

CHIMIE ORGANICĂ

Volumul 2

dr. doc. ing. MARGARETA AVRAM
profesor la Institutul Politehnic București

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

București, 1983

ORGANIC CHEMISTRY
Vol. 2

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
Том 2

CUPRINS

21. Compuși organici ai sulfului (9).
21.1. Clasificare. Nomenclatură (9).
21.2. Tiolcooli și tiofenoli (10).
21.3. Tioeteri (14).
21.4. Sulfoxizi. Sulfone (17).
21.5. Acizi sulfonici (21).
Acizi sulfonici alifatici (22). Acizi sulfonici aromatici (22).
Derivați funcționali ai acizilor sulfonici (25).
21.6. Efecte de vecinătate. Substituția nucleofilă intramoleculară (28).
Întrebări (35).
22. Compuși organici ai azotului I. Amine (37).
22.1. Clasificare. Nomenclatură (37).
22.2. Structură. Proprietăți caracteristice (38).
22.3. Metode de sinteză (41).
22.4. Metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (50).
22.5. Proprietăți fizice (51).
22.6. Reacții ale aminelor (52).
Reacții ale grupei funcționale (52). Reacții specifice aminelor aromatice (59).
22.7. Săruri și baze cuaternare de amoniu (61).
22.8. Săruri de arendiazoni (64).
Întrebări (77).
23. Compuși organici ai azotului II (81).
23.1. Nitro-derivați (81).
23.2. Nitrozo-derivați (92).
23.3. Compuși organici ai hidroxilaminei (95).
23.4. Azoxi-derivați. Azo-derivați. Hidrazo-derivați (96).
Derivați aromatici (96). Derivați alifatici (99).
23.5. Diazoalcani (100).
23.6. Azide (105).
Întrebări (106).
24. Compuși carbonilici I. Aldehyde și cetone (109).
24.1. Clasificare. Nomenclatură. (109).
24.2. Structură. Proprietăți caracteristice (110).
24.3. Metode de sinteză (112).
24.4. Metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (124).
24.5. Proprietăți fizice (125).
24.6. Reacții ale compușilor carbonilici (127).

Reacții ale grupeii carbonil. Adii nucleofile (127). Reacții de oxidare și de reducere (158). Reacții de condensare specifice anumitor aldehide (165). Reacții ale poziției α (167).

24.7. Compuși dicarbonilici (173).

Întrebări (178).

25. Compuși carbonilici II. Compuși carbonilici nesaturați (181).

25.1. Cetene (181).

25.2. Compuși carbonilici α , β -nesaturați (186).

25.3. Chinone (194).

Întrebări (204).

26. Acizi carboxilici (206)

26.1. Clasificare. Nomenclatură (206).

26.2. Structură. Proprietăți caracteristice (207).

26.3. Metode de sinteză (215).

26.4. Surse naturale și metode industriale pentru unii termeni reprezentativi (222).

26.5. Proprietăți fizice (225).

26.6. Reacțiile acizilor (227). Reacțiile acizilor α , β -nesaturați (231). Reacțiile acizilor ale grupel carboxil (227). Reacțiile acizilor α , β -nesaturați (231). Reacțiile acizilor dicarboxilici (233). Reacțiile radicalului hidrocarbonat (233).

Întrebări (234).

27. Derivați funcționali ai acizilor carboxilici (236).

27.1. Structură. Proprietăți caracteristice generale (236).

27.2. Halogenuri acide (238).

27.3. Esteri (245).

27.4. Anhidride (257).

27.5. Amide (261).

27.6. Nitrili (271).

Întrebări (275).

28. Derivați funcționali ai acidului carbonic (278).

28.1. Cloruri, ester și amide ale acidului carbonic (279).

28.2. Derivați ai acizilor tiocarbonici (286).

28.3. Nitrili și imide ale acizilor carbonic, tiocarbonic și carbanic (288).

Întrebări (291).

29. Acizi carbonilici (293).

29.1. Acizi α -carbonilici (293).

29.2. Acizi β -carbonilici (294).

29.3. Esteri β -cetonici (294).

29.4. Sinteze și degradări biochimice ale acizilor din organism (306).

Întrebări (309).

30. Hidroxiacizi (311).

30.1. Hidroxiacizi alifatici (311).

30.2. Hidroxiacizi aromatici (323).

30.3. Despre taninuri naturale și sintetice (325).

30.4. Lactone naturale (327).

30.5. Ftalide. Ftaleine. Coloranți ftaleinici (327).

Întrebări (329).

31. Compuși heterociclici cu caracter aromatic cu un heteroatom (330).

31.1. Furan. Tiofen. Pirol (330).

Clasificare. Nomenclatură (330). Structură. Caracter aromatic (331). Metode de sinteză (332). Surse naturale. Metode industriale (335). Proprietăți fizice (336). Proprietăți chimice (337).

Prođuși naturali cu inele pirolice (344).

31.2. Indolul și compuși cu inel indolic (348).

Clasificare. Nomenclatură (348). Structură. Proprietăți caracteristice (349). Metode de sinteză în clasa indolului (349). Surse naturale (353). Proprietăți fizice (353). Reacții ale indolului (353). Unii produși naturali cu inel indolic (356). Coloranți derivați de la indol (360). Carbazolul (362). Izoindolul (363).

31.3. Piridina și compuși cu inel piridinic (364).

Clasificare. Nomenclatură (364). Structură. Proprietăți caracteristice (364). Metode de sinteză (366). Surse naturale (368). Proprietăți fizice (369). Reacții caracteristice ale compuşilor cu inel piridinic (369). Compuși piridinici cu grupe funcționale (376).

31.4. Benzopiridine: Chinolină, Izochinolină, Acridină (378).

Clasificare. Nomenclatură (378). Structură. Proprietăți caracteristice (379). Metode de sinteză în seria benzopiridinelor (379). Surse naturale. Metode de sinteză ale unor termeni reprezentativi (381). Proprietăți fizice (384). Reacții ale compuşilor benzopiridinici (384). Compuși benzopiridinici cu grupe funcționale (386).

31.5. Săruri de piriliu și benzopiriliu (388).

Clasificare. Nomenclatură (388). Structură. Proprietăți caracteristice (389). Metode de sinteză (390). Proprietăți fizice și chimice ale sărurilor de piriliu și benzopiriliu (391).

Coloranți naturali și substanțe înrudite (392).

31.6. Xantena. Ioni de xantiliu. Coloranți xantenici (394).

Întrebări (395).

32. Compuși heterociclici aromatici poliheteroatomici (398).

32.1. Azoli (398).

Clasificare. Nomenclatură (398). Structură. Proprietăți caracteristice (399). Metode de sinteză (401). Proprietăți fizice (404). Reacții chimice (404). Derivați hidrogenați și oxigenați ai azolilor (406). Benzazoli (407). Compuși naturali cu inele azolice (408).

32.2. Azine (409).

Clasificare. Nomenclatură (409). Structură. Proprietăți caracteristice (410). Metode de sinteză (413). Proprietăți fizice (416). Proprietăți chimice (416).

32.3. Purine (418).

32.4. Nucleoside și nucleotide. Acizi nucleici (422).

32.5. Nucleotide cu rol de coenzime (428).

32.6. Azine condensate cu inele benzenice. Coloranți (432). Fenoxazina. Fenotiazina. Fenazina (432). Coloranți azinici (433).

Coloranți indantrenici și alți coloranți antrachinonici (436).

32.7. Coloranți chinometanici (438).

32.8. Substanțe colorate. Coloranți (441).

Întrebări (443).

33. Aminoacizi naturali. Peptide. Proteine (445).

33.1. Aminoacizi naturali (445).

Clasificare. Nomenclatură (445). Structură. Proprietăți caracteristice (448). Metode de sinteză (448). Proprietăți fizice (453). Reacții ale α -aminoacizilor (454). Reacții biochimice ale aminoacizilor (462). Aminoacizi cu funcțiuni fiziologice specifice (464). Betaine (465). Aminoalcooli naturali și derivați cu activitate biologică (466).

33.2. Peptide și proteine (469).

Clasificare. Nomenclatură (469). Structură și metode pentru determinarea structurii (470). Metode de sinteză (476). Proprietăți (479). Peptide, proteine și proteide cu activitate fiziologică (480). Despre biosinteza proteinelor (485).

Întrebări (489).

34. Hidrați de carbon (492).

34.1. Clasificare. Nomenclatură (492).

34.2. Monozaharide (493).

Configurație (493). Structură ciclică (semiacetalică) a monozaharidelor (496). Reacții ale monozaharidelor (501). Stabilirea configurațiilor monozaharidelor (514). Transformări biochimice ale hidraților de carbon (516). Substanțe înrudite cu hidrații de carbon (523).

34.3. Oligozaharide (525).

Zaharoza (526). Maltoza și celobioza (528). Lactoza (531).

34.4. Polizaharide (532).

Celuloza (532). Amidonul (535). Glicogenul (537).

Întrebări (537).

35. Izoprenoide: Terpenoide. Carotinoide. Steroide (540).

35.1. Clasificare. Nomenclatură (540).

35.2. Terpeni și terpenoide (541).

Terpeni și terpenoide aciclice (541). Terpeni și terpenoide monociclice (544). Terpeni și terpenoide biciclice (546). Sesquiterpenoide (550). Diterpenoide și triterpenoide (551).

35.3. Carotinoide (552).

35.4. Steroide (555).

Clasificare. Nomenclatură (555). Steroli. Acizi biliari. Vitamina D (557). Hormoni steroizi (559). Glicozide cardiotonice și saponine (561).

35.5. Despre biosinteza izoprenoidelor (562).

Întrebări (566).

Răspunsuri (567).

Anexa 1. — Sistemul periodic (590)

Anexa 2. — Mase atomice (591)

Anexa 3. — Frecvențe caracteristice de grup (593)

Anexa 4. — Deplasări chimice (597)

Indice de materie (601).

Abstract (629).

21. COMPUȘI ORGANICI AI SULFULUI

21.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Compușii organici ai sulfului pot fi derivați formal de la combinațiile anorganice ale acestui element.

De la hidrogenul sulfurat derivă două tipuri de compuși. Compușii monosubstituiți, analogi ai alcoolilor și fenolilor, se numesc prin adăugarea particulei tiol, ca sufix, la numele hidrocarburii, sau a cuvântului mercaptan, ca sufix, la numele radicalului organic.

R—SH	Ar—SH	R—S—R	R—(S) _n —R
Tioalcool	Tiofenol	Tioeteri	Polisulfuri
Alchilmercaptan	Arilmercaptan	Sulfuri	

Compușii disubstituiți se numesc tioeteri sau sulfuri. Compușii cu mai mulți atomi de sulf uniți între ei se numesc disulfuri, trisulfuri sau polisulfuri, în funcție de numărul de atomi de sulf.

[CH ₃ —SH	C ₆ H ₅ —SH	CH ₃ —S—CH ₃	CH ₃ —S—S—CH ₃
Metantioal	Tiofenol	Dimetiltioeter	Dimetildisulfură
Metilmercaptan	Fenilmercaptan	Dimetilsulfură	

Compușii monooxigenați ai tioeterilor se numesc sulfoxizi; cei dioxigenați se numesc sulfone. Există dialchil, diaril și alchilaril sulfoxizi, respectiv sulfone. Numele lor se formează prin adăugarea cuvântului sulf-oxid, respectiv sulfonă, la numele radicalilor organici legați de atomul de sulf.

CH ₃ —SO—CH ₃	C ₆ H ₅ —SO ₂ —C ₆ H ₅	CH ₃ —SO—C ₆ H ₅
Dimetilsulfoxid	Difenilsulfonă	Metilfenilsulfoxid

De la acidul sulfuros, prin înlocuirea unei grupe OH cu un radical organic, derivă acizii sulfinici; de la acidul sulfuric derivă acizii sulfonici.

C ₆ H ₅ —SO ₂ H	CH ₃ —SO ₃ H	C ₆ H ₅ —SO ₃ H
Acid benzensulfonic	Acid metansulfonic	Acid benzensulfonic

21.2. TIOALCOOLI ȘI TIOFENOLI

21.2.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Pentru formarea legăturii C—S—H sulfurul utilizează orbitali $3s^2 3p^4$. Structura tioalcoolor este asemănătoare cu a alcoolilor în mare parte (fig. 21.1). Datorită volumului mai mare al atomului de sulf în raport cu atomul de oxigen, legătura C—S este mai lungă (1,82 Å) decât o legătură C—O (1,43 Å). Legătura S—H este de 1,33 Å. Unghiul C—S—H este micșorat ($100,3^\circ$) față de cel din alcooli ($108,9^\circ$) datorită repulsiilor între electronii neparticipanți ai sulfurului (cuprinși în orbitali hibridizați aprox. sp^3 ; în H—S—H unghiul între valențe este de numai 92°). Orbitalii hibridizați ai sulfurului au caracter p pronunțat.

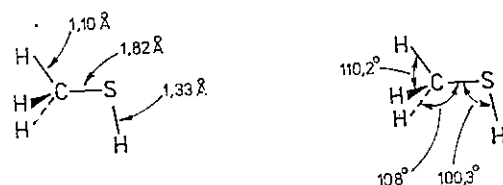
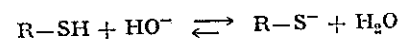


Fig. 21.1. — Structura metilmercaptanului.

În jurul legăturii C—S există rotație liberă, cu o barieră de rotație de aprox. $1,1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Legătura S—H este o legătură mai slabă decât legătura O—H. Energia legăturii S—H este de $83 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ față de $110 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ în O—H. Drept consecință legătura S—H se rupe ușor; se formează radicali $R-S^\cdot$.

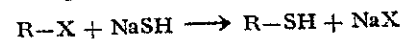
Aciditatea tiolilor. Tioalcooli sunt acizi mai tari decât alcoolii, după cum hidrogenul sulfurat este un acid mai tare decât apa. Constanta de aciditate, pK_a , a etilmercaptanului (etilmercaptanului) este de 10,5. Spre deosebire de alcooli, tiolii se dizolvă în hidroxizi alcalini formând săruri solubile în apă.



Echilibrul în reacția de mai sus este complet deplasat spre dreapta. Tiofenolii sunt acizi mai tari decât tioalcooli. La tiofenol pK_a este de 7,8.

21.2.2. METODE DE SINTEZĂ

A. Din halogenoalcani și sulfuri acide

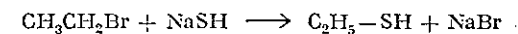


$X = \text{Cl, Br, I}$

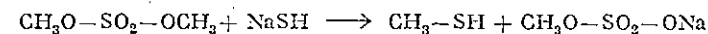
$R = \text{alchil primar sau secundar}$

21. Compuși organici ai sulfului

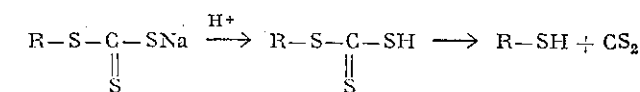
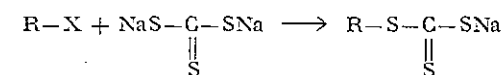
Tioalcooli se obțin prin reacții de substituție SN_2 din halogenuri de alchil primar și secundar și ioni HS^- .



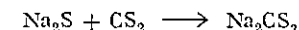
În locul halogenurii de alchil se pot utiliza sulfați neutri de alchil.



B. Din halogenoalcani și tiocarbonați

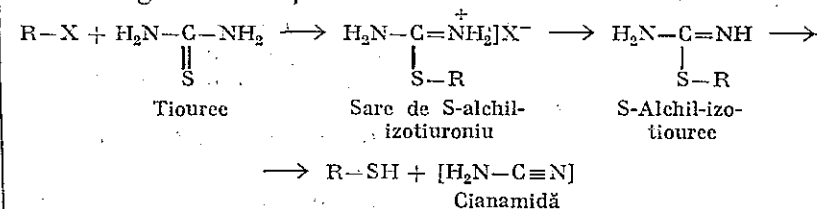


Tiocarbonații, Na_2CS_3 , săruri ale acidului tritiocarbonic, se obțin din sulfură de sodiu și sulfură de carbon

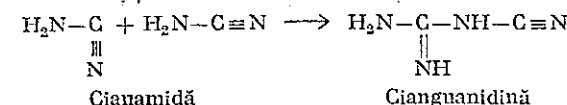


Anionul acestui acid (instabil în stare liberă ca și acidul carbonic) are caracter nucleofil pronunțat (sulfurul fiind mai nucleofil decât oxigenul). La tratare cu halogenuri de alchil primar se obține un alchiltiocarbonat, stabil ca sare de sodiu. La acidulare, acidul alchiltiocarbonic se descompune în alchilmercaptan și sulfură de carbon. Metoda are aplicații vaste.

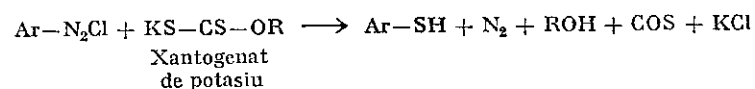
C. Din halogenoalcani și tiouree



Tioureea (v. § 28.2.C) formează cu halogenurile de alchil săruri de S-alchilizotiuuroniu, frumos cristalizate. Prin tratarea acestor săruri cu hidroxid de sodiu se obține S-alchilizotiouree (v. § 28.2.C) care se descompune, la încălzire, în alchilmercaptan și cianamidă, care dimerizează dînd cianguanidină.

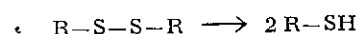


D. Tiofenoli din săruri de diazoniu



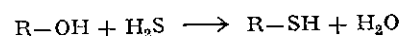
Tratarea sărurilor de diazoniu cu xantogenat de potasiu și încălzirea soluției până la eliminarea totală a azotului este metoda generală de obținere a tiofenolilor (v. și Săruri de diazoniu, § 22.8.3.1.E).

E. Din disulfuri prin reducere



Reducerea disulfurilor la tioalcooli și reacția inversă de oxidare a tioalcoolor la disulfuri stă la baza multor procese biochimice importante (v. Coenzima A, aminoacizi cu sulf).

F. Din alcooli și hidrogen sulfurat



Condiții: cataliză heterogenă

În sinteze industriale ale tiolilor inferiori (metil, etil, butil) se trec vaporii alcoolului respectiv peste catalizatori oxidici, împreună cu hidrogen sulfurat, la 400°.

21.2.3. PROPRIETĂȚI FIZICE

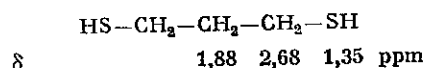
Mercaptanii, ca și hidrogenul sulfurat, nu formează legături de hidrogen $\text{S}-\text{H}\cdots\text{S}$ (formează însă legături slabe $\text{S}-\text{H}\cdots\text{O}$ sau $\text{S}-\text{H}\cdots\text{N}$). Ca urmare, mercaptanii au p.f. scăzute, mult mai joase decât ale alcoolilor corespunzători. Astfel, metilmercaptanul are p.f. 5,8°, etilmercaptanul are p.f. 37°, butilmercaptanul are p.f. 97° iar fenilmercaptanul (tiofenolul) are p.f. 169°.

Mercaptanii inferiori au o mică solubilitate în apă; termenii superiori sînt solubili în dizolvanți organici.

Mercaptanii au un miros caracteristic, neplăcut și foarte persistent; se utilizează pentru odorarea metanului (inodor).

Spectrul IR. Vibrația legăturii $\text{S}-\text{H}$ din mercaptani provoacă o absorbție în intervalul 2 550–2 600 cm^{-1} . Benzile de absorbție ale legăturilor $\text{C}-\text{S}$ din mercaptani (și tioeteri) apar în intervalul 600–700 cm^{-1} ; aceste benzi sînt însă slabe.

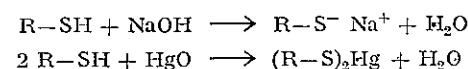
Spectrul RMN. Protonul din gruparea $\text{S}-\text{H}$ apare la δ 1,35 ppm. Protonul din α , puternic dezecranat, apare în intervalul δ 2,5–2,7 ppm.



Tioalcooli se găsesc în natură și au rol important în procese biochimice (v. Coenzima A, Aminoacizi etc). Unele țifeiuri conțin mercaptani. De asemenea, unele plante conțin mercaptani, care le conferă un miros caracteristic, dezagreabil. Astfel, propilmercaptanul se găsește în ceapă, iar alilmercaptanul și dialilsulfura $(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{S}$ dau (în parte) mirosul caracteristic al usturoiului.

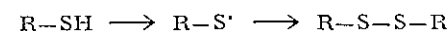
1.2.4. REACȚII ALE TIOLILOR

A. Formarea de săruri. Mercaptide.



Tioalcooli se dizolvă în soluții de hidroxid alcalin și formează săruri solubile în apă. Sărurile tioalcoolor se numesc și mercaptide. Această denumire provine de la proprietatea tioalcoolor de a da săruri insolubile cu mercurul, comportare asemănătoare cu cea a hidrogenului sulfurat. Numele de mercaptani („mercurium captans”, din limba latină, cu semnificația de a reține mercurul) își are originea în această proprietate.

B. Oxidarea tiolilor

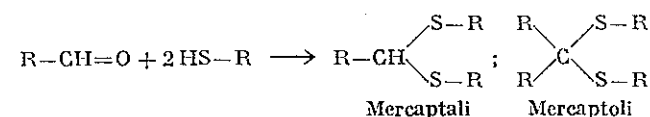


Legătura $\text{S}-\text{H}$ din tioli se rupe ușor homolitic dînd naștere la radicali liberi $\text{RS}^\cdot$ care se dimerizează formînd disulfuri.

Tioli se utilizează ca agenți modelatori în reacțiile de polimerizare, cedînd atomi de hidrogen și întrerupînd astfel lanțul de polimerizare homolitică (v. § 7.7.1).

Oxidarea tiolilor la disulfuri are loc în condiții blinde, de ex. în prezență de iod. Oxidarea energetică duce la acizi sulfonici.

C. Adiția la grupa carbonil



Adiția mercaptanilor la aldehide și cetone are loc în prezență de acid clorhidric. Din aldehide se obțin mercaptali și din cetone se obțin mercaptoli.

Reacția este o adiție nucleofilă a grupei SH la compusul carbonilic protonat. Reducerea mercaptalilor și mercaptolilor conduce la hidrocarburi (v. § 24.6.1.A.c).

21.3. TIOETERI

Tioeterii conțin doi radicali organici legați de același atom de sulf.

21.3.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Dimetiltioeterul sau dimetilsulfura, $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_3$, cel mai simplu reprezentant al clasei, are structura prezentată în fig. 21.2.

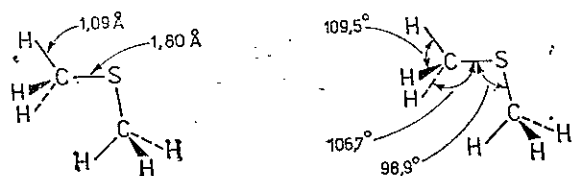
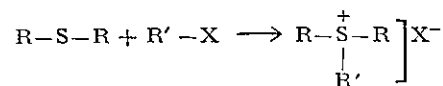


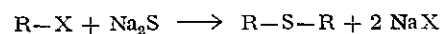
Fig. 21.2. — Structura dimetilsulfurii.

Atomul de sulf din tioeteri nu are caracter bazic (afinitate pentru proton) dar are caracter nucleofil (afinitate pentru carbon). Tioeterii reacționează cu halogenurile de alchil dând săruri de sulfoniu.



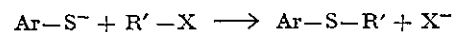
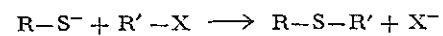
21.3.2. METODE DE SINTEZĂ

A. Din halogenoalcani și sulfuri alcaline



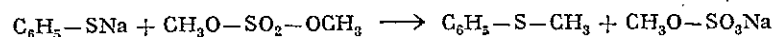
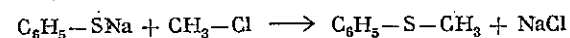
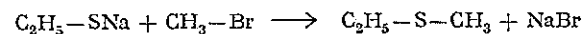
Tratarea compușilor halogenați de alchil primar sau secundar cu sulfură de sodiu duce la tioeteri. În locul halogenurii de alchil se pot utiliza, ca și la sinteza tioalcoolilor, sulfați de alchil.

B. Din mercaptide și halogenuri sau sulfați de alchil



X = halogen, $\text{O}-\text{SO}_3\text{R}'$; R' = alchil primar sau secundar

Metoda cu aplicații generale pentru sinteze de tioeteri simetric și nesimetric substituiți constă în tratarea anionului unui tiol cu un compus halogenat (primar sau secundar) sau cu un sulfat de alchil.

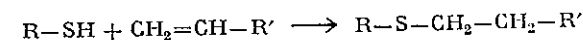


21. Compuși organici ai sulfului

Reacția este o substituție nucleofilă $\text{S}_\text{N}2$ în care reactantul nucleofil este anionul tiolului; reacția este analoagă cu sinteza eterilor (v. § 20.1.3.A).



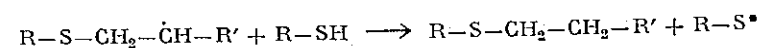
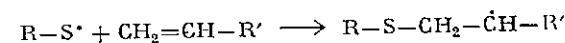
C. Adiția tioalcoolilor la alchene



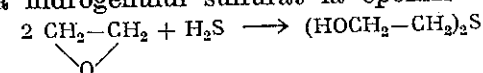
Condiții: fotochimic, peroxizi; anti-Markovnikov

Adiția tioalcoolilor la alchene are loc în prezența luminii sau de promotori. Reacția are loc prin mecanism radicalic. La alchenele substituite nesimetric adiția este regioselectivă și decurge anti-Markovnikov.

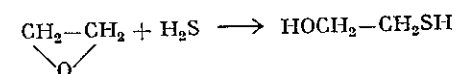
Inițiatorul produce ruperea legăturii $\text{S}-\text{H}$; se adăunează radicalul $\text{R}-\text{S}^{\bullet}$.



D. Adiția hidrogenului sulfurat la epoxizi



Hidrogenul sulfurat reacționează cu doi moli de etilenoxid formând direct tiodiglicol. Reacția poate fi oprită la stadiul de β -mercapto-etanol dacă adiția se face în prezență de amină terțiară (triethylamină); aceasta blochează grupa SH pentru reacția ulterioară.



Tiodiglicolul se poate obține și din etilenclorhidrină și sulfură de sodiu (metoda A).



Prin tratarea tiodiglicolului cu acid clorhidric concentrat se înlocuiesc grupele hidroxil cu clor și se obține diclordietil-sulfura, cunoscută sub numele de iperită sau gaz muștar (lichid uleios, p.f. 217° , cu proprietăți vezicante), utilizată ca gaz de luptă în primul război mondial.

E. Tioeteri ciclici



Tiiran



Tietan

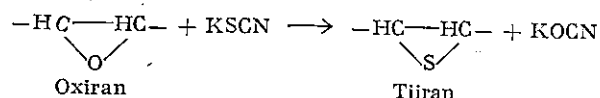


Tiolan

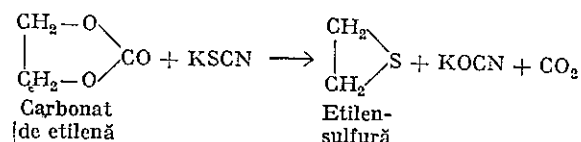


Tian

Cei mai importanți tioeteri ciclici sînt tiiranii, analogii cu sulf ai epoxizilor. Metoda generală de sinteză a acestor compuși constă în tratarea epoxizilor cu tioere sau cu sulfocianuri alcaline.

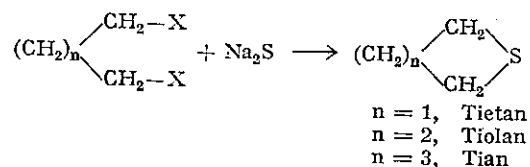


Primul termen al seriei, etilensulfura, se obține preparativ din carbonat de etilenă și sulfocianură de potasiu.



Etilensulfura dă toate reacțiile etilenoxidului (v. § 20.2.6) conducînd la diferite clase de compuși conținînd gruparea β-mercaptoetil, HS—CH₂—CH₂—.

Tietanul, tiolanul și tianul sînt mai puțin importanți. Ei se obțin din compuși dihalogenați corespunzători și sulfură de sodiu.

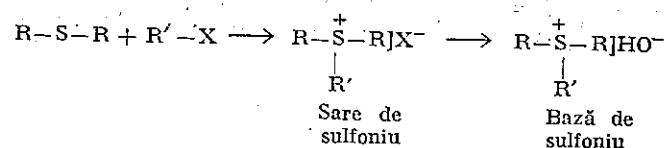


21.3.3. PROPRIETĂȚI FIZICE

Tioeterii sînt insolubili în apă, solubili în dizolvanți organici. Dimetilsulfura are p.f. 38°, dietilsulfura are p.f. 91°, difenilsulfura are p.f. 292°. În spectrul RMN semnalul protonilor învecinați cu atomul de sulf, puternic dezecranați, apare în intervalul δ 2,50—2,80 ppm.

21.3.4. REACȚII

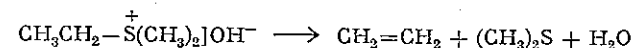
Săruri și baze de sulfoniu



Tioeterii sînt baze slabe (nu fixează protonul acizilor tari ca și eterii) dar sînt nucleofili puternici (sulful este mai nucleofil decît oxigenul). La tratare cu halogenuri de alchil ei formează săruri de sulfoniu mult mai

stabile decît sărurile de oxoni. La încălzire, sărurile de sulfoniu disociază în componente.

Prin tratarea sărurilor de sulfoniu cu oxid umed de argint se obțin baze de sulfoniu. Acestea reacționează ca și bazele cuaternare de amoniu, dînd alchene (v. § 7.3.1.D și 22.7.a).



Ca și în cazul degradării bazelor de amoniu, reacția este o eliminare E2, agentul bazic fiind chiar ionul HO[−] (v. acolo).

Sărurile de sulfoniu au configurația unei piramide cu baza triunghiulară avînd atomul de sulf în vîrf (fig. 21.3). Dacă cei trei substituenți sînt diferiți, molecula este chirală.

Tioeterii formează cu clorura mercurică un complex cristalizat, insolubil, de tipul (CH₃)₂S⁺—HgCl₂[−]; legătura este puternic polarizată.

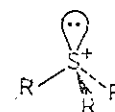


Fig. 21.3. — Structura sărurilor de sulfoniu.

21.4. SULFOXIZI. SULFONE

21.4.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE ALE LEGĂTURII S=O

În sulfoxizi și în sulfone sulful se află în stare de valență superioară. Legăturile din combinațiile oxigenate ale sulfului utilizează și orbitali d ai sulfului pentru a forma legături duble π (d—p).

Legătura σ S—O rezultă prin întrepătrunderea unui orbital hibrid (sp³) al sulfului cu un orbital nehibridizat, p_z, al oxigenului. Orbitalii p_y și p_x ai oxigenului sînt orientați favorabil pentru o întrepătrundere laterală (π) cu orbitali d ai sulfului, fiind capabili de a forma legături π (d_{xy}—p_y sau d_{xz}—p_x). Oxigenul este donor de electroni față de orbitalul d vacant al sulfului iar sulful este acceptor de electroni (legătură prin retrodonare) (fig. 21.4).

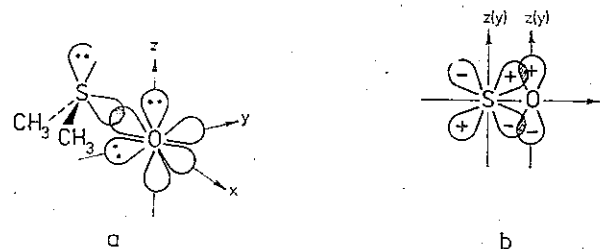
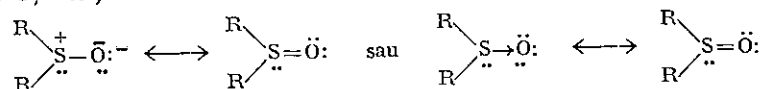


Fig. 21.4. — Structura dimetilsulfoxidului.

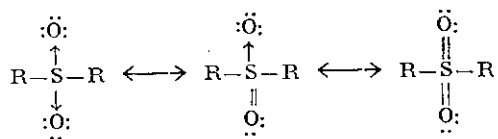
Electronii neparticipanți ai sulfului se află într-un orbital hibridizat, aproape sp³; sulfoxizii nu au structura plană ci piramidală.

Teoria electronică admite pentru sulfoxizi o structură la care contribuie, cu ponderea cea mai mare, structura limită cu legătura semi-ionică. Aceasta explică și valoarea mare a momentului electric (în dimetilsulfoxid.

este de 3,9 D).



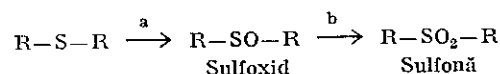
Sulfonele pot fi reprezentate prin structurile limită :



Cele două legături S—O din sulfone sînt egale (1,44 Å; în molecule cu atom de sulf nehibridizat această legătură este de 1,69 Å).

