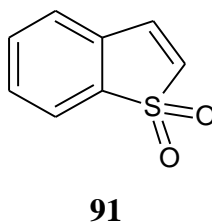


Shema 24. Dobivanje derivata iz 1-benzotiofena

Spojevi, kao što su 1-benzotiofen, tiofen i dibenzotiofen i njihovi derivati, su jako otporni na desulfuralizaciju, zbog aromatskog karaktera i snažni su donori atoma sumpora. Desulfuralizacija, tj. hidrogendesulfuralizacija je vrlo važan i široko korišteni proces hidroobrade za biološke i industrijske potrebe, pri čemu se sumporov atom katalitički uklanja, pomoću Raney nikla, paladija, aluminija, molibden sulfida (MoS) ili sličnih spojeva (MoS_x) i kobalt molibdena, iz spojeva koji sadrže sumpor u nafti i uljima.[9]

2.7. 1-Benzotiofen-1,1-dioksid (91)

1-Benzotiofen-1,1-dioksid (91) je oksidirani oblik 1-benzotiofena (88), njegov sulfonski derivat. Na atom sumpora su vezana dva atoma kisika dvostrukom vezom.



Slika 18. Struktura 1-benzotiofen-1,1-dioksida (91)

1-Benzotiofen-1,1-dioksid pripada nezasićenim sulfonima i vrlo je koristan dipolarofil, koji se koristi u mnogim cikloadicijskim reakcijama za različite kemijske transformacije, a s mnogim derivatima tog spoja su zabilježene različite biološke aktivnosti.[4]

Pokazalo se da jako dobro reagira u 1,3-dipolarnim cikloadicijskim reakcijama, za razliku od 1-benzotiofena koji slabo reagira sa dipolima. Reagira i sa stabilnim azometin-ilidima te daje produkt u malom iskorištenju i sa velikom stereoselektivnošću, dok sa nestabilnim azometin-ilidima daje veliko iskorištenje, ali sa malom stereoselektivnošću.[7]

1-Benzotiofen-1,1-dioksid se može pripremiti iz 1-benzotiofena koristeći sintetske metode bazirane na malom broju reagensa, sposobnih za oksidaciju tiofena, koji sadrže elektron-donirajuće grupe (EDG).[4]

3. Eksperimentalni dio

U eksperimentalnom dijelu su navedene različite metode oksidacije 1-benzotiofena, radi njihove usporedbe. Metode su se razlikovale po korištenju različitih reagensa i otapala, da li se reakcija odvijala uz ili bez refluksiranja i po vremenu odvijanja reakcije. Korištene metode i postupci su navedeni u nastavku.

3.1. Oksidacije 1-benzotiofena

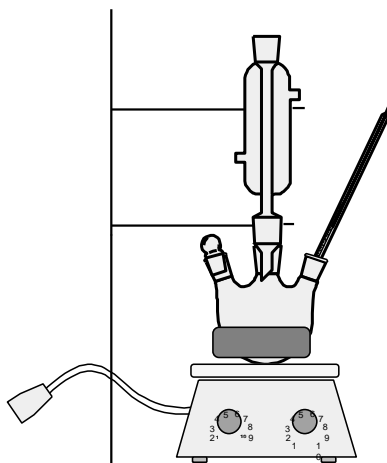
3.1.1 Priprava H_2O_2 - P_2O_5 reagensa

U Erlenmeyerovu tikvicu od 50 mL se doda 16.68g (0.12mol) $P_2O_{5(s)}$ (difosforov pentoksid) u obliku bijelog praha, i malo vodene otopine 50%-tnog vodikova peroksida. Vodenu otopinu vodikova peroksida treba polagano dodavati u tikvicu sa $P_2O_{5(s)}$ i tikvicu hladiti jer $H_2O_{2(aq)}$ reagira vrlo burno sa $P_2O_{5(s)}$, tj. reakcija je egzotermna. Smjesa se promiješa staklenim štapićem i doda još malo vodikova peroksida tako da se sav $P_2O_{5(s)}$ otopi. Nakon što se sav $P_2O_{5(s)}$ otopio, smjesa se presipa u odmjernu tikvicu od 50mL i do oznake nadopuni sa vodenom otopinom vodikova peroksida. Ukupni utrošeni volumen vodikova peroksida treba biti 10.41 mL. Tikvica sa otopinom se ostavi hladiti u hladnjaku. Pripremljena otopina se treba čuvati na $4^{\circ}C$ i što prije potrošiti (u roku dva tjedna).[4]

3.1.2. Metode A

U čašu od 100 mL se doda 0.57g (4.25mmol) 1-benzotiofena, koji se otopi u 5 mL ledene octene kiseline i zatim se doda 2.70 mL vodene otopine vodikova peroksida (w=50%). Smjesa iz čaše se presipa u tikvicu od 100 mL, postavi se aparatura za refluksiranje i smjesa se zagrijava na $100^{\circ}C$ tijekom 2h uz miješanje preko magnetske miješalice. Tijek odvijanja reakcije se prati na tankoslojnoj kromatografiji (TLC). Smjesa otapala za TLC je heksan:etil-acetat = 1:1. Nakon 2h refluksiranja, u tikvicu se doda 10

mL hladne (ledene) destilirane vode i nastavi dalje miješati preko magnetske miješalice. Dobiveni kristali se odvoje od ostatka smjese vakuum filtracijom te ostave sušiti. Nakon sušenja kristali se prekrystaliziraju iz etanola ($w=96\%$, $V=5\text{mL}$) uz aktivni ugljen, a zatim odvoje vakuum filtracijom i ostave sušiti. Kad se kristali osuše, izvažu se, odredi se talište te snimi infracrveni spektar (IR) i spektar nuklearne magnetske rezonancije (NMR).[10]

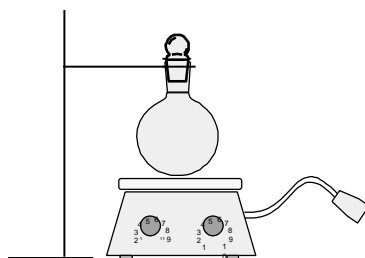


Slika 19. Aparatura za refluksiranje, korištena u metodi A i C

3.1.3. Metode B-F

Postupci korišteni u metodama B-F su bili isti, ali se metode razlikuju po vremenu odvijanja reakcije i da li se reakcija odvijala uz refluksiranje ili bez.

