



Universitatea de Stat din Moldova
Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică
Departament Chimie



PRELEGERE NR.4

Compuși heterociclici aromatici

Cursul - Chimie organică II
Specialitatea – Chimie Biofarmaceutică FR

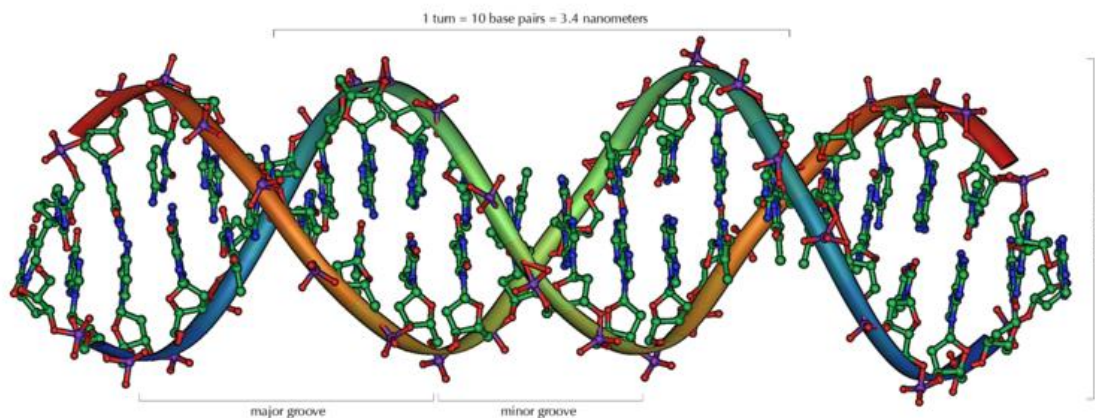
Autor: Rusnac Roman,
Doctor în științe chimice, lector universitar

Chișinău, 2023

COMPUȘI HETEROCICLICI AROMATICI

Clasificarea și nomenclatura compușilor heterociclici

Compușii, în care toți atomii din ciclu (de obicei atomi de carbon) sunt identici, se numesc **homociclici** (*carbociclici*), iar în al căror ciclu sunt cel puțin două specii de atomi – **heterociclici**. În compușii organici heterociclici, unul sau mai mulți atomi de carbon sunt înlocuiți de un alt atom denumit **heteroatom** (azotul, oxigenul și sulful). Compușii heterociclici sunt deosebit de importanți deoarece se regăsesc într-o serie de compuși naturali (proteine, alcaloizi, acizi nucleici, vitamine etc.), și sunt utilizați farmaceutic ca substanțe medicamentoase. Cei mai importanți compuși heterociclici sunt cei cu caracter aromatic cu cicluri din 5-6 atomi cu un heteroatom, doi și mai mulți. Există și mulți compuși heterociclici cu inele condensate. Majoritatea compușilor heterociclici au denumiri triviale, dar sunt utilizate și cele sistematice care constau în adăugarea prefixului sau sufixului potrivit la o rădăcină dată.

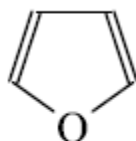


Pentru denumirea fi ecărui compus trebuie respectate următoarele reguli IUPAC:

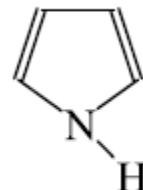
- Mărimea unui ciclu este indicată prin rădăcinile *ir*, *et*, *ol*, *in*, *ep*, ce corespund numărului de atomi din ciclu, respectiv 3,4,5,6,7.
- Heteroatomul este indicat prin prefixul *oxa* (oxigen), *tia* (sulf), *aza* (azot). În cazul existenței a doi heteroatomi identici se întrebuințează prefixele *dioxa*, *ditia*, *diaza*.
- Dacă heteroatomii sunt diferiți, oxigenul este prioritar față de sulf, respectiv azot.

Cei mai cunoscuți compuși heterociclici cu unul sau cu doi heteroatomi sunt cei cu cicluri din 5-6 atomi.

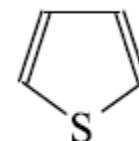
Heterocicluri pentaatomice cu un heteroatom:



Furan
Oxol

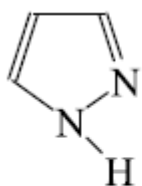


Pirol
Azol

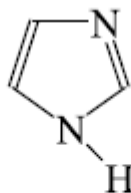


Tiofen
Tiol

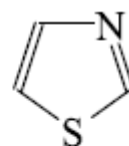
Heterocicluri pentaatomice cu doi heteroatomi:



Pirazol
1,2-Diazol

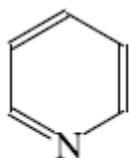


Imidazol
1,3-Diazol

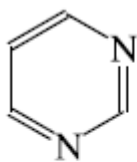


Tiazol
1,3-Tiazol

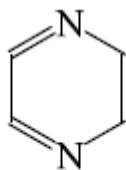
Heterocicluri hexaatomice cu unul sau doi heteroatomi:



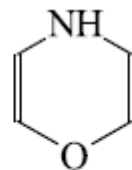
Piridină
Azină



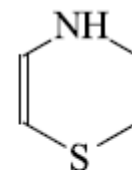
Pirimidină
1,3-Diazină



Pirazină
1,4-Diazină

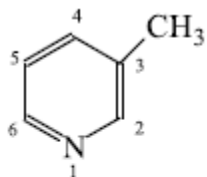


Oxazină
4H-1,4-oxazină

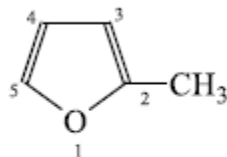


Tiazină
4H-1,4-Tiazină

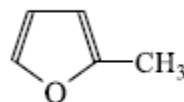
În cazul derivaților funcționali ai compuşilor heterociclici, pozițiile într-un ciclu se notează prin cifre (sau cu nomenclatura α -, β -, λ -), iar prima poziție corespunde heteroatomului:



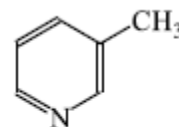
3-metilpiridină



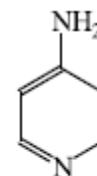
2-metilfuran



α-metilfuran

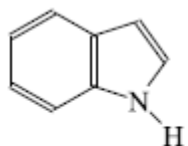


β-metilpiridină

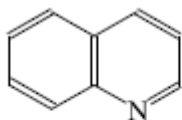


*γ-amino-
piridină*

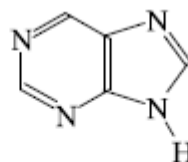
Heterocicluri cu inele condensate:



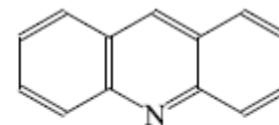
Indol
Benzopirrol



Chinolină
Benzopiridină



Purină
Imidazolopirimidină



Acridină
Dibenzopiridină

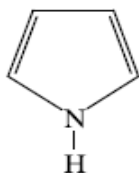
Aromaticitatea heterociclorilor

Conform regulii lui Huckel, compusul organic are caracter aromatic, dacă corespunde criteriilor de aromaticitate:

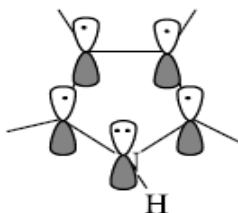
1. Conține un ciclu plan închis.
2. Are un sistem conjugat de electroni π , care cuprinde toți atomii ciclului.
3. Conține $(4n+2)$ electroni π ($n = 1, 2, 3 \dots$).