21.4.2. METODE GENERALE DE SINTEZE DE SULFOXIZI ȘI SULFONE

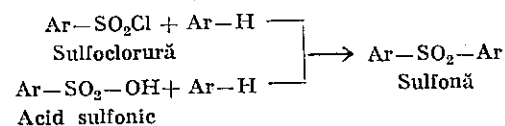
A. Oxidarea tioeterilor



Condiții : a. H_2O_2 -acetonă, NaIO_3 la rece
b. H_2O_2 -acid acetic, KMnO_4 , CrO_3 , HNO_3

Oxidarea tioeterilor poate duce, în funcție de condițiile experimentale, la sulfoxizi sau la sulfone.

B. Sulfone aromatice din acizi sulfonici sau sulfocloruri



Încălzirea îndelungată a acizilor sulfonici sau a sulfoclorurilor aromatice cu hidrocarburi aromatice duce la sulfone.



Uneori sulfonele sînt produși secundari la prepararea acizilor sulfonici sau a sulfoclorurilor.

21.4.3. DIMETILSULFOXID. REACȚII CARACTERISTICE

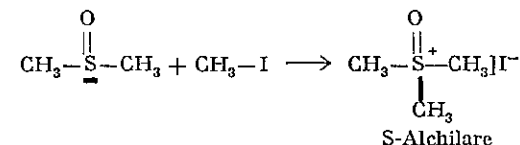
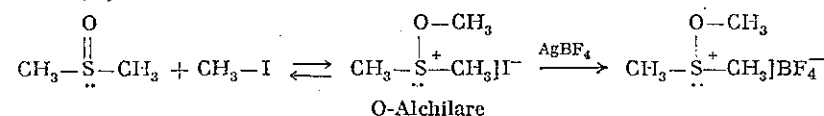
Dimetilsulfoxidul, lichid cu p.f. 189° și p.t. 18,5°, se obține prin oxidarea dimetilsulfurii (produs secundar la fabricarea celulozei prin procedeul sulfit) cu aer, în prezență de oxid de azot. Dimetilsulfoxidul

(DMSO) este miscibil cu apa și cu solvenții organici, cu excepția hidrocarburilor.

DMSO este un bun dizolvant pentru numeroși compuși organici și anorganici. Solvent aprotic dipolar (v. § 17.7.1.A), solvatează cationii și nu solvatează anionii; de aceea este un solvent eficace în reacții $\text{S}_{\text{N}}2$ în care reactantul nu este o bază cu sarcină negativă.

DMSO are electroni neparticipanți la oxigen și la sulf. El poate acționa ca un nucleofil ambident formînd produși de alchilare (săruri) la sulf și la oxigen.

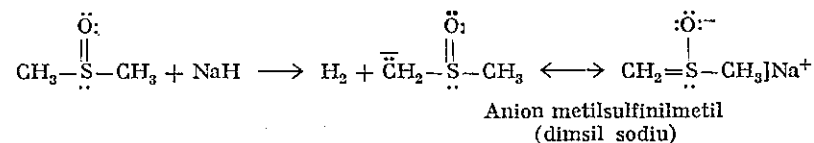
a. *Reacții de alchilare.* Prin tratarea dimetilsulfoxidului cu o halogenură de alchil primar se formează săruri de dimetilaleoxisulfoniu (prin O-alchilare) și săruri de dimetilalchiloxosulfoniu (prin S-alchilare).



Reacția de S-alchilare este lentă. Reacția de O-alchilare este rapidă și reversibilă. Dacă se adaugă în amestecul de reacție fluoborat de argint (nucleofil slab) echilibrul este deplasat spre dreapta, obținîndu-se în totalitate produs de O-alchilare.

b. *Reacțiile protonului din poziția α față de sulf.* Dimetilsulfoxidul este un acid slab; pK_a 33,5. Anionul conjugat este o bază tare, comparabilă cu ionul de amidură, H_2N^- .

Prin tratarea dimetilsulfoxidului cu o bază tare (NaH , n -butil litu, $tert$ -butoxid de potasiu), acesta elimină un proton formînd anionul stabilizat prin conjugare, metilsulfinilmetil (dimsil) care este o bază tare și un nucleofil puternic.

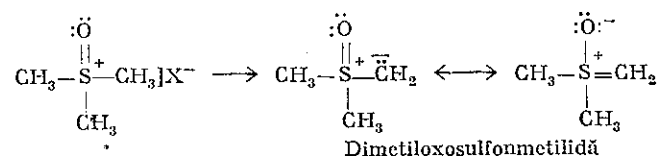
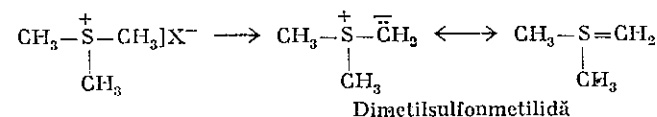


Eliminarea protonului α față de sulf are loc în sărurile de dimetilaleoxisulfoniu, în sărurile de dimetilalchilsulfoxoniu, precum și în sărurile de trialchilsulfoniu. Compuși rezultați (sulfonilide) sînt intermediari importanți în reacții (E. J. Corey, 1965).

21.4.4. SULFONILIDE ȘI OXOSULFONILIDE

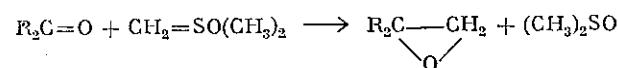
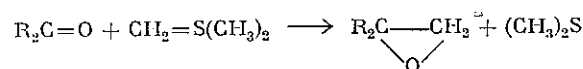
Sărurile compușilor sulfului, care au un proton în poziția α față de sulf, elimină acest proton, la tratare cu baze tari (NaH , BuLi), dînd naștere la carbanioni a căror sarcină este compensată intramolecular

de sarcina pozitivă a atomului de sulf. Acești compuși poartă numele generic de *ilide*, mai precis *sulfonilide* și *oxosulfonilide*.



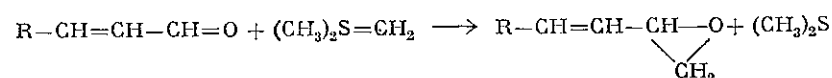
Dimetilsulfonilidele și dimetiloxosulfonilidele sînt reactivi importanți în sinteze organice (reactivi Corey).

Sulfonilidele reacționează cu compuși carbonilici (neenolizabili) spre a da oxirani (epoxizi).

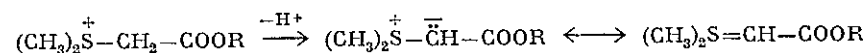
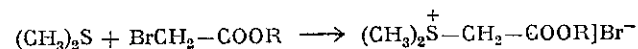


Compușii carbonilici α , β -nesaturați reacționează la grupa carbonil sau la legătura dublă, în funcție de structura ilidei.

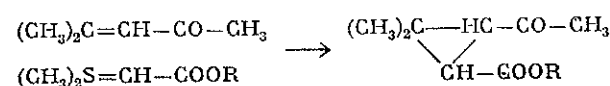
Dimetilsulfonmetilidele reacționează la grupa carbonil dînd exclusiv epoxizi.



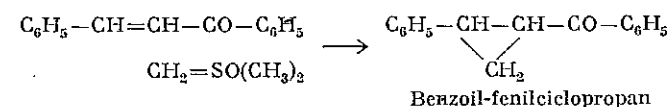
Carboximetilensulfonilidele reacționează preferențial la legătura dublă $\text{C}=\text{C}$ a compușilor carbonilici α , β -nesaturați, dînd compuși ciclopropanici. De ex., sarea de sulfoniu formată din dimetilsulfură și ester bromacetic dă, la tratare cu soluție de carbonat, ilida stabilă și în soluție apoasă.



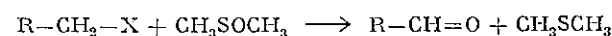
Prin tratarea ilidei cu oxid de mezitil se obține esterul acidului dimetil-acetilciclopropanecarboxilic.



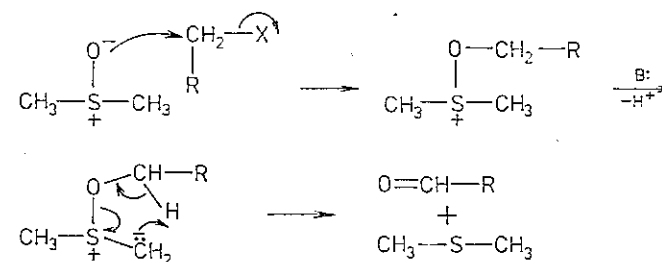
Dimetiloxosulfonilidele reacționează de asemenea preferențial la legătura dublă dînd compuși cu inel ciclopropanic.



Compușii halogenați primari reactivi (și toluensulfonații) se oxidează cu dimetilsulfoxid, în prezență de baze, la aldehide.



Reacția are loc prin intermediul unei sări de dimetilalcoxisulfoniu care, sub influența bazei, trece în ilida instabilă, care se descompune.



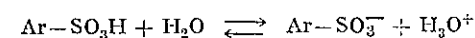
21.5. ACIZI SULFONICI

21.5.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Acizii sulfonici sînt derivați organici ai acidului sulfuric. Ei derivă, formal, prin înlocuirea unei grupe hidroxil din acidul sulfuric cu un radical organic. În acizii sulfonici, alifatici sau aromatici, radicalul organic este legat covalent de sulf, $\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$ sau $\text{Ar}-\text{SO}_3\text{H}$.

În esterii acidului sulfuric, discutați înainte în § 18.8, radicalul organic este legat de un atom de oxigen al acidului sulfuric. Acești compuși au proprietăți diferite de compușii cu legături $\text{C}-\text{S}$.

Acizii sulfonici sînt acizi tari, comparabili cu acizii minerali. În soluție apoasă ei sînt complet disociați.

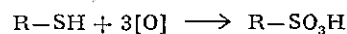


Acidul metansulfonic are $pK_a = 1$, acizii arensulfonici au $pK_a = 7$ (de ordinul de mărime al acidului clorhidric, -7 , sau sulfuric, $-5,6$ și $1,99$). Datorită efectului atrăgător de electroni al atomilor de fluor, acidul trifluormetansulfonic, $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$, este unul din acizii cei mai tari cunoscuți.

21.5.2. METODE DE SINTEZĂ

A. Acizii sulfonici alifatici, $R-SO_3H$, se obțin prin următoarele metode:

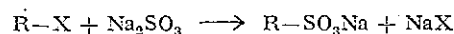
a. Din tioli, prin oxidare



Condiții: $KMnO_4$, $NaOCl$

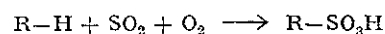
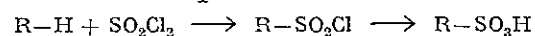
Tioli sau mercaptanii, ușor accesibili din compuși halogenați, dau, la oxidare energetică, acizi sulfonici (v. și § 21.2.4.B).

b. Din compuși halogenați și sulfid de sodiu



Sulfidul de sodiu reacționează cu halogenuri de alchil primar și secundar, prin mecanism SN_2 , dând sărurile acizilor sulfonici.

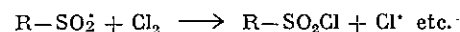
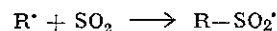
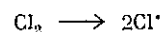
c. Din hidrocarburi prin sulfoclorurare sau sulfoxidare



Condiții: reacții homolitice, lumină, promotori

Reacția hidrocarburilor saturate cu clorura de sulfură, SO_2Cl_2 , sau cu un amestec echimolecular de SO_2 și Cl_2 duce la sulfocloruri (reacție de sulfoclorurare), din care prin hidroliză se obțin acizi sulfonici.

Reacția de sulfoclorurare are mecanism homolitic înălțuit (M. S. Kharash, 1939).

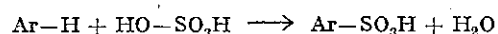


Un mecanism similar are și reacția de sulfoxidare.

Sărurile de sodiu ale unor acizi sulfonici alifatici cu catene lungi se utilizează ca agenți de udare și de înmuiere în industria textilă (mersolați). Sărurile acizilor arilalcansulfonici se utilizează ca detergenți (v. § 26.6.1.A).

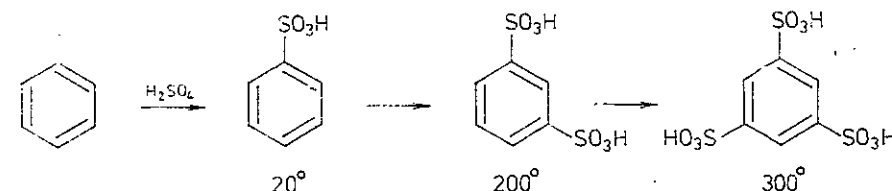
B. Acizii sulfonici aromatici, $Ar-SO_3H$, se obțin din hidrocarburi aromatice, prin reacții de substituție electrofilă.

Sulfonarea directă a hidrocarburilor aromatice

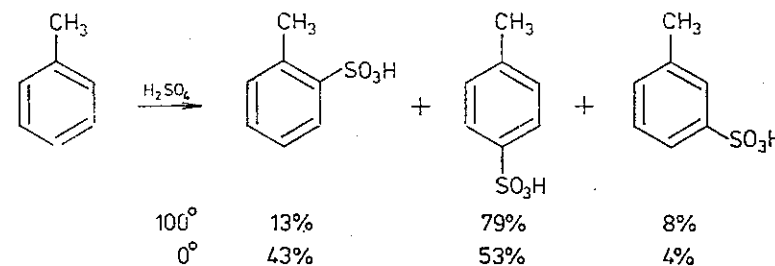


Condiții: H_2SO_4 conc.; $H_2SO_4 + SO_3$ (oleum)

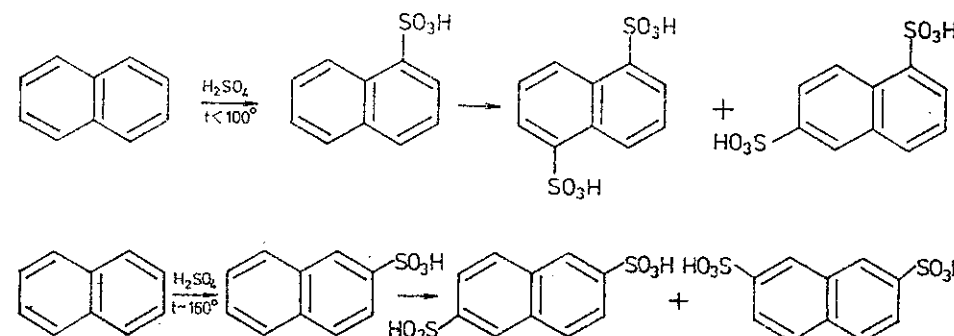
Sulfonarea directă a hidrocarburilor aromatice este una din metodele cele mai importante pentru obținere de acizi sulfonici. În funcție de concentrația acidului sulfuric, de temperatură și de timpul de reacție, se obțin acizi monosulfonici sau di- și eventual trisulfonici. Grupa sulfonică fiind un substituent care dezactivează nucleul benzenic, sulfonarea acidului benzenmonosulfonic necesită condiții mai energice de temperatură și acid sulfuric oleum.



Prin sulfonarea toluenului se obține un amestec de acizi *orto*-, *para*- și foarte puțin *meta*-toluensulfonici. Raportul între izomeri variază cu temperatura.



Naftalina se sulfonează în poziția α (sub 100°) și în poziția β (peste 100°, la 160°) la timp îndelungat de încălzire. Cea de a doua grupă sulfonică intră în inelul nesubstituit.

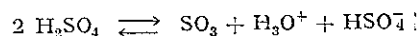


Sulfonarea în α este o reacție controlată cinetic (poziția α fiind mai reactivă, reacționează mai repede); sulfonarea în poziția β este controlată termodinamic, de stabilitatea produsului final.

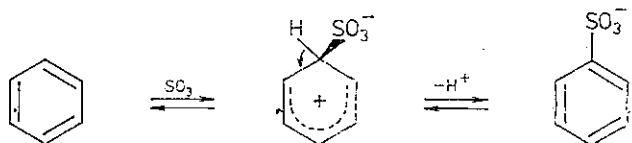
Mecanismul reacțiilor de sulfonare directă se încadrează în schema generală a substituției electrofile aromatice (v. § 11.6.A), avînd unele aspecte caracteristice datorate reversibilității acestei reacții.

Reactantul electofil al reacției de sulfonare este trioxidul de sulf, SO_3 (deficitar în electroni), sau trioxidul de sulf protonat, $^+\text{SO}_3\text{H}$.

Trioxidul de sulf se formează din acidul sulfuric în reacția:



Prin reacția trioxidului de sulf cu inelul benzenic se formează un intermediar dipolar, neutru. (Prin aceasta reacția de sulfonare se deosebește de celelalte reacții de substituție electrofilă în care intermediarul este un cation organic și în care eliminarea protonului este rapidă, intermediarul fiind acidul conjugat al unei baze slabe).



Eliminarea protonului din intermediarul dipolar are o viteză comparabilă cu eliminarea grupei SO_3 . De aceea reacția de sulfonare este reversibilă. Prin aceasta sulfonarea benzenului se deosebește de reacțiile de halogenare sau de nitrare care sînt reacții ireversibile. Coordonatele reacției de sulfonare sînt redată în fig. 21.5.

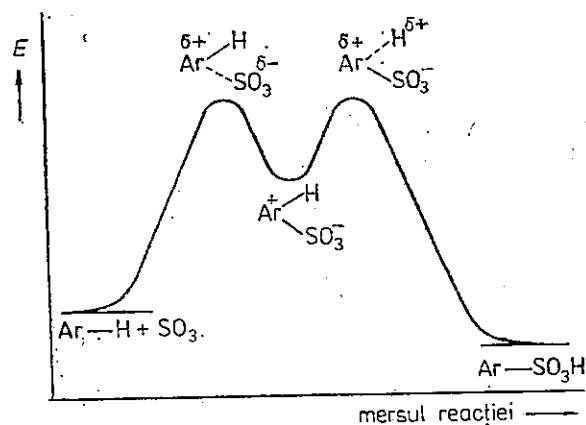


Fig. 21.5. — Coordonatele unei reacții de sulfonare aromatică reversibilă.

Reversibilitatea reacției de sulfonare se manifestă la temperaturi mai ridicate sau la timp îndelungat de reacție. Desulfonarea este catalizată de acidul sulfuric prezent care, prin fixarea unui proton la inelul aromatic, reface intermediarul. Se desulfonează mai ușor (mai repede) acizii *orto*-toluensulfonici sau α -naftalinsulfonici în care starea de tranziție implică

unele constrîngerii sterice. Resulfonarea are loc în pozițiile mai degajate steric (*para* sau β). Deși desulfonarea are loc și în acești compuși, ea se produce mai greu, cu viteză mai mică și acești produși se acumulează în timp.

Reacțiile de sulfonare prezintă efect izotopic cinetic (v. § 11.6.A).

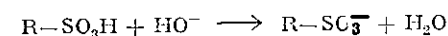
21.5.3. PROPRIETĂȚI FIZICE

Acizii sulfonici aromatici sînt substanțe solide, frumos cristalizate, higroscopice. Acidul benzensulfonic cristalizează cu $1,5 \text{ H}_2\text{O}$ și are p.t. 43° ; acidul anhidru se topește la 65° . Apa de cristalizare o pierde greu, la încălzire îndelungată în vid înaintat. Acizii sulfonici nu pot fi distilați fără descompunere.

Toți acizii sulfonici sînt solubili în apă; acidul benzensulfonic anhidru se dizolvă în benzen.

21.5.4. REACȚII ALE ACIZILOR SULFONICI

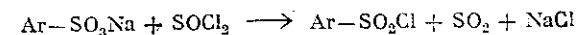
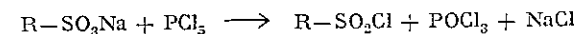
A. Formarea de săruri



Acizii sulfonici sînt acizi tari. Ei formează săruri la tratare cu hidroxizi sau carbonați alcalini sau alcalino-pămîntoși. Sărurile de sodiu, potasiu sau de calciu și bariu sînt solubile în apă. Această proprietate permite separarea ușoară a acizilor sulfonici de acidul sulfuric care dă săruri de Ca și Ba insolubile în apă.

Sărurile de sodiu ale acizilor arensulfonici avînd catene liniare lungi (C_{12} — C_{16}) se utilizează ca detergenți (v. § 26.6.1.A).

B. Cloruri ale acizilor sulfonici (sulfocloruri)



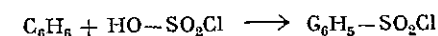
Sărurile de sodiu ale acizilor sulfonici (alifatici și aromatici) dau la tratare cu pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil (SOCl_2), cloruri ale acizilor sulfonici, numite sulfocloruri.

Sulfoclorurile se obțin și prin reacția directă a hidrocarburilor cu agenți de clorosulfonare sau sulfoclorurare.

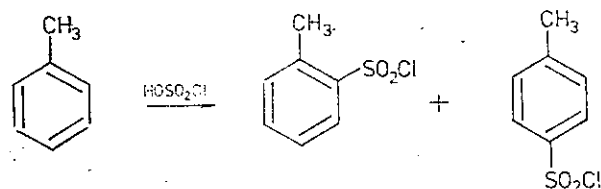
Sulfoclorurile alifactice se obțin prin tratarea hidrocarburilor cu SO_2Cl_2 (v. § 21.5.2).

Sulfoclorurile aromatice se obțin prin tratarea hidrocarburi aromatice cu acid clorsulfonic, ClSO_3H .

Astfel, din benzen și acid clorsulfonic se obține benzensulfoclorura (sau benzensulfonclorura), p.f. $251,5^\circ$.

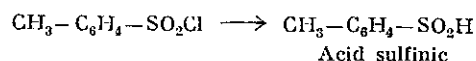


Prin sulfoclorurarea toluenului se obține un amestec de *orto*- și *para*-toluensulfoclorură. Izomerul *para*, solid, se separă cristalizat; p.t. 68°.

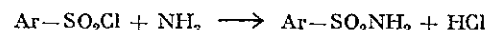


para-Toluensulfoclorura (clorura de tosil, TsCl) este utilizată pentru prepararea toluensulfonatilor (tosilaților) alcoolilor; v. mai departe și § 5.3.1.D.

Clorurile acizilor sulfonici pot servi la preparare de acizi sulfinici. Astfel, prin reducerea *para*-toluensulfoclorurii cu zinc, în mediu alcalin, se obține acid *para*-toluensulfonic.

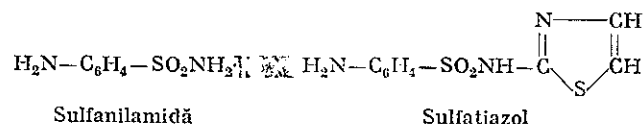


C. Amide ale acizilor sulfonici. Sulfonamide



Clorurile acizilor sulfonici reacționează cu amoniacul sau cu aminele primare și secundare dând amide ale acizilor sulfonici sau sulfonamide (sulfamide).

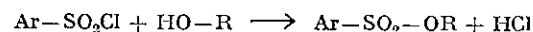
p-Aminobenzensulfonamida este substanța de bază a unei clase de medicamente utilizate în infecțiile bacteriene (medicamente chimioterapice) cunoscute sub numele de sulfamide (G. Domagk, 1932).



Sulfonamidele sînt substanțe frumos cristalizate. Au caracter acid, formează săruri $\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2\text{NHNa}$ la tratare cu hidroxizi alcalini (v. și § 22.3.B).

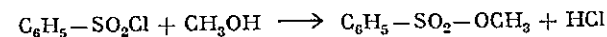
Atomii de hidrogen din sulfonamide pot fi înlocuiți cu clor (la tratare cu hipoclorit). Clorsulfonamidele sînt agenți oxidanți puternici. N-Clor-*p*-toluensulfonamida, sub forma sării de sodiu $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NClNa}$, este un dezinfectant pentru apa de băut, răni etc., utilizat sub numele de cloramină T.

D. Esteri ai acizilor sulfonici

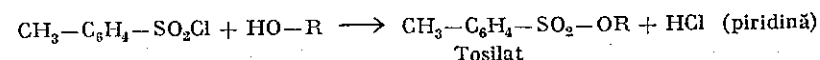


R = aril, alchil primar sau secundar

Esterii arensulfonici ai alcoolilor și ai fenolilor se obțin prin tratarea compusului hidroxilic respectiv cu sulfoclorură, de obicei în prezență de piridină în exces. Excesul de piridină se îndepărtează prin diluare cu apă acidulată cu acid clorhidric. Esterii sulfonici sînt substanțe neutre, stabile. Benzensulfonatul de metil obținut din benzensulfoclorură și metanol este netoxic, spre deosebire de sulfatul de metil, în locul căruia se întrebuințează ca agent de metilare.

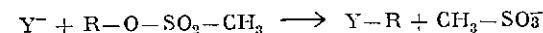
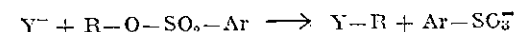


Esterii acidului *p*-toluensulfonic (tosilați) formați din *p*-toluensulfoclorură și alcoolul respectiv, sînt substanțe cristalizate.



Esterii acidului metansulfonic, $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{OR}$, obținuți din clorura acidului metansulfonic, se numesc mesilați.

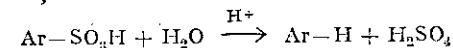
Aremsulfonații și metansulfonații de alchil se comportă în reacțiile lor ca halogenurile de alchil. Gruparea ArSO_3^- sau CH_3SO_3^- este o grupare ușor deplasabilă în reacțiile de substituție nucleofilă SN_2 .



Alcoolii se transformă de multe ori în esteri sulfonici în vederea înlocuirii ușoare a grupei hidroxil cu reactanți nucleofili (v. § 5.3.1.D și 17.3.1.C).

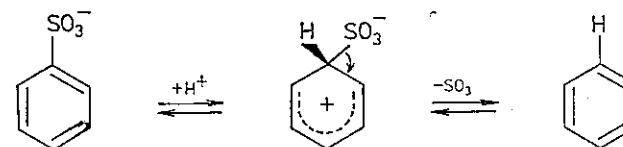
E. Reacții specifice acizilor sulfonici aromatici

a. Reacția de desulfonare



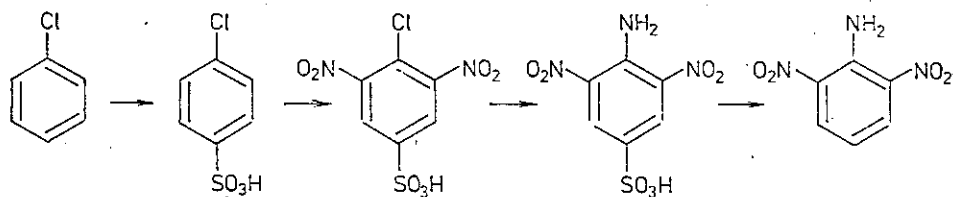
Condiții: H_2SO_4 diluat; temperatură înaltă

Reacția de desulfonare a acizilor sulfonici aromatici este inversul reacției de formare. Desulfonarea are loc la încălzirea acidului sulfonic cu acid sulfuric diluat, la temperaturi care variază între 150–250°.



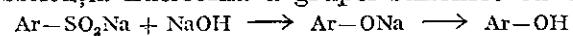
Reacția de desulfonare are importanță practică mare. Sulfonarea este practică de multe ori pentru blocarea unei anumite poziții din nucleul aromatic și dirijarea noului substituent electrofil în poziția *meta* față

de grupa sulfonică (v. exemple, aliniatul 19.6.2); final grupa sulfonică este îndepărtată prin încălzire cu vapori de apă supraîncălziți în cataliză acidă. Pe această cale se poate obține 2,6-dinitroanilina pornind de la clorbenzen.

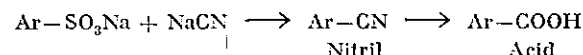


Sulfonarea se practică în industria coloranților pentru a solubiliza în apă, în vederea vopsirii, anumiți coloranți insolubili în apă.

b. Substituiția nucleofilă a grupei sulfonice cu OH sau CN.



Fenol



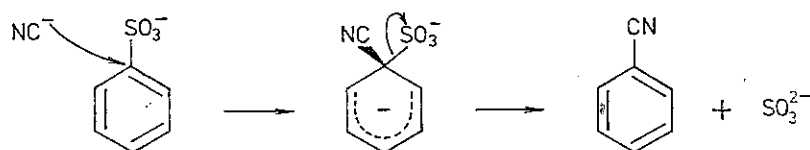
Nitril

Acid

Condiții: topitură la 280–300°

Substituiția grupei sulfonice din acizii sulfonici aromatici, prin încălzire la temperaturi de aprox. 300°, cu hidroxizi alcalini (topitură alcalină), constituie una din metodele principale de sinteză de fenoli mono- și dihidroxilici (v. § 19.3.1.A). În aceleași condiții, prin încălzire cu cianură de sodiu sau de potasiu, se obțin nitrili aromatici. Metoda se aplică, evident, la molecule care nu conțin alți substituenți care ar putea fi afectați de aceste condiții de lucru energice.

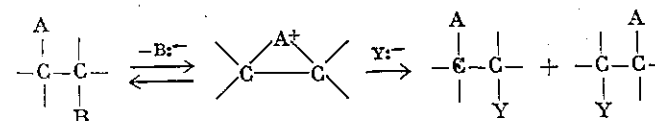
Mecanismul acestor substituiții se încadrează în schema generală a substituiției aromatice nucleofile, decurgând prin adădire-eliminare, cu intermediar anionic (v. § 17.7.3.B).



21.6. EFECTE DE VECINĂTATE

În molecule care conțin o grupă deplasabilă alături de o grupă nucleofilă este posibilă o participare a grupei nucleofile (prin electronii săi) la îndepărtarea grupei deplasabile, fenomen cunoscut sub numele de *efect de vecinătate* (S. Winstein, 1938).

Efectul de vecinătate are la bază o *substituiție nucleofilă intramoleculară* (S_Ni) în care nucleofilul intern atacă pe la spate carbonul grupei deplasabile cu care formează un intermediar ciclic. Reacția intermediarului cu un nucleofil extern duce apoi la produsul final de reacție. Evident că și în această a doua etapă a reacției atacul nucleofilului asupra ionului intermediar are loc pe la spate (S_N2), fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al intermediarului ciclic. În multe cazuri, mai ales la intermediari simetrici, aceste șanse sînt egale.

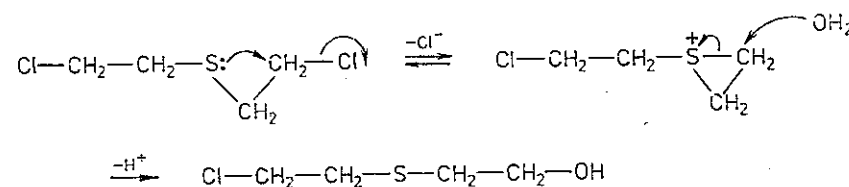


Reacțiile în care există efect de vecinătate au o viteză mai mare decât reacțiile de același tip în care nu există acest efect. Accelerarea unei reacții prin participarea unei grupe vecine din aceeași moleculă a fost numită *accelerare sinartetică* (C. K. Ingold) sau *asistență anchimerică* (S. Winstein).

Un alt mod prin care se evidențiază existența participării interne cu formare de intermediar ciclic este stereochimia produsilor de reacție.

21.6.1. ASISTENȚA ATOMULUI DE SULF

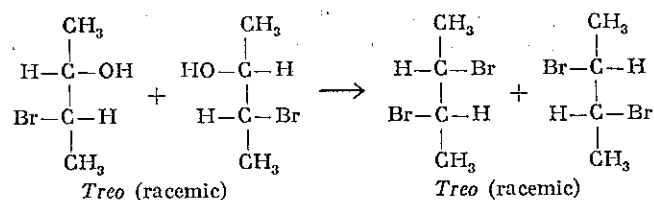
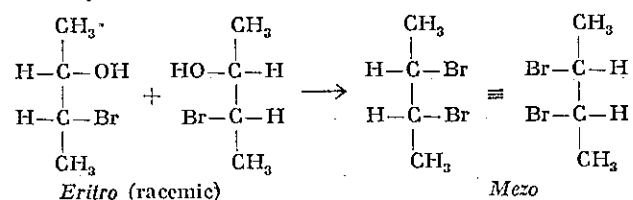
S-a constatat că viteza reacției de hidroliză a clorului din β, β'-diclor-dietilsulfură (iperită) este mult mai mare decât viteza reacțiilor de hidroliză ale clorurilor de alchil primar. Spre deosebire de hidrolizele de halogenuri de alchil primar care au cinetică de ordinul II, hidroliza diclor-dietilsulfurii are o cinetică de ordinul I. Aceste observații au fost interpretate în sensul formării, în etapa lentă determinantă de viteză, a unui ion de sulfoniu ciclic (ceea ce explică cinetica de ordinul I și accelerarea prin participare internă) care reacționează cu apa rapid, pe măsură ce se formează.