U čašu od 100 mL se doda 1-benzotiofen, koji se otopi u acetonitrilu. Smjesa se presipa u tikvicu od 250 mL te promiješa preko magnetske miješalice. Zatim se doda odgovarajući volumen svježeg pripremljenog i ohlađenog $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagensa. Sve se nastavi miješati magnetom pri sobnoj temperaturi ili uz refluksiranje (metoda C) određeno vrijeme, ovisno o metodi. Tijekom odvijanja reakcije se prati na TLC-u. Nakon određenog vremena se doda hladna voda i nastavi miješati. Dobiveni kristali se od ostatka smjese odvoje vakuum filtracijom i isperu s malom količinom hladne vode i dietil etera te se ostave sušiti u eksikatoru. Nakon sušenja izmjeri se talište i snime spektri, te odredi iskorištenje.[4]



Slika 20. Aparatura korištena u metodama B-F

3.1.4. Oksidacija svježim kvascem

U čašu od 200 mL se usipa 100 mL destilirane vode te zagrije i doda 10g svježeg kvasca. Kvasac se otopi i otopina se promješa te se doda 0.25g (1.86 mmol) 1-benzotiofena otopljenog u 15 mL 50%-tnog etanola. Etanol je pripremljen iz 99.9% etanola i vode u omjeru etanol:voda = 7.5 : 7.5 mL. Smjesa se ulije u tikvicu od 200 mL te miješa preko magnetske miješalice, uz održavanje temperature na 37 °C, oko 2 tjedna. Zagrijavanje i miješanje se trebaju odvijati konstantno. Odvijanje reakcije se je prati na TLC-u. [11][12]

3.2. Instrumentalne metode IR i NMR

3.2.1. IR spektroskopija

IR spektar dobivenog spoja snimljen je pomoću SHIMADZU IR solution 1.30 FTIR-8400 S spektrofotometra u valnom području od 40 do 4000 cm^{-1} uz razlučenje od 4 cm^{-1} . Svi spektri su snimljeni tehnikom KBr pastile. Pastila je pripremljena prešanjem ~1% homogene smjese uzorka i kalijeva bromida pod tlakom od 10^6 Pa. Za prikupljanje i obradu podataka koristio se program IR solution (Shimadzu IRsolution 1.30 Copyright © 2005 Shimadzu Corporation). Signali su se označavali sljedećim kraticama: s=strong (jaka), ms=medium strong (srednje jaka), w=weak (slaba) i str=stretch (istezanje).

3.2.2. ^1H i ^{13}C NMR

^1H NMR spektri su snimljeni na Bruker Avance spektrometru 600MHz, odnosno 151MHz za ^{13}C NMR, u *d*-kloroformu (CDCl_3), na Institutu "Ruđer Bošković" u Centru za NMR. Kemijski pomaci su izraženi kao *parts per million* (ppm), delta vrijednosti relativne prema tetrametilsilanu (TMS). Za izradu i analizu spektara korišten je program Spin Works 3.1 Copyright C 2009, Kirk Marat, University of Manitoba.

4. Rezultati eksperimentalnog rada

Nakon provedenog eksperimentalnog dijela dobiveni su rezultati ovoga rada, koji su navedeni u Tablici 3 te su snimljeni IR i ^1H i ^{13}C NMR spektri, koji su dokazali da se zaista dobio oksidirani oblik 1-benzotiofena, 1-benzotiofen-1,1-dioksid.

^1H NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida (Slika 23 i 24): δ_{H} (600MHz; CDCl_3) 6.71-6.72 (1H, d, $J_{\text{AB}}=6.9$, SCH=C), 7.21-7.22 (1H, dd, $J_{\text{AB}}=6.9$, $J_{\text{BC}}=0.9$, CH=C), 7.35-7.36 (1H, m, ArH), 7.51-7.57 (2H, m, ArH), 7.70-7.72 (1H, m, ArH).

^{13}C NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida (Slika 25 i 26): δ_{C} (151MHz; CDCl_3) 120.91, 124.85, 130.24, 130.28, 130.71, 131.77, 133.10.

Ako se ^1H i ^{13}C NMR spektar, iz ovoga rada, usporede sa literaturnom vrijednosti, vidi se da se vrijednosti pikova u ppm-ima dosta dobro slažu. Literaturne vrijednosti za ^1H i ^{13}C NMR spektar su:

δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 6.72 (1H, d, $J_{\text{AB}}=6.6$, SCH=C), 7.22 (1H, d, $J=6.6$, CH=C), 7.36-7.38 (1H, m, ArH), 7.52-7.59 (2H, m, ArH), 7.72-7.74 (1H, m, ArH)

δ_{C} (100MHz; CDCl_3) 121.35, 125.40, 130.61, 130.79, 131.17, 132.40, 133.65, 136.70.[10]

IR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida (Slika 28): 3099-3037 (w, =C-H str aromatski i alkeni), 1585-1498 (ms, C-C str aromatski), 1200-1050 (w, C-S str) 739-763 (s, orto-disupstituirani benzen), 1287-1150 (s, SO_2 str). Spektar čistog 1-benzotiofena (Slika 27, literaturno) pokazuje iste pikove, osim za sulfonsku vezu, što znači da je zaista dobiven 1-benzotiofen-1,1-dioksid.

Tablica 3. Rezultati oksidacije 1-benzotiofena iz svih metoda

| Metoda | A | B | C | D | E | F |
|--|--|--|--|--|--|--|
| m(1-benzotiofen)/g | 0.57 | 1.03 | 0.81 | 0.29 | 0.24 | 0.28 |
| Otapalo/mL | ledena CH ₃ COOH/ 5mL | acetonitril/ 30mL | acetonitril/ 27mL | acetonitril/ 21mL | acetonitril/ 19mL | acetonitril/ 21mL |
| Reagens/mL | H ₂ O ₂ / 3mL | H ₂ O ₂ - P ₂ O ₅ / 16mL | H ₂ O ₂ - P ₂ O ₅ /14mL | H ₂ O ₂ - P ₂ O ₅ / 11mL | H ₂ O ₂ -P ₂ O ₅ / 10mL | H ₂ O ₂ - P ₂ O ₅ / 11mL |
| Uvjeti reakcije (vrijeme i temperatura) | refluksiranje 2h | miješanje 45 min na sobnoj temp. | refluksiranje 1h | miješanje 2h na sobnoj temp. | miješanje 4h na sobnoj temp. | miješanje 6h na sobnoj temp. |
| m(1-benzotiofen-1,1-dioksid)/g | 0.405 | 0.028 | 0.091 | 0.1 | 0.101 | 0.134 |
| Iskorištenje | 71% | 3% | 11% | 35% | 42% | 48% |
| R_f faktor | 0.69 | | | | | |
| Talište | 132-135°C | 115-130 °C | | | | |

5. Diskusija rezultata eksperimentalnog rada

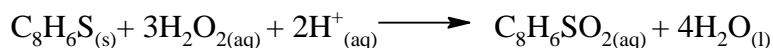
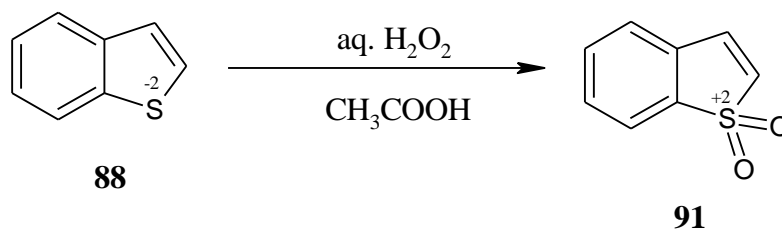
R_f faktor pokazuje pokretljivost spoja na tankom sloju i jedan je od kriterija za identifikaciju spoja. Računa se kao omjer udaljenosti od startne linije koju je prešla mrlja i udaljenost do koje je stigla fronta otapala. R_f vrijednost produkta se određivala u smjesi otapala heksan:etil-acetat = 1:1. Temperatura tališta se razlikuje u metodi A i metodama B-F, jer je kod metode A napravljena prekrizacija produkta (**91**), dok kod ostalih metoda prekrizacija nije napravljena, te je stoga kod metode A temperatura tališta bliža literaturnoj vrijednosti koja iznosi 142.5-143 °C. Prekrizacija je napravljena iz etanola i aktivnog ugljena.[4][10]

Pri praćenju odvijanja reakcije TLC-om, blizu fronte otapala, pojavila se fluorescentna plava mrlja pod UV-om. Pretpostavlja se da su te fluorescentne mrlje od polimera 1-benzotiofena. Naime, molekule spoja **88** često polimeriziraju i tada fluoresciraju. 1-Benzotiofen se može elektrokemijski polimerizirati u čistoj otopini boron-trifluorid-dietil etera (BFEE), koji je iznimno dobar elektrolit za elektrokemijsku polimerizaciju aromatskih spojeva, kao što su tiofeni i benzen, ili u smjesi elektrolita BFEE i koncentrirane sumporne kiseline, pri čemu je iskorištenje bolje. Dobiveni poli-(1-benzotiofen) je topljiv u uobičajenim jakim polarnim organskim otapalima kao što su dimetil-sulfoksid (DMSO) i *N,N*-dimetilformamid (DMF). Polimeri se upotrebljavaju u izradi mikroelektronskih uređaja. [8]

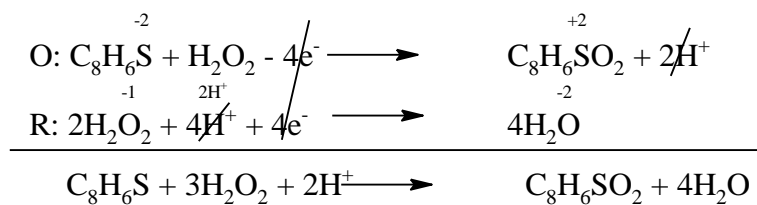
Također se uočila, nešto malo više od startne linije, mala mrlja koja se vidi pod UV-om. Pretpostavlja se da je to sulfoksid. Naime, pri ovakvoj oksidaciji se može stvoriti i sulfon i sulfoksid, međutim sulfoksid je jako teško izolirati i vrlo brzo prelazi u sulfon.

Iz dobivenih eksperimentalnih podataka sažetih u Tablici 3 se vidi da je najveće iskorištenje kod metode A, korištenjem vodene otopine H₂O₂ uz refluksiranje 2h, a zatim kod metode F, korištenjem H₂O₂-P₂O₅ reagensa uz miješanje 6h na sobnoj temperaturi. Iskorištenja kod ostalih metoda su manja. Iz toga se može zaključiti da je metoda A brža i pri tome se dobije bolje iskorištenje, međutim korištenje H₂O₂-P₂O₅ reagensa je ekološki prihvatljivije, ali je potrebno nešto duže vrijeme za dobivanje većeg iskorištenja.