Cel mai important sistem heterociclic aromatic cu ciclul de cinci atomi este pirolul, inelul căruia intră în componența multor substanțe biologice importante, printre care clorofil și hemoglobina.

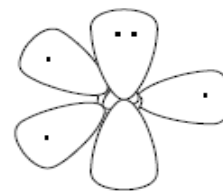
Folosind pirolul ca exemplu putem urmări particularitățile apariției aromaticității la compuși heterociclici cu ciclu din cinci atomi. Sistemul aromatic în molecula pirolului se formează prin întrepătrunderea a cinci p_z -orbitali atomici: patru p_z -orbitali hibridizați sp^2 ai atomilor de carbon și un orbital p_z de la atomul de azot cu doi electroni. Atomul de azot din molecula pirolului de asemenea este hibridizat sp^2 . Atomul de azot într-o astfel de stare electronică a căpătat denumirea de atom de *azot pirolic*. P_z -OA al atomului de azot cu doi electroni intră în sextetul aromatic al pirolului.



Pirol

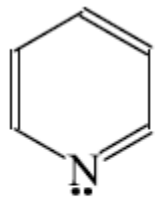


Modelul orbital-molecular

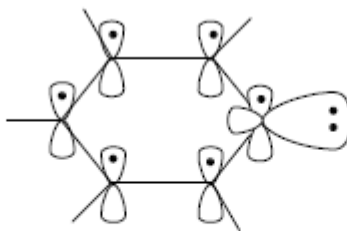


*Configurația nivelului
electronic exterior al
atomului de azot pirolic*

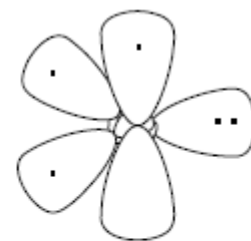
Posedând șase electroni π delocalizați, molecula pirolului satisface criteriile de aromaticitate (regula lui Huckel). Având în ciclu cinci atomi (cinci nuclee) și șase electroni, pirolul reprezintă un sistem cu densitate electronică în exces și se comportă foarte activ în reacțiile de substituție electrofilă caracteristice pentru compușii aromatici. În mod analog se comportă și alte sisteme heterociclice cu ciclu de cinci atomi ca tiofenul și furanul. Un alt sistem heterociclic aromatic important este piridina, ciclul căreia intră în componența nicotinamidei (vitamina PP), piridoxalului (vitamina B6), coenzimei NAD⁺ ș.a. Piridina este un sistem heterociclic cu ciclu de șase atomi, cu un heteroatom de azot. În molecula de piridină aromaticitatea apare în urma delocalizării a șase electroni π , cinci de pe cinci pz-orbitali ai atomilor de carbon și unul de pe orbitalul pz-al atomului de azot. Piridina satisface criteriile de aromaticitate – are structură plană și șase electroni π .



Piridină

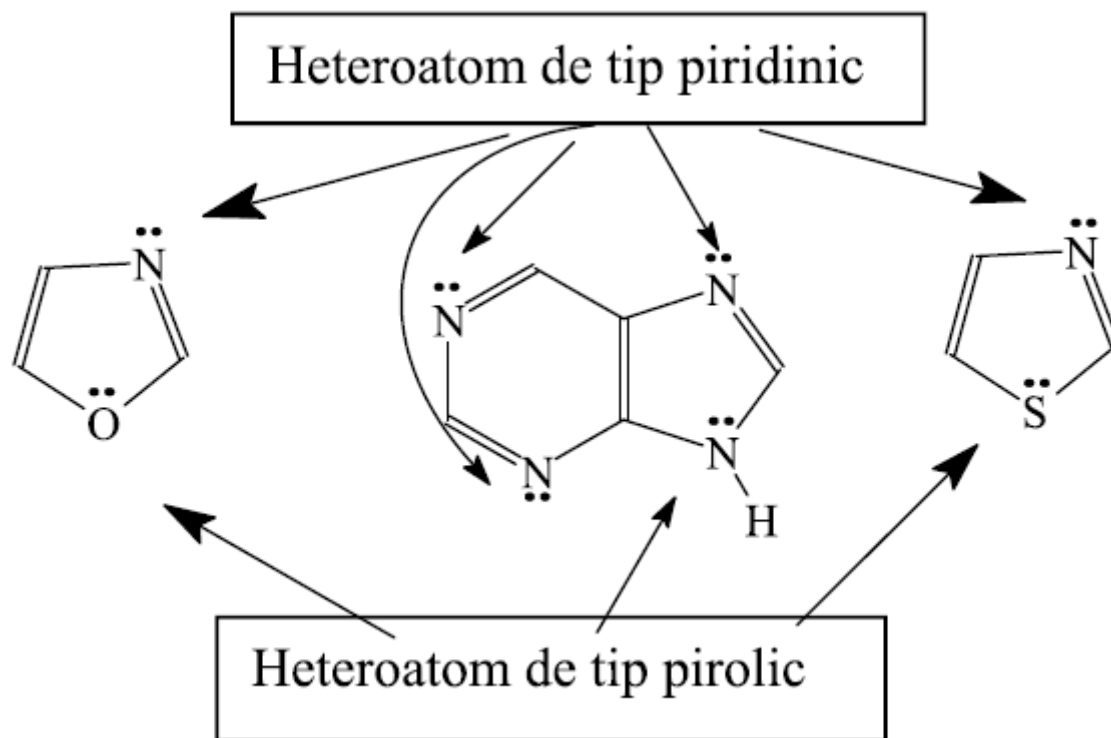


Modelul orbital-molecular



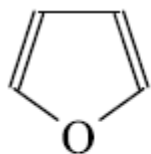
*Configurația electronică
a atomul de azot piridinic*

Prezența heteroatomului de azot în molecula piridinei duce la repartizarea neuniformă a densității electronice, deplasată spre atomul de azot mai electronegativ. Prin urmare, piridina devine un sistem aromatic cu densitatea electronică micșorată (cu deficiet de electroni) și mai puțin activă în reacțiile de substituție electrofilă. Alte sisteme heterociclice aromatice cu un heteroatom sau cu doi heteroatomi, inclusiv cu inele condensate, pot conține heteroatomi de tip pirolic sau piridinic:

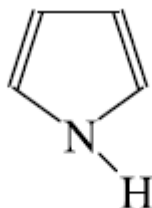


Compuși heterociclici pentaatomici cu un heteroatom

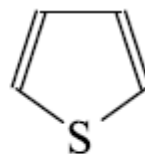
Compușii heterociclici de bază, pentaatomici, cu un singur heteroatom sunt furanul, tiofenul și pirolul.