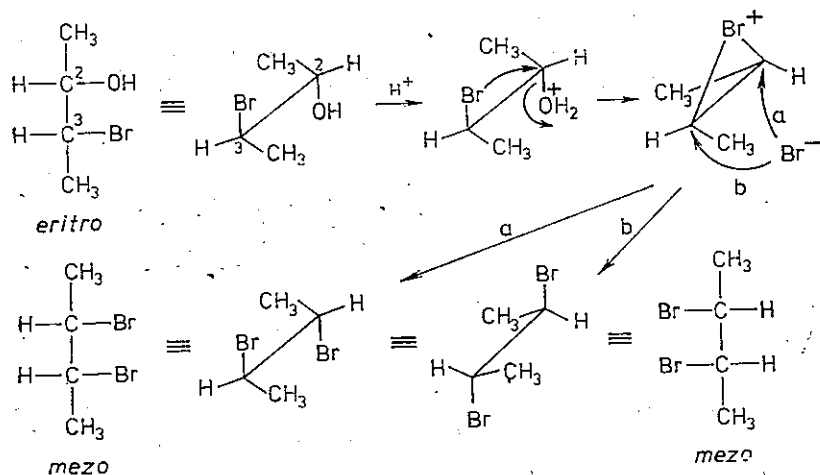
Asistența internă are loc în conformerul în care atomul de sulf și atomul de halogen se află anti-coplanari, în geometria favorabilă eliminării halogenului prin atac pe la spate.

21.6.2. ASISTENȚA ATOMILOR DE HALOGEN

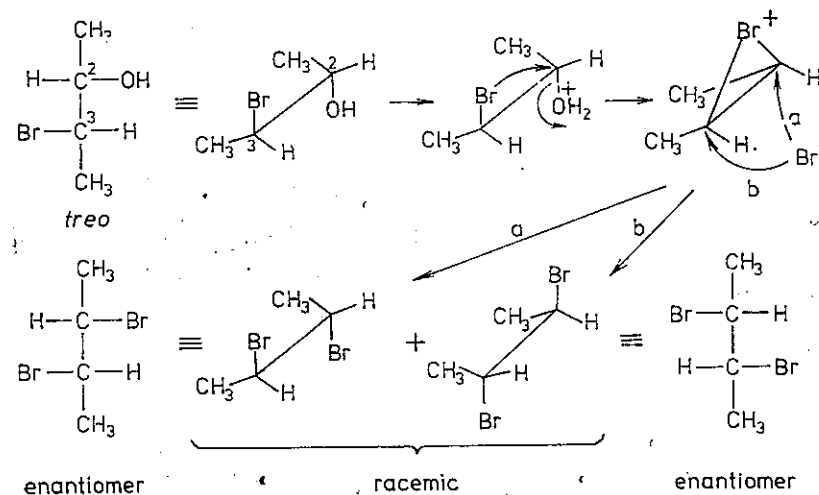
La tratarea 3-brom-2-butanului cu acid bromhidric concentrat se obține 2,3-dibrombutan. Dacă reacția de substituție ar avea loc prin mecanism SN2, ar fi de așteptat să decurgă cu inversia configurației la carbonul C₂; în mecanism SN1 reacția ar decurge cu racemizare. În realitate se obține un dibrombutan în care atomul de carbon C₂ își păstrează configurația inițială (S. Winstein, H. J. Lucas, 1939). Astfel, amestecul racemic al bromhidrinelor *eritro* dă *mezo*-dibromderivat, iar amestecul racemic al bromhidrinelor *treo* dă amestecul racemic al dibromderivaților *treo*.



În absența unui efect de vecinătate rezultatul ar fi fost inversat. Lucrând cu enantiomeri optic puri, din formele *eritro* ale bromhidrinei se obține dibromderivatul *mezo*, optic inactiv.

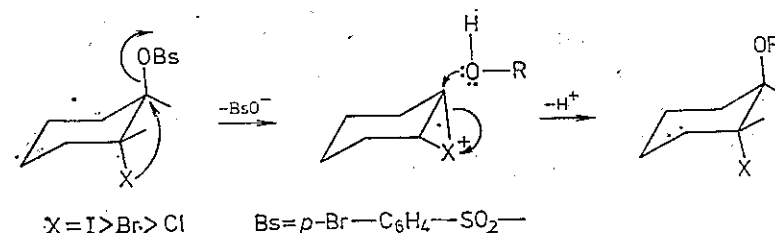


Din enantiomerii formei *treo* (indiferent care din ei) se obține dibromderivat racemic de asemenea optic inactiv.



Aparenta reținere a configurației la atomul de carbon la care se substituie grupa hidroxil cu brom este de fapt rezultatul a două substituții nucleofile SN2 consecutive, prima intramoleculară și cea de-a doua intermoleculară. De observat că ionul de brominiu al formei *eritro* este identic cu cel obținut la adăugarea de brom la *trans*-butenă, iar cel al formei *treo* cu ionul de brominiu format la adăugarea bromului la *cis*-butenă (v. § 17.3.B.a și § 7.6.1.F).

Asistența internă (anchimerică) se manifestă numai dacă geometria moleculei permite adoptarea unei configurații *anti*-coplanare între gruparea nucleofilă și gruparea deplasabilă din moleculă. Astfel, la solvizarea *para*-brombenzensulfonailor (brosilați) de 2-bromciclohexil se constată o accelerare a vitezei reacției de solvizare numai la izomerul *trans* care poate adopta conformații în care cele două grupe implicate în reacție sînt *anti*-diaxiale.

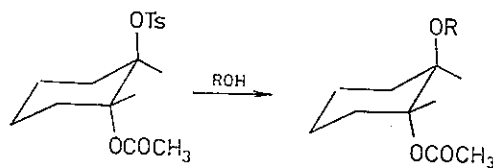


La izomerul *cis* nu se observă accelerare.

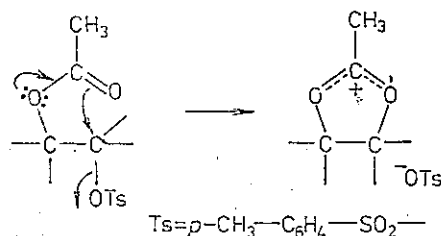
21.6.3. ASISTENȚA ATOMILOR DE OXIGEN

Atomii de oxigen pot manifesta efecte de vecinătate datorită electronilor neparticipanți, cu caracter nucleofil. Factorul steric este decisiv

și în acest caz. La solvoliza 2-acetoxiciclohexil-tosilaților numai izomerul *trans* reacționează mai repede.

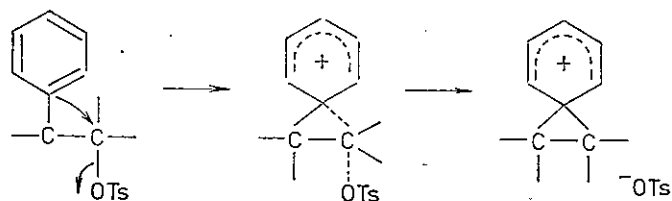


Atomul de oxigen asistă eliminarea grupei tosiloxi prin formarea unui ion de acetoxoniu intermediar. Acesta poate reacționa cu acidul acetic fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al cationului ciclic de acetoxoniu dînd naștere la *trans*-diacetati optic inactivi; *trans*-tosilatul reacționează de 800 de ori mai repede decît izomerul *cis*.

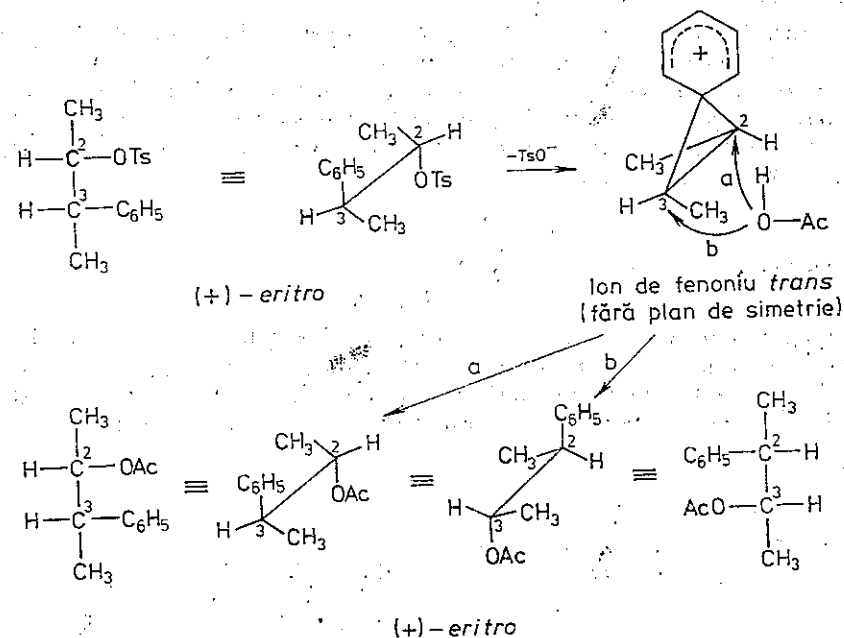


21.6.4. ASISTENȚA GRUPELOR FENIL

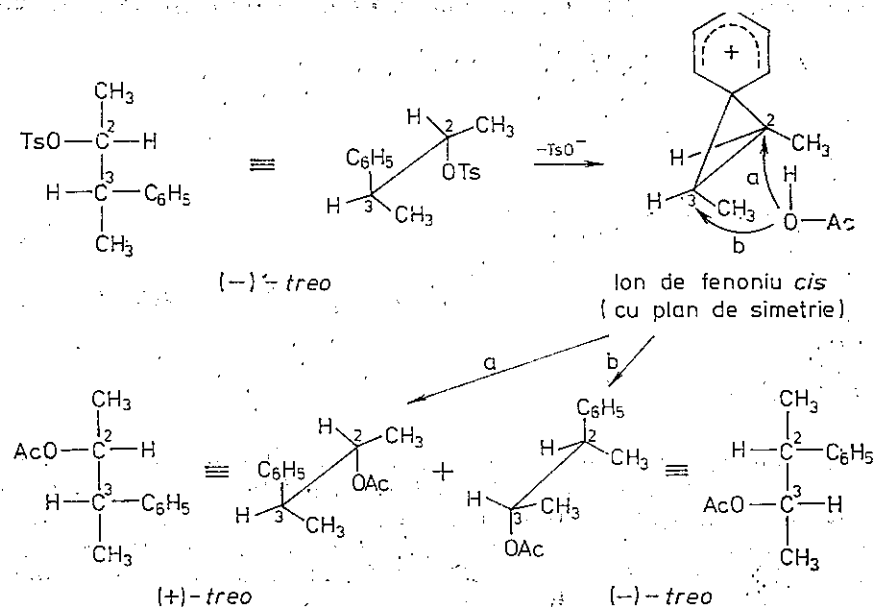
La solvoliza tosilatului 3-fenil-2-butanolului cu acid acetic se constată că atomul de carbon la care a avut loc substituția grupei tosiloxi cu gruparea acetat își menține configurația inițială. Totodată viteza solvolizei este considerabil mărită (J. Cram, 1949). Aceste date experimentale se explică prin formarea unui intermediar ciclic (ion de fenoniū), rezultat prin participarea electronilor grupei fenil la deplasarea grupei tosiloxi. Ionul neclasic, astfel format, poate fi atacat de nucleofil fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al ionului intermediar. Conservarea configurației și în acest caz este o consecință a celor două reacții de substituție SN₂, una intramoleculară și cealaltă intermoleculară, ce au avut loc.



Tosilatul 3-fenil-2-butanolului *eritro* (optic activ) dă acetat *eritro* (optic activ).



Tosilatul *treo* (optic activ) dă acetat *treo* (racemic).

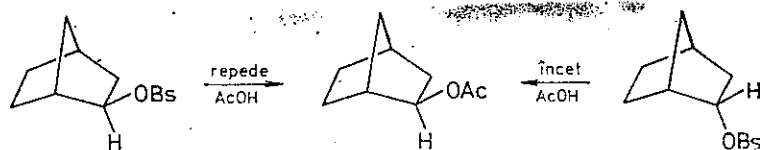


Aceste date demonstrează că atacul acidului acetic (nucleofil) a avut loc fie la unul, fie la celălalt atom de carbon al intermediarului (ion de fenoniu, ion neclasic).

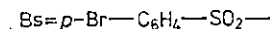
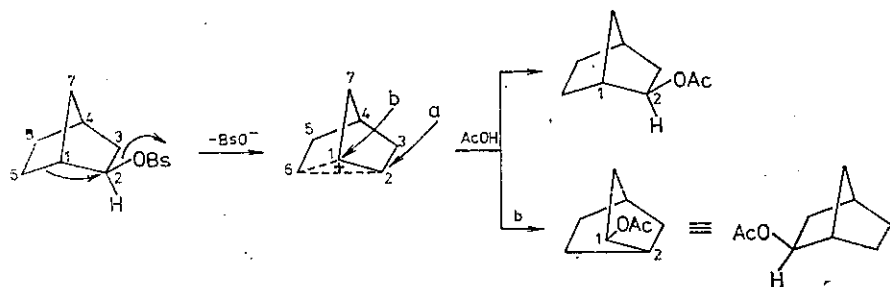
Gradul în care are loc participarea grupei vecine depinde de nucleofilicitatea grupei și de nucleofilicitatea solventului. Cu cât solventul este mai nucleofil asistența lui la solvoliză va fi mai mare și deci posibilitatea participării grupei vecine va fi diminuată. De asemenea, asistența grupei vecine este nesemnificativă la solvolize în care iau naștere carbocationi stabili, terțiari sau benzilici.

21.6.5. ASISTENȚA LEGĂTURII σ

În reacțiile de solvoliză ale benzensulfonatilor și ale clorurilor de norbornil s-a constatat că reacția izomerilor cu gruparea deplasabilă orientată *exo* decurge considerabil mai repede decât în stereoisomerul cu grupa *endo* (S. Winstein, 1949). În ambele cazuri se obține acetat *exo*.



Se admite că în cazul izomerului *exo* legătura C_1-C_6 asistă ionizarea grupei deplasabile, prin atac pe la spate, cu formarea unui ion neclasic de trei atomi, mai stabil decât un ion clasic din cauza difuzării sarcinii.



În izomerul *endo* această asistență nu are loc din motive sterice nefavorabile. Acest izomer dă prin ionizare neasistată un ion clasic care trece apoi în ionul neclasic. În ambele cazuri reacția cu solventul (sau cu nucleofilul prezent) are loc în ionul neclasic, prin atac din direcția opusă legăturii care a asistat ionizarea, fie la carbonul C_2 fie la C_1 ; se formează în ambele cazuri stereoisomerul *exo*.

Existența ionilor neclasici simetrici de norbornil a fost pusă în evidență prin spectroscopie RMN (G. Olah, 1960).

Tendința de a trece în ion neclasic depinde de substituentul prezent la carbonul de care este legată grupa deplasabilă. Prezența unei grupe fenil, care formează cation benzilic stabilizat prin conjugare, este defavorabilă formării ionului neclasic. De asemenea, grupele metil favorizează ioni cu caracter mai mult clasic decât neclasic (H. C. Brown).

Dacă se lucrează cu benzensulfonat optic activ (carbonul C_2 substituit și C_1 sint chirali) se obține amestec racemic deoarece pozițiile 2 și 1 sint echivalente (ionul neclasic de norbornil fiind simetric) și atacul la cei doi atomi se produce în măsură egală.

Revenire internă. În studiul acetolizei *exo*-brombenzensulfonatului de norbornil s-a observat că viteza cu care dispare activitatea optică este mult mai mare decât viteza cu care se formează acidul brombenzensulfonic (măsurat titrimetric). Dacă se cercetează produșii din amestecul de reacție înainte de sfârșit se constată că benzensulfonatul inițial optic activ se află în mare parte racemizat. Pierderea activității optice (prin racemizare) se explică prin mutarea grupei benzensulfonice deplasabile de la carbonul C_2 la carbonul C_1 . Aceasta poate avea loc în ionul neclasic simetric în care pozițiile C_2 și C_1 sint echivalente (carbonul C_1 fiind și el chiral ca și C_2) prin reacția anionului grupei deplasate chiar în stadiul de pereche intimă de ioni, înainte de a se forma ioni solvatați care să reacționeze cu dizolvantul sau cu un alt nucleofil. Racemizarea observată este datorată reacției cationului neclasic cu anionul său, fenomen cunoscut sub numele de *revenire internă*.

Fenomenul de revenire internă se petrece cu pondere mare mai ales în reacții în care dizolvantul are o nucleofilicitate redusă.

Întrebări

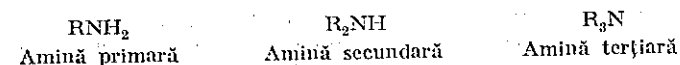
- 21.1. Propuneți metode pentru sinteza n-butilmercaptanului utilizând ca materie primă clorura de n-butil. Discutați mecanismul reacțiilor.
 - 21.2. Cum se obține ciclobutilmercaptan din bromciclobutan și tiouree?
 - 21.3. Cum se poate obține 1,2-dimercaptopropanol, $CH_2-CH-CH_2OH$?
- $$\begin{array}{c} SH \quad SH \\ | \quad | \\ CH_2-CH-CH_2OH \end{array}$$
- 21.4. Propuneți variante pentru sinteza di-n-butiltioeterului.
 - 21.5. Propuneți metode pentru sinteza iperitei.
 - 21.6. Propuneți metode pentru sintezele următorilor compuși (pornind de la materiile prime înscrise în paranteze):
 - a. tiofenol (benzen), b. meta-clor-tiofenol (benzen), c. α - și β -tionaftoli (naftalină).
 - Arătați etapele sintezelor și mecanismul reacțiilor.
 - 21.7. Care sint metodele industriale pentru obținerea metil-, etil- și butilmercaptanilor? Care este metoda industrială pentru a obține tiofenol?
 - 21.8. Ce reacții au loc la tratarea compușilor de la întrebările 21.6 și 21.7 cu următorii reactivi:
 - a. NaOH, b. Na_2CO_3 , c. HgO, d. I_2 , e. H_2O_2 .
 - 21.9. Anionul $C_6H_5S^-$ este mai nucleofil decât $C_6H_5O^-$? Arătați care este bază mai tare.
 - 21.10. Cum se obține dimetilsulfoxidul? În ce categorie de solvenți se încadrează? DMSO solvatează anioni sau cationi? În ce tip de reacții mărește viteza reacției?

- 21.11. Ce se obține la tratarea dimetilsulfoxidului cu iodură de metil? dar la tratarea dimetil-sulfurii?
 - a. Dacă produșii reacțiilor de mai sus se tratează cu NaI în dimetilsulfoxid, ce se obține?
 - b. Cum reacționează produșii reacțiilor de la punctul a cu acetona? dar cu alchida crotonică ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$)?
- 21.12. Explicați de ce la oxidarea unui alcool cu H_2O_2 se obține un compus carbonilic iar la oxidarea unui tiol se obține disulfură.
- 21.13. Ce tipuri de alcooli pot fi oxidați la compuși carbonilici prin tratare cu dimetilsulfoxid?
- 21.14. Preparați acid metansulfonic și 1-butansulfonic pornind de la alcooli sau clorurile respective. Ce știți despre aciditatea acestor acizi?
- 21.15. Explicați de ce se aplică reacția de sulfonare directă în seria aromatică și nu se aplică în seria alifatică.
 - a. Prin ce metodă se obțin atizi sulfonici alifatici pornind de la hidrocarburi?
 - b. Cum se obțin acizi sulfonici aromatici? care este reactantul electofil și cum se formează? Arătați coordonatele reacției de sulfonare aromatică. Reacția de sulfonare prezintă sau nu prezintă efect izotopic cinetic? Explicați.
- 21.16. Discutați sulfonarea toluenului și a naftalinei. Care sînt produșii de control cinetic și care de control termodinamic? Explicați stabilitatea termodinamică a produșilor.
- 21.17. Care este mecanismul reacției de desulfonare? Exemplificați unele aplicații practice ale acestei reacții.
- 21.18. Cum se obțin următorii compuși:
 - a. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, b. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, c. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{CH}_3$, d. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, e. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$.
- 21.19. Clorura de N,N-dietilaminoetil este hidrolizată de 1000 de ori mai repede decît clorura de etil. Explicați motivele accelerării acestei reacții.
- 21.20. Definiți următorii termeni:
 - a. Substituție nucleofilă internă, $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$.
 - b. Asistență anchimerică și accelerare sinartetică.
- 21.21. La tratarea 2-clor-3-hidroxibutanilor (*treo* și *eritro*) cu HBr se obțin clor-brombutani. Arătați produșii care se formează din formele *treo* respectiv *eritro*. Notați configurațiile atomilor de carbon din materiile prime și din produșii finali după regula R-S.
- 21.22. Arătați etapele sintezelor 2,3-butanediolilor *mezo* și *treo* pornind de la 2-butenulele *cis* și *trans*.
- 21.23. La solvoliza tosilatului de 2-octil, care mecanism va fi favorizat dacă se schimbă dizolvantul de la alcool etilic la acid formic ($\text{S}_{\text{N}}1$ sau $\text{S}_{\text{N}}2$?).

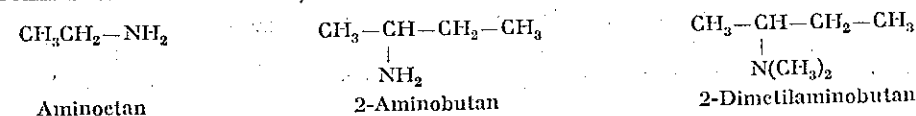
22. COMPUȘI ORGANICI AI AZOTULUI I. AMINE

22.1. CLASIFICARE, NOMENCLATURĂ

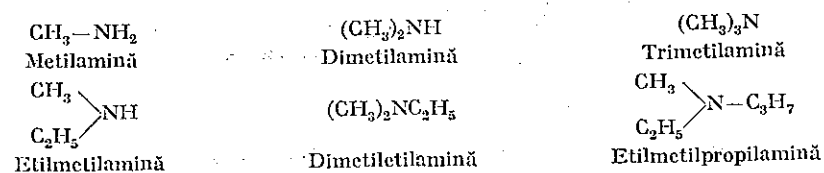
Aminele sînt derivați ai amoniacului în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sînt înlocuiți cu radicali organici. În funcție de numărul radicalilor organici legați de azot se disting amine primare, secundare sau terțiare.



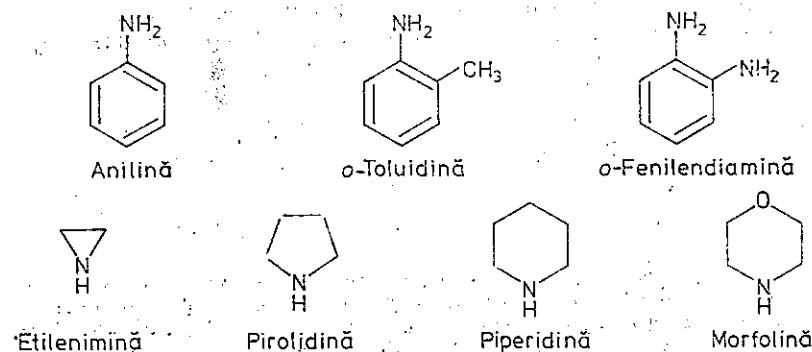
Numele aminelor se formează adăugînd prefixul *amino*, respectiv alchil sau dialchilamino, la numele hidrocarburii.



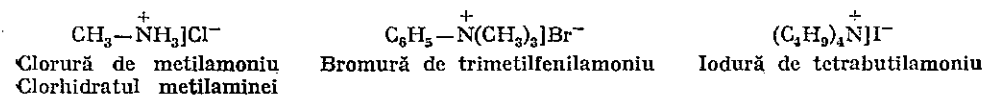
În mod curent aminele se denumesc adăugînd sufixul *amină* la numele radicalului sau radicalilor organici.



O serie de amine, în special aromatice, au denumiri comune datînd din perioada clasică a chimiei organice.



Sărurile aminelor sînt considerate ca săruri de amoniu substituie cu radicali organici; sărurile tetrasubstituie se numesc săruri cuaternare de amoniu. Pentru sărurile aminelor cu hidracizi se mai utilizează numirile de clorhidrați, bromhidrați sau iodhidrați ai aminei.



22.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

În amine, ca și în amoniac, atomul de azot utilizează pentru formarea a trei legături σ orbitali în mare măsură hibridizați sp^3 ; cel de-al patrulea orbital al azotului, de asemenea hibridizat sp^3 , conține perechea de electroni neparticipanți. Aminele, ca și amoniacul, au structura unei piramide turtite cu baza triunghiulară în vârful căreia se află atomul de azot sau, ținînd seama de electronii neparticipanți, a unui tetraedru cu azotul în centru și avînd la unul din colțuri perechea de electroni neparticipanți.

Unghiul între valențe $\text{H}-\text{N}-\text{H}$, de 106° în metilamină (fig. 22.1), este apropiat de cel din amoniac ($106,5^\circ$); el se mărește între grupe alchil: $\text{H}-\text{N}-\text{C}$ $112,9^\circ$ în metilamină și $\text{C}-\text{N}-\text{C}$ 108° în trimetilamină. Distanțele $\text{C}-\text{N}$ sînt de $1,47 \text{ \AA}$ iar cele $\text{N}-\text{H}$, de $1,01 \text{ \AA}$.

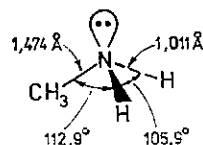
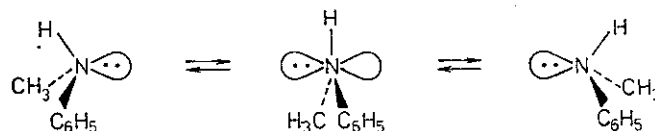


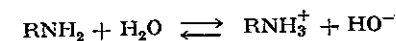
Fig. 22.1. — Structura metilaminei.

Ținînd seama de orbitalul electronilor neparticipanți și de structura aproape tetraedrică a moleculei, atomul de azot din aminele terțiare substituie cu trei substituenți diferiți este chiral. Imposibilitatea de a izola enantiomerii acestor molecule se datorează fenomenului de interconvertibilitate a izomerilor azotului. Trecerea unui izomer în altul are loc printr-o stare de tranziție în care azotul are o hibridizare sp^2 .



La amoniac inversia configurației are loc de 1900 de ori pe secundă, la 0° . Energia de activare este de aprox. $6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. La amine bariera de energie este probabil de același ordin de mărime. În general, doi izomeri interconvertibili pot fi izolați numai dacă bariera de energie pentru inversia lor este mai mare de $25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Bazicitatea aminelor. Datorită electronilor neparticipanți de la azot aminele au caracter bazic, ca și amoniacul. În soluție apoasă are loc reacția de echilibru hidrolitic:

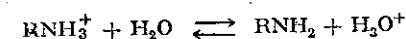


Constanta de bazicitate, K_b , a unei amine în soluție apoasă se determină, conform legii maselor, din concentrațiile componentelor la echilibru.

$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{HO}^-]}{[\text{RNH}_2]}$$

Cu cît K_b are valoare mai mare, cu atît baza este mai tare.

Bazicitatea aminelor poate fi exprimată și prin valoarea constantei de aciditate, K_a , a ionului de amoniu, acidul conjugat al aminei. În soluție apoasă are loc disocierea hidrolitică:



$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]}$$

Unui acid conjugat tare îi corespunde o bază slabă și invers. Între K_a și K_b există relația: $K_a \cdot K_b = K_w$ ($K_w = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{HO}^-] \approx 1,0 \cdot 10^{-14} \text{ mol}^2 \cdot \text{l}^{-2}$) sau $pK_a + pK_b = pK_w = 14$.

Aminele alifatiche au K_b de ordinul 10^{-3} — 10^{-5} sau pK_b 3—5; ele sînt puțin mai bazice decît amoniacul. Acizii conjugai ai aminelor alifatiche, ionii de alchilamoniu, sînt acizi slabi (pK_a 9—11) dar mai tari decît alcoolii (pK_a 18) sau apa (pK_a 14). În tabela 22.1 sînt redată valori ale constantelor pK_b și pK_a ale unor amine și ale acizilor lor conjugai.

Tabela 22.1

Constantele pK_b și pK_a ale unor amine și ale acizilor lor conjugai

Amină	pK_b	Acid conjugat	pK_a
NH_3	4,76	NH_4^+	9,24
CH_3NH_2	3,38	CH_3NH_3^+	10,62
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	3,27	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+$	10,73
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	4,21	$(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$	9,79
$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	3,32	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$	10,68
$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	3,36	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_3^+$	10,64
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	3,06	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+$	10,94
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	3,25	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}^+$	10,75

Aminele secundare sînt baze mai tari decît cele primare; aminele terțiare sînt baze mai slabe decît cele secundare. Creșterea bazicității alchilaminelor față de amoniac se explică prin efectul inductiv $+I$, respingător de electroni, al grupelor alchil prin care densitatea de electroni la azot se mărește și deci și capacitatea de a fixa protonul.

Micșorarea bazicității aminelor terțiare față de cele secundare (în contradicție cu cele așteptate pe baza efectului inductiv) este atribuită unui efect steric. Prin fixarea protonului la electronii neparticipanți ai azotului ionul de amoniu tinde să adopte o configurație tetraedrică. Se

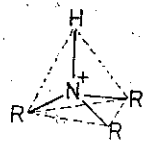
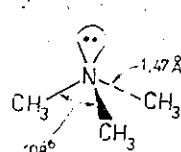


Fig. 22.2. — Structura trimetilaminei (a) și a unei sări de amoniu (b).

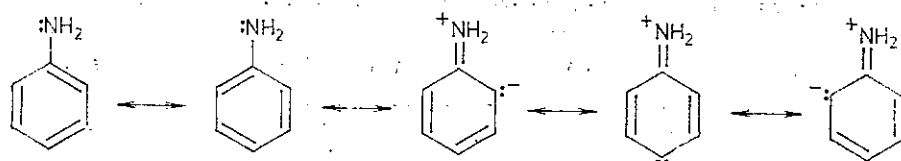
admite că grupele alchil, prin volumul lor se opun adoptării unei structuri tetraedrice tinzând să păstreze structura piramidală din amină; tendința de a fixa protonul scade, deci și bazicitatea (fig. 22.2).

Aminele aromatice sînt baze mai slabe decît cele alifatice.

Constanta de bazicitate a anilinei pK_b este 9,40; constanta de aciditate pK_a a ionului de aniliniu, acidul conjugat al anilinei, este 4,60. Difetilamina este o bază și mai slabă (K_b de ordinul 10^{-13}) iar trifetilamina este practic neutră.

Micșorarea bazicității aminelor aromatice față de cele alifatice se datorează implicării electronilor neparticipanți de la atomul de azot aminic într-o conjugare cu electronii π -ai inelului benzenic.

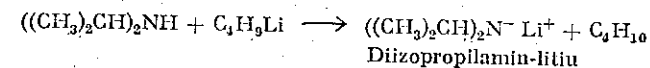
Structura electronică a anilinei poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



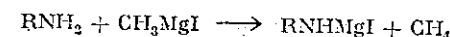
În urma conjugării atomul de azot se pozitivează (devine mai puțin apt pentru a fixa protonul acidului), legătura C—N capătă un oarecare caracter de legătură dublă (v. fenoli, § 19.2, și compuși halogenați, § 17.2), iar inelul aromatic se îmbogățește în electroni și devine mai reactiv în reacții SE (v. § 11.6.a și 19.6.2).

Bazicitatea aminelor aromatice este influențată de natura substituenților din inelul benzenic. Substituenții respingători de electroni (efect $+I$) mărește bazicitatea; toluidinele sînt mai bazice decît anilina. Substituenții atrăgători de electroni (efect $-I$) micșorează bazicitatea (de ex. CF_3). Grupa NO_2 în poziția *para* micșorează bazicitatea prin efect de conjugare (v. § 23.1.2).

Aciditatea aminelor. Legătura N—H din amoniac și din amine este polară, avînd polul pozitiv la hidrogen. Tendința de a ceda un proton pentru a forma ionul de amidură este mică. Aminele sînt acizi foarte slabi (pK_a 34 la amoniac și 25 la anilină sau 40 la diizopropilamină) iar anionii lor sînt baze foarte tari. Expulzarea protonului din amine, respectiv formarea ionului de amidură, are loc numai la tratare cu baze organice cele mai tari și anume carbanionii hidrocarburilor, existenți în compuși organo-metalici.

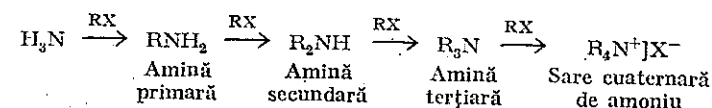


Reacția cu iodură de metil-magneziu se utilizează pentru dozarea „hidrogenului activ” din amine (metoda Zerevitinov, v. și § 18.6.A).



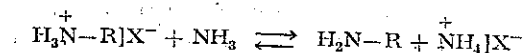
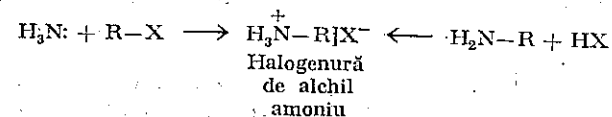
22.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din amoniac sau amine prin alchilare directă a. cu compuși halogenați. Alchilare Hofmann



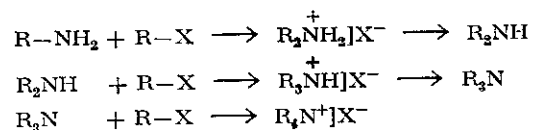
R = alchil primar sau secundar

Amoniacul, datorită electronilor săi neparticipanți, este un reagent nucleofil. La tratare cu o halogenură de alchil primar sau secundar formează, printr-o reacție de substituție SN_2 , o halogenură de alchil amoniu.



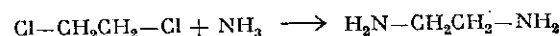
Halogenurile de alchil amoniu sînt săruri ale aminei cu un hidracid; cu exces de amoniac ele transferă (la echilibru) un proton amoniacului dînd amina și sarea de amoniu. Deoarece aminele primare sînt nucleofili, ca și amoniacul, reacția nu se oprește la acest stadiu. Amina primară reacționează cu halogenura de alchil dînd o halogenură de dialchilamoniu care, cu excesul de amoniac, trece în dialchilamină. Aceasta poate reacționa în mod similar spre a da trialkilamină, care la rîndul ei formează

cu o nouă moleculă de halogenură de alchil, sarea cuaternară de tetraalchilamoniu.

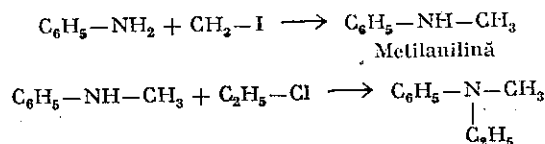


Prin alchilarea directă a amoniacului cu un compus halogenat se obține deci un amestec de amine primare, secundare și terțiare, alături de sare cuaternare de amoniu. Din această cauză valoarea preparativă a metodei este limitată doar la preparare de amine primare (lucrând cu exces de amoniac) și de amine terțiare (lucrând cu exces de compus halogenat).

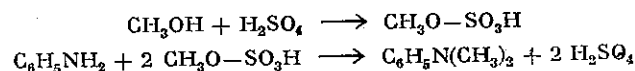
Din compuși dihalogenați se obțin diamine; 1,2-diaminoetanul (etilendiamina) se formează din 1,2-diclorețan și amoniac în exces.



Prin alchilarea aminelor primare, respectiv secundare, cu halogenoalcani cu radical diferit de cel al aminei se obțin amine secundare sau terțiare în care radicalii alchil diferă între ei. De ex. din anilină se pot obține mono- și dialchilaniline:

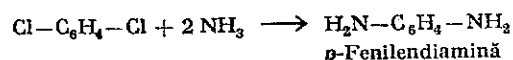
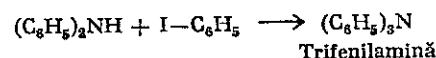


b. În locul halogenurilor de alchil se pot utiliza și sulfați de alchil neutri $(\text{RO})_2\text{SO}_2$ sau sulfați acizi $\text{RO}-\text{SO}_3\text{H}$. Astfel, sinteza dimetilanelinei se realizează prin încălzirea anilinei cu metanol și acid sulfuric; agentul de alchilare este sulfatul acid de metil format din alcool și acid sulfuric.

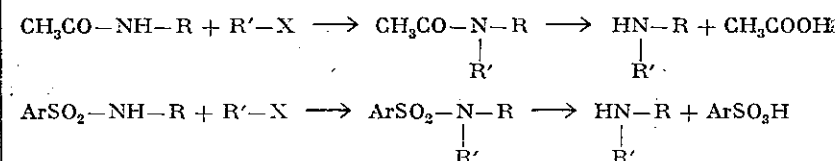


Acidul sulfuric nu poate fi utilizat la sinteza dietilanilinei din anilină și etanol deoarece acesta, în condițiile energice ale reacției de alchilare, dă etenă; în acest caz se utilizează HCl care transformă alcoolul în clorură de etil.

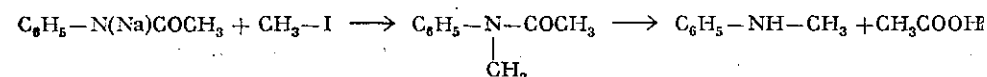
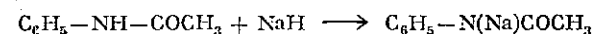
c. Compuși halogenați aromatici au halogenul nereactiv și nu alchilează amoniacul. Amonoliza halogenului aromatic are loc însă în prezența unui catalizator specific, cupru fin divizat, la temperatură înaltă (v. § 12.1.B.b). Reacționează astfel iodbenzenul și brombenzenul; clorul din clorbenzen se substituie mult mai greu. Amonoliza decurge însă relativ ușor (peste 150°) la *p*-diclorbenzen și încă mai ușor la *orto*- și *para*-nitroclorbenzen (v. și § 17.7.3).



B. Din amide și imide prin alchilare cu halogenuri de alchil

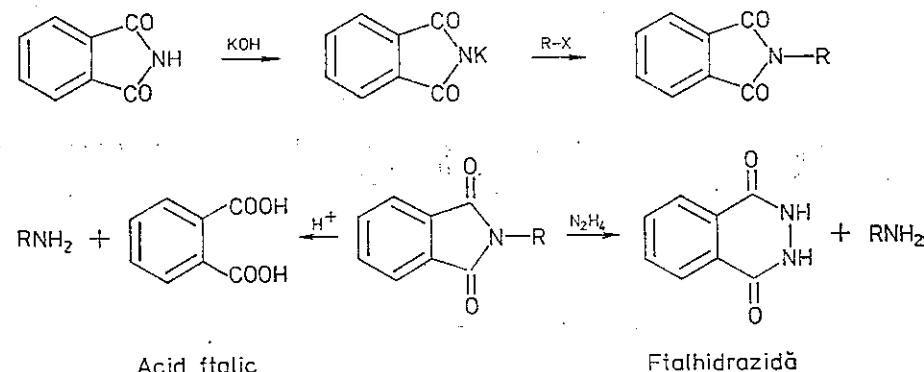


Atomul de hidrogen din amide și sulfonamide are caracter acid. Amidele, tratate cu baze tari (NaH , NaNH_2) sau cu sodiu metalic în xilen, formează combinații sodate. Sulfonamidele, mai acide, reacționează și cu hidroxid de sodiu în soluție apoasă. Anionii acestor amide sint nucleofili eficace și la tratare cu halogenoalcani dau, prin substituție SN_2 , amidele alchilate respective; acestea prin hidroliză dau dialchilamine.

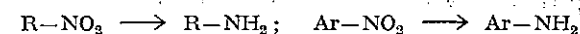


Aminele primare se obțin printr-o variantă constând în alchilarea ftalimidei potasice cu halogenuri de alchil primar (S. Gabriel, 1887). Se lucrează în dimetilformamidă (solvent aprotic dipolar care favorizează reacțiile SN_2 , solvatând slab anionii; vezi § 17.7.1.A).

N-Alchilftalimida dă la hidroliză acid ftalic și amină primară. În variante experimentale mai noi, N-alchilftalimida este tratată cu hidrazină; se obține amină primară pură alături de ftalhidrazidă.



C. Din nitro-derivați prin reducere

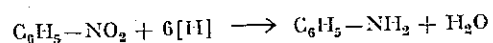


Condiții: Fe, Zn, Sn și acid; NH_4SH , NaSH ; $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2/\text{Ni}$ Raney; H_2/Ni , Pd, Pt

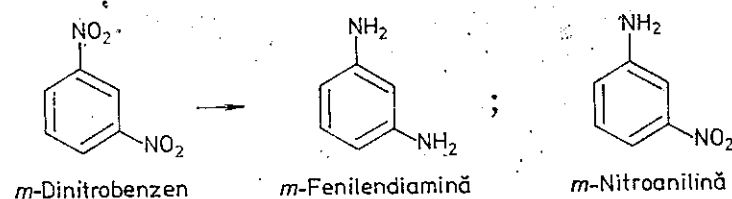
Prin reducerea nitro-derivaților se obțin amine primare. Reducerea grupei nitro la grupa amino se poate realiza în mai multe moduri. Ca agenți de reducere se utilizează metale (Fe, Zn, Sn) și acizi (HCl , H_2SO_4 , acid

acetic), sulfuri acide (NH_4SH , NaSH) sau hidrazină (în prezență de catalizatori de nichel); se utilizează mult și reducerea cu hidrogen molecular în prezență de catalizatori (Pd, Pt, Ni).

Nitro-derivații aromatici, care sînt ușor accesibili prin nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice (v. § 23.1.3.A), se transformă astfel în amine primare aromatice. Prin reducerea nitrobenzenului se obține anilina.

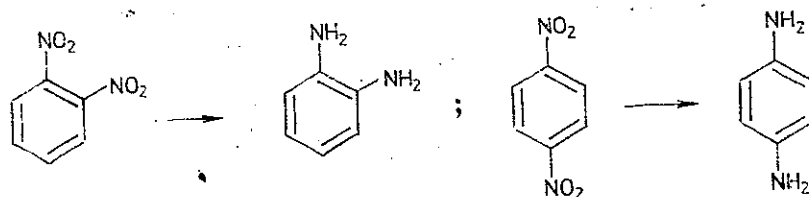


Prin reducerea *meta*-dinitrobenzenului se obține *meta*-fenilendiamina.

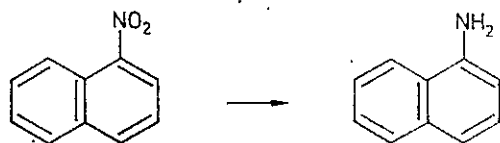


Reducerea dinitro-derivaților se poate face și selectiv. Astfel, cu sulfură de amoniu se reduce o singură grupă nitro din *m*-dinitrobenzen obținându-se *m*-nitroanilina.

Prin reducerea *orto*- și *para*-nitroanilinelor se obțin *orto*- și *para*-fenilendiaminele.



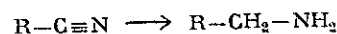
Reducerea α -nitronaftalinei (ușor accesibilă din naftalină prin nitrare, v. § 23.1.3.A) duce la α -naftilamină.



Reducerea nitro-derivaților este mai puțin utilă pentru obținerea de amine alifatică deoarece nitro-derivații alifatici se obțin mai greu (v. § 23.1.3.B).

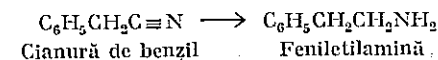
D. Din derivați funcționali azotați ai carboxilului

a. Reducerea nitrililor

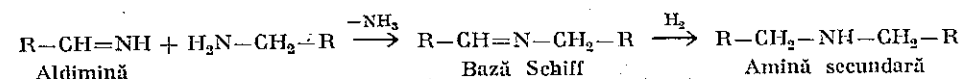
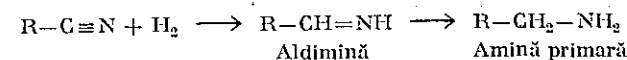


Condiții: LiAlH_4 ; Na/etanol; H_2/Ni , Pd

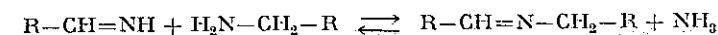
Reducerea nitrililor cu hidruură de litiu și aluminiiu sau cu sodiu și alcool duce la amine primare. Grupa $\text{—C}\equiv\text{N}$ trece în $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$



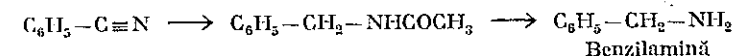
Reducerea catalitică (paladiu sau nichel) a nitrililor duce la amine primare alături de amine secundare. Aceasta se datorează faptului că adăția hidrogenului are loc în două etape. În prima etapă se formează o imină (aldimină) care poate reacționa cu amina primară formată în reacție spre a da un produs de condensare (o bază Schiff, v. § 24.6.1.B.a) care se hidrogenează dînd amina secundară.



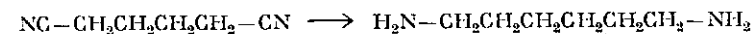
Pentru a evita formarea de amină secundară se lucrează în prezență de amoniac, deplasînd astfel echilibrul reacției de formare a bazei Schiff spre stînga.



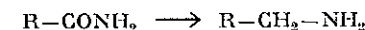
Într-o altă variantă experimentală se face hidrogenarea în prezență de anhidridă acetică. Aceasta acetilează amina primară pe măsură ce se formează, evitîndu-se astfel reacția aminei cu imina intermediară. Se formează acetilamina respectivă care, prin hidroliză, trece în amină.



Prin reducerea dinitrililor se obțin diamine. De ex. din dinitrilul acidului adipic se obține 1,6-diaminohexan (v. și § 27.5.4).

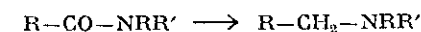


b. Reducerea amidelor



Condiții: LiAlH_4 , eter; $\text{H}_2/\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$

Reducerea amidelor cu hidruură de litiu-aluminiiu în eter are loc la temperatura de fierbere a eterului și conduce la amine primare. Din amide substituie se obțin amine secundare, respectiv terțiare.

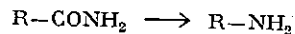


Pe această cale se poate obține din amida acidului ciclobutan-carboxilic, ciclobutilmetilamină.



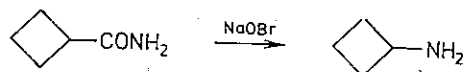
Reducerea cu hidrogen molecular în prezență de cupru-crom-oxid (v. § 18.3.1.F) are loc în condiții energice, la temperatură mare și presiune ridicată.

c. Degradarea Hofmann a amidelor



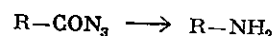
Condiții: NaOCl sau NaOBr și NaOH

Amidele, la tratare cu o soluție alcalină de hipoclorit sau hipobromit, trec în amine primare cu un atom de carbon mai puțin (A. W. Hofmann, 1881). Această reacție este mult utilizată pentru obținerea unor amine primare greu accesibile pe altă cale.

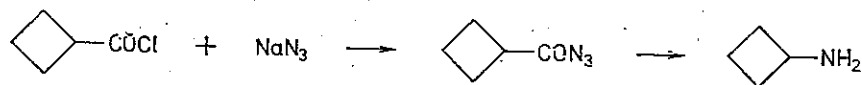


Mecanismul acestei reacții va fi discutat la aliniatul 27.5.6.D.

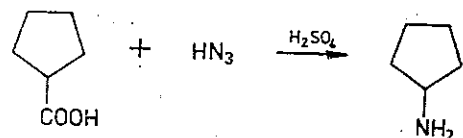
d. Degradarea Curtius a azidelor



Azidele acizilor carboxilici (accesibile din cloruri acide și azidă de sodiu), la încălzire în prezența apei, trec în aminele primare cu un atom de carbon mai puțin (T. Curtius, 1894) (v. § 27.5.7).



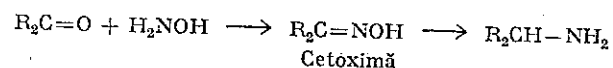
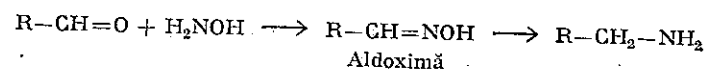
O variantă a acestei metode, mai simplă și cu mare valoare preparativă, utilizează azide generate în mediul de reacție din acizi carboxilici și acid azotidric, în prezență de acid sulfuric (K. F. Schmidt, 1923).



Mecanismele acestor degradări, care prezintă o puternică analogie cu degradarea Hofmann, vor fi discutate la aliniatul 27.5.7.

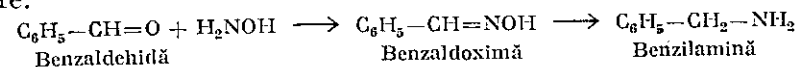
E. Din derivați funcționali azotați ai compușilor carbonilici (aldehide și cetone)

a. Reducerea oximelor

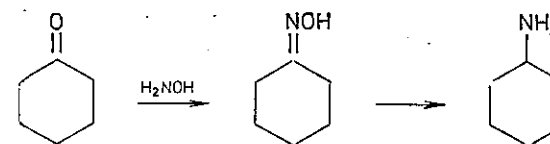


Condiții: LiAlH_4 ; H_2/Pd , Ni

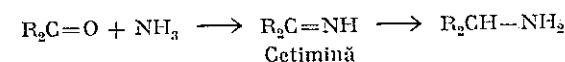
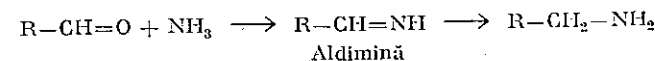
Aldehidele și cetonele reacționează cu hidroxilamina dând oxime (v. § 24.6.1.B.e). Prin reducerea acestor derivați funcționali se obțin amine primare.



Din ciclohexanonă se obține ciclohexilamină.

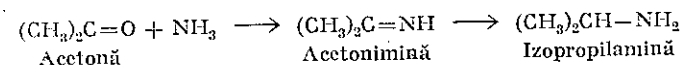


b. Reducerea iminelor. Aminare reductivă

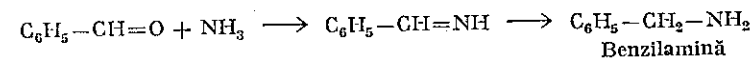


Condiții: H_2/Ni

Aldehidele și cetonele reacționează cu amoniacul formind aldime sau cetimine (v. § 24.6.1.B.a). Prin hidrogenarea unui amestec de compus carbonilic și amoniac se obțin amine, prin reducerea iminei formate intermediar.

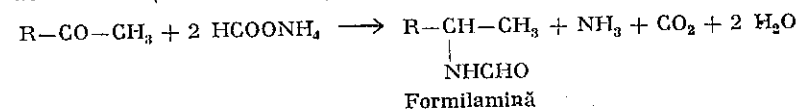


Din benzaldehidă se obține benzilamina.

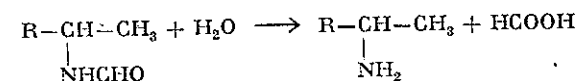


Pentru a evita formarea de amine secundare (v. paragraful D.a) se lucrează cu amoniac în exces.

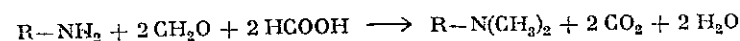
O variantă a reacției de aminare reductivă constă în încălzirea unei aldehide sau cetone cu formiat de amoniu la 150–200°; din reacție rezultă amine formilate (R. Leuckart, 1885; O. Wallach, 1905).



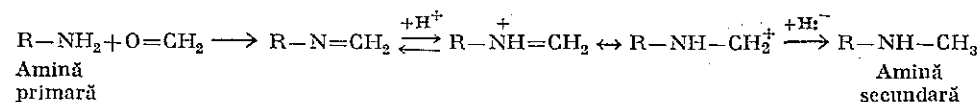
La hidroliza formilaminei se obține amina primară.



c. Metilarea cu acid formic-formaldehidă

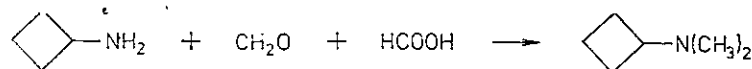


Prin tratarea unei amine primare cu formaldehidă și acid formic, ca agent reducător, grupa NH_2 este transformată în $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Reacția decurge prin următoarele etape:

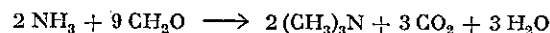
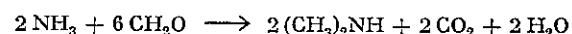
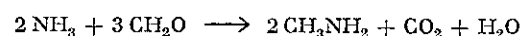


Amina secundară reacționează cu a doua moleculă de formaldehidă trecând în produsul dimetilat.

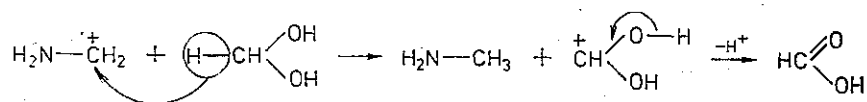
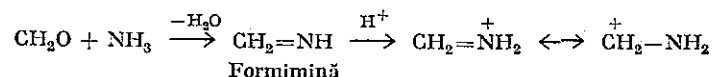
Din ciclobutilamină se obține dimetilciclobutilamină.



d. Metilamina, di- și trimetilamina se pot obține sub formă de clorhidrați prin încălzirea unui amestec de formaldehidă și clorură de amoniu. Variind proporțiile dintre reactanți se poate obține cu precădere metilamină sau trimetilamină.

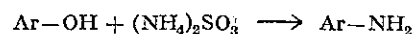


În cursul acestei reacții formaldehida se oxidează la acid formic reducând totodată formimina formată intermediar.



Izolarea aminelor din clorhidrați se face prin tratare cu hidroxid alcalin.

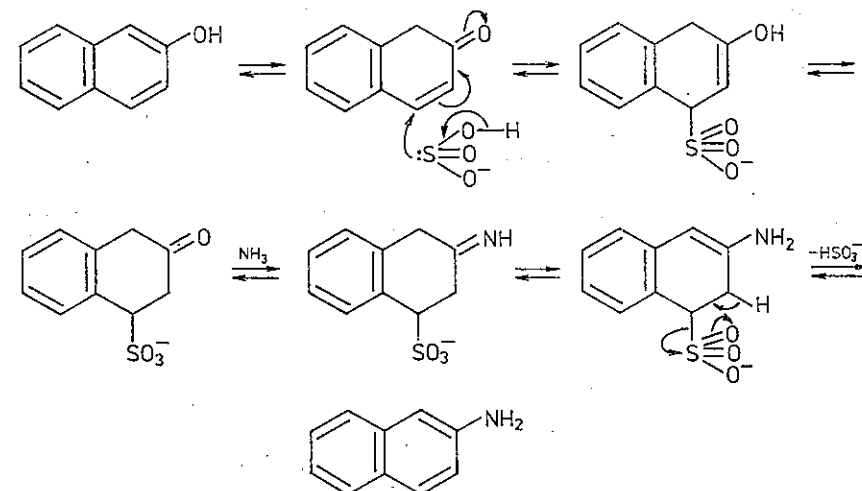
F. Amine aromatice din fenoli. Reacția Bucherer



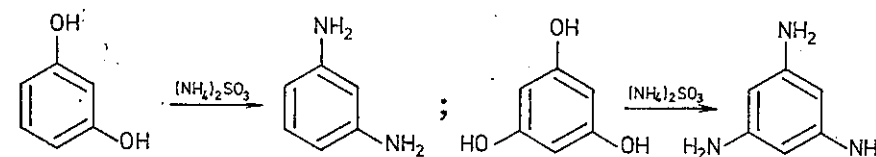
Condiții: încălzire la 150–200° (vas închis)

Grupa hidroxil din β -naftol și din fenolii polihidroxilici se înlocuiește cu grupa NH_2 la încălzire cu o soluție apoasă de sulfit de amoniu sau bisulfit de sodiu și amoniac, la temperaturi înalte (H. T. Bucherer, 1904). La reacție participă o formă tautomeră a compusului hidroxilic aromatic (v. tautomeria fenolilor, § 19.8), de aceea metoda se aplică cu succes la acei fenoli care reacționează ușor în forme tautomere carbonilice.

În cazul β -naftolului reacția are ca intermediar un derivat sulfonic al β -tetralonei care dă cu amoniacul prezent o imină; eliminarea grupei sulfonice, ca bisulfit, și refacerea stării aromatice duce la β -naftilamină. Reacțiile sînt reversibile (A. Rieche, H. Seeboth, 1960).



Rezorcina dă prin reacție Bucherer *meta*-fenilendiamină; din floroglucină se obține 1,3,5-triaminobenzen.

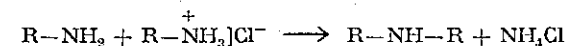


Reacția Bucherer are aplicații industriale importante pentru sinteze de intermediari în industria coloranților.

G. Metode speciale pentru sinteze de amine secundare

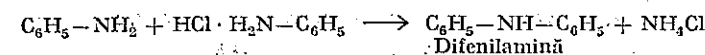
Aminele secundare se obțin prin metoda alchilării directe (v. §. 22.3.A) și din unii derivați funcționali azotați ai acizilor carboxilici (v. § 22.3.B). În afară de aceste metode generale există unele metode specifice.

a. Încălzirea aminelor cu clorhidrații lor

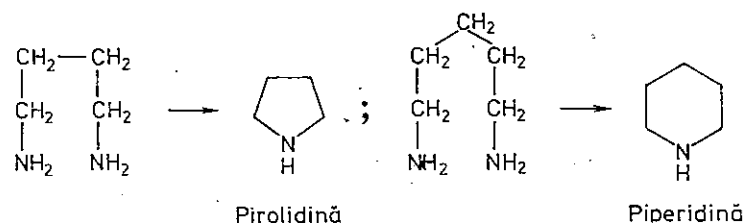


Condiții: 250–300°

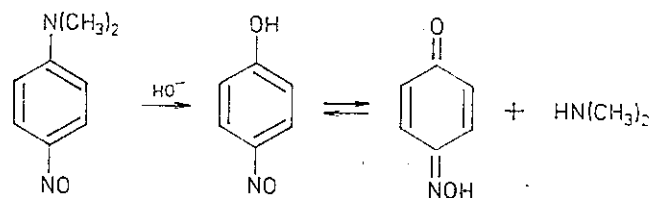
Aminele secundare se obțin prin încălzirea unei amine primare cu clorhidratul ei (respectiv cu 0,5 moli HCl la 1 mol amină), la temperaturi înalte. Din anilină și clorhidratul ei se obține difenilamina.



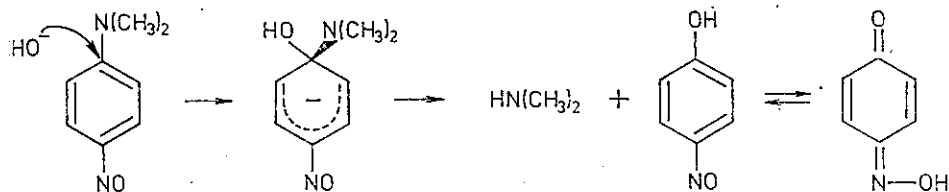
Din 1,4-diaminobutan (putresceină) se poate obține pirolidină, iar din 1,5-diaminopentan se obține piperidină.



b. Dimetilamina și dietilamina se obțin din nitrozodimetilanilină, respectiv nitrozodietilanilină, prin tratare cu hidroxid de sodiu concentrat.



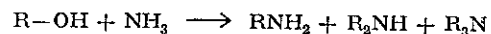
Reacția este o substituție nucleofilă aromatică.



22.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU OBTINEREA UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Numeroase amine se fabrică în cantități mari, fiind utilizate în industria de medicamente, antidăunători, coloranți etc.

Aminele alifatic inferioare, și anume metil-, etil-, propil-, izopropil-, izobutilaminele primare, secundare și terțiare, se fabrică prin reacția alcoolilor respectivi cu amoniac, în cataliză heterogenă (Al₂O₃), la temperatură ridicată.



Anilina se obține industrial prin reducerea nitrobenzenului cu hidrogen molecular, în prezență de catalizator de cupru (cupru-Raney).

α-Naftilamina se fabrică prin reducerea (în general cu fer și acid clorhidric) a α-nitronaftalinei. β-Naftilamina se fabrică prin încălzirea β-naftolului cu sulfid de amoniu (reacție Bucherer, v. înainte).

N,N-Dimetilanilina se fabrică din anilină și dimetileter în cataliză heterogenă (Al₂O₃), la temperatură ridicată.

N,N-Dietilanilina se obține din anilină, etanol și acid clorhidric, prin încălzire în autoclave.

22.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Aminele au puncte de fierbere mai scăzute decât alcoolii. Termenii inferiori sînt gazoși, termenii mai înalți sînt lichizi iar cei superiori sînt solizi (tabela 22.2).

Tabela 22.2

Constante fizice ale aminelor

Compus	Formulă	p.f., °C	p.t., °C
Metilamină	CH ₃ NH ₂	-6,7	
Dimetilamină	(CH ₃) ₂ NH	+7,3	
Trimetilamină	(CH ₃) ₃ N	2,9	
Etilamină	C ₂ H ₅ NH ₂	16,8	-80
Dietilamină	(C ₂ H ₅) ₂ NH	55,5	-50
Trietilamină	(C ₂ H ₅) ₃ N	89,0	-115
Piperidină	(CH ₂) ₆ NH	106,0	-9
Anilină	C ₆ H ₅ -NH ₂	184,5	-6,2
o-Toluidină	CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	199,7	-24
m-Toluidină	CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	203,3	-31,5
p-Toluidină	CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	200,3	+45,0
Dimetilalanilină	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂	194,0	+2,5
Dietilanilină	C ₆ H ₅ N(C ₂ H ₅) ₂	216,0	-34,4
Difenilamină	(C ₆ H ₅) ₂ NH	302	+52,9

Aminele inferioare sînt solubile în apă, dar solubilitatea în apă scade cu cît radicalul organic este mai mare; de ex. anilina se dizolvă în apă aprox. 3,5%.

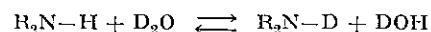
Aceste proprietăți se datorează faptului că aminele primare și secundare formează legături de hidrogen de tipul N-----H—N mult mai slabe decât legăturile formate de grupele hidroxil. Solubilitatea în apă a aminelor inferioare se datorează legăturilor de hidrogen între grupele hidroxil și atomul de azot, R₃N-----H—O—H.

În spectrul IR aminele primare prezintă două benzi de absorbție ν_{NH} în intervalul 3 300—3 500 cm⁻¹, iar aminele secundare o singură bandă între 3 300 și 3 550 cm⁻¹. Frecvența vibrației ν_{C-N} este de 1 250—1 350 cm⁻¹ în aminele primare și secundare și de 1 310—1 360 cm⁻¹ în aminele terțiare.

Legăturile de hidrogen slabe din amine nu provoacă deplasări semnificative ale benzilor de absorbție ν_{N-H}.

În spectrul RMN, protonul atomului de carbon legat de azot (proton α) prezintă un semnal la aprox. 2,7 ppm.

Deplasarea chimică a protonului grupei N—H variază în funcție de tăria legăturii de hidrogen; în unele cazuri (de ex. în dietilamină) se suprapune peste protonii grupei CH₃. La tratare cu apă grea are loc schimbul:

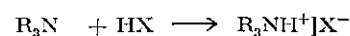
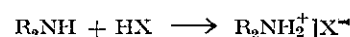
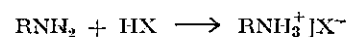


și semnalul grupei NH dispare.

22.6. REACȚII ALE AMINELOR

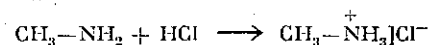
22.6.1. REACȚII ALE GRUPEI FUNCȚIONALE

A. Reacția aminelor cu acizi minerali. Săruri ale aminelor

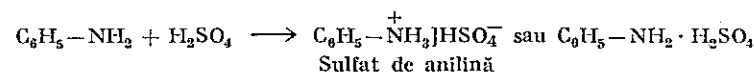
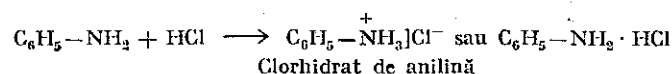


Aminele reacționează cu acizii minerali (HCl, H₂SO₄) formind săruri de amoniu, solubile în apă. Aminele pot fi regenerate din sărurile lor prin tratare cu hidroxizi alcalini (NaOH). Transformarea aminelor în sărurile lor, solubile în apă, servește în mod curent la separarea aminelor din amestecuri cu substanțe neutre.

Metilamina dă cu acidul clorhidric, clorhidratul de metilamină care conține ionul de metilamoniu, acidul conjugat al metilaminei.



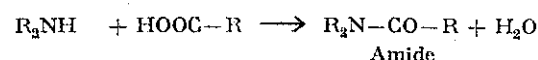
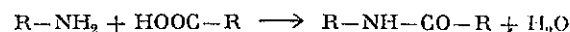
Anilina dă cu acid clorhidric clorhidrat de anilină și cu acid sulfuric, sulfat de anilină; aceste săruri conțin ionul de fenilamoniu sau aniliniu.



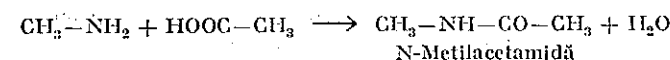
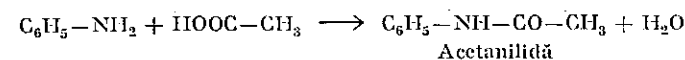
Stabilitatea sărurilor în apă depinde de bazicitatea aminei (v. § 22.2).

B. Reacția aminelor cu acizi organici și derivații lor funcționali. Acilarea aminelor.

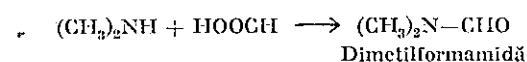
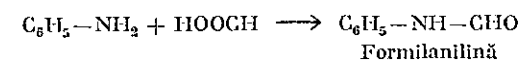
a. Acilarea aminelor cu acizi organici



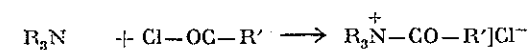
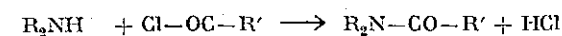
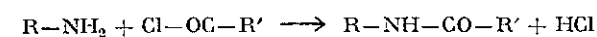
Aminele primare și secundare se condensează cu acizi organici carboxilici și prin eliminare de apă dau amine acilate sau amide. Reacția are loc la încălzirea aminei cu acidul organic la o temperatură mai înaltă, de aceea această metodă are aplicații limitate. Din anilină și acid acetic se obține acetanilidă; din metilamină și acid acetic, N-metilacetamidă sau acetilmetilamină.



Reacția cu acid formic duce la formilamină.

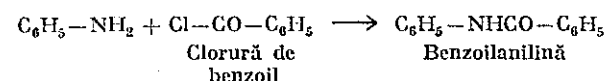


b. Acilarea aminelor cu clorurile acizilor carboxilici

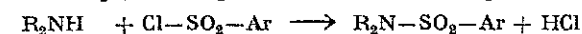
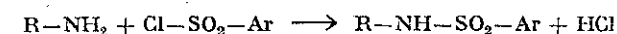


Acilarea aminelor cu clorurile acizilor carboxilici decurge în condiții blinde, la o slabă încălzire a componentelor în mediu anhidru (pentru a evita hidroliza clorurii acide), de ex. în eter sau în benzen, în absență sau în prezență de baze organice (amine terțiare ca piridina) pentru fixarea acidului clorhidric format în reacție. Reacționează astfel aminele primare și aminele secundare dând amide sau amide monosubstituite. Aminele terțiare, aparent nereactive, formează cu clorura acidă cloruri de acilamoniu, R₃N⁺-COR']Cl⁻, care sînt agenți de acilare eficace. Sărurile de acilamoniu regenerează amina terțiară la tratare cu baze apoase.

În cazul clorurilor acide stabile, care se hidrolizează mai greu, ca de ex. clorura de benzoil, reacția de acilare (benzoilare) se poate efectua și în soluție apoasă în prezență de hidroxid de sodiu sau de potasiu (metoda Schotten-Baumann).

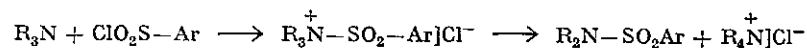


c. Acilarea aminelor cu clorurile acizilor sulfonici

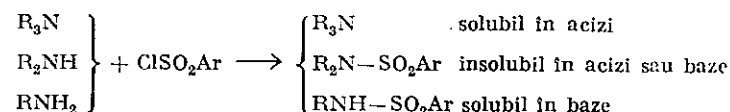


Aminele primare și secundare dau cu clorurile acizilor sulfonici, sulfonamide (v. § 21.5.4.C).

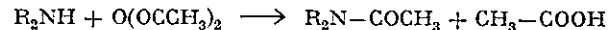
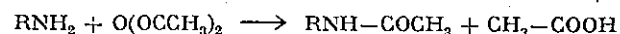
Aminele terțiare dau săruri (mai stabile decât cele ale clorurilor acizilor carboxilici) care, cu exces de amină terțiară, dau aresulfonamide disubstituite alături de sare cuaternară de amoniu.



Reacția aminelor cu clorurile acizilor sulfonici stă la baza unei metode de separare a aminelor primare și secundare de cele terțiare (metoda Hinsberg). Sulfonamidele sînt insolubile în acizi diluați, astfel că se pot separa de amina terțiară solubilă în acid mineral diluat. Sulfonamidele formate din aminele primare și secundare se separă prin tratare cu hidroxid; se dizolvă numai sulfonamida aminei primare, cu hidrogen acid.

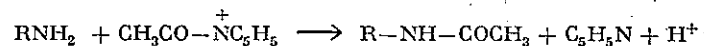
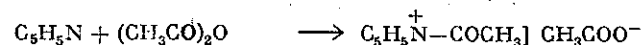


d. Acilarea aminelor cu anhidridă acetică



Acilarea aminelor cu anhidridă acetică este metoda cea mai des utilizată pentru acetilarea aminelor primare și secundare. Ea are loc deosebit de ușor, la temperatura camerei sau slabă încălzire. Uneori se adaugă cantități catalitice de piridină sau de acid sulfuric, care favorizează formarea ionului de aciliu, agentul de acetilare propriu-zis.

Cu piridina se formează ionul de acetilpiridiniu, agent de acetilare puternic.



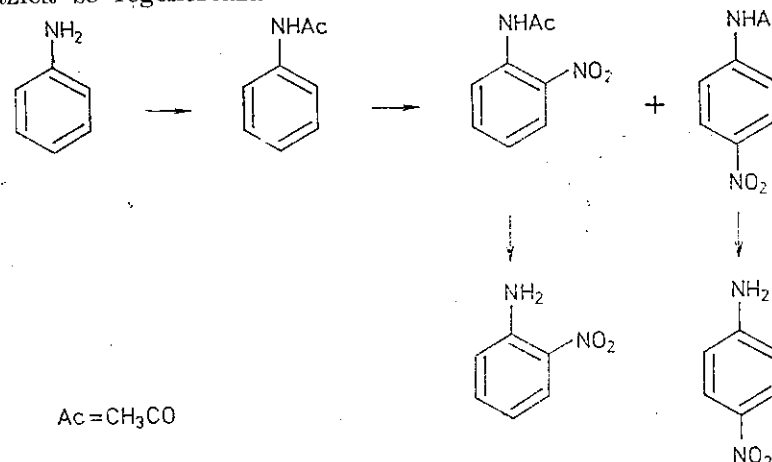
În cataliză acidă are loc în prima etapă, protonarea anhidridei; anhidrida protonată transferă grupa acetyl la amină (despre mecanismul reacției, v. § 27.4.6).

Proprietățile acilaminelor (v. și Amide, § 27.5). Acilaminele sînt, de obicei, substanțe frumos cristalizate. Acetilderivații servesc pentru caracterizarea și identificarea aminelor, mai ales a celor lichide.

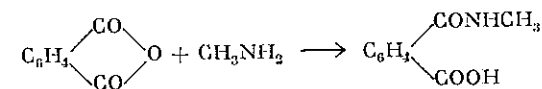
Prin acetilare (acilare) amina pierde caracterul bazic. Aminele acilate sînt amide și au caracter neutru. Acilarea servește pentru protejarea grupei amino în reacții în care această grupare ar putea fi afectată, de ex. oxidare, nitrare, halogenare, efectuate asupra restului moleculei.

Anilina este sensibilă la agenți oxidanți.

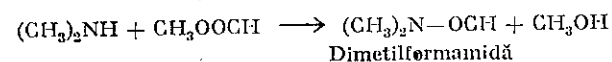
La sinteza nitroanilinelor se protejează grupa amino a anilinei prin acetilare apoi acetanilida astfel formată se nitrează; prin hidroliză acidă sau bazică se regenerează amina.



Anhidridele ciclice formează, la tratare cu amine, săruri ale monoamidei acidului dicarboxilic. De ex. din anhidridă ftalică și metilamină se obține, după acidulare, monoamida metilată la azot (N-metilamida) a acidului ftalic.



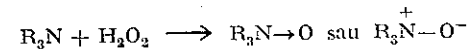
Esterii acizilor carboxilici se condensează cu aminele, eliminând alcool. În acest mod se obține dimetilformamidă.



Reacția se aplică la acizii instabili termic sau care nu formează cloruri acide și anhidride (v. esterii β-cetonici, § 29.3).

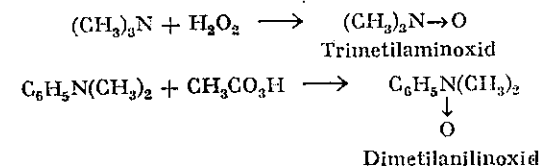
C. Oxidarea aminelor

a. Oxidarea aminelor terțiare. Aminoxizi



Condiții: H₂O₂, RCO₃H

Aminele terțiare alifatiche și aromatice dau, la tratare cu apă oxigenată, aminoxizi. În locul apei oxigenate se pot utiliza și peracizi, RCO₃H, de ex. acid perbenzoic sau acid peracetic.



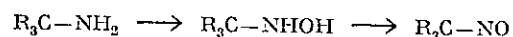
Aminoxizii conțin o legătură N→O coordinativă cu caracter puternic dipolar. Momentul electric al trimetilaminoxidului este de 5,03 D.

Aminoxizii sînt substanțe mai puțin bazice decît aminele. Bazicitatea lor se datorează numai capacității oxigenului, polarizat negativ, de a fixa un proton pentru a da cationul R_3N^+-OH .

Cu ioduri de alchil, de ex. CH_3I , aminoxizii dau eteri de tipul $R_3N^+-OCH_3$ I⁻. Prin reducere cu reducători slabi, ca $SnCl_2$ sau $Na_2S_2O_3$, aminoxizii trec în amina terțiară.

Aminoxizii care conțin un atom de hidrogen în poziția β elimină, la încălzire, dimetilhidroxilamină și dau *cis*-alchene (eliminare Cope, v. § 7.3.1.D.b).

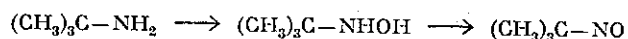
b. Oxidarea aminelor primare. Nitrozo-derivați



Condiții: RCO_3H

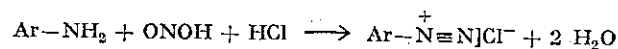
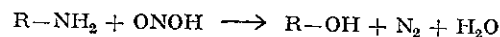
Aminele primare care conțin un carbon terțiar legat de atomul de azot pot fi oxidate cu peracizi organici la derivați ai hidroxilaminei și la nitrozo-derivați.

Din terț-butilamină se obține terț-butilhidroxilamină și nitrozo-derivat.



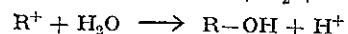
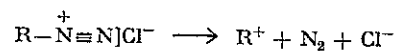
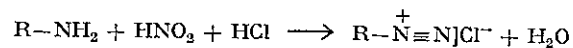
D. Reacții ale aminelor cu acidul azotos

a. Reacția aminelor primare

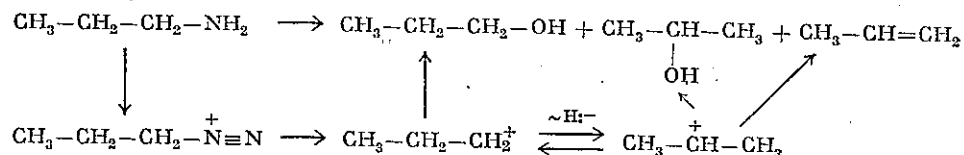


Condiții: temperatură 0–5°; soluție apoasă

Prin tratarea aminelor primare alifatice cu acid azotos se obțin alcooli (v. § 18.3.1.I). Intermediar se formează o sare de diazoniu care în cazul compușilor alifatici este instabilă și se descompune, chiar la temperaturi joase, în N_2 și un carbocation care se stabilizează, de ex. prin reacție cu apa, dînd alcool.

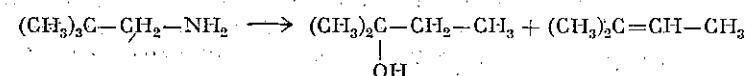


Transpoziții în cursul desaminării aminelor primare. La tratarea 1-propilaminei cu acid azotos se formează un amestec de alcool primar, secundar și alchenă.

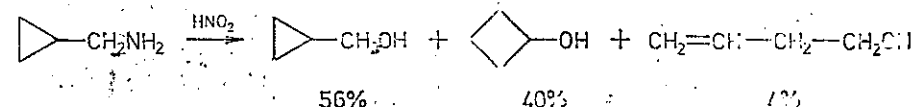


În carbocationul format la eliminarea azotului are loc transfer de ion de hidrură cu formarea, la echilibru, a carbocationului secundar. Reacția carbocationilor cu apa conduce la alcooli; eliminarea unui proton duce la olefină.

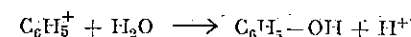
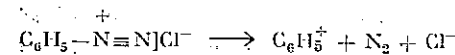
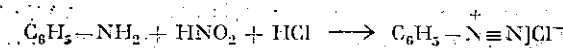
Reacția neopentilaminei cu acid azotos duce la alcool amilic terțiar și trimetiletenă. În acest caz, în ionul inițial au avut loc migrări de grupe metil H_3C^- .



Desaminarea cicloalchilaminelor este însoțită de largiri și îngustări de ciclu (N. Demianov, 1903). Astfel, din ciclopropilmetilamină se obține ciclopropilmetanol (56%), ciclobutanol (40%) și 3-butenol (4%) (J. D. Roberts, 1961).



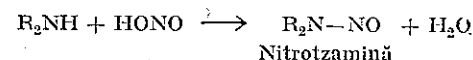
Aminele primare aromatice dau cu acidul azotos săruri de diazoniu stabile în soluție apoasă, la 0°. La încălzire și aceste săruri de diazoniu se descompun, cu degajare de azot, dînd un cation fenil care cu apa trece în fenol.



Despre sărurile de diazoniu aromatice și reacțiile lor, v. § 22.8.

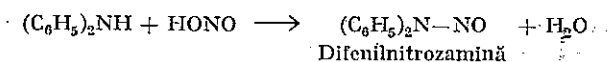
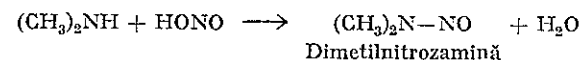
Reacția aminelor primare cu acidul azotos servește, în cazul aminelor alifatice mai ales, ca metodă analitică pentru dozarea grupei NH_2 ; se măsoară azotul degajat (v. § 18.3.1.I).

b. Reacția aminelor secundare

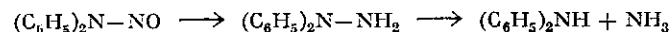


R = alchil, aril

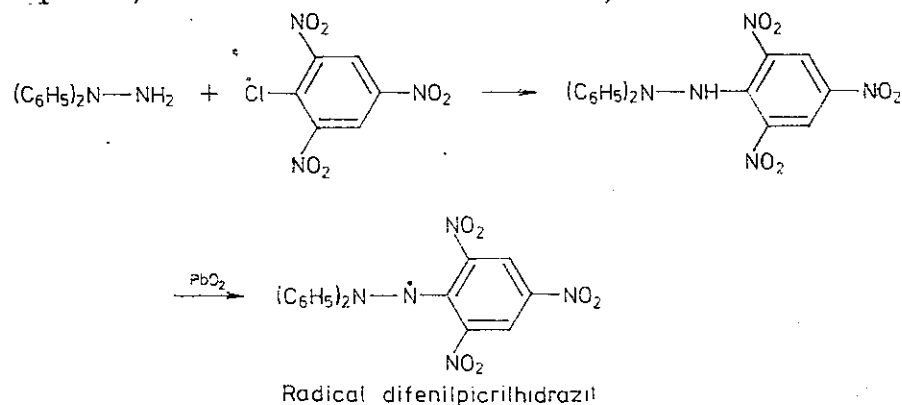
Prin tratarea aminelor secundare alifatice sau aromatice cu acid azotos se obțin nitrozamine.



Nitrozaminele sînt substanțe neutre. Prin reducere blindă, nitrozaminele trec în derivați N,N-disubstituiți ai hidrazinei; prin reducere energetică se rupe legătura dintre atomii de azot și se obține amina secundară inițială și amoniac.

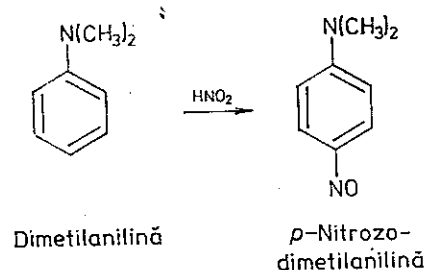


Prin tratarea N,N-difenilhidrazinei cu 2,4,6-trinitroclorobenzen (clorură de picril) se obține o hidrazină trisubstituită care, prin oxidare cu PbO_2 în cloroform, trece într-un radical liber al azotului, radicalul difenilpicrilhidrazil (S. Goldschmidt, 1922), cristale de culoare permanganatului de potasiu, stabil în stare solidă sau în soluție.

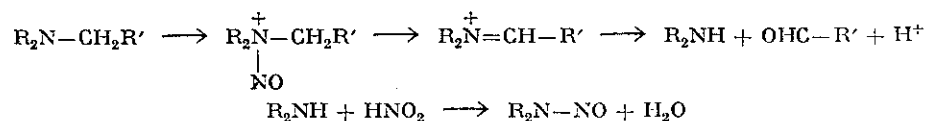


Radicalii liberi diaril-azot nu reacționează cu oxigenul. Radicalul liber difenilpicrilhidrazil este utilizat ca standard în rezonanța electronică de spin (RES, v. § 3.2.O); el este stabil față de oxigen.

c. Aminele terțiare aromatice se nitrozează în nucleul aromatic. Astfel, din dimetilanilină se obține *para*-nitrozodimetilanilină.

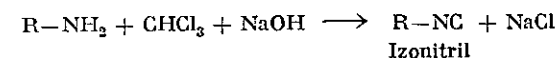


Aminele terțiare alifactice dau la nitrozare ioni de nitrozamoniu care suferă descompunere (prin eliminare de HNO , nitroxil, decelabil ca N_2O) și trec în ioni de imoniu care se hidrolizează la amina secundară și o aldehydă. Amina secundară se nitrozează apoi în mod normal.



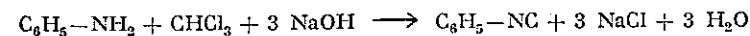
Produsul global al reacției aminei terțiare cu acidul azotos este formarea unei nitrozamine și eliminarea unei grupe alchil de la azot.

E. Formare de izonitrili

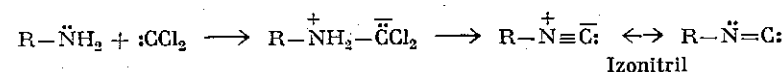


R = alchil, aril

Aminele primare, alifactice sau aromatice, dau izonitrili, la tratare cu cloroform și hidroxid de sodiu concentrat (A. W. Hofmann, 1870).



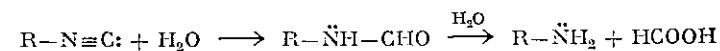
Reacția de formare a izonitrililor constă în adăugarea diclorocarbenei (v. § 17.3.4.A) la amină, urmată de dehidroclorurare.



Structura izonitrililor, reprezentată prin formulele de mai sus, se oglindește și în polaritatea grupei, care are polul negativ al vectorului la carbon și polul pozitiv la azot (invers ca la nitrili, $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$, v. § 27.6.2).

Izonitrili sînt substanțe lichide, cu miros caracteristic, foarte neplăcut, perceptibil la diluții foarte mari.

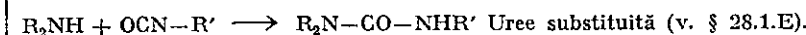
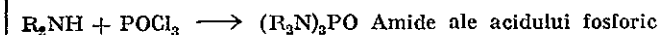
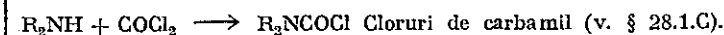
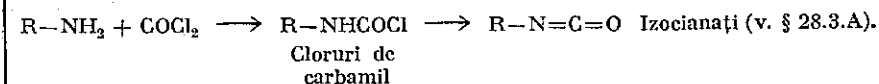
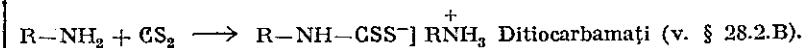
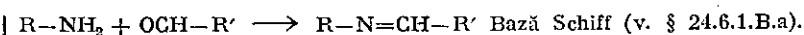
Cu acizii diluați, izonitrili se hidrolizează dînd amine și acid formic. Intermediar se formează formiatul aminei.



Reacția aminelor primare cu cloroform și hidroxid poate servi pentru decelarea aminelor.

F. Alte reacții ale aminelor

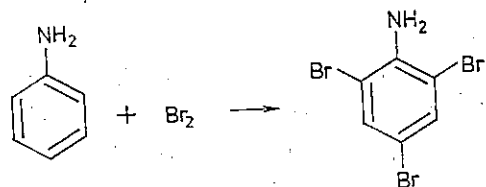
Reacția aminelor cu compuși carbonilici, sulfura de carbon, compuși cu fosfor, acid cianic etc., vor fi discutate la capitolele respective. Menționăm aici rezumativ următoarele reacții importante:



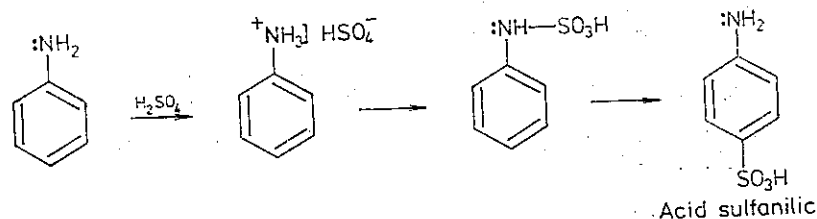
22.6.2. REACȚII SPECIFICE ALE AMINELOR AROMATICE. SUBSTITUȚIA NUCLEULUI AROMATIC

Inelul benzenic din aminele aromatice este mai reactiv în SE decît benzenul, datorită conjugării (v. § 22.2).

Anilina reacționează cu bromul, fără catalizator, dând prin substituție electrofilă în pozițiile *orto* și *para*, tribromanilina.



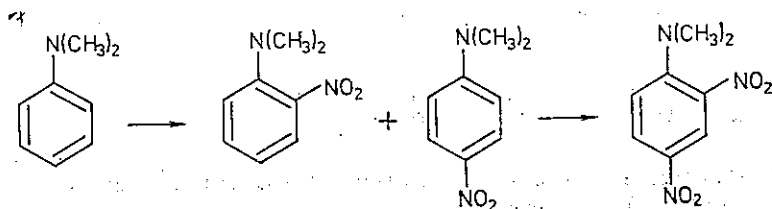
Prin tratarea anilinei cu acid sulfuric se formează sulfatul de anilină (reacție exotermă ca orice neutralizare acid-bază). Prin încălzirea sulfatului de anilină, timp mai îndelungat, la 180—200°, se obține acid *p*-anilinsulfonic sau acid sulfanilic. Intermediar în această reacție se formează acid fenil-sulfamic care, la 100°, trece în amestecul de acizi *orto*- și *para*-anilinsulfonici; la timp îndelungat de încălzire se obține acidul cel mai stabil termodinamic, acidul sulfanilic (v. reacții similare la naftalină, fenol).



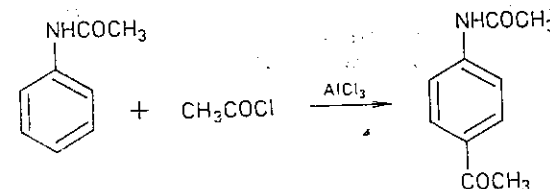
Acest procedeu de obținere a acidului sulfanilic (procedeu de coacerii) are aplicații industriale; acidul sulfanilic este un intermediar important în industria de coloranți.

Nitrarea anilinei nu se poate face direct deoarece acidul azotic are efect oxidant asupra grupei amino. De obicei anilina este acetalată pentru a proteja grupa amino de oxidare, se nitrează și apoi se pune grupa amino în libertate prin hidroliză. Astfel se obțin *o*- și *p*-nitroanilinele (v. reacțiile la § 23.1.3.A).

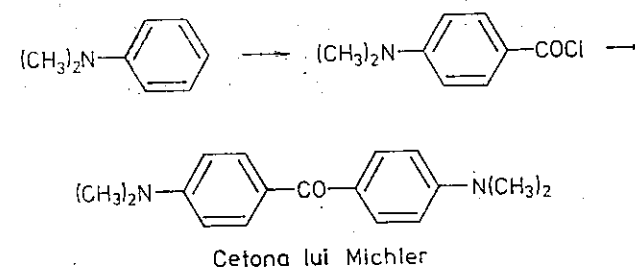
Dimetilanilina și în general aminele terțiare aromatice se nitrează cu acid azotic în acid acetic dând amestec de *orto*- și *para*-mononitroderivați sau 2,4-dinitroderivat.



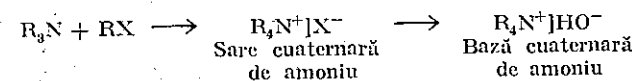
În reacția Friedel-Crafts cu cloruri acide, pentru a evita reacția la grupa NH₂, aceasta se protejează prin acetilare.



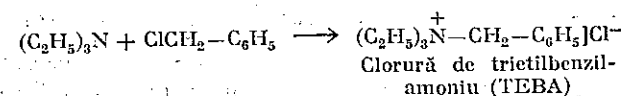
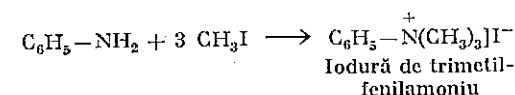
Din dimetilanilina și fosgen se obține la temperatura camerei o clorură acidă. Cu exces de dimetilanilina, în prezență de ZnCl₂, se obține produs de condensare cu două molecule de dimetilanilina, *p,p'*-dimetilaminobenzofenonă sau cetona lui Michler (intermediar în sinteze de coloranți).



22.7. SĂRURI ȘI BAZE CUATERNARE DE AMONIU

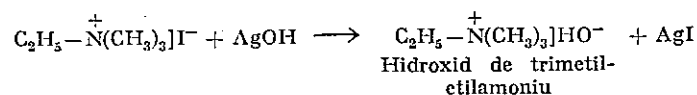
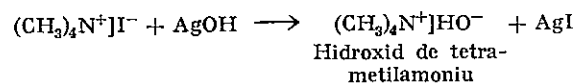


Aminele terțiare reacționează cu halogenurile de alchil primar, prin substituție SN₂, spre a da săruri cuaternare de amoniu. Se pot obține săruri cuaternare de amoniu pornind direct de la amoniac sau de la amine primare prin tratarea acestora cu exces de compus halogenat, în prezență de hidroxid de sodiu în cantitate calculată (metoda alchilării totale sau exhaustive, A. W. Hofmann 1850). Dau săruri cuaternare de amoniu toate aminele alifatiche și cele aromatice, cu excepția aminelor prea puțin bazice (de ex. difenilamina, trifenilamina, v. § 22.2) sau a celor împiedicate steric. Se pot obține săruri cuaternare cu radicali diferiți.



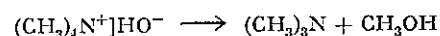
Sărurile cuaternare de amoniu sint substanțe ionice, cristalizate. La încălzire disociază în amină terțiară și halogenură.

Prin tratarea sărurilor cuaternare de amoniu cu oxid umed de argint (care reacționează ca AgOH), în mediu apos, se obțin hidroxizi cuaternari de amoniu (baze cuaternare de amoniu).

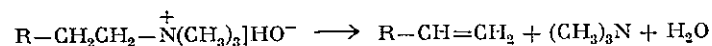


Hidroxizii de tetraalchilamoniu sint baze puternice, comparabile cu hidroxidul de sodiu. Ei se pot obține prin evaporarea soluțiilor lor apoase, la rece, sub formă de cristale incolore, higroscopice.

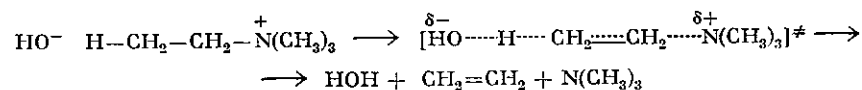
a. *Descompunerea termică a bazelor cuaternare de amoniu. Degradarea Hofmann.* Hidroxizii cuaternari de amoniu se descompun la încălzire peste 100°. Hidroxidul de tetrametilamoniu se descompune în trimetilamină și metanol.



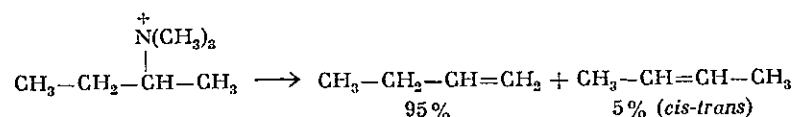
Hidroxizii cuaternari de amoniu, care conțin un radical alchil care are cel puțin un atom de hidrogen în poziția β față de gruparea oniu R_3N^+ , dau prin descompunere termică alchenă alături de amina terțiară. Reacția, cunoscută sub numele de *degradarea Hofmann a bazelor cuaternare de amoniu*, este o metodă preparativă importantă pentru obținere de alchene (v. § 7.3.1.D).



Degradarea Hofmann a bazelor cuaternare de amoniu este o reacție de eliminare E2. Ea decurge prin stare de tranziție și baza necesară eliminării protonului din poziția β este chiar ionul HO^- al bazei cuaternare.

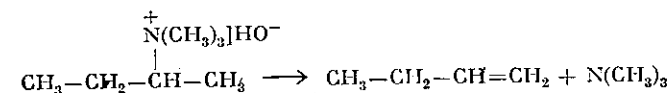


Hidroxizii cuaternari de amoniu a căror structură permite ca prin eliminare E2 să se formeze mai multe alchene dau preferențial alchena cea mai puțin substituită (regula lui Hofmann).

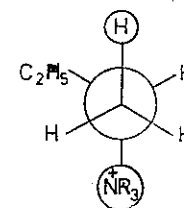


Eliminarea E2 a sărurilor „oniu” (cu grupa deplasabilă $-\text{NR}_3^+$ amoniu sau $-\text{SR}_2^+$ sulfoni, v. § 21.3.4.A) care duce de preferință la alchenele mai puțin stabile termodinamic (v. compuși halogenați, regula Zaitzev,

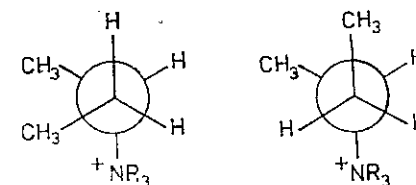
aliniatului 17.7.2.e) este controlată electronic și steric. Gruparea „oniu”, prin sarcina sa pozitivă, este atrăgătoare de electroni și exercită un efect acidifiant asupra atomilor de hidrogen din legăturile C—H învecinate. În sarea oniu a 2-butilaminei hidrogenii grupei CH_2 , datorită efectului +I al grupei CH_3 sint mai puțin acidificați decât atomii de hidrogen ai grupei metil de la C_1 ; aceștia din urmă vor fi cedați mai ușor bazei.



Eliminarea Hofmann ca orice eliminare E2 cere o orientare *anti*-coplanară; ea decurge stereospecific *trans* (v. § 17.7.2).



Spre deosebire de halogen, grupa oniu este solvatată și are un volum mai mare. Eliminarea E2-*anti* între NR_3^+ și un hidrogen de la C_1 are loc într-un conformer *anti*-coplanar în care interacțiunile „gauche” între NR_3^+ și H sint mici, de aceea se obține alchena marginală.



Pentru o eliminare E2-*anti* între grupa NR_3^+ și un hidrogen de la grupa CH_2 , rezultă din proiecțiile Newmann că în conformerul mai stabil (fără interacții „gauche” între NR_3^+ și grupele metil) nu există un atom de hidrogen *anti* față de NR_3^+ și deci eliminarea nu poate avea loc. În conformerii în care există un atom de hidrogen *anti* față de grupa NR_3^+ , grupa amoniu este învecinată cu grupa CH_3 . Acești conformeri sint mai puțin stabili datorită interacțiilor „gauche” între cele două grupe voluminoase și în consecință populația lor este mică. De aceea, deși conformerul acesta din urmă ar da alchenă mai stabilă termodinamic (și reacția ar decurge mai repede) predomină eliminarea de la C_1 care deși mai lentă, provine dintr-un conformer a cărui populație este mai mare.

b. *Cataliza prin transfer de fază.* Sărurile cuaternare de amoniu care conțin radicali alchil cu catene mai lungi au proprietatea deosebită de a fi solubile atât în apă cit și în medii nepolare, de ex. hidrocarburi

sau compuși halogenați. Pe această proprietate se bazează utilizarea acestor compuși drept catalizatori în reacții care au loc între două faze diferite, o fază apoasă și o fază organică.

Între numeroasele aplicații ale acestui tip de reacție se numără în primul rând reacțiile de substituție nucleofilă în care reactantul nucleofil este solubil în apă și este insolubil în faza organică. În mod obișnuit, astfel de reacții au loc cu viteză extrem de mică sau nu au loc. Prin adăos de cantități catalitice de săruri cuaternare, reacția are loc cu viteză mare.

Formarea unui nitril dintr-un compus halogenat și cianură de sodiu se poate efectua, în prezența unui catalizator de transfer de fază, prin agitare, la temperatura camerei, a compusului halogenat dizolvat într-o hidrocarbură cu o soluție apoasă de cianură (fig. 22.3). Sarea cuaternară de amoniu schimbă permanent anionul ei permițând transferarea ionului CN⁻ în faza nepolară; anionul nesolvat devine foarte reactiv.

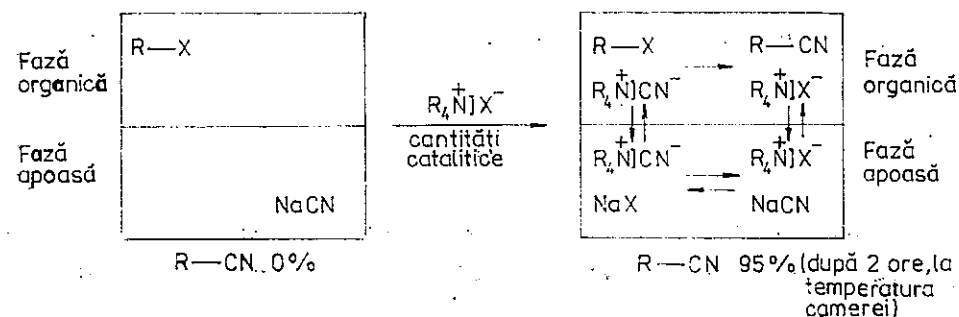
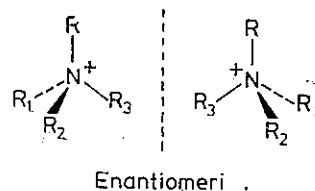


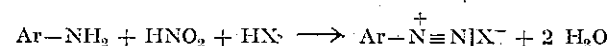
Fig. 22.3. — Sinteza unui nitril dintr-un compus halogenat R—X și NaCN prin reacție de transfer de fază.

c. *Stereochimia compușilor cuaternari de amoniu.* Prin formarea unei legături covalente între electronii neparticipanti ai azotului și radicalul organic, atomul de azot tetracovalent capătă o structură tetraedrică. În compuși cuaternari de amoniu cu radicali diferiți există posibilitatea existenței a doi enantiomeri.



22.8. SĂRURI DE ARENDIAZONIU

22.8.1. REACȚIA DE DIAZOTARE



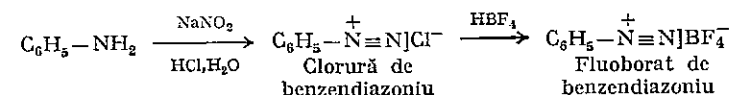
Condiții: temp. 0°...5°

Aminele primare aromatice dau la tratare cu acid azotos, săruri de diazoniu relativ stabile (P. Griess, 1858).

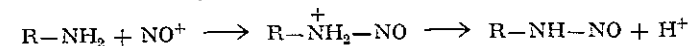
Diazotarea aminelor primare se face prin picurarea, între zero și +5°, a unei soluții de nitrit de sodiu într-o soluție apoasă a aminei, conținând un acid mineral în exces. În cazul aminelor aromatice cu bazicitate mică (ale căror săruri se descompun hidrolitic în apă) diazotarea se face în acid sulfuric concentrat în care se adaugă nitritul de sodiu solid.

Unele săruri de diazoniu sînt greu solubile în apă și ele pot fi izolate în stare solidă sub formă de cristale care se descompun violent la lovire sau la încălzire, de aceea trebuie manipulate cu mare precauție. Astfel de săruri insolubile sînt fluoboratul de diazoniu sau perbromura de diazoniu.

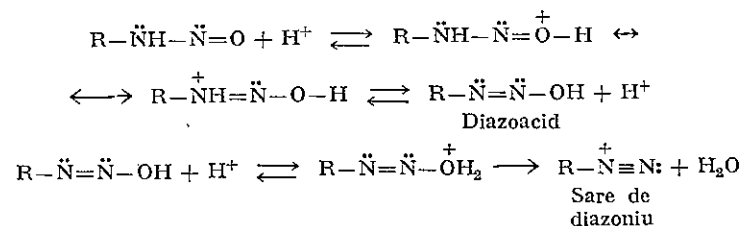
Fluoboratul de benzendiazoniu se obține din clorură de benzendiazoniu prin tratare cu o soluție apoasă de acid fluoboric (HBF₄) sau prin diazotarea anilinei în prezență de acid fluoboric.



Mecanismul reacției de diazotare. Formarea sărurilor de diazoniu, la tratarea aminelor primare cu acid azotos, are ca primă etapă o nitrozamină primară. Aceasta ia naștere, ca și în cazul aminelor secundare, în reacția dintre amină și ionul de nitrozoni, NO⁺.

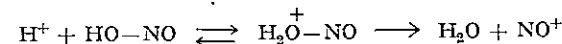


Nitrozaminele primare, avînd un atom de hidrogen la azot, trec, printr-o reacție catalizată de acidul prezent, în forma tautomeră de diazoacid R—N=N—OH; acesta, prin eliminarea apei din acidul conjugat, trece în sarea de diazoniu. Au loc următoarele echilibre:

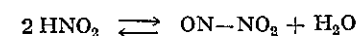


Sărurile de alchildiazoniu sînt nestabile și se descompun ușor, chiar la zero grade, în carbocationi alchil și N₂. Sărurile de diazoniu aromatice sînt mai stabile, din motivele care vor fi discutate mai departe.

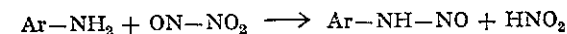
Agentul de nitrozare, ionul de nitrozoni, provine, în soluție apoasă acidă, din acidul conjugat al acidului azotos:



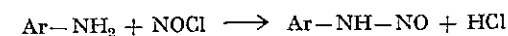
În soluție slab acidă sau neutră agentul de nitrozare este trioxidul de azot, N₂O₃, format în reacția:



Acesta reacționează cu amina



În soluții concentrate conținînd ioni de clor sau de brom agentul de nitrozare poate fi bromura sau clorura de nitrozil, NOBr sau NOCl.



22.8.2. STRUCTURA IONULUI DE BENZENDIAZONIU

Stabilitatea mai mare a sărurilor de diazoniu aromatice, în comparație cu cele alifaticе, se datorează conjugării ce există între electronii grupei diazo și electronii π ai inelului aromatic (fig. 22.4).

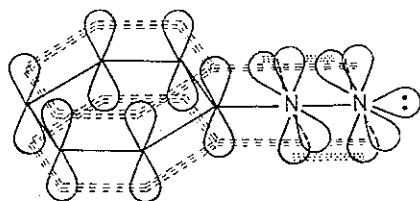
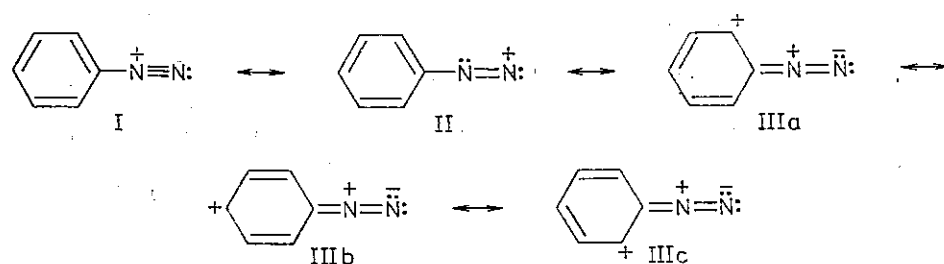


Fig. 22.4. — Structura ionului de benzendiazoniū.

Repartiția electronică din ionul de diazoniu poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



Fiecare din ele poate fi corelată cu proprietățile chimice ale moleculei. Prin formula I se explică descompunerea ionului de diazoniu în molecula de azot și un cation sau radical aril. Formula II exprimă caracterul electrophil al ionului de diazoniu. Structurile III în care sînt implicați electronii π ai inelului aromatic (care datorită deficitului de electroni al grupei diazo se deplasează spre azot) explică ușurința cu care decurg unele substituții nucleofile în poziția *para* a inelului benzenic (v. mai departe).

22.8.3. REACȚII ALE SĂRURILOR DE ARENDIAZONIU

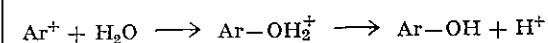
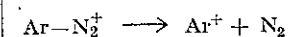
Reacțiile sărurilor de diazoniu aromatice sînt reacții de substituție a grupei diazo cu alte grupe de atomi (în care se elimină N_2) și reacții în care se conservă atomii de azot.

22.8.3.1. Reacții de substituție a grupei diazo, cu eliminare de azot

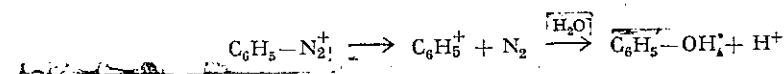
În grupa diazo există preformată molecula de azot. Ea este o grupare ușor deplasabilă. Prin ruperea legăturii C—N ia naștere o moleculă de azot și un cation sau un radical organic care, prin reacții de stabilizări ulterioare, dă naștere la cei mai variați compuși organici cu inele aroma-

tice substituite. Înlocuirea grupei amino prin intermediul grupei diazo cu grupări nucleofile are o importanță preparativă pentru seria aromatică, comparabilă cu substituțiile SN ale atomilor de halogen din seria alifatică.

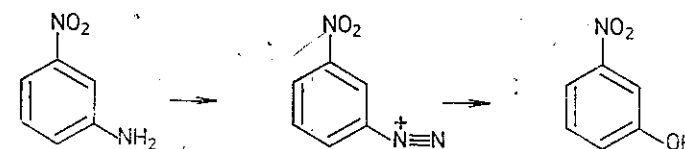
A. Substituția grupei diazo cu OH. Sinteze de fenoli



Sărurile de diazoniu aromatice sînt stabile în soluție apoasă la temperaturi sub $+5^\circ$. La încălzirea soluțiilor lor apoase se produce o rupere heterolitică a legăturii C—N (azotul păstrînd electronii legăturii pentru a forma molecula stabilă $:N \equiv N:$) și se formează un cation aril care reacționează cu apa dînd fenol. Pe această cale se obțin fenolul și numeroși fenoli substituți cu alte grupări în moleculă.

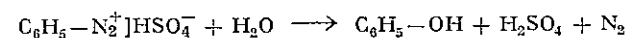


Reacția aceasta se utilizează în numeroase cazuri pentru a introduce grupa OH în locul grupei amino, respectiv nitro, ca de ex. în sinteze de molecule greu accesibile pe altă cale.

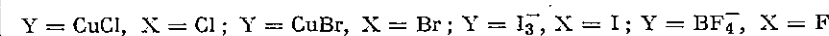
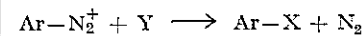


Substituția grupei diazo cu hidroxil este o substituție nucleofilă unimoleculară $SN1$. Viteza reacției este aceeași în H_2O sau D_2O . Reacția determinantă de viteză este formarea carbocationului Ar^+ .

Pentru a evita o reacție secundară a cationului aril cu ionul de Cl^- din clorurile de diazoniu, în sintezele de fenoli diazotarea se face în prezență de acid sulfuric. Ionul de bisulfat mult mai puțin nucleofil decît ionul de clorură și decît apa, nu intră în competiție la captarea cationului aril.

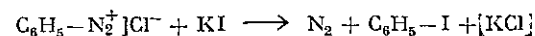


B. Substituția grupei diazo cu halogeni. Sinteze de compuși halogenați aromatici



Condițiile în care are loc înlocuirea grupei diazo cu halogeni depinde de natura halogenului. Înlocuirea cu I sau F are loc în absență de catalizatori. Pentru înlocuirea grupei diazo cu Cl sau cu Br se utilizează, drept catalizatori, halogenurile cuproase respective.

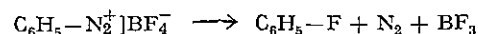
a. *Sinteze de Ar-I* Prin tratarea unei soluții de clorură de diazoniu, la rece, cu o soluție iodură de potasiu și încălzire ulterioară se obține iod-derivat. Din clorură de benzendiazoniū se obține iodbenzen. Cationul fenil, format intermediar, reacționează cu ionul de triiodură, I_3^- , nucleofilul cel mai bun din amestec și prezent în cantitate mare.



Ionul de triiodură, I_3^- , format prin oxidarea ionului de iodură cu urmele de acid azotos, formează, la rece, triiodura de diazoniu, greu solubilă, $C_6H_5-N_2^+I_3^-$. La încălzire, reacția cationului fenil cu ionul I_3^- (în perechea de ioni) este favorizată față de reacția cu dizolvantul. Dacă acidul azotos este îndepărtat, prin adăugare de urce, reacția între ionul de diazoniu și ionul de iodură devine lentă, comparabilă cu cea a ionilor de clorură sau de bromură.

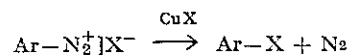
Înlocuirea grupei diazo cu iod reprezintă calea principală pentru sinteza compușilor aromatici cu iod.

b. *Sinteze de Ar-F*. Fluoboratul de diazoniu, insolubil în apă, precipită la tratarea unei amine primare aromatice cu nitrit de sodiu în prezență de acid fluoboric, HF_4 (acid boric și acid fluorhidric), la 0°. Încălzirea unei suspensii de fluoborat de diazoniu în tetrahidrofuran (THF) dă cu randament mare fluorarene (Schiemann, 1927). Pe această cale se obține fluorbenzen.

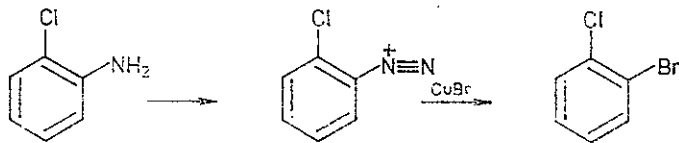


Ca și în cazul precedent, reacția cationului fenil are loc cu ionul de fluorură, F^- , în perechea de ioni rezultată la descompunerea fluoboratului de diazoniu.

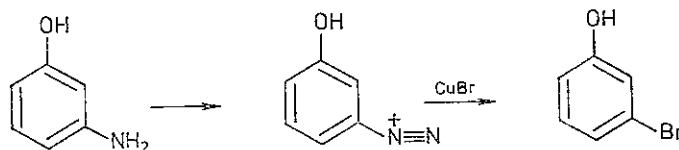
c. *Sinteze de Ar-Cl și de Ar-Br*. Înlocuirea grupei diazo cu clor sau cu brom are loc în prezență de clorură, respectiv bromură cuproasă (reacția T. Sandmeyer, 1884).



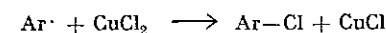
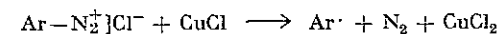
Înlocuirea grupei diazo, catalizată de halogenuri cuproase, este o metodă utilizată în mod curent în sinteze de compuși halogenați aromatici. Pe această cale, din *orto*-cloranilină se poate obține *orto*-clorobrombenzen.



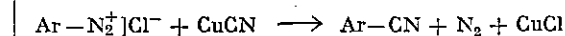
Din *meta*-aminofenol se obține *meta*-bromfenol.



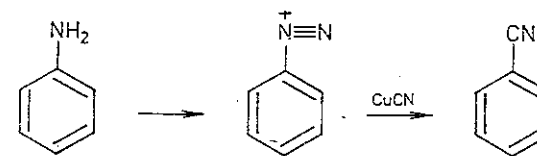
Mecanismul înlocuirii catalizate de cupru a grupei diazo cu halogeni nu este prea bine precizat. Într-o ipoteză se admite un mecanism radicalic.



C. Substituția grupei diazo cu cian. Sinteze de nitrili aromatici

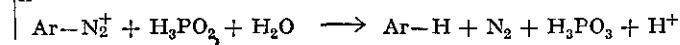


Înlocuirea grupei diazo cu CN se face prin încălzirea sării de diazoniu cu cianură cuproasă, CuCN (reacție Sandmeyer). Pe această cale se obține benzonitril pornind de la anilină.



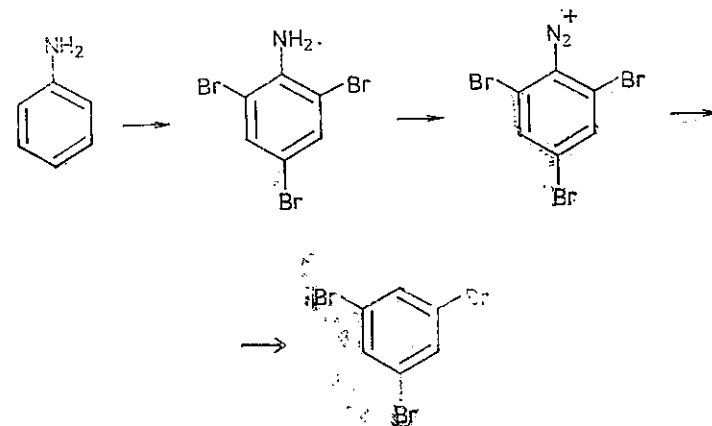
Metoda Sandmeyer pentru sinteza nitrililor are o importanță preparativă în seria aromatică, comparabilă cu reacția compușilor halogenați cu cianuri alcaline, din seria alifatică.

D. Substituția grupei diazo cu hidrogen

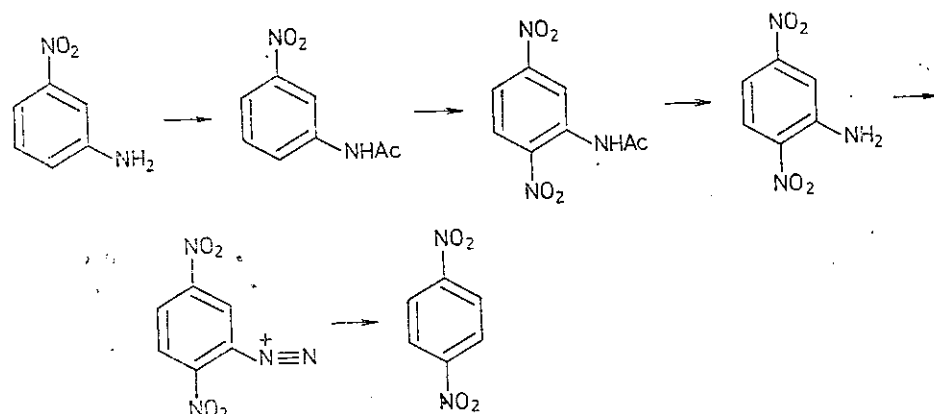


Înlocuirea grupei diazo cu hidrogen are loc la tratarea sării de diazoniu cu acid hipofosforos, H_3PO_3 . Reacția prezintă interes în sinteze în care grupa amino sau gruparea nitro dintr-un inel benzenic sînt utilizate numai pentru efectul lor de orientare al substituției electrophile a unei alte grupări, urmînd să fie apoi îndepărtate.

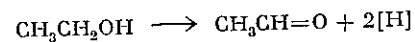
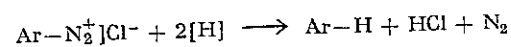
Pe această cale se obține 1,3,5-tribrombenzen pornind de la anilină.



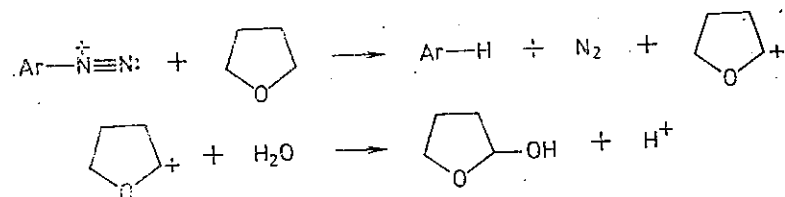
Din *meta*-nitroanilină se poate obține *para*-dinitrobenzen.



Reducerea grupeii diazo are loc uneori cu randament bun și la diazotarea aminei în soluție alcoolică. Donorul de hidrogen este, în acest caz, alcoolul care trece în acetaldehidă.

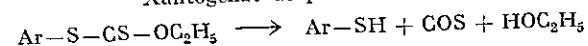
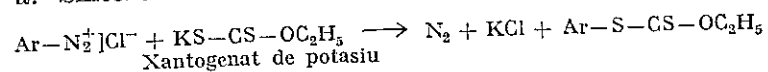


Eterii ciclici ca de ex. tetrahidrofuranul sau dioxanul reduc sărurile de diazoniu prin donare de ion de hidrură.



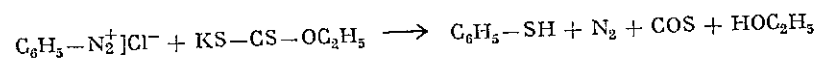
E. Substituția grupeii diazo cu SH, NO₂ și N₃

a. Sinteze de tiofenoli, Ar-SH

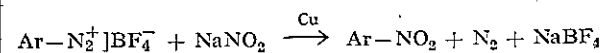


Prin tratarea sărurilor de diazoniu cu xantogenat de potasiu (v. § 23.2.A) se obțin esteri ai acidului xantogenic care dau la hidroliză tiofenoli. (Tratarea sărurilor de diazoniu cu hidrosulfură de sodiu, NaSH, declanșează reacții prea violente).

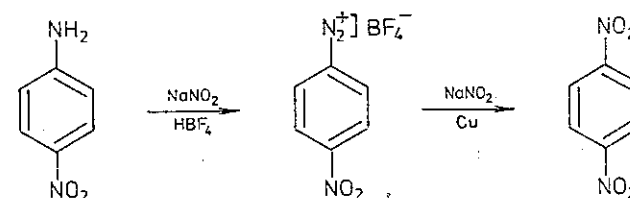
Din clorură de benzendiazoni se obține astfel tiofenol.



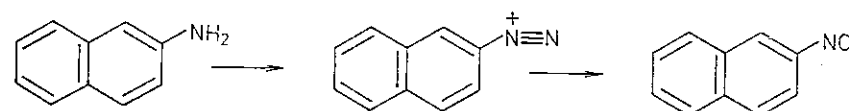
b. Sinteze de nitro-derivați, Ar-NO₂



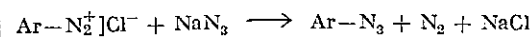
Prin încălzirea fluoboratului de diazoniu cu o soluție apoasă de nitrit de sodiu în prezență de Cu pulbere are loc înlocuirea grupeii diazo cu NO₂.



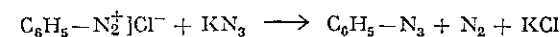
Pe această cale este accesibilă β-nitronaftalina din β-naftilamină.



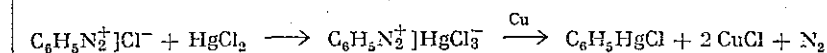
c. Sinteze de azide aromatice, Ar-N₃



Sărurile de diazoniu dau la tratare cu azidă de sodiu sau de potasiu azide organice. Din clorură de benzendiazoni și azidă de potasiu se obține fenilazidă.

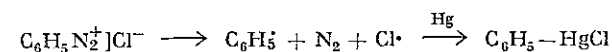


F. Substituția grupeii diazo cu metale. Sinteze de compuși organo-metalici

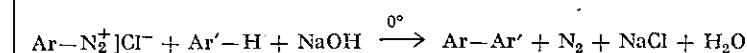


Clorurile de arildiazoni dau la tratare cu clorură mercurică săruri de diazoniu complexe care la descompunere, în prezență de cupru metalic pulbere, elimină azot și dau clorură de aril-mercur (A. N. Nesmeianov, 1929).

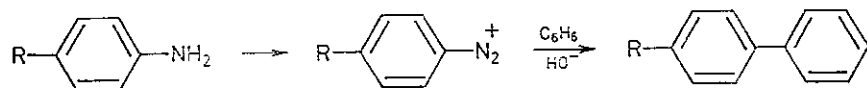
Clorură de fenilmercur se obține și la descompunerea homolitică a clorurii de benzendiazoni suspendată în acetonă, în prezență de mercur.



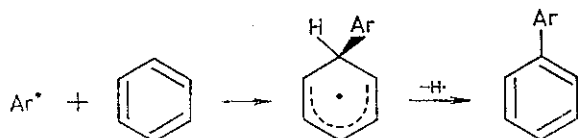
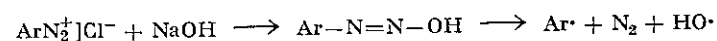
G. Reacția de arilare a inelului aromatic



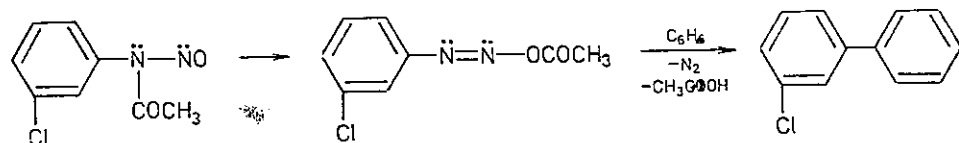
Înlocuirea grupei diazo cu un inel aromatic are loc la tratarea unei sări de diazoniu cu hidroxid de sodiu, la rece, și agitarea soluției concentrate bazice cu hidrocarbura aromatică (reacție Gomberg-Bachmann, 1924). Se pot obține pe această cale bifenili substituiți la unul din nucleele aromatice. De obicei se pornește de la anilina substituită, care se diazotează și se arilează cu benzen. Astfel substituentul va apare în poziția dorită.



Reacția Gomberg-Bachmann are mecanism homolitic. Diazoacidul format la tratarea sării de diazoniu cu hidroxid (v. § 22.8.3.2.A) se extrage în faza organică a hidrocarburi aromatice unde are loc descompunerea în radical liber aril. Acesta reacționează cu inelul benzenic.

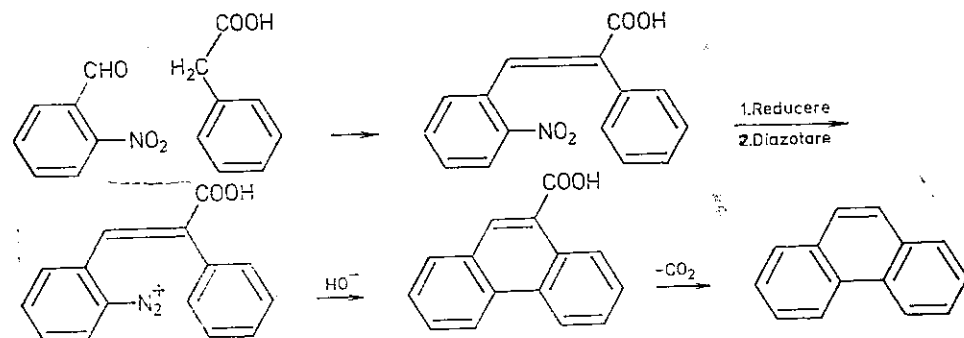


Într-o variantă a acestei reacții se descompune, în hidrocarbura aromatică, folosită drept solvent, un diazoderivat neionic mai solubil în faza organică. Se obțin rezultate bune la descompunerea nitrozoacetanilidelor, respectiv a acetatilor de diazoniu izomeri ai acestora.



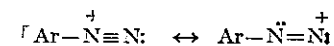
O aplicație a reacției de arilare intramoleculară constituie o metodă des utilizată pentru sinteze de compuși aromatici policiclici.

Pentru sinteze de derivați ai fenantrenului se pornește de la *orto*-nitrobenzaldehydă substituită în pozițiile dorite și se condensează cu acid fenilacetic, de asemenea potrivit substituit. Pentru sinteza fenantrenului (Pechor, 1896) se urmează succesiunea de reacții:



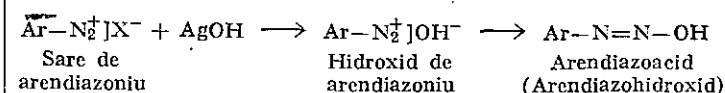
22.8.3.2 Reacții ale sărurilor de diazoniu în care se conservă grupa N=N

Grupa diazo are caracter electrofil slab datorită posibilității atomului de azot central de a primi o pereche de electroni; atomul de azot marginal, rămas deficitar în electroni capătă afinitate pentru nucleofili.



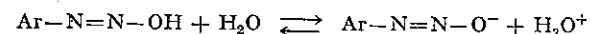
Apa este un nucleofil (și bază) prea slab pentru a reacționa cu acest atom de azot. De asemenea alcoolii și eterii sînt inerti. Reacția are loc cu ioni cu nucleofilicitate mai mare (HO^- , NC^- , HSO_3^- , N_3^-), cu molecule bazice (RNH_2 , R_2NH) sau inele aromatice îmbogățite în electroni prin existența la nucleu a unor substituenți donori de electroni (ioni fenoxid, amine aromatice; v. § 19.2 și 22.2).

A. Reacția sărurilor de diazoniu cu baze

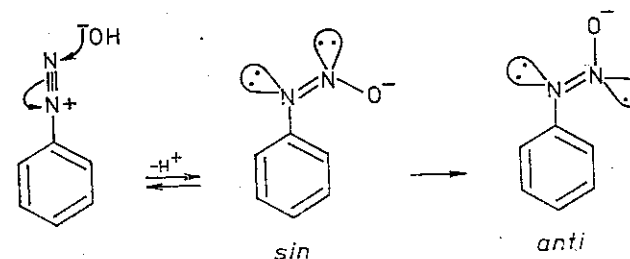


Prin tratarea sărurilor de diazoniu, la rece, cu hidroxid de argint, precipită halogenura de argint, iar în soluție se formează hidroxidul de diazoniu (A. Hantzsch, 1912). Hidroxidul de diazoniu este o bază tare, complet disociată în ioni, care nu se poate izola în stare pură. În soluție apoasă, rece, se izomerizează, la echilibru, cu diazoacidul instabil și el și care se descompune, cu eliminare de apă, formînd un diazooxid (anhidridă) cu formula probabilă $(\text{Ar-N}=\text{N})_2\text{O}$. Prin reacțiunea soluției de hidroxid de diazoniu se reface sarea de diazoniu. Evident operația trebuie făcută înainte de descompunerea diazoacidului în diazooxid.

Arendiazoacizii sînt acizi tari; în soluție apoasă, există echilibrul:



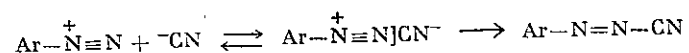
Prin alcalinizarea soluției unei sări de diazoniu cu hidroxid de sodiu se formează sărurile de sodiu ale diazoacizilor (diazotați). La rece se formează *sin*-diazotați. La încălzire *sin*-diazotații trec în *anti*-diazotați (sau izodiazotați). Aceștia se formează și direct din sărurile de diazoniu la tratarea lor cu hidroxid, la cald (50–60°).



Atît *sin* cît și *anti*-diazotații trec la tratare cu acid mineral în săruri de diazoniu.

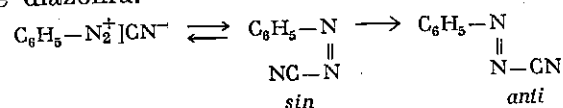
sin-Diazotații se află în echilibru cu ionul de diazoniu de aceea ei dau reacțiile acestora, de ex. dau reacția de cuplare cu fenoli (v. mai departe). *anti*-Diazotații, izomeri *trans*, mai stabili, sînt izolabili și conservabili în stare solidă. Ei se transformă în săruri de diazoniu numai la tratare cu acid mineral. Deoarece reacția de cuplare cu fenoli este o reacție a ionului de diazoniu, *anti*-diazotații nu cuplează.

B. Reacția sărurilor de diazoniu cu ionul cian. Diazonitrili

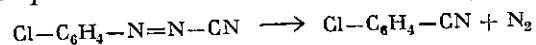


Cianurile alcaline (NaCN, KCN) dau cu sărurile de diazoniu, la rece, cianuri de diazoniu care, la scurtă vreme după preparare se transformă în *sin*-diazonitrili (cu grupa CN legată covalent de azot). Ca și *sin* diazotații, *sin*-diazonitrilul este în echilibru cu cianura de diazoniu, de aceea dă reacție de cuplare. *sin*-Diazonitrilul trece apoi în *anti*-diazonitril, forma stabilă, care nu cuplează.

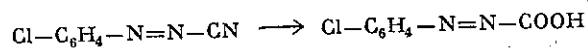
Izomerul *anti* poate fi transformat în izomer *sin* în prezență de lumină ultravioletă, care furnizează energia necesară trecerii izomerului stabil în cel nestabil. Transformarea poate fi urmărită prin reacția de cuplare sau prin prezența ionului cian în soluție, forma *sin* fiind în echilibru cu ionul de diazoniu.



Cei doi compuși sînt izolabili în cazul *p*-clorfenildiazonitrilului (obținut din ionul de diazoniu format prin diazotarea *p*-cloranilinei). Forma *sin* trece în *p*-clorbenzonitril la tratare cu pulbere de cupru.

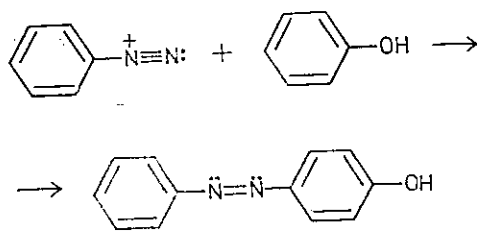


Forma *anti* poate fi transformată prin hidroliză în acidul carboxilic corespunzător.



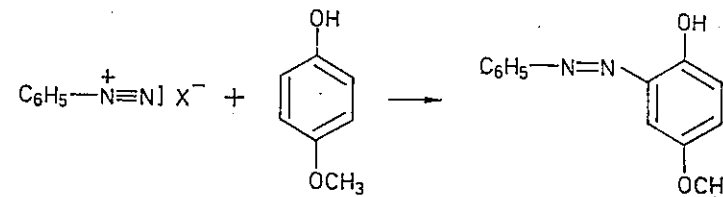
C. Reacția de cuplare

a. Reacția sărurilor de diazoniu cu fenoli



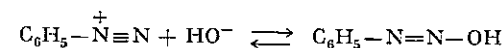
Prin tratarea soluției apoase a unei sări de diazoniu, la rece ($0^\circ - 5^\circ$), cu soluția apoasă a unui fenoxid (fenol dizolvat în hidroxid de sodiu) se formează un azoderivat. Această reacție stă la baza sintezei de coloranți azoici și este cunoscută sub numele de *reacția de cuplare*.

Din clorură de benzendiazoniu și fenol se obține *p*-hidroxiazobenzen. Fenolul cuplează numai în poziția *para*. Tendința de cuplare este atât de mare încît dacă această poziție este ocupată cu grupa COOH sau SO₃H, acestea sînt eliminate. α -Naftolul cuplează în poziția 4 (*para*); β -naftolul cuplează în poziția 1 (*orto*). Are loc cuplare în poziția *orto* la fenoli substituiți în poziția *para* cu grupa CH₃O.



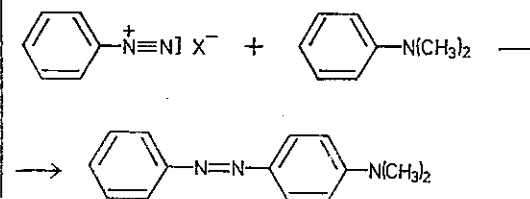
Reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu cu fenoli este o reacție de substituție electrofilă aromatică. Reactantul electrofil este ionul de diazoniu. Acesta este un electrofil slab, de aceea el reacționează numai cu inelul benzenic îmbogățit în electroni (în urma conjugării mai avansate) din ionul de fenoxid.

La o alcalinitate mai mare a mediului decît *pH* 8, reacția concurență, captarea ionului de diazoniu de către ionul hidroxil, devine importantă. De aceea viteza reacției de cuplare cu fenolul scade datorită echilibrului

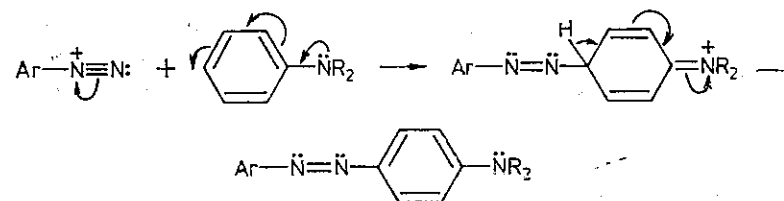


care micșorează concentrația de ion de diazoniu.

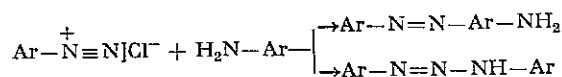
b. Reacția sărurilor de diazoniu cu amine terțiare aromatice



Sărurile de diazoniu reacționează cu amine terțiare aromatice, în mediu neutru sau de acid acetic, formînd aminoazo-derivați. Aminele reacționează sub formă de amine libere în care se manifestă efectul de conjugare, donor de electroni al grupei amino asupra nucleului aromatic; ele cuplează în poziția *para*.



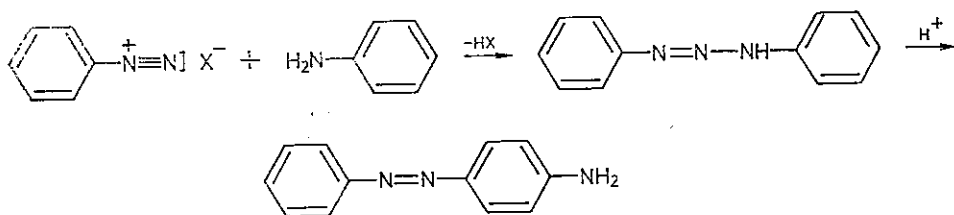
c. Reacția sărurilor de diazoniu cu amine primare aromatice



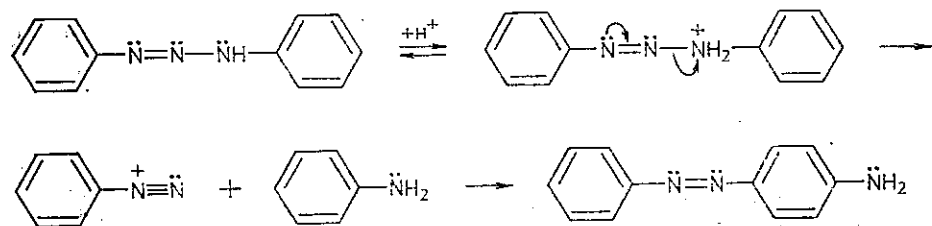
Aminele primare aromatice pot reacționa cu ionul de diazoniu la azot formind diazoaminoderivați sau la nucleu cu formare de *para*-aminoazoderivați.

Condensarea ionului de benzendiazoni (electrofil) cu atomul de azot al anilinei (nucleofil) are loc în mediu de acid acetic; aceasta se realizează preparativ prin adăugare de acetat de sodiu în soluția acidă a anilinei, diazotate pe jumătate.

Diazoaminobenzenul format este o substanță galbenă, cristalizată, insolubilă în apă. În prezență de acizi minerali, diazoaminobenzenul suferă o transpoziție moleculară, trecind în *para*-aminoazobenzen.



Transpoziția diazoaminobenzenului în *p*-aminoazobenzen este o *transpoziție intermoleculară*. Reacția are loc în două etape: descompunerea diazoaminoderivatului protonat în anilină și ion de diazoniu și reacția normală de cuplare a acestui ion cu inelul aromatic al anilinei.

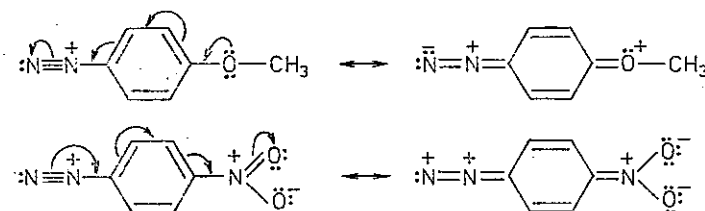


Dovezi în favoarea acestui mecanism au fost aduse prin tratarea diazoaminobenzenului, în cataliză acidă, cu exces dintr-o altă amină, de ex. dimetilamină (mai bazică decât anilina). Produsul de cuplare, în acest caz, s-a dovedit a fi *para*-dimetilaminoazobenzenul.

Prin tratarea sării de benzendiazoni cu anilină, într-un mediu mai acid decât acidul acetic, de ex. acid formic, în care diazoaminobenzenul este disociat în anilină și sare de diazoniu, se obține direct *para*-aminoazobenzen adică produs normal de cuplare.

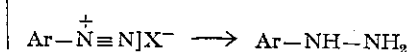
Substituenții prezenți în nucleul aromatic al ionului de diazoniu pot mări, respectiv micșora, caracterul electrofil al grupei diazo. Substi-

tuenții atrăgători de electroni măresc, prin efectul de conjugare, caracterul electrofil; substituenții donori de electroni micșorează acest caracter.



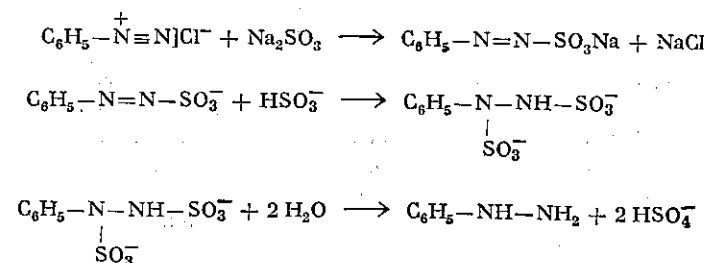
Ionul de *p*-nitrobenzediazoniu este de 1300 de ori mai reactiv decât ionul de benzendiazoni, iar ionul de *p*-metoxibenzediazoniu este de 100 de ori mai puțin reactiv.

D. Reducerea sărurilor de diazoniu. Sinteze de arilhidrazine



Prin reducerea sărurilor de diazoniu cu bisulfid de sodiu se obține un acid sulfonic al arilhidrazinei care, la hidroliză, trece în arilhidrazina respectivă (E. Fischer, 1878).

Fenilhidrazina se obține din clorură de benzendiazoni prin tratare cu sulfid de sodiu și bioxid de sulf prin următoarea succesiune de reacții (R. Huisgen, 1961).



Întrebări

• 22.1. Scrieți formulele următoarelor amine:

a. izopropilamină, b. diizopropilamină, c. metiletilamină, d. metilbenzilamină, e. fenilalilmetilamină, f. benzilmetiletilamină, g. difenil-*p*-tolilamină, h. trifenilamină, i. *p*-toluidină, j. bis-(*p*-dimetilaminofenil)-amină, k. 2-(dimetilamino)-butan, l. dietilaminoetan, m. 1-dimetilamino-2-aminopropan, n. 1-(metilamino)-3-metilhexan.

• 22.2. Arătați care din aminele de la întrebarea 22.1 dau săruri cu acid clorhidric diluat. Scrieți formulele sărurilor de amoniu corespunzătoare. Explicați diferențele de bazicitate.

• 22.3. Care din aminele de la întrebarea 22.1 sînt chirale? Se pot scinda în enantiomeri? Justificați răspunsul.

● 22.4. Scrieți structurile sărurilor cuaternare de amoniu formate din aminele de la întrebarea 22.1 prin reacție cu iodura de n-butil. Care din bazele cuaternare corespunzătoare sînt scindabile în enantiomeri?

● 22.5. Sărurile cuaternare de amoniu se racemizează ușor în dizolvanți nepolari (CHCl_3) și mai greu în apă. Scrieți mecanismul racemizării și explicați efectul dizolvanțului.

● 22.6. Care din următoarele amine este mai bazică:
a. $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, b. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$, c. $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, d. $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, e. $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Care din acizii conjugați ai acestor baze vor fi mai tari?

● 22.7. Care este pH -ul unei soluții apoase de metilamină în care concentrația metilaminei este riguros egală cu a cationului său conjugat?

● 22.8. Scrieți ecuația reacției de protoliză a metilaminei în metanol, în absența apei. Știind că autoprotoliza metanolului are $K_w = 1,2 \cdot 10^{-17}$, iar K_a a metilaminei este egală cu $1,0 \cdot 10^{-5}$, arătați care este valoarea K_b a metilaminei în metanol.

● 22.9. De ce sînt aminele aromatice mai puțin bazice decît cele alifatiche?

a. Scrieți structurile limită ale anilinei și ale ionului de aniliniu.

b. Arătați cum este influențată bazicitatea grupei NH_2 de către grupele CH_3 , CF_3 și NO_2 din pozițiile *orto*, *meta* și *para*.

c. Care este structura acidului sulfanilic (*para*-aminobenzenesulfonic)? dar a acidului antranilic (*orto*-aminobenzoic)?

● 22.10. Atomul de hidrogen aminic are caracter slab acid ($\text{p}K_a \sim 40$).

a. Arătați cum se poate obține diizopropilamin-litiu.

b. Scrieți reacția cu iodura de metilmagneziu.

c. Arătați ce concluzii se pot trage din reacția iodurii de metilmagneziu cu următorii compuși:

a. $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, b. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, c. $(\text{CH}_3)_3\text{N}$, d. $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, e. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$,

f. $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$, g. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{NHCH}_3$, h. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{COCH}_3$.

● 22.11. Propuneți metode de sinteză pentru următoarele amine, pornind de la materiile prime indicate în paranteze:

a. anilina (benzen), b. *orto*-, *meta*- și *para*-fenilendiamine (benzen), c. α - și β -naftilamine (naftalină), d. *meta*-bromanilină (nitrobenzen), e. 9-aminoantracen (antracen), f. 1-aminoantracen și 2-aminoantracen (antracen), g. 2-aminofluoren (fluoren), h. acid *para*-aminobenzoic (toluen), i. *meta*-nitroanilină (benzen), j. *orto*-nitroanilină (benzen), k. *meta*-aminofenol (benzen), l. 1,3,5-triaminobenzen (benzen), m. 2,6-dinitroanilină (benzen), n. 2,6-diclor-4-nitroanilină (benzen).

● 22.12. Propuneți metode industriale pentru sinteza următoarelor amine:

a. metilamină, b. dimetilamină, c. trimetilamină, d. etilamină, e. dietilamină, f. trietilamină, g. dimetilamină, h. dietilamină, i. *orto*- și *para*-fenilendiamină.

● 22.13. Arătați metodele generale de sinteză de amine primare din următoarele materii prime:
a. compuși carbonilici, b. amide, c. nitrili.

● 22.14. Arătați metode generale pentru obținere de amine secundare. Luați ca exemplu sinteza metiletilaminei și a difenilaminei.

● 22.15. Cum se poate separa toluidina dintr-un amestec conținând acid benzoic și alcool benzilic

● 22.16. Scrieți reacțiile anhidridei ftalice cu ciclohexilamina.

● 22.17. Propuneți o cale pentru obținerea N-butilanilinei (fenilbutilaminei) avînd la dispoziție următorii reactivi: anilină, acid acetic, clorură de n-butil și reactivii anorganici necesari.

● 22.18. Scrieți reacțiile anilinei cu următorii compuși:

a. acid acetic, b. anhidridă acetică, c. clorură de benzoil, d. benzensulfoclorură, e. anhidridă ftalică la 100° și la 200° .

Arătați condițiile de reacție pentru fiecare caz.

● 22.19. Arătați etapele sintezei 1,6-diaminohexanului pornind de la ciclohexan (intermediari ai sintezei sînt ciclohexanona și produsul ei de oxidare, acidul adipic; v. § 24.6.2.B.a).

● 22.20. Transformați acidul fenilacetic în: a. feniletilamină, b. benzilamină.

● 22.21. Arătați etapele sintezei următoarelor amine:

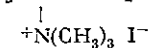
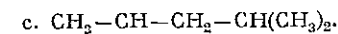
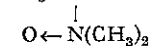
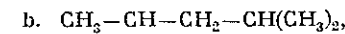
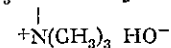
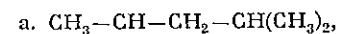
a. cicloptilamină (din cicloptanonă), b. N-dimetilcicloptilamină, c. N-metilpirolidină (din acid succinic), d. tert-butilamină (din tert-butanol), e. benzilamină (din toluen), f. *para*-anisi-dină (din anisol), g. feniletilamină (din toluen).

● 22.22. La nitrarea anilinei în acid sulfuric concentrat se obține *meta*-nitroanilină. Explicați.

● 22.23. Propuneți o cale pentru transformarea stereospecifică a R-2-butanolului în S-2-butilamină. Justificați fiecare etapă a sintezei.

● 22.24. Care va fi produsul major la descompunerea termică a formelor *treo* și *eritro* ale amin-oxidului 2-N-dimetilamino-3-fenilbutanului. Explicați mecanismul eliminării.

● 22.25. Cum reacționează la încălzire următorii compuși:



● 22.26. La degradarea Hoffmann a bazei cuaternare de 2-deuterobutil-3-trimetilamoniu se formează *cis*-2-butenă, *trans*-2-butenă și 1-butenă. Care este produsul major?

a. Arătați care din cele două 2-butene conține deuteriu. Scrieți conformerii care reacționează și explicați.

b. Propuneți metode pentru sinteza bazei cuaternare deuterate pornind de la *cis*- și de la *trans*-2-butenă.

● 22.27. Ce se obține la tratarea cu acid azotos a următoarelor amine: a. butilamină, b. dibutilamină, c. tributilamină?

Din care din produșii reacțiilor de mai sus puteți prepara N,N-dibutilhidrazină? Arătați cum.

● 22.28. Ce se obține la tratarea cicloptilaminei cu acid azotos? Scrieți intermediarii și explicați rezultatul.

● 22.29. Ce se obține la tratarea cu acid azotos a 1-aminometil-1-ciclohexanolului?

● 22.30. Ce produs de reacție prevedeți la tratarea neopentilaminei cu acid azotos în soluție apoasă?

● 22.31. Arătați mecanismul formării clorurii de benzendiazoniu din anilină și acid azotos.

a. Scrieți structurile limită ale ionului de benzendiazoniu. Explicați motivele stabilității mărite a ionilor de diazoniu aromatici în raport cu cei alifatici.

b. Dați exemple din care să rezulte caracterul electrofil al atomului de azot marginal din gruparea diazo.

c. Demonstrați prin reacții chimice că între grupa diazo și inelul aromatic există o conjugare. Precizați sensul în care are loc deplasarea de electroni (spre nucleu sau de la nucleu).

● 22.32. Ce reacții au loc la încălzirea unei soluții apoase de clorură de benzendiazoniu?

● 22.33. Ce sînt *sin*- și *anti*-diazotații?. Prin ce se deosebesc de hidroxizii de diazoniu? Ce echilibre există între ei? Cum se transformă un diazotat în sare de diazoniu? dar un *sin*-diazotat în *anti*-diazotat și invers? Ce reacție caracteristică propuneți pentru a distinge între *sin*- și *anti*-diazotații?

● 22.34. Arătați ce se formează la tratarea clorurii de *p*-nitrobenzendiazoniu cu NaOH la 0° și la 50° . Care din cei doi compuși va reacționa cu β -naftol. Explicați. În ce condiții poate reacționa cu β -naftol și compusul izomer? Explicați reacțiile care au loc.

● 22.35. Arătați reacțiile clorurii de *p*-nitrobenzendiazoniu și de *p*-metoxibenzendiazoniu cu următorii reactivi:

a. AgOH, b. KCN, c. CuCN, d. KI, e. NaBF₄ (la rece și la cald), f. CuBr, g. CuCl, h. H₃PO₂, i. NaOH în benzen, j. NaN₃, k. xantogenat de etil ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CSSNa}$).

● 22.36. Cum se obține fenilhidrazină din clorură de benzendiazoniu? Discutați mecanismul reacției.

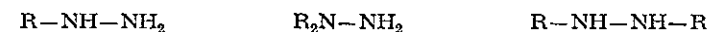
- 22.37. Ce se înțelege prin reacția de cuplare? Demonstrați că reacția de cuplare este o reacție de substituție electrofilă.
 - a. Care din cele două săruri de diazoniu de la întrebarea 22.35 va reacționa cu viteză mai mare la cuplarea cu β -naftol? Explicați de ce.
 - b. Scrieți mecanismul reacției de cuplare a clorurii de benzendiazoniu cu fenol, dimetil-anilină și anilină. Arătați pH -ul optim pentru fiecare reacție și explicați necesitatea unui anumit pH .
 - c. Arătați condițiile în care anilina reacționează la azot și nu la nucleu. Explicați motivele acestei comportări. În ce condiții se transformă produsul acestei reacții în p -aminoazobenzen. Scrieți mecanismul transpoziției.
- 22.38. Metiloranjul este folosit ca indicator. Cum se sintetizează? Care este structura și culoarea indicatorului în mediu acid și care în mediu bazic? Explicați virarea culorii.
- 22.39. Propuneți sinteze pentru următorii compuși utilizând reacțiile sărurilor de diazoniu: a. 2,4,6-tricloronitrobenzen, b. 3-brom-4-iod-toluen, c. alcool metafenoxibenzilic, d. $para$ -nitro-tiofenol, e. etilfeniltiocter, f. $para$ -azidotoluen, g. acid antranilic ($orto$ -aminobenzoic), h. $meta$ -iodnitrobenzen, i. 1-fluor-2,4,6-tribrombenzen, j. 1,2-fluorbrombenzen.

23. COMPUȘI ORGANICI AI AZOTULUI II

De la compușii anorganici oxigenați ai azotului pot fi derivați compuși organici cu funcțiuni oxigenate ale azotului. Astfel, de la acidul azotic, prin înlocuirea grupei OH cu un radical organic, rezultă nitro-derivați; de la acidul azotos derivă nitrozo-derivați. Prin înlocuirea atomilor de hidrogen din hidroxilamină cu radicali organici rezultă derivați organici ai hidroxilaminei.

HO—NO ₂	HO—NO	H ₂ N—OH
Acid azotic	Acid azotos	Hidroxilamină
R—NO ₂	R—NO	R—NH—OH
Nitro-derivați	Nitrozo-derivați	Derivați organici ai hidroxilaminei

Se cunosc derivați substituiți ai hidrazinei.



În afară de aceste tipuri de compuși, în care R poate fi un radical alchil sau aril, există o serie de compuși organici cu doi atomi de azot, uniți între ei prin legături duble, care nu au corespondenți anorganici.



De asemenea nu au corespondent anorganic diazo-derivații alifatici, $R-CH=N=N$.

23.1. NITRO-DERIVAȚI

23.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Nitro-derivații alifatici pot fi primari, secundari și terțiari, în funcție de natura atomului de carbon de care este legată grupa NO₂; cei aromatici sînt terțiari prin structura lor.

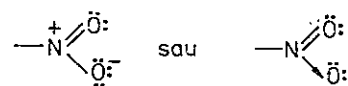
RCH ₂ —NO ₂	R ₂ CH—NO ₂	R ₃ C—NO ₂	Ar—NO ₂
Primar	Secundar	Terțiar	Terțiar

Numele nitro-derivaților se formează prin adăugarea prefixului nitro la numele hidrocarburii.

23.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Atomul de azot poate să grupeze în jurul său opt electroni; el poate forma cu unele elemente din perioada a doua, între care și oxigenul, legături duble π (p, p).

Teoria electronică formulează grupa nitro cu un atom de oxigen dublu legat de azot și cu celălalt atom de oxigen legat coordinativ.



Conform acestei formule distanțele între atomul de azot și cei doi atomi de oxigen ar trebui să fie inegale. Legătura simplă N—O, în compușii organici, este de 1,37 Å iar legătura dublă N=O de 1,15 Å. În grupa NO₂ distanțele între cei doi atomi de oxigen și atomul de azot sînt egale, de 1,22 Å, iar unghiul între legături de 130° (valori egale cu ale grupei nitro din acidul azotic). Cei trei atomi ai acestei grupări și atomul de carbon de care este legată se află în același plan (fig. 23.1).

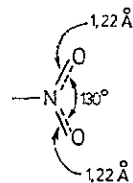
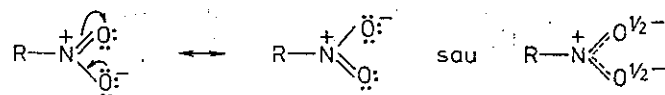


Fig. 23.1. — Structura grupei nitro.

Aceste date, bazate pe măsurători fizice, de ex. difracția razelor X în cristale sau difracția electronilor în stare de vapori, arată că în grupa nitro nu există legături duble și simple ci electronii sînt delocalizați între cei trei atomi, cu alte cuvinte există o conjugare izovalentă care face ca legăturile să fie egale și echivalente între ele.



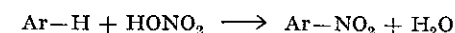
Grupa NO₂ este polară. Momentul electric al nitrobenzenului este $\mu = 4,03$ D, al nitrometanului este de 3,13 D. Direcția momentului electric rezultat coincide cu direcția legăturii C—N datorită simetriei grupei nitro, în care sarcina pozitivă întreagă este la azot iar sarcina negativă este egal repartizată între cei doi atomi de oxigen. Dinitrobenzenii izomeri se deosebesc prin momentele lor electrice; izomerii *orto* ($\mu = 6,00$ D) și *meta* ($\mu = 3,77$ D) au moment electric diferit de zero, izomerul *para* are $\mu = 0$ datorită compensării efectelor celor două grupe nitro (întocmai ca la clorbenzeni, v. § 17.5).

Aciditatea nitro-alcanilor. Grupa nitro are un efect acidifiant asupra atomului de hidrogen din poziția α . Nitrometanul are pK_a 10,2, nitroetanul 8,5, iar 2-nitropropanul 7,8.

Aciditatea hidrogenului din poziția α a nitro-derivaților primari și secundari (cei terțiari nu au atom de hidrogen în această poziție) se datorează efectului atrăgător de electroni al grupei NO₂ și capacității acestei grupe de a stabili prin conjugare carbanionul format prin eliminarea protonului din α .

23.1.3. METODE DE SINTEZĂ

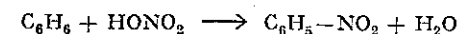
A. Nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice



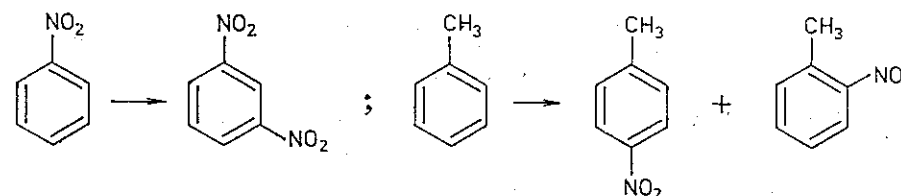
Condiții: amestec nitrant; reacție de substituție electrofilă.

Nitrarea directă a hidrocarburilor aromatice este una din reacțiile cele mai importante ale chimiei compușilor organici aromatici ai azotului deoarece, după cum s-a văzut în capitolul anterior, nitro-derivații constituie materialul de bază pentru sinteze de alți compuși aromatici cu azot, iar prin intermediul aminelor și al sărurilor de diazoniu constituie calea sintetică cea mai accesibilă pentru introducerea diferitelor grupe funcționale în inelul aromatic.

Nitrarea benzenului se face prin tratarea hidrocarburii, la 50–60°, cu un amestec de acid azotic și de acid sulfuric (amestec nitrant).

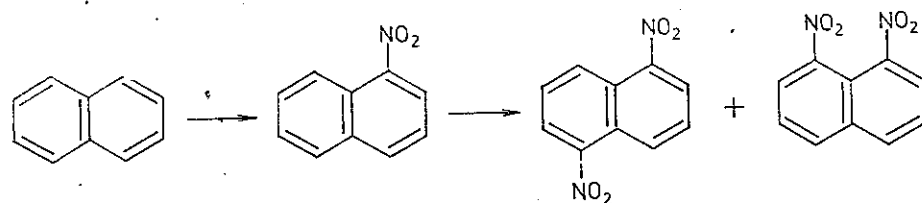


Grupa nitro fiind un substituent care dezactivează nucleul, la nitrarea nitrobenzenului se utilizează acid mai concentrat și temperatură mai înaltă; se obține *meta*-dinitrobenzen.



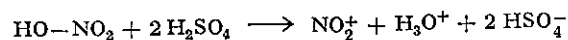
Toluenul se nitrează cu amestec nitrant, mai ușor decât benzenul (grupa CH_3 activează nucleul), în pozițiile *orto* și *para*; cu exces de amestec nitrant se obține 2,4-dinitrotoluen și 2,4,6-trinitrotoluen (acesta este cunoscut sub numele de trotil ca exploziv stabil la manipulare, a cărui explozie trebuie inițiată de un detonator; amestecat cu azotat de amoniu servește ca exploziv de siguranță în scopuri pașnice).

Naftalina se nitrează numai în poziția α ; cea de-a doua grupă nitro intră în inelul nesubstituit, în pozițiile 5 și 8.

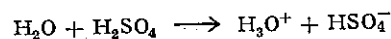
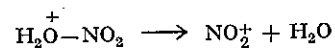
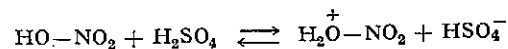


β -Nitronaftalina se obține din sarea de diazoniu formată prin diazotarea β -naftilaminei (v. § 22.3.7).

Mecanismul nitrării hidrocarburilor aromatice cu amestec nitrant.
a. Agentul electofil al nitrării este ionul de nitroniu NO_2^+ . Acesta se formează în reacția dintre acidul azotic și acidul sulfuric.

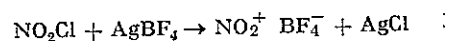


Acidul azotic funcționează în prezența de acid sulfuric ca bază. Ionul de nitracidu, format prin protonarea acidului azotic, disociază în ionul de nitroniu și apă, care cu acidul sulfuric formează ionul de hidroniu.



Intervenția ionului de nitroniu, ca agent electofil, în reacția de nitrare a hidrocarburilor aromatice este sprijinită de mai multe date experimentale. De exemplu, prin crioscopie în acid sulfuric a soluțiilor de acid azotic a fost pusă în evidență prezența a patru ioni (factor van't Hoff $i = 3,82$), în acord cu ecuația globală de mai sus.

Ioni de nitroniu stabili există în unele săruri, ca de ex. fluoboratul de nitroniu, cristalizat, obținut în reacția dintre clorură de nitril și fluoborat de argint.

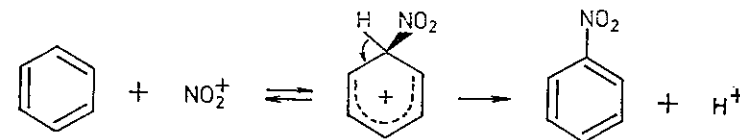


Fluoboratul de nitroniu este un agent de nitrare foarte activ.

Din datele spectrale (IR, Raman și difracția razelor X) s-a stabilit că ionul de nitroniu prezintă analogie cu molecula liniară de bioxid de carbon, cu care este izoelectronic ($:\ddot{\text{O}}=\text{N}^+=\ddot{\text{O}}:$).

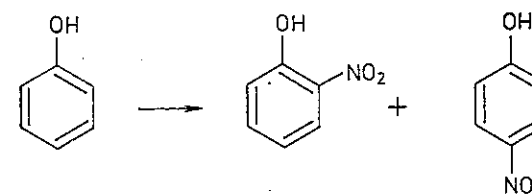
Intervenția ionului de nitroniu ca agent electofil este confirmată și de date de măsurători cinetice ale reacțiilor de nitrare aromatică, în cele mai variate condiții. Este dovedit că viteza reacției de nitrare crește cu mărirea concentrației de ioni de nitroniu prezenți în amestec.

b. Intermediarul în reacția de substituție electofilă a benzenului cu grupa nitro este ionul de nitrobenzenoniu.

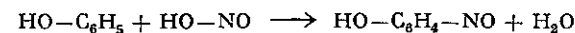


Etapa lentă, determinantă de viteză, a reacției de nitrare este formarea intermediarului; eliminarea protonului este etapa rapidă și de aceea reacția de nitrare aromatică nu prezintă efect izotopic cinetic (v. și mecanismul substituției electofile aromatice, § 11.6.A).

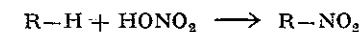
c. Nitrarea fenolului (mai reactiv decât benzenul) nu necesită amestec nitrant. Ea are loc cu acid azotic diluat și duce la produși de substituție în pozițiile *orto* și *para*.



Spre deosebire de nitrarea hidrocarburilor, nitrarea fenolilor cu acid azotic diluat decurge printr-o nitrozare prealabilă urmată de oxidarea nitrozofenolului format, pe socoteala acidului azotic, care trece în acid azotos și astfel se continuă ciclul.



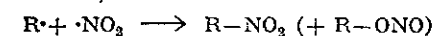
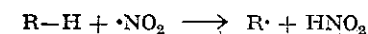
B. Nitrarea directă a hidrocarburilor saturate



Condiții: HNO_3 diluat (15–50 %); temp. aprox. 100°; vas închis;

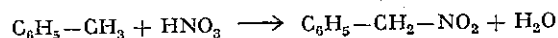
HNO_3 conc., fază de vapori, temp. circa 400°

Hidrocarburile saturate pot fi nirate direct în condiții de reacții homolitice. Agentul de nitrare este hipoazotida, $\text{NO}_2^{\cdot}$, provenită din acidul azotic. Reacția este sensibilă la promotori (O_2 , Cl_2 , Br_2) care inițiază reacția de formare de radicali liberi $\text{R}^{\cdot}$. Mecanismul nu este înlănuțuit (A. I. Titov, 1946). Etapele pot fi astfel formulate:



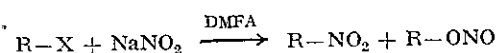
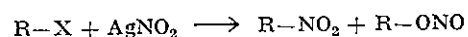
Nitrarea hidrocarburilor saturate nu duce, în general, la produși de reacție unitari. Ea este însoțită de ruperi homolitice ale catenei care duc la produși secundari de nitrare, inferiori.

În arilalcani nitrarea homolitică, cu acid azotic diluat, la temperatură ridicată, duce la produs de substituție în catena laterală.



Din toluen se obține astfel fenilnitrometan (o altă metodă de sinteză, v. răspunsul la întrebarea 23.3).

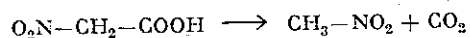
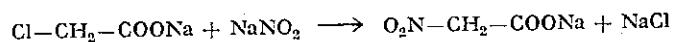
C. | Sinteze de nitro-derivați alifatici din compuși halogenați



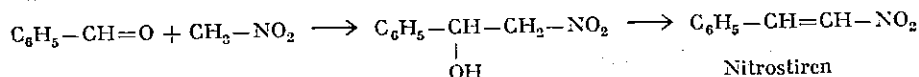
Nitro-derivații alifatici în care radicalul alchil este primar sau secundar se obțin preparativ din compuși halogenați prin tratare cu nitrit de argint; alături se formează esteri ai acidului azotos, izomeri ai nitro-derivaților (V. Meyer, 1876). Nitrilul de sodiu poate fi utilizat în reacția de substituție a compușilor halogenați alifatici (primari și secundari) numai în prezența unui dizolvant aprotic dipolar (v. § 17.7.1.A.b) cum este dimetilformamida sau dimetilsulfoxidul (N. Kornblum, 1956).

Substituția halogenului cu ionul nitrit dă rezultate numai la compușii halogenați primari, la care reacția decurge prin mecanism SN2. Halogenurile de alchil terțiar, în aceste condiții, suferă eliminare, prin reacții cu mecanism E1 (v. § 17.7.2).

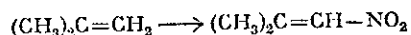
Nitrometanul, primul termen al seriei nitro-derivaților alifatici, se obține, la scară de laborator, din acid monocloracetic și nitrit de sodiu; acidul nitroacetic format în reacție se decarboxilează, pe măsură ce se formează (v. § 26.6.1.B.a).



Nitro-alchenele se pot obține prin reacția de condensare a compușilor carbonilici cu nitro-alcani (v. § 24.6.1.C.f) urmată de eliminarea apei din nitro-alcoolii obținuți.



Izobutena dă cu acid azotic fumans nitroizobutenă.



23.1.4. PROPRIETĂȚI FIZICE

Nitro-derivații sînt substanțe lichide, cu puncte de fierbere ridicat sau substanțe solide, cristalizate.

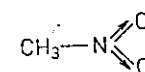
Nitro-derivații sînt insolubili în apă; ei sînt ușor solubili în alcool, eter, benzen. Nitrobenzenul are miros de migdale amare. Nitro-derivații sînt toxici. La încălzire la temperatură mai înaltă, mai ales polinitro-derivații se descompun violent, exploziv.

Tabela 23.1

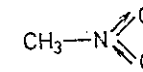
Constante fizice ale unor nitro-derivați

Nitro-derivat	p.f., °C	Nitro-derivat	p.f., °C	p.t., °C
Nitrometan	101	<i>o</i> -Nitrotoluen	222	
Nitroetan	114	<i>m</i> -Nitrotoluen		89
Nitrobenzen	216	<i>p</i> -Nitrotoluen		52

În spectrul IR, nitro-derivații dau absorbții intense datorite vibrațiilor de alungire simetrice ($1\,320\text{ cm}^{-1}$) și antisimetrice ($1\,515\text{--}1\,570\text{ cm}^{-1}$) ale legăturilor N—O.



simetric
 $\nu\,1\,380\text{ cm}^{-1}$



antisimetric
 $1\,570\text{ cm}^{-1}$

În spectrul RMN este caracteristică dezecranarea protonului α învecinat cu carbonul care poartă grupa NO_2 . În CH_3-NO_2 semnalul acestor protoni apare la $\delta\,4,3\text{ ppm}$.

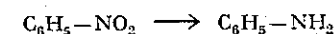
23.1.5. REACȚII ALE NITRO-DERIVAȚILOR

A. | Reducerea la amine primare



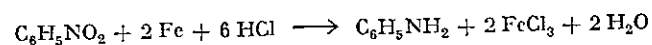
Condiții: metale (Fe, Zn) și acizi; H_2 /catalizator; v. și § 22.3.C.

Reacția cea mai caracteristică a grupei nitro este reducerea ei la grupa amino. Reducerea cu metale și acizi și reducerea catalitică sînt metodele cele mai des practicate pentru a obține amine primare (v. § 22.3.C)

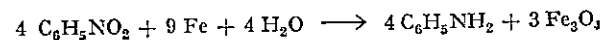


Reducerea cu metale și acizi duce exclusiv la amine primare. Din nitrobenzen, prin reducere cu fer și acid clorhidric (metoda Béchamp, 1854) se obține anilina. Această metodă a constituit, mulți ani, cea mai importantă metodă de fabricare a anilinei. Ea a fost înlocuită, abea în ultimii ani, de metoda reducerii catalitice.

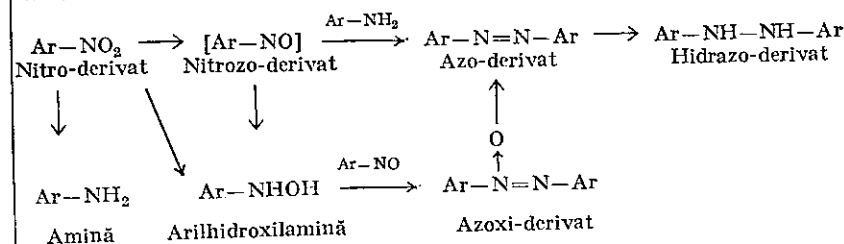
Ecuția stoechiometrică a reducerii nitrobenzenului cu fer și acid clorhidric ar fi:



În realitate, reacția de reducere are loc în prezență de cantități catalitice de HCl (1/40 din cantitatea corespunzătoare ecuației stoechiometrice). În această reacție fierul este donatorul de electroni iar donatorul de protoni este apa. Reacția poate fi formulată prin ecuația:



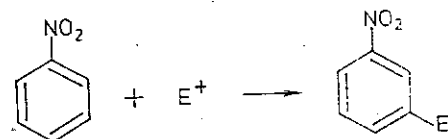
B. Reducerea nitro-derivaților aromatici ducând la alți compuși cu azot



Reducerea nitro-derivaților aromatici cu metale (Fe, Zn) în *mediu neutru* duce la derivați ai hidroxilaminei. Etapa de oxidare intermediară de nitrozo-derivat nu poate fi izolată în nici una din condițiile de reducere. Reducerile efectuate cu metale în *mediu alcalin* duc la produși de condensare cu doi atomi de azot uniți între ei (azo-derivați, azoxi-derivați și hidrazo-derivați). Toți acești compuși prezintă importanță practică mare și de aceea ei vor fi tratați separat, în capitolele următoare.

C. Reacții ale inelului aromatic

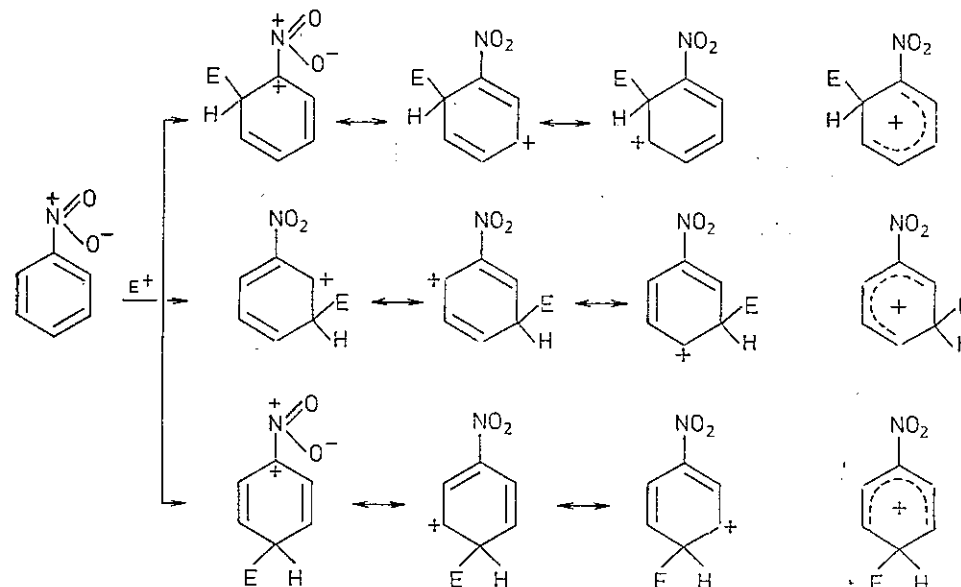
a. Substituția electrofilă



În reacțiile de substituție electrofilă ale nitrobenzenului grupa nitro orientează noul substituent în poziția *meta*. Reacția are loc cu viteză mai mică decât reacțiile echivalente ale benzenului, de aceea se consideră că grupa nitro dezactivează nucleul benzenic.

După cum se știe, orientarea substituției în inelul benzenic este determinată de natura substituentului preexistent în inel. Acesta influențează formarea și stabilitatea ionului de benzenoniu intermediar, prin efecte electronice.

Grupa nitro este polară, cu sarcină pozitivă la azot. Structurile limită ale ionilor de nitrobenzenoniu care au sarcini pozitive la carbonul de care este legată grupa nitro (intermediarii substituției în *orto* și *para*) vor fi destabilizate. În intermediarul substituției din poziția *meta*, structurile limită nu au sarcini pozitive învecinate. Această stare electronică este deci favorizată față de cele din intermediarii substituției în *orto-para*. (Reamintim că sarcinile nu trebuie considerate concentrate la atomii respectivi, intermediarii fiind stabiliizați prin conjugare; se utilizează aceste formule pentru a reda fenomenul mai clar).



Coordonatele de reacție pentru formarea ionilor de nitrobenzenoniu, în cele trei poziții, *orto*, *meta* și *para*, comparate cu ionul de benzenoniu, sint redată în fig. 23.2.

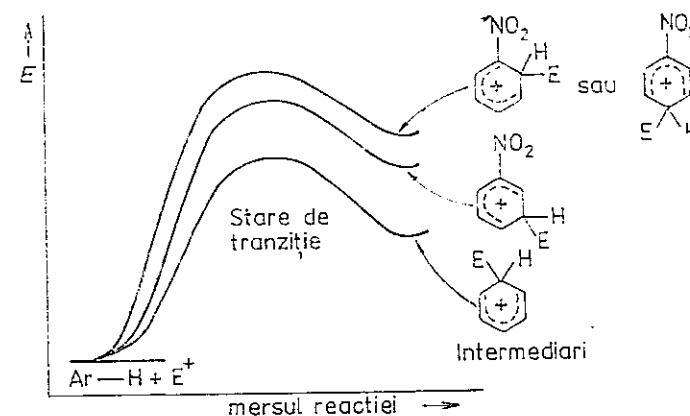
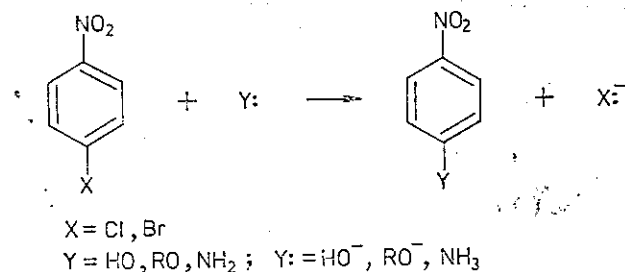


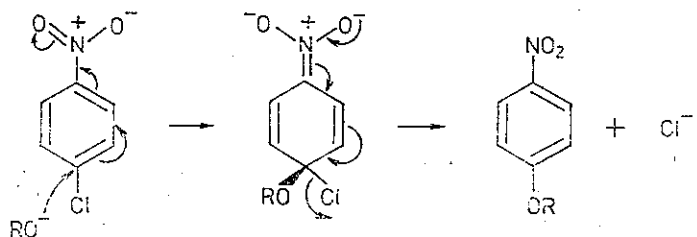
Fig. 23.2. — Coordonatele reacției de formare a ionilor de *o*, *p* și *m*-nitrobenzenoniu și (pentru comparație) benzenoniu.

Din diagramele de mai sus rezultă că energiile de activare pentru formarea ionilor de nitrobenzenoniu sînt, în toate pozițiile, mai mari decît la benzen; există deci o deactivare generală. Între cele trei poziții, poziția *meta* este mai puțin nereactivă decît celelalte două (nicidecum mai reactivă). Astfel se explică de ce are loc substituția mai greu în general și preferențial în poziția *meta*.

b. Substituția nucleofilă



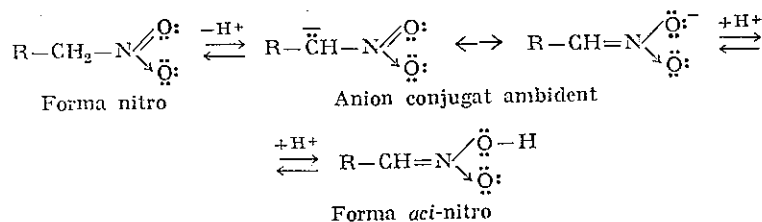
Grupa nitro, prin conjugarea cu electronii π ai inelului aromatic pozitivează pozițiile *orto* și *para* (efectul nu influențează poziția *meta*). Datorită acestei structuri electronice, pozițiile *orto* și mai ales *para* au afinitate pentru reactanți nucleofili, de ex. HO⁻, RO⁻ sau NH₃, RNH₂, fiind capabile să dea reacții de substituție nucleofilă în care se deplasează un atom de halogen (ușor deplasabil sub forma de ion de halogenură, X⁻).



Alte aspecte au fost discutate în § 17.7.3.

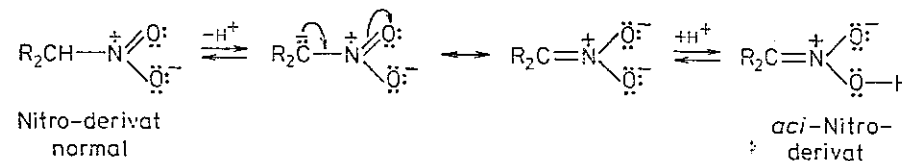
D. Reacții specifice nitro-derivaților primari și secundari

a. Tautomeria între forme nitro $\rightleftharpoons$ aci-nitro



Nitro-derivații primari și secundari pot exista în două forme tautomere izolare: forma nitro (normală) și forma aci-nitro (acid nitronic). La echilibru, forma *aci* se află în proporție foarte mică, nedecelabilă prin metode obișnuite.

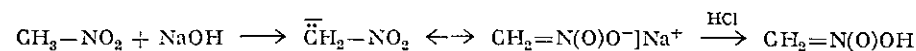
Interconversia celor două forme tautomere are loc prin intermediul anionului conjugat, ambident, format prin eliminarea protonului acid din poziția α din forma nitro (pseudoacid) sau a protonului acid, legat de oxigen, din forma *aci*.



Reprotonarea anionului are loc la oxigen, mai electronegativ decît atomul de carbon; se formează *aci*-nitro-derivat. Acesta trece apoi (prin intermediul aceleiași anion) în forma termodinamic mai stabilă, forma nitro.

b. Obținerea și unele reacții ale aci-nitro-derivaților. Nitro-derivații primari și secundari sînt acizi slabi (pK_a 8–10). Forma stabilă fiind forma nitro, pentru a realiza transferul protonului α la o bază, sînt necesare baze tari (NaOH, C₂H₅ONa). Reacția de neutralizare este lentă, deoarece desprinderea protonului are loc de la un atom de carbon (pseudoacid).

Prin tratarea nitrometanului cu hidroxid concentrat sau cu etoxid de sodiu se obține combinația sodată a nitrometanului, sub forma unei sări stabile, complet dissociate, ușor solubile în apă.



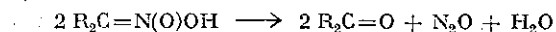
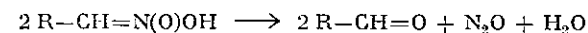
Prin acidulare se obține *aci*-nitro-derivatul care, în timp, trece în nitro-derivatul normal, fără a putea fi izolat ca atare.

aci-Nitro-derivații au putut fi izolați în stare pură în cazul altor nitro-derivați. Astfel, prin tratarea fenilnitrometanului cu etoxid de sodiu se obține combinația sodată care la acidulare dă *aci*-fenilnitrometanul, cristalizat cu p.t. 84°. La ședere sau la încălzire forma *aci* se transformă în forma nitro, lichidă.

aci-Nitro-derivații sînt acizi tari, de tăria acizilor carboxilici. Ei se dizolvă în soluții apoase de carbonați alcalini, formînd săruri ale anionului conjugat.

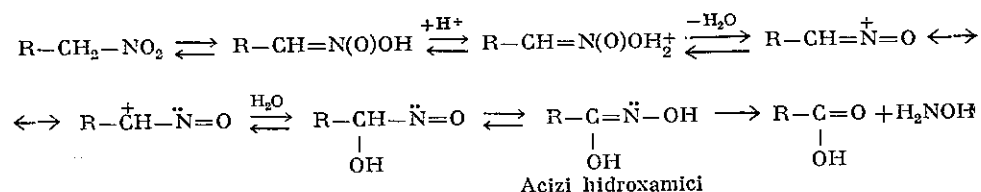
aci-Nitro-derivații dau colorații roșii cu clorura ferică, ca și fenolii. Colorația dispăre la încălzirea soluției, pe măsură ce *aci*-nitro-derivatul se izomerizează în nitro-derivat (forma normală).

aci-Nitro-derivații dau unele reacții caracteristice între care merită mențiune transformarea în compuși carbonilici (la tratarea sărurilor cu acid mineral, în exces, la rece) (M. Konovalov, 1893; J.U. Nef, 1894).

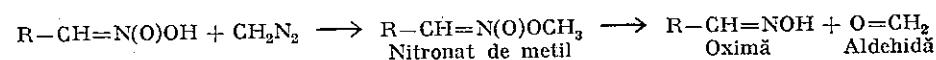


Prin tratarea nitro-derivaților cu acid sulfuric concentrat (85%) se formează acizi hidroxamici. Prin hidroliza acestora, la cald, se obțin

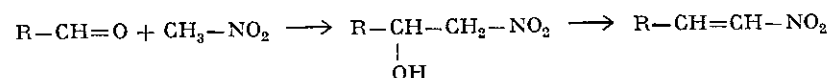
acizi carboxilici și hidroxilamină. Se realizează astfel transformarea unui nitro-derivat primar într-un acid carboxilic.



aci-Nitro-derivații reacționează cu diazometanul dînd esteri ai formei *aci* (nitronați); aceștia la încălzire se descompun în aldehyde și în oxime.



Despre reacțiile de condensare ale nitro-derivaților cu compuși carbonilici ducînd la nitro-alcooli și la nitro-alchene, v. § 24.6.1.C.f.

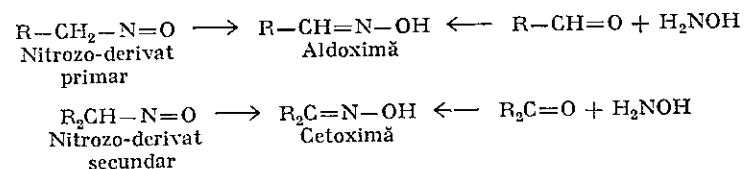


3.2. NITROZO-DERIVAȚI

Clasificare. Nomenclatură. Nitrozo-derivații conțin în moleculă grupa funcțională caracteristică N=O (grupa nitrozo). Numele compușilor din această clasă se formează prin adăugarea particulei nitrozo la numele hidrocarburii sau al compusului organic.

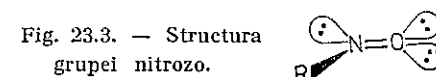
Sînt izolabili numai nitrozo-derivații alifatici terțiari, R₃C-NO, care nu posedă atomi de hidrogen la carbonul de care este legată grupa nitrozo și nitrozo-derivații aromatici care, prin structura lor, sînt terțiari.

Nitrozo-derivații primari și secundari nu sînt stabili. Ei trec în formele tautomere mai stabile, izonitrozo-derivații. Nitrozo-derivații primari trec în aldoxime, cei secundari în cetoxime. Aldoximele și cetoximele se obțin prin condensarea aldehydelor și a cetonelor cu hidroxilamină.

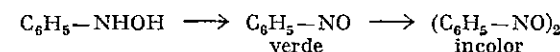


Structură. Grupa nitrozo conține atomul de oxigen dublu legat de atomul de azot. Legătura σ se formează prin întrepătrunderea orbitalilor hibridizați sp² ai celor două elemente iar legătura π prin întrepătrunderea orbitalilor p. Perechea de electroni a azotului se află într-unul din orbitalii hibridizați sp² (fig. 23.3).

Legătura N=O este polară, cu polul negativ la oxigen; deplasările de electroni în grupele nitrozo au loc spre oxigen (v. formele tautomere). Electronii π sînt ușor excitabili și dau tranziții electronice în vizibil. De aceea nitrozo-derivații sînt colorați caracteristic: cei alifatici sînt albaștri, cei aromatici sînt verzi.

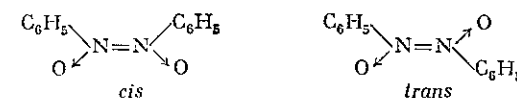


Nitrozobenzenul se obține din fenilhidroxilamină prin oxidare cu bicromat de potasiu în mediu acid.



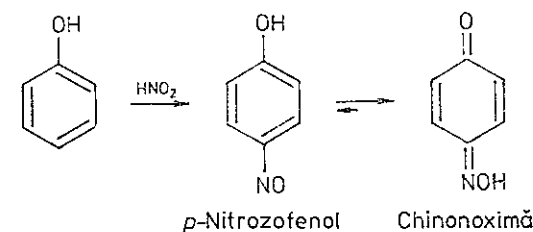
În stare de vapori, în topitură sau în soluție, nitrozobenzenul este monomer, colorat verde (culoare caracteristică tuturor nitrozo-derivaților aromatici); gruparea nitrozo, N=O, este o grupă cromoforă (purtoare de culoare). În stare cristalizată, la rece, nitrozobenzenul este conținut sub formă de dimer, incolor.

În dimerii nitrozobenzenului, *cis* și *trans*, interconvertibili termic sau fotochimic, legătura între molecule se face prin atomii de azot; modificarea grupei nitrozo face ca să dispară și culoarea.

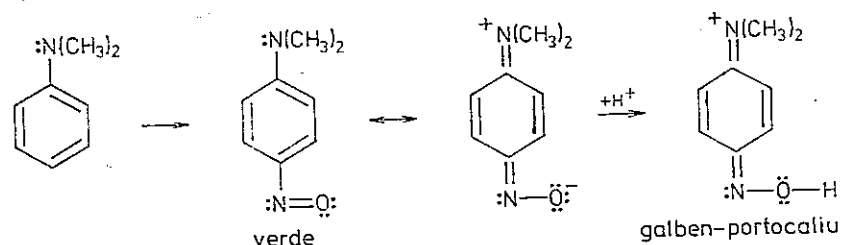


Fenolul și dimetilalanilina pot fi nitrozate direct în nucleul aromatic, prin tratare cu acid azotos. Agentul de nitrozare este ionul de nitrozoniu, NO⁺. Acesta este un electrolit slab și de aceea el nu reacționează decât cu nucleeele aromatice mai reactive (din cauza conjugării, v. capitolele respective); el nu reacționează cu benzen sau cu alchilbenzeni.

La nitrozarea fenolului se formează *para*-nitrozofenol care se izomerizează în forma tautomeră, *p*-chinonoxima, galbenă.



Nitrozarea directă a dimetilaniilinei duce la *para*-nitrozodimetilanilină, de culoare verde, stabilă în formă monomerică.

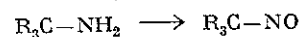


În nitrozodimetilanilină există o conjugare care se extinde de la azotul aminic, peste inelul benzenic, pînă la grupa nitrozo. Acest sistem conjugat apare evident în clorhidratul nitrozodimetilanilinei cu structură chinoidă.

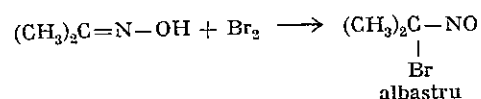
Prin fixarea protonului la grupa nitrozo, culoarea verde dispăre și compusul prezintă culoarea caracteristică cromoforilor chinoizi (galben-portocalie). Dacă fixarea protonului s-ar face la azotul aminic, s-ar păstra culoarea verde a nitrozo-derivatului.

Nitrozo-derivații alifatici se caracterizează prin culoarea intensă albastră.

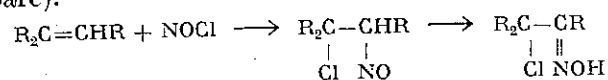
Nitrozo-derivați alifatici terțiari se pot obține prin oxidarea aminelor cu peracizi organici sau anorganici (acidul monopersulfuric).



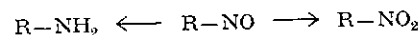
Se mai obțin nitrozo-derivați alifatici și din oxime, prin tratare cu brom.



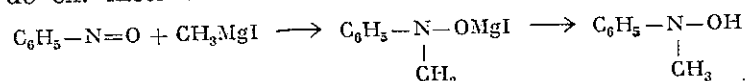
Prin adăugarea clorurii de nitrozil, NOCl, la alchene se obțin clornitrozo-derivați; dacă atomul de carbon de care este legată grupa NO poartă un atom de hidrogen, nitrozo-derivatul trece în forma tautomeră de oximă (culoarea dispăre).



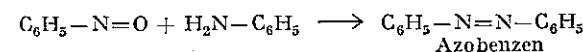
Nitrozo-derivații sînt substanțe reactive. Prin reducerea grupei nitrozo se obțin amine, prin oxidare se obțin nitro-derivați.



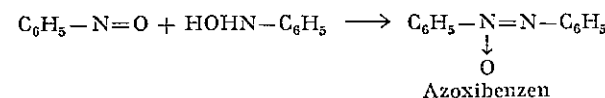
În numeroase reacții grupa N=O se comportă analog cu grupa C=O. Astfel, nitrozo-derivații dau reacții de condensare cu compuși organomagnezieni. Se obțin pe această cale derivați disubstituiți ai hidroxilaminei, de ex. metilfenilhidroxilamină.



Prin condensare cu anilină a nitrozobenzenului se obține azobenzen (v. § 23.4.1).

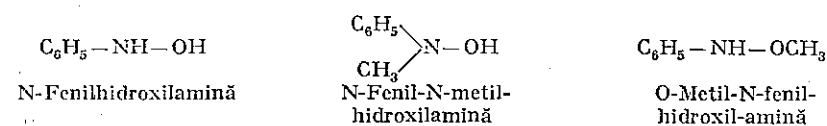


Condensarea nitrozobenzenului cu fenilhidroxilamină duce la azoxibenzen (v. § 23.4.1).

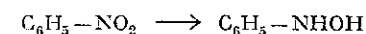


23.3. COMPUȘI ORGANICI AI HIDROXILAMINEI

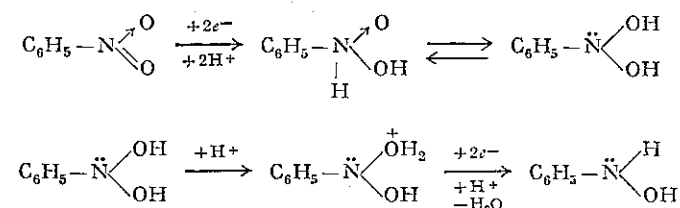
Clasificare. Nomenclatură. Compușii organici ai hidroxilaminei conțin gruparea funcțională N-OH legată de unul sau doi radicali organici. Numele derivaților hidroxilaminei se formează prin adăugarea numelui radicalului organic, ca prefix, la termenul hidroxilamină. Prezența radicalului la azot se notează cu litera N; prezența unui radical la oxigen se notează cu litera O.



Fenilhidroxilamina (cristale incolore, p.t. 81°, instabilă la conservare) se obține prin reducerea nitrozobenzenului cu zinc în mediu neutru (soluție conținând clorură de amoniu).

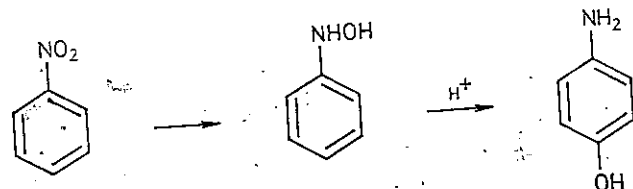


Etapa intermediară a acestei reduceri ar fi nitrozobenzenul, C_6H_5-NO , care însă nu a fost izolat niciodată în aceste condiții. Se admite că metalul, donorul de electroni, reacționează cu grupa nitro transformînd-o, după acceptarea de doi protoni din apă, într-un N-oxid al hidroxilaminei respectiv tautomerul ei, dihidroxianilina. Acești compuși, instabili, neizolabili, se află pe aceeași treaptă de oxidare cu nitrozobenzenul ($C_6H_5NO + H_2O$ egal cu $C_6H_5N(OH)_2$); prin eliminare de apă, catalizată de acid, și o nouă reducere ($2e^- + H^+$) se obține hidroxilamina (E.A. Braude, R. P. Linstead, 1954).

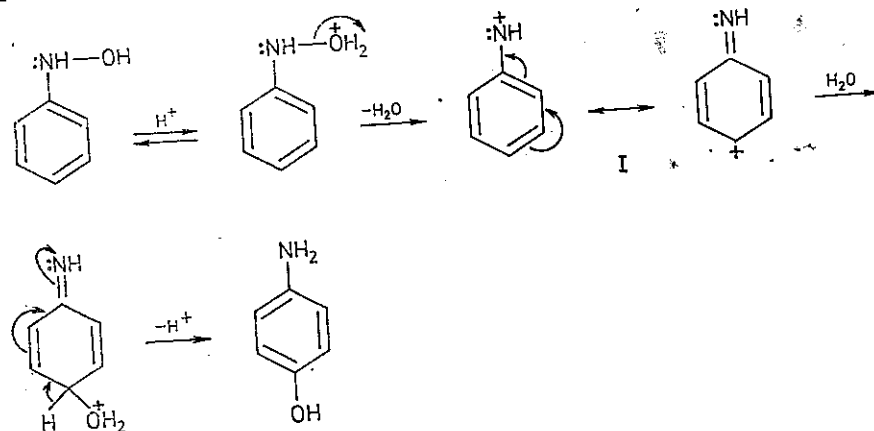


În procedee industriale, reducerea nitrobenzenului la fenilhidroxilamină se face electro-litic, în soluție tamponată cu acid acetic-acetat de sodiu și cu catod de nichel (cu potențial prea scăzut pentru reducerea ulterioară a fenilhidroxilaminei la anilină).

Fenilhidroxilamina, reprezentantul cel mai de valoare al clasei, se sintetizează în scopul transformării ei, fără izolare, în *para*-aminofenol. În acest caz reducerea electro-litică se face în mediu slab acid (acid sulfuric diluat) care catalizează transpoziția fenilhidroxilaminei formate în *p*-aminofenol.



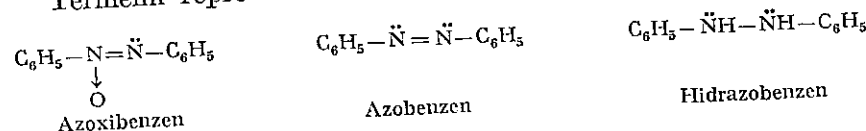
Transpoziția fenilhidroxilaminei în *para*-aminofenol, în cataliză acidă, este o *transpoziție intermoleculară* având ca intermediar cationul conjugat I. Prin reacția acestuia cu apa (sau un alt nucleofil prezent, de ex. CH_3OH , fenol, anilină etc.), se formează un produs de adiție care se aromatizează. Dacă reacția se efectuează în prezență de apă îmbogățită în izotopul ^{18}O , acesta este încorporat în molecula *para*-aminofenolului. Etapele reacției pot fi formulate astfel (C. K. Ingold, 1951):



23.4. AZOXI-DERIVAȚI. AZO-DERIVAȚI. HIDRAZO-DERIVAȚI

A. Azoxi-, azo- și hidrazo-derivați aromatici

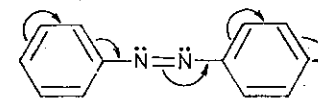
Termenii reprezentativi sînt:



23. Azoxi-, azo-, hidrazo-derivați

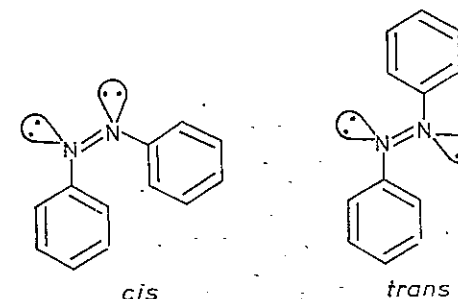
Azobenzene conține grupa cromoforă $-\text{N}=\text{N}-$. El este colorat roșu-cărămiziu. Azoxibenzene este galben deschis. Hidrazobenzene, care nu conține cromofor azo, este incolor.

Grupa azo este implicată în conjugare cu electronii inelelor benzenice ceea ce face ca legăturile $\text{N}-\text{C}$ să aibă un oarecare caracter de legătură dublă.



Din cauza acestei conjugări azobenzene este stabil termic (fierbe fără descompunere la 295°) spre