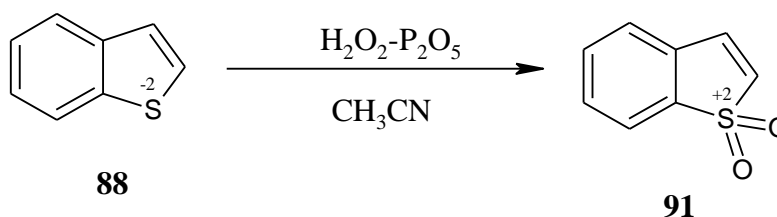
Reakcija oksidacije spoja **88**, provedene u eksperimentalnom radu pripada, kako i sam naziv kaže, reakciji oksidacije, tj. oksidacijsko-redukcijskim reakcijama (Shema 25, 26 i 27).[4][10]



Shema 25. Oksidacija 1-benzotiofena (**88**) u 1-benzotiofen-1,1-dioksid (**91**)
(metoda A)

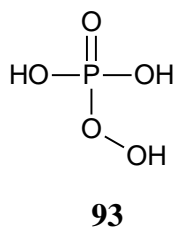


Shema 26. Parcijalne jednačbe oksidacije 1-benzotiofena (**88**) u 1-benzotiofen-1,1-dioksid (**91**) (metoda A).



Shema 27. Oksidacija 1-benzotiofena (**88**) u 1-benzotiofen-1,1-dioksid (**91**) (metode B-F)

Reakcija oksidacije može se odvijati pomoću H_2O_2 ili pomoću peroksimonofosforne kiseline (**93**). Naime, P_2O_5 (difosforov pentoksid) se pretvara u peroksimonofosfornu kiselinu (H_3PO_5), a nastala kiselina je dosta jako oksidacijsko sredstvo.

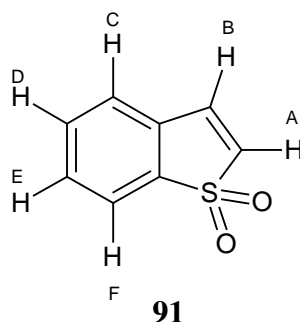


Slika 21. Struktura peroksimonofosforne kiseline (**93**)

Pri ovoj reakciji, spoj **93** se reducira, tj. prelazi u fosfornu kiselinu (H_3PO_4) pri čemu atom kisika prelazi iz oksidacijskog stanja -1 u -2, a pri tome se spoj **88** oksidira u spoj **91** pomoću kisikova toma iz H_3PO_5 . Međutim, pokazalo se da je korištenje spoja **93**, kao oksidacijskog sredstva, puno djelotvornije kod spojeva koji imaju elektron-akceptorske skupine (EWG).[4]

Istraživanja su također pokazala da spoj **88** može biti oksidiran korištenjem 30% vodene otopine vodikova peroksida na sobnoj temperaturi uz korištenje soli metala, kao što je MoO₂Cl₂, ZrCl₄ ili binuklearnog mangana, korištenjem 98% vodikovog peroksida s anhidridom trifluoroctene kiseline ili korištenjem dimetil dioksirana (DMD). Reakcije bez metalnog katalizatora su ekološki poželjne, a 98% vodikov peroksid je eksplozivan pa se priređuje *in loco* i zatim se dodaje oksidirajuća vrsta-trifluorperoctena kiselina fomirana *in situ* miješanjem H₂O₂ sa TFAA (trifluoroctena kiselina). Međutim, ova reakcija ima nedostatak zbog nemogućnosti odvijanja na temperaturi većoj od 35°C jer se trifluorperoctena kiselina raspada. Korištenje DMD-a je problematično u reakcijama koje sadrže više od 100mg reagensa. [9]

Snimljeni IR te ¹H i ¹³C NMR spektri (poglavlje 8) su dokazali da se u ovom radu zaista dobio 1-benzotiofen-1,1-dioksid (**91**). Slika 23 i Slika 24 prikazuju ¹H NMR spektar spoja 72: δ_H (600MHz; CDCl₃) 6.71-6.72 (1H, d, J_{AB}=6.9, SCH=C), 7.21-7.22 (1H, dd, J_{AB}=6.9, J_{BC}=0.9, CH=C), 7.35-7.36 (1H, m, ArH), 7.51-7.57 (2H, m, ArH), 7.70-7.72 (1H, m, ArH). Mali pikovi između 1.0 i 2.0 ppm vjerojatno potječu od etanola, koji se koristio kao otapalo pri prekrizalizaciji. Pik na 6.71-6.72 pripada vodikovu atomu A (Slika 21), koji je bliže kisikovim atomima i stoga jače zasjenjen. Dolazi do stvaranja dubleta jer magnetski moment protona B cijepa signal protona A u dva pika jednakog intenziteta 1:1, tj. u dublet. Pik na 7.21-7.22 pripada vodikovu atomu B, koji je dalje od kisikovih atoma i stoga jače odsjenjen. I ovdje dolazi do stvaranja dubleta jer magnetski moment protona A cijepa signal protona B u dva pika jednakog intenziteta 1:1. Međutim, i magnetski moment protona C cijepa signal protona B pa zapravo dolazi do stvaranja dublet dubleta (dd). Pik na 7.26 pripada otapalu CDCl₃. Ostali pikovi pripadaju protonima C, D, E i F, tj. protonima aromatskog prstena. Njihovi magnetski momenti se međusobno cijepaju pa dolazi do stvaranja različitih multipleta.[1][10]



Slika 22. Struktura 1-benzotiofen-1,1-dioksida (**91**)

Na Slici 25 i Slici 26 su prikazani ^{13}C NMR spektri dobivenog produkta. Pikovi za ugljikove atome su: δ_{C} (151MHz; CDCl_3) 120.91, 124.85, 130.24, 130.28, 130.71, 131.77, 133.10. Signal ugljikovih atoma u spektru ovisi o položaju ugljikova atoma u molekuli.

Na Slici 27 je literaturni IR spektar 1-benzotiofena (**88**). Karakteristični pikovi su: 3099-3037 (w, =C-H str aromatski i alkeni), 1585-1498 (ms, C-C str aromatski), 1200-1050 (w, C-S str) 739-763(s, orto-disupstituirani benzen). Na Slici 28 je IR spektar dobivenog sulfonskog produkta **91**. Svi pikovi su isti kao i kod spektra za spoj **88**, ali u ovom spektru se vidi novi pik sulfonske veze: 1287-1150 (s, SO_2 str). Ovaj spektar se također slaže s literaturnim.[14]

U reakciji oksidacije, koja se odvijala pomoću svježeg kvasca, nije dobiven oksidirani spoj **91**. Kako se smjesa nije konstantno zagrijavala i miješala, tijekom mirovanja smjese došlo je do njenog hlađenja i spoj **88** se iskristalizirao na vrhu tikvice, što znači da su vrlo male količine ostale u smjesi ili gotovo ništa pa se reakcija nije niti mogla provesti.[11][12]

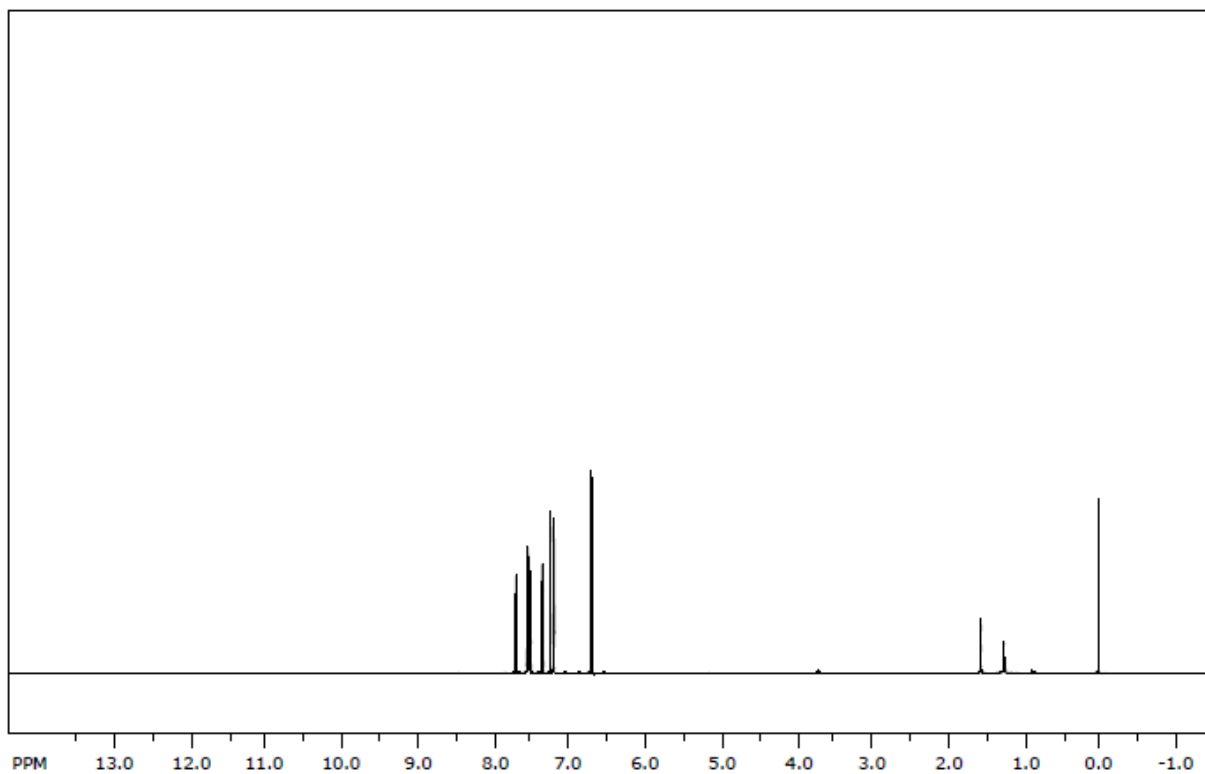
6. Zaključak

U ovom radu je bila provedena oksidacija 1-benzotiofena korištenjem vodene otopine vodikova peroksida uz ledenu octenu kiselinu, kao otapalo i $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagensa uz acetonitril kao otapalo, u nekoliko različitih metoda. Kao najbolje metode su se pokazale metoda A: vodena otopina vodikova peroksida uz ledenu octenu kiselinu i refluksiranje i metoda F: $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagens uz acetonitril i dugotrajnije miješanje bez refluksiranja. Od dvije navedene metode, kod metode A je bilo nešto veće iskorištenje što znači da je metoda A učinkovitija i dosta brza, ali je ekološki manje prihvatljiva. Kod metode F je iskorištenje bilo nešto manje i potrebno je duže vrijeme odvijanja reakcije, ali je ekološki prihvatljivija. Iz literature je poznato da je korištenje $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ kao oksidacijskog sredstva puno bolje kod derivata 1-benzotiofena koji sadrže elektron-akceptorske skupine (EWG).

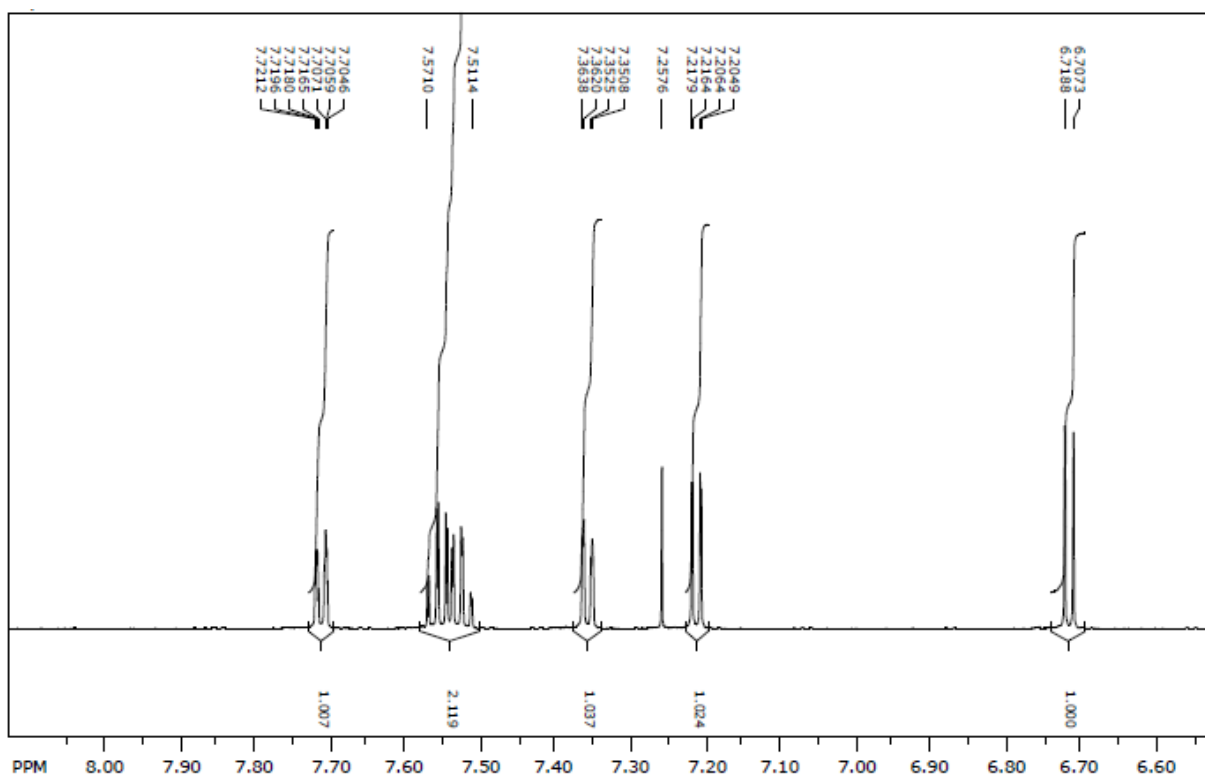
7. Literatura

- [1] S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
- [2] G. H. Whitham, *Organosulfur Chemistry*, Oxford Science Publications, New York, 1995.
- [3] L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
- [4] D. Antonow, T. Marrafa, I. Dawood, T. Ahmed, M. R. Haque, D. E. Thurston, G. Zinzalla, *Chem. Comm.* **46**, (2010), 2289-2291.
- [5] S. J. Archibald, A. N. Boa, N. Peša, *Chem. Comm.* (2003), 1736-1737.
- [6] F. Zhang, D. Mitchell, P. Pollock, T.Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **48**, (2007), 2349-2352.
- [7] N. Malatesti, A.N. Boa, S. Clark, R. Westwood, *Tetrahedron Lett.* **47**, (2006), 5139-5142.
- [8] F. Wang, G. Shi, F. Chen, J. Xu, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **501**, (2001), 29-34.
- [9] X-Q. Yao, Y-W. Li, H. Jiao, *Theochem* **726**, (2005), 67-80.
- [10] N. Peša, *A study of reactions of sulphur containing dipolarophiles with 1,3-dipoles*, doktorska disertacija, Hull, UK, (2002), 251 str.
- [11] M. M. Kayser, H. Zhao, G. Chen, A. Feicht, *Arktvoc* **12**, (2002), 47-62.
- [12] A. Kamal, Y. Damayanthi, *Bioorg. i Chem. Lett.* **7**, (1997), 657-662.
- [13] Opći podaci o 1-benzotiofenu preuzeti sa <http://www.chemcas.com/material/cas/archive/95-15-8.asp>, Free MSDS Search, 3.9.2012.
- [14] IR vrijednosti za analizu IR spektara preuzete sa <http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/InfraRed/infrared/infrared.htm>, 3.9.2012.
- [15] Sve strukture i aparature su crtane u programu ACD/ChemSketch
Version 11.0 for Microsoft Windows, Copyright © 1997–2007 Advanced Chemistry Development, Inc.
- [16] IR spektar 1-benzotiofena (Slika 27) preuzet sa web stranice http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, 3.9.2012.

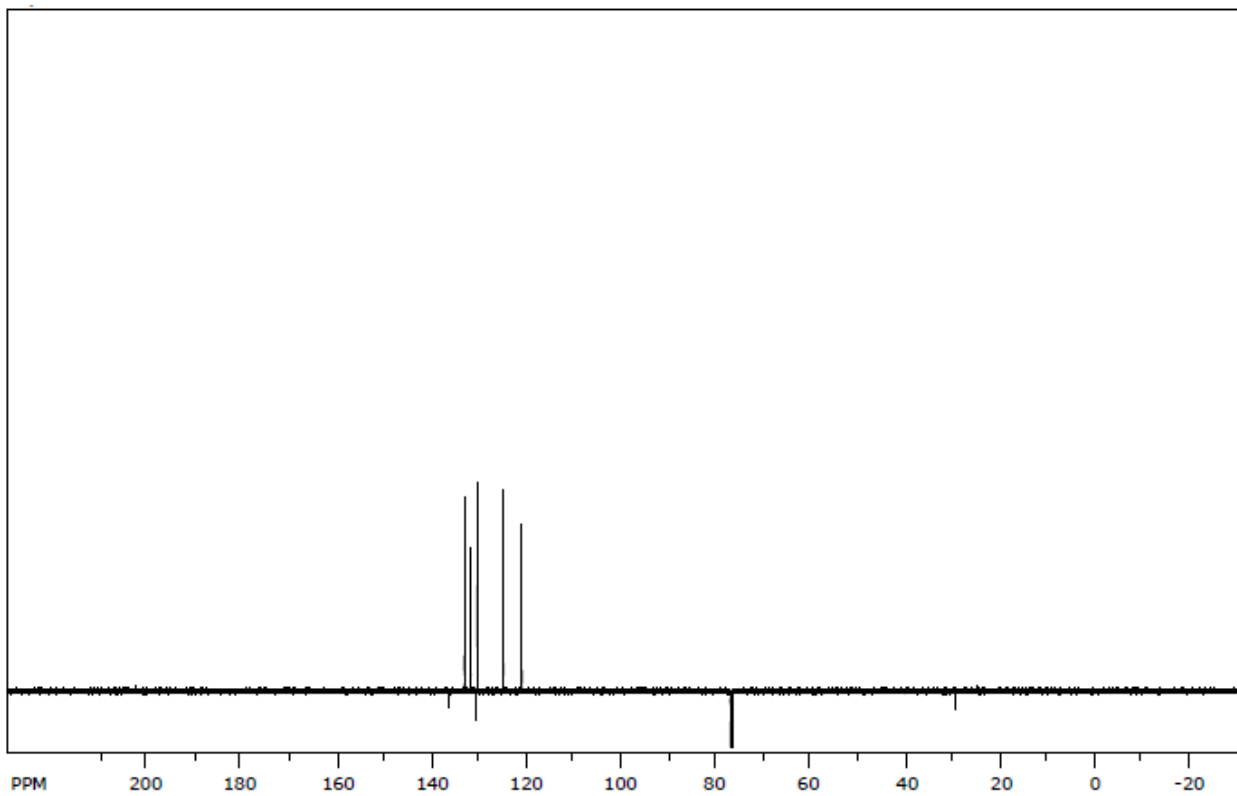
8. Prilozi



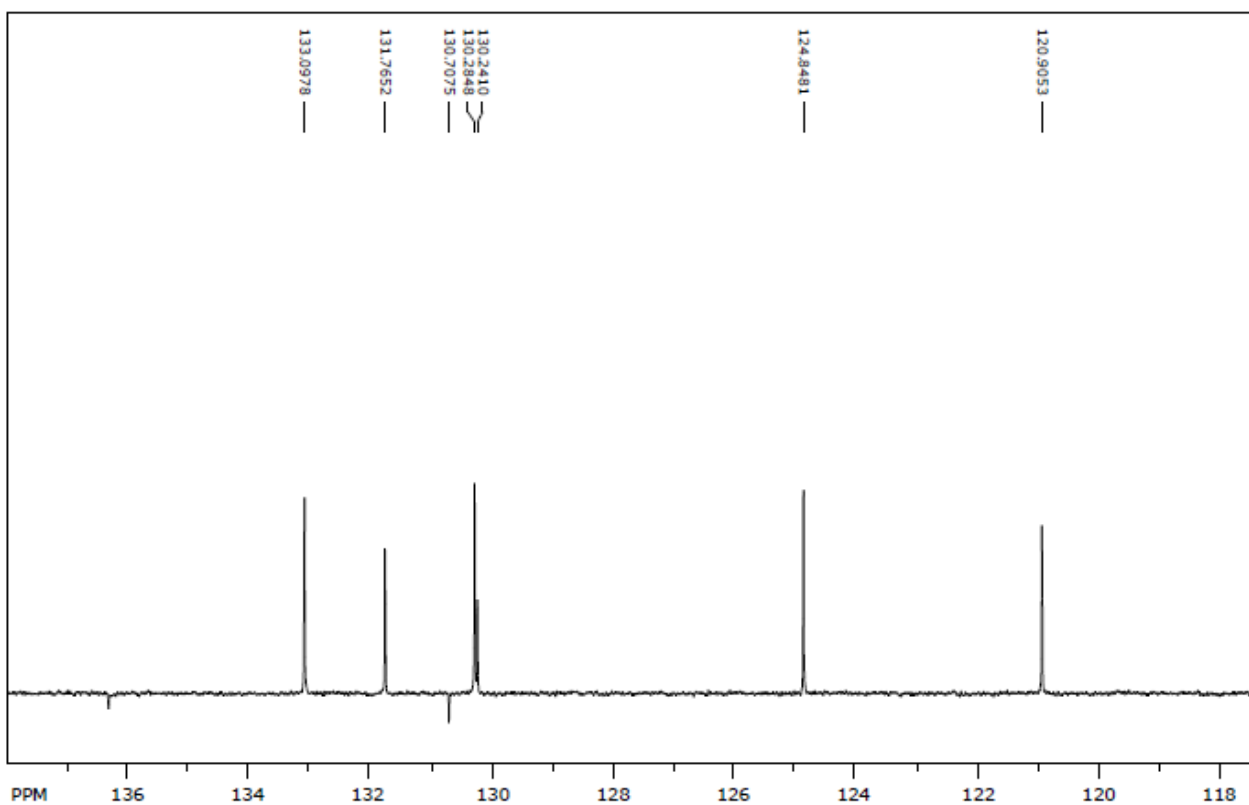
Slika 23. ^1H NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida



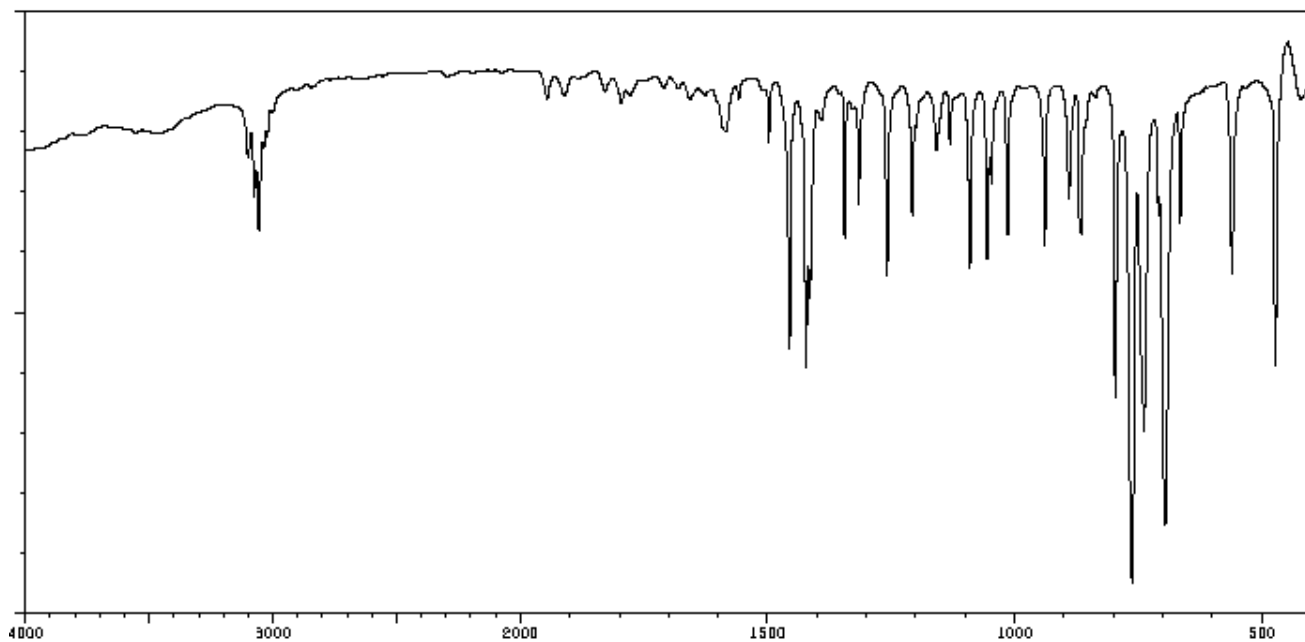
Slika 24. ^1H NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida



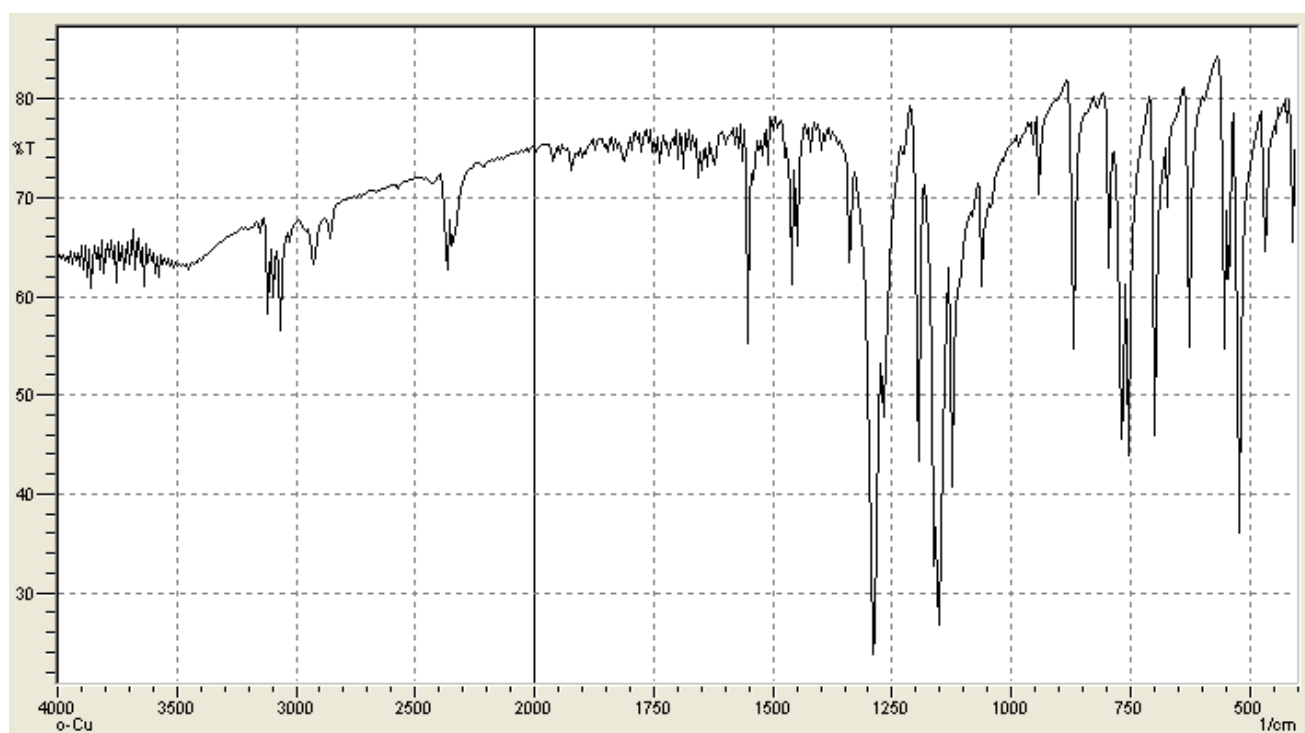
Slika 25. ^{13}C NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida



Slika 26. ^{13}C NMR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida



Slika 27. IR spektar 1-benzotiofena [16]



Slika 28. IR spektar 1-benzotiofen-1,1-dioksida