Furan



Pirol

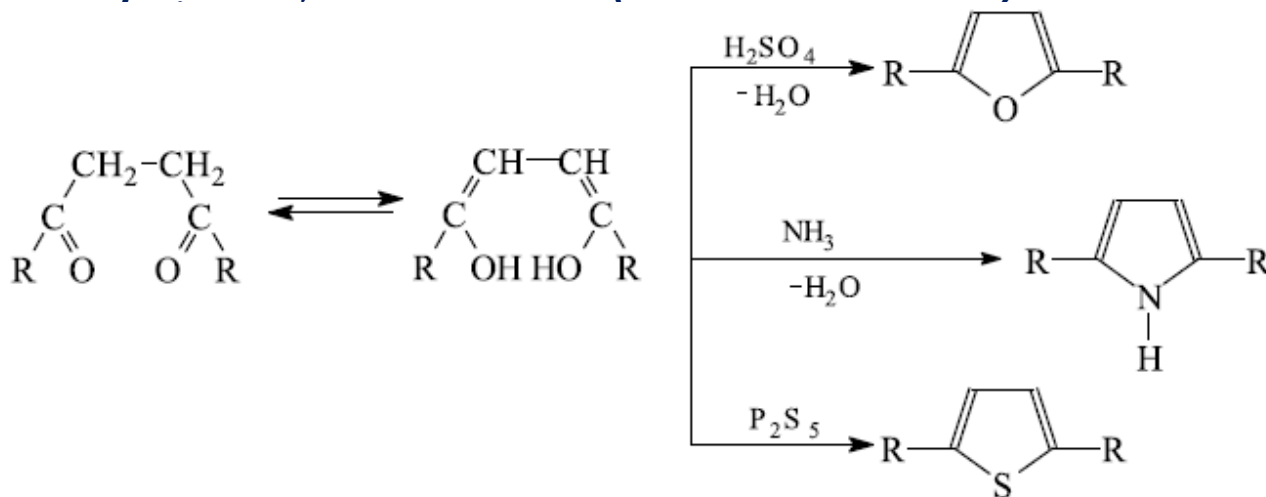


Tiofen

Cele trei sisteme heterociclice fundamentale menționate conțin inelul pentaatomic și un sistem de șase electroni, în concordanță deplină cu regula aromaticității.

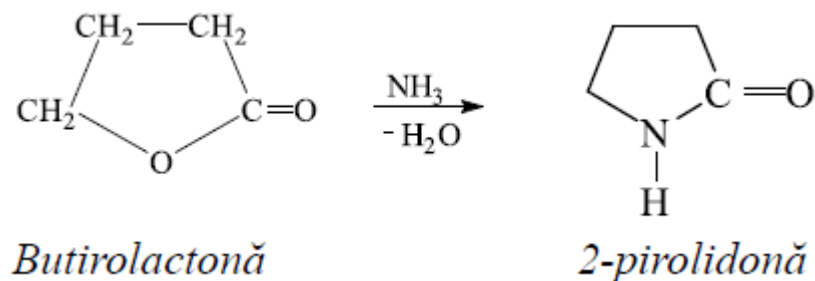
Metode de obținere

- *Ciclizarea compusilor 1,4-dicarbonilici (sinteza Pale-Cnorr):*

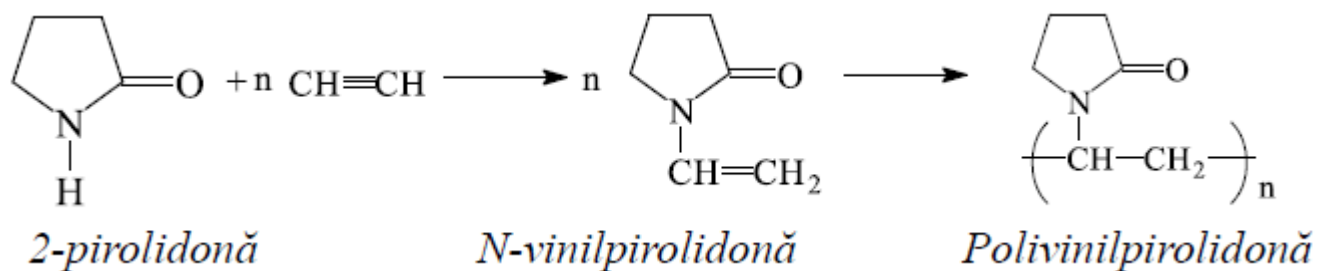


Derivații funcționali mai importanți

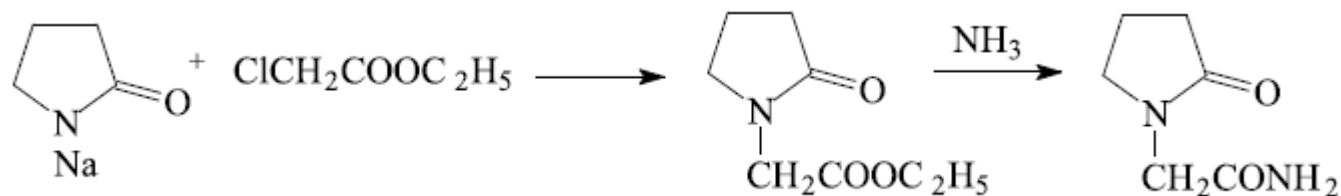
• **Derivații pirolului.** 2-pirolidona reprezintă lactama acidului λ -aminobutiric și se obține prin interacțiunea butirolactonei cu amoniacul:



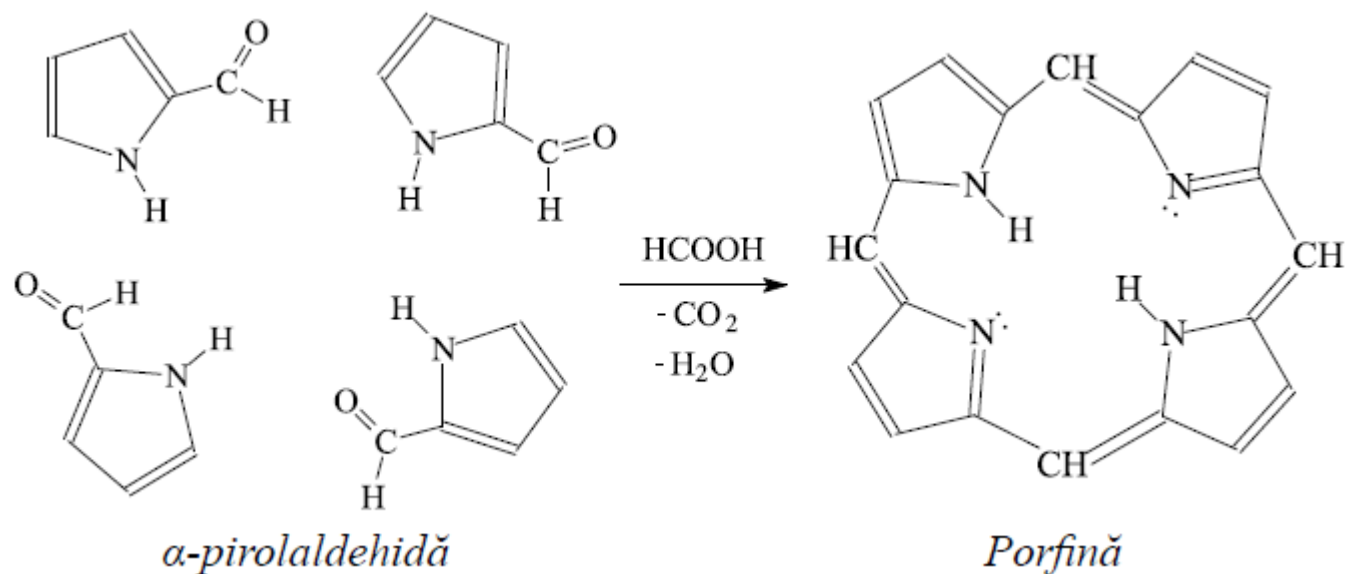
2-pirolidona reacționează cu acetilena în prezența hidroxizilor alcalini, la temperatură și presiune ridicată. Se formează N-vinilpirolidona care, prin polimerizare, duce la polimeri cu mase moleculare mici, importanți ca înlocuitori ai plasmei sanguine:



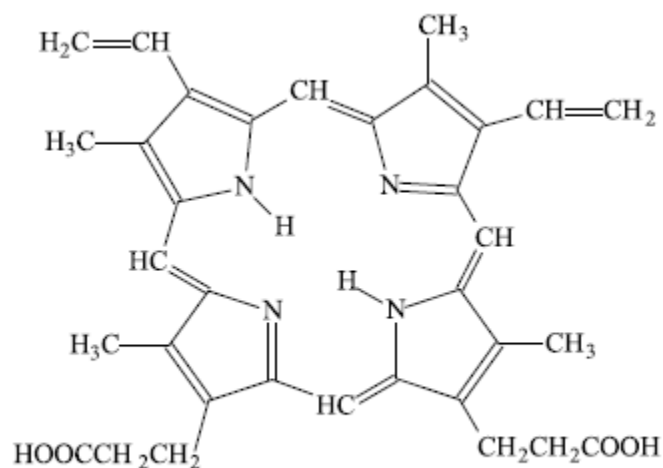
2-pirolidona sodată reacționează cu cloracetatul de etil formând un ester care, prin tratare cu amoniac, formează 2-oxo-1-pirolidinacetamidă numită **piracetam**, folosită în terapeutică ca medicament nootrop:



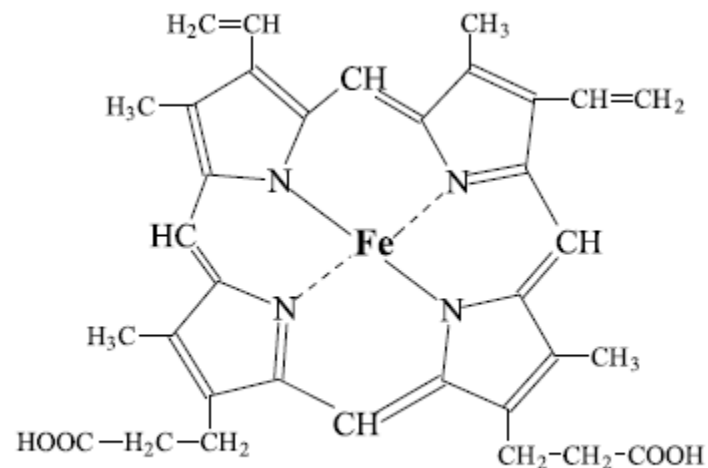
Compuși naturali cu nucleu pirolice. În natură există compuși în a căror structură se găsesc patru nucleu pirolice legate între ele în pozițiile 2 și 5 prin patru grupe metin (=C-). Cel mai simplu compus, **porfina**, nu a fost identificat în compușii naturali, însă a fost obținut prin încălzirea α -pirolaldehidei cu acid formic ca deshidratant și donor de hidrogen (H.Fischer 1935):



Porfi na îndeplinește condițiile aromaticității, conține un sistem conjugat ciclic de 18 electroni π ($4n+2 = 18$ când $n=4$). De fapt, numărul total de electroni în sistemul conjugat este 26, care la fel corespunde formulei $4n+2$. În natură se găsesc derivații C-alchil substituiți ai porfi nei, numiți *porfirine*. Acestea formează combinații complexe cu magneziul și fierul, în care metalul este legat de cei patru atomi de azot. Sistemul porfirinic prezintă mare importanță deoarece constituie structura de bază a pigmentului roșu din sânge, hemoglobina, și a pigmentului verde din vegetale – clorofila.



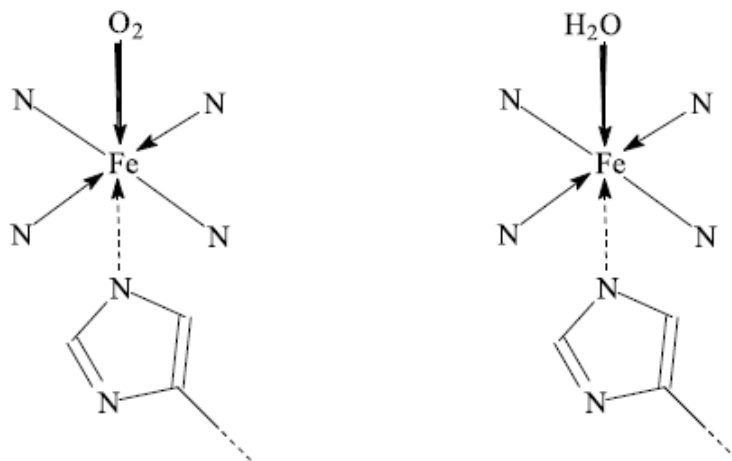
Porfirină



Hem

Hemoglobina este rezultatul asocierii unei proteine, *globina*, cu complexul porfirină-fier, numit **hem**. Atomul de fier din hem are gradul de oxidare **+2**.

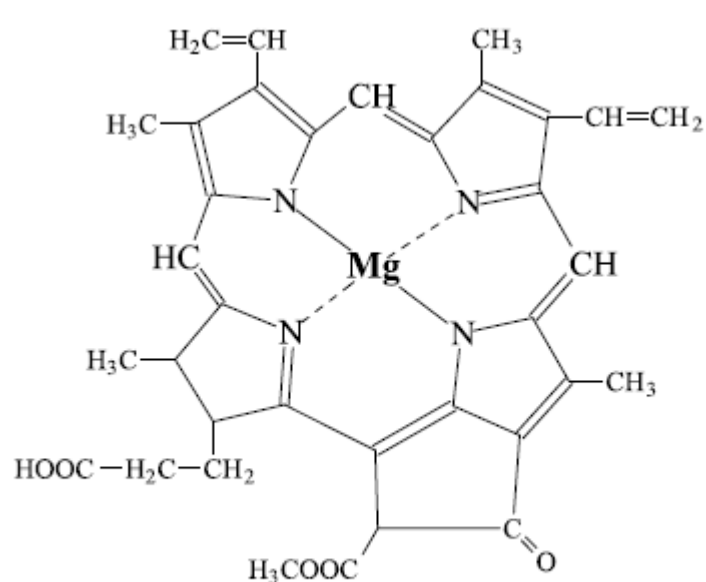
Rolul hemoglobinei în sânge este de a asigura transportul oxigenului spre țesuturi. Acest transport este realizat cu ajutorul unui complex feros hexacoordonat, în care atomul de fier al unității de hem este coordonat cu atomul de azot imidazolic al proteinei globina și cu o moleculă de oxigen absorbit din capilarele pulmonare. Oxigenul este ușor cedat, probabil prin schimbul cu o moleculă de apă:



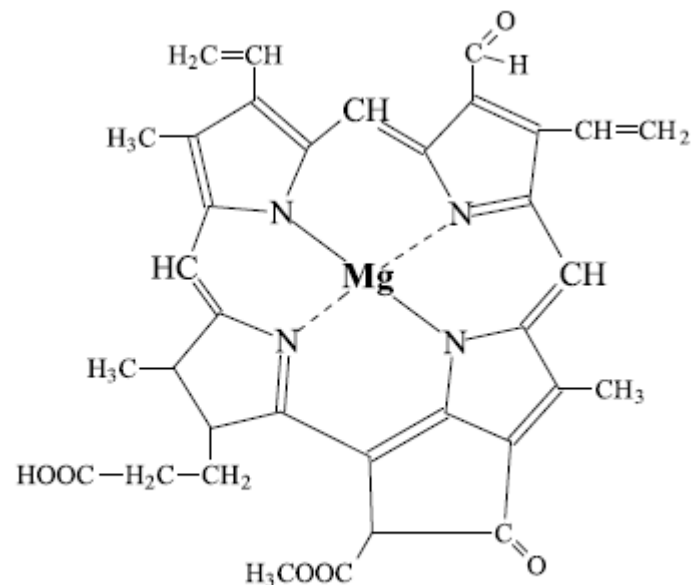
Monoxidul de carbon acționează ca o otravă deoarece formează cu hemoglobina un complex mai stabil decât cel cu oxigenul. Din această cauză, chiar în concentrații mici, monoxidul de carbon poate provoca moartea prin asfixiere.

Clorofila este pigmentul verde din vegetale cu un rol deosebit în procesul de fotosinteză. Este un amestec al *clorofi lelor a și b* cu structură porfirinică în care cei patru atomi de azot ai inelelor pirolice sunt complexați de *magneziu*. Spre deosebire de hemină, clorofi lele au în plus doi atomi de hidrogen la unul din inelele pirolice și un inel carbociclic. Conținând trei atomi de carbon asimetric, clorofi la, spre deosebire de hemină, este optic activă. **13**

În clorofila naturală predomină *clorofila a*. Clorofila *b*, spre deosebire de clorofila *a*, are o grupă CHO în locul grupei CH₃ din poziția β a nucleului porfinic:



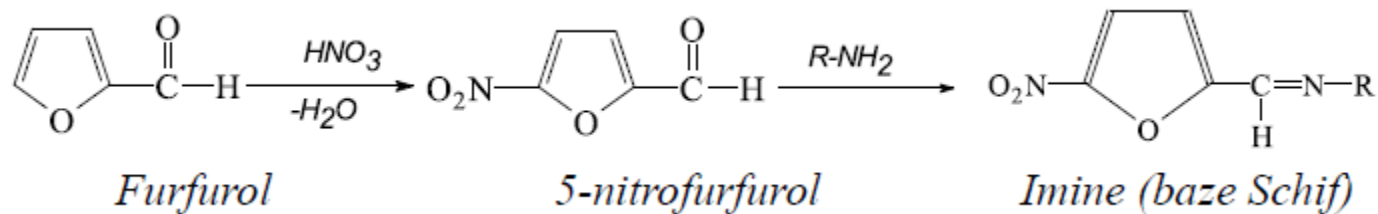
Clorofila a



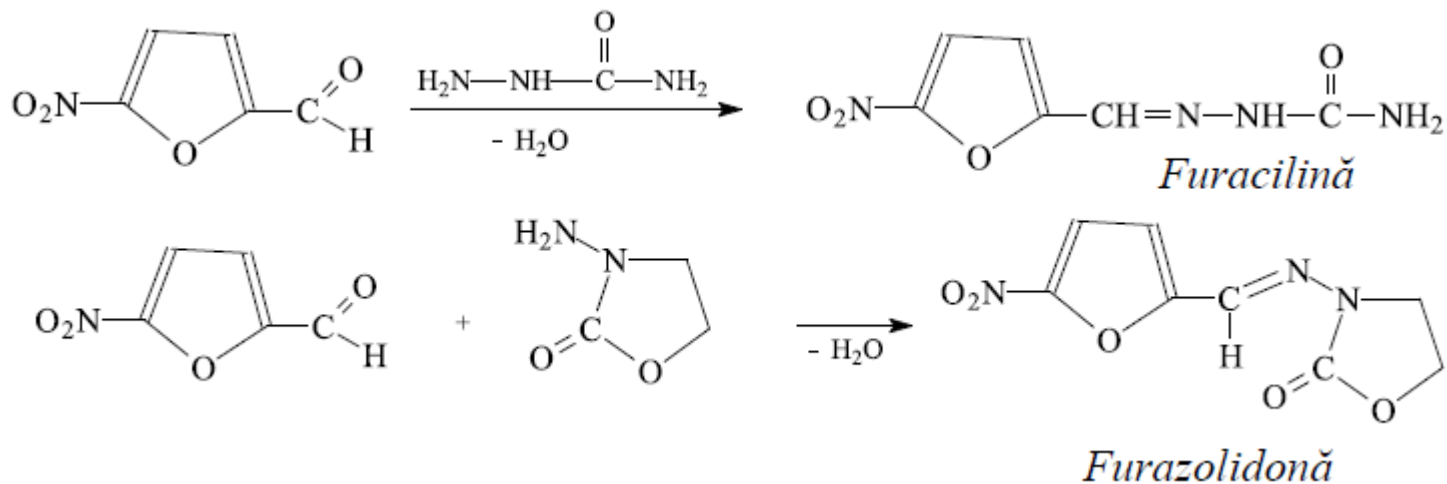
Clorofila b

Vitamina B12, (C₆₃H₉₀O₁₄N₁₄PCo) este un alt derivat cu patru inele pirolice, în care locul fierului sau magneziului este luat de **Co³⁺**, de care este legată o grupă CN. *Vitamina B12* joacă un rol important în hematopoieză, deficitul ei determinând anemia.

Derivații furanului. Cel mai important derivat al furanului este *furfurolul* (*furan-2-aldehida*). După nitrare și condensarea cu aminele din furfural se obțin 5-nitroderivații din grupa furanului, care manifestă proprietăți bactericide puternice:

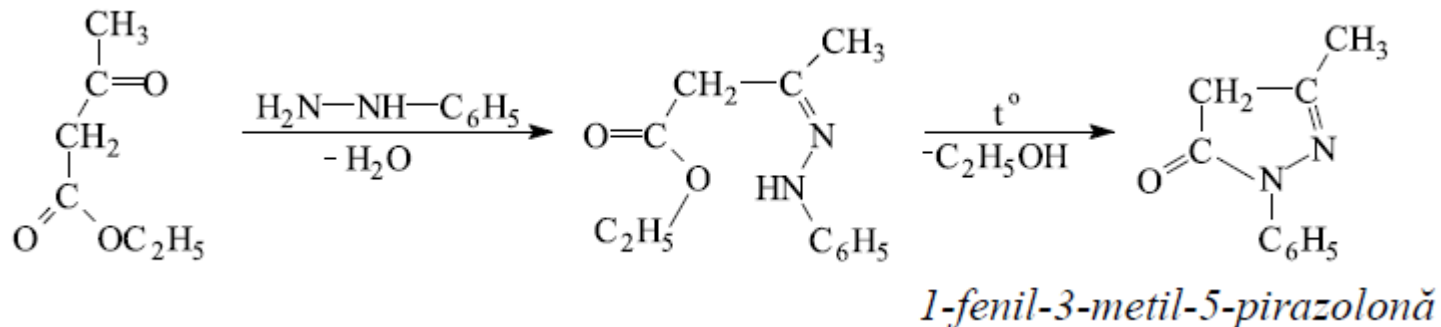


Dintre preparatele din grupa furanului cel mai des sunt folosite *furacilina* și *furazolidona* în procesele inflamatorii provocate de microorganisme:

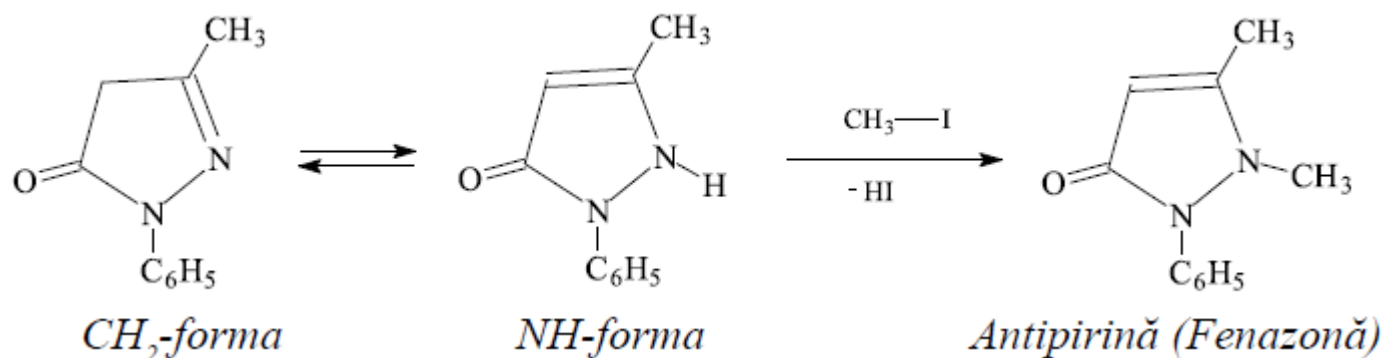


Derivații mai importanți

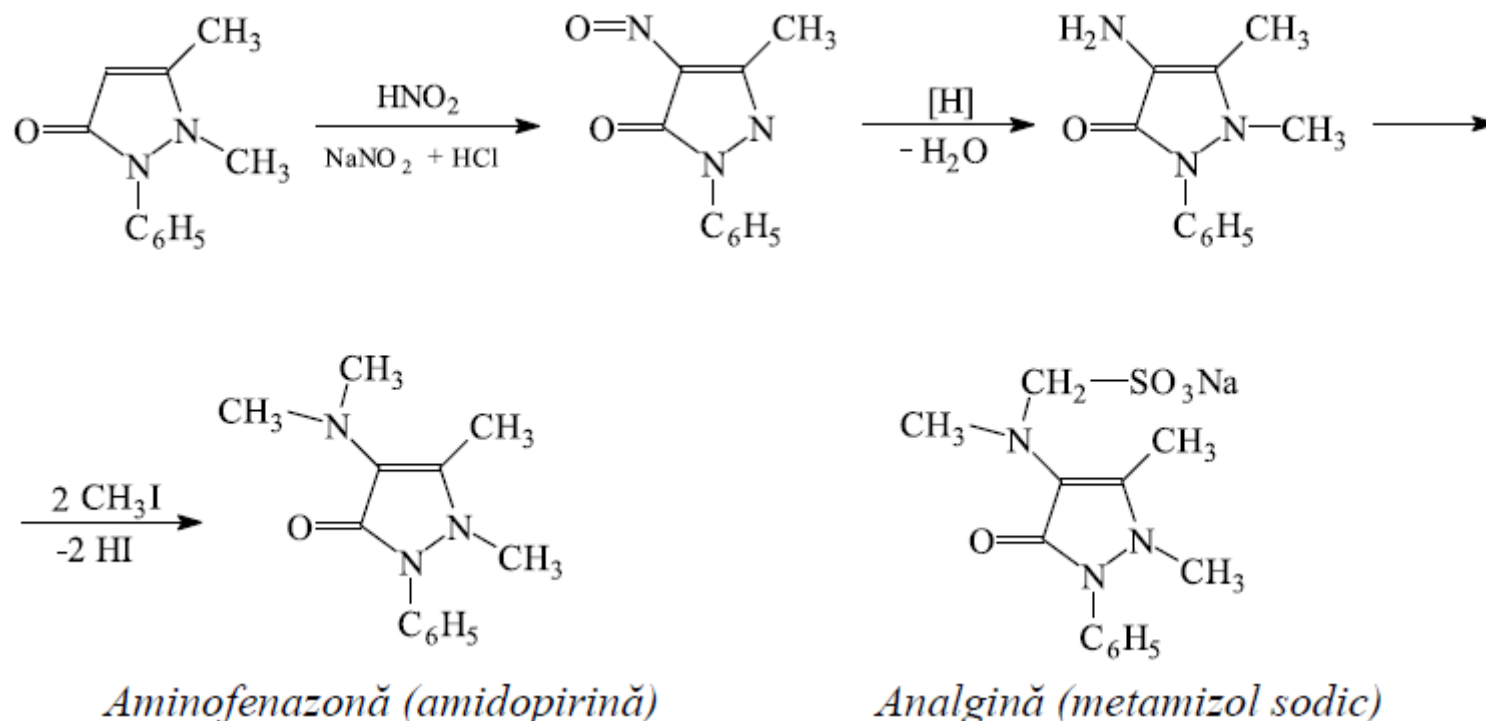
• **Pirazolul.** Cel mai cunoscut derivat al pirazolului este *5-pirazolona* obținută pe cale sintetică. Aceasta stă la baza unor preparate analgezice, antipiretice și antiinfl amatorii precum antipirina, amidopirina și analgina. Substanța generică din această serie este *1-fenil-3-metil-5-pirazolona* obținută prin condensarea esterului acetic cu fenilhidrazina (metoda Knorr, 1883):



Fenazona (antipirina, *1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolonă*) se obține prin metilarea *1-fenil-3-metil-5-pirazolonei* cu iodură de metil la 100 °C și sub presiune:

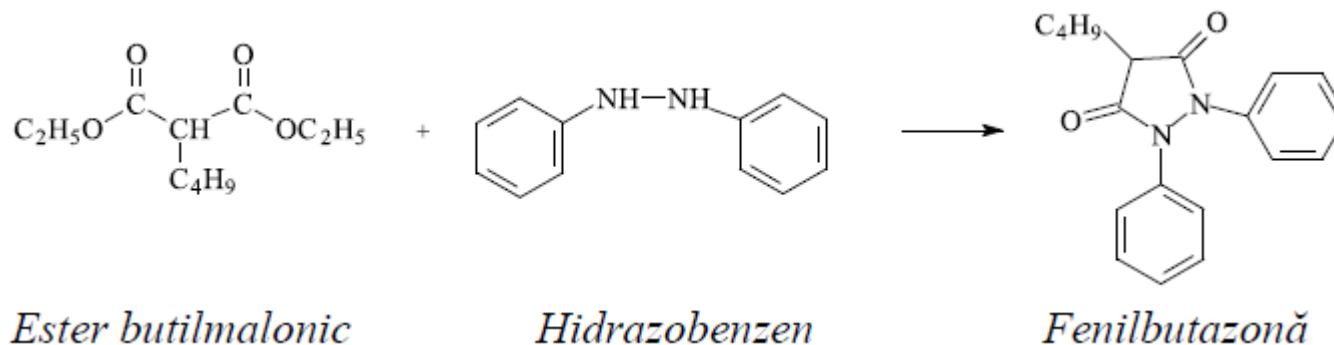


Prin nitrozare, reducere, metilarea ulterioară se obține **aminofenazona** (amidopirina, 1-fenil-3-metil-4-amino-5-pirazolonă):



Analgina este derivatul sulfonic al amidopirinei cu solubilitate mai mare și activitate mai bună. 3,5-dicetoderivații pirazolidinei au, de asemenea, importanță terapeutică.

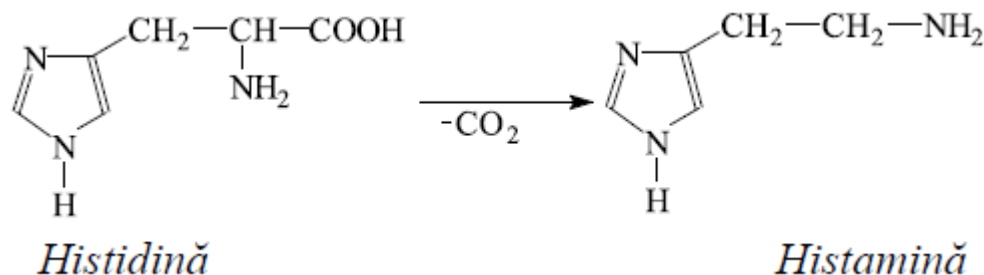
Fenilbutazona (1,2-difenil-4-butil-3,5-pirazilidonă), importantă în tratamentul reumatismului, se obține prin condensarea esterului butilmalonic cu hidrazobenzen:



• **Imidazolul.** Dintre compușii naturali cu inel imidazolic, o importanță deosebită prezintă *histidina* și *purinele*.

Histidina (*acid α -amino- β -imidazolilpropionic*) este un aminoacid natural, derivat de la imidazol, ce intră în componența multor albumine.

Produsul de decarboxilare al histidinei este **histamina**, o amină biogenă conținută în țesuturi animale (mucoasa intestinală, glanda hipofiză):

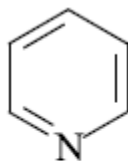


Histamina stimulează mușchii netezi și are efect dilatant asupra capilarelor, contribuind la micșorarea tensiunii arteriale.

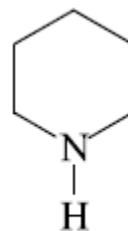
ALCALOIZI

Alcaloizii sunt compușii naturali, de origine vegetală, care conțin azot într-un heterociclu, cu o importantă acțiune fiziologică asupra organismului. Numele de *alcaloizi* oglindește caracterul bazic al acestor substanțe. Până în prezent au fost izolați peste 5000 de alcaloizi. Denumirea lor este trivială și în majoritatea cazurilor este dată conform plantei din care au fost izolați. Inițial și clasificarea alcaloizilor era bazată pe principiul botanic, adică conform sursei naturale din care au fost izolați. În prezent este utilizată clasificarea chimică a alcaloizilor bazată pe natura heterociclului din structura moleculară.

Alcaloizi cu nucleu piridinic sau piperidinic

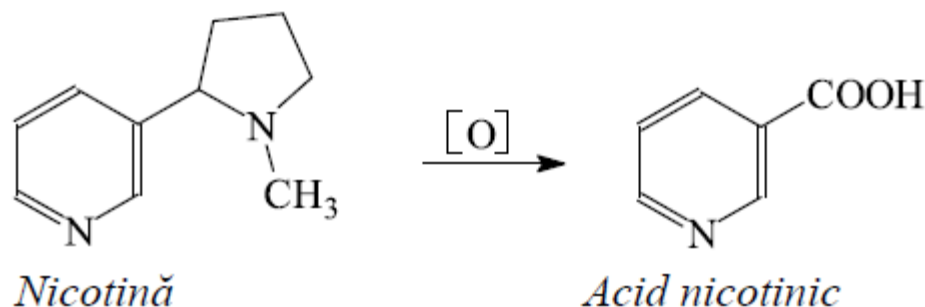


Piridină



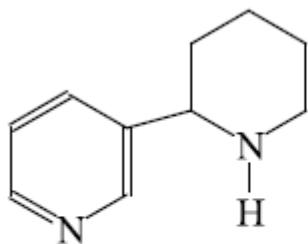
Piperidină

Nicotina (3-(2-N-metilpirolodină)-piridina) este principalul alcaloid din frunzele de tutun, conținut sub formă de săruri ale acizilor citric și malic. Molecula nicotinei conține două heterocicluri (piridină și N-metilpirolidină) unite prin legătură simplă. Structura nicotinei a fost stabilită prin reacții de degradare și prin sinteze. Oxidarea cu diverși agenți de oxidare duce la acidul β -piridincarboxilic, numit *acid nicotinic*:

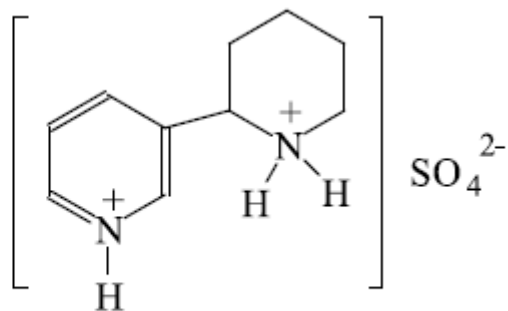


Nicotina este o otravă deosebit de puternică. În cantități mici este un excitant al sistemului nervos central, iar în concentrații mari provoacă depresii, greață, vomă și acțiune paralizantă. Pentru om doza letală este de 40 mg/kg corp. Prin fumat nicotina este biotransformată în multe substanțe cancerigene toxice pentru organism, printre care oxidul de carbon, benzopirenul și alte hidrocarburi aromatice cu inele condensate.

Anabazina (3-(2-piperidinil)-piridină) – alcaloid piridinic, izomer cu nicotina, conținut în cantități mici în tutun și în cantități mai mari în *Anabasis aphylla*. Este toxică, dar posedă și proprietăți de insecticid. Sulfatul anabazină este utilizat ca preparat contra fumatului.

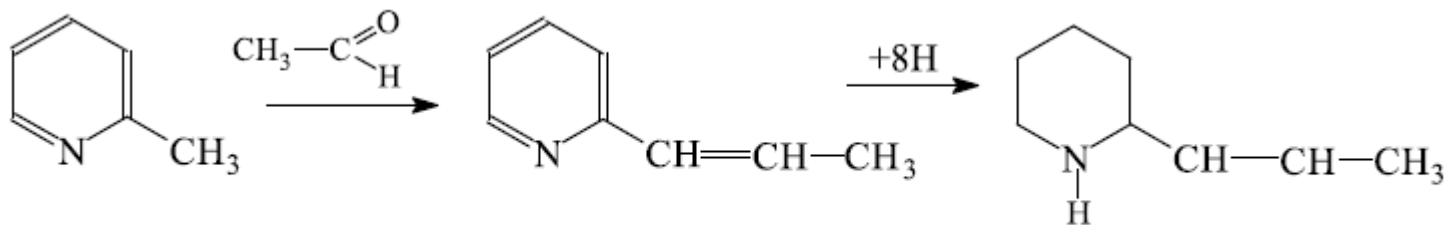


Anabazină



Sulfat de anabazină

Coniina (α -propilpiperidină) – alcaloid ce conține inelul piperidinic. Se găsește în cucută. Provoacă paralizia centrilor respiratori. Este primul alcaloid obținut pe cale sintetică:



α -picolină

Coniină

În cantități mari, paralizează centrii motori și provoacă moartea prin paralizia centrilor respiratori. Filozoful grec Socrate a fost condamnat la moarte prin otrăvire cu extract de cucută din cauza ostilității față de tirania lui Critias.

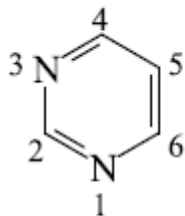
NUCLEOZIDE, NUCLEOTIDE, ACIZI NUCLEICI

În nucleeele celulelor se găsesc nucleoproteine care, prin hidroliză, disociază în proteine și acizi nucleici.

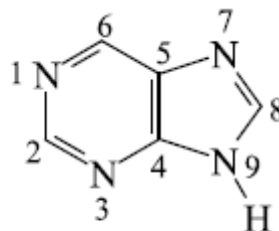
Acizii nucleici sau **polinucleotidele** sunt compuși macromoleculari a căror masă moleculară atinge câteva zeci de milioane. În celule se conțin două tipuri de acizi nucleici. Cei concentrați în nucleu conțin în molecula lor dezoxi-D-riboza și au fost denumiți **acizi dezoxiribonucleici** sau prescurtat **ADN**, iar cei cu localizare în citoplasmă și alte organite conțin D-riboză și au fost numiți **acizi ribonucleici** sau **ARN**. Catenele polimerice ale acizilor nucleici sunt construite din unități structurale mai mici – mononucleotide, de aceea se mai numesc și polinucleotide. Fiecare mononucleotidă reprezintă o structură din trei componente: bază heterociclică (azotată, nucleică) legată cu un rest de glucidă, esterificat cu acidul fosforic.

Baze nucleice (azotate)

În componența acizilor nucleici intră baze heterociclice din seria pirimidinei și purinei:

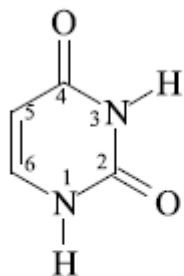


Pirimidină

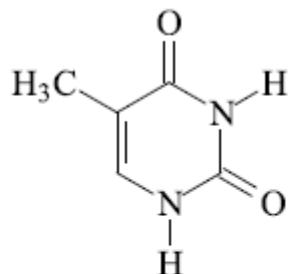


Purină

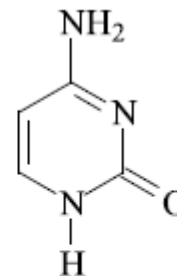
Bazele pirimidinice reprezintă oxo- și aminoderivați ai pirimidinei –*uracil*, *timină*, *citozină*.



2,4-dioxopirimidină



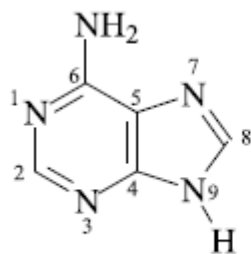
5-metil-2,4-dioxopirimidină



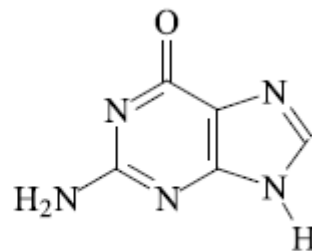
4-amino-2-oxo-pirimidină

Atomii heterociclului pirimidinic sunt numerotați de la 1 la 6 (astfel încât atomii de N din ciclu să primească indicele minim).

Bazele purinice, oxo- și oxoaminoderivații purinei, din compoziția acizilor nucleici sunt *adenina* (6-aminopurina) și *guanina* (2-amino-6-oxopurina):



6-aminopurină



2-amino-6-oxopurină

Atomii heterociclului purinic sunt numerotați de la 1 la 9 (astfel încât atomii de N din ciclu să primească indicele minim). Bazele azotate prezintă fenomenul de tautomerie.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Constantin Cheptănaru. Chimie Organică, Chișinău, 2019, 448 p.
ISBN 978-9975-56-708-4 https://chimiagenerala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Chimie_organica_web.pdf
2. Barbă N, Dragalina G, Vlad P. Chimie organică. Chișinău: Știința, 1997, 722 p.
2. Corja I., Barbă N. Compuși organici ai azotului. (Partea III). Chișinău:USM, 1997, 59 p
3. Gețiu I., “Chimie organică”, Chișinău, 1999
4. Avram M., Chimie organică, Bucuresti: Ed. Acad. RSR, 1983, Vol. 1, 559 p.: Vol. 2, 628 p.
5. Nenițescu C., Chimie organică. Vol. 1, 2. Bucuresti, 1980.
6. Моррисон Р., Бойд Р., Органическая химия, М., "Мир", 1974, 1134 с.
7. Нейланд О., Органическая химия, М., "Высшая школа", 1990, 752 с.
8. Guțu Iacob. Nomenclatura compușilor organici. Chișinău, Editura Prim, 2008, 153 p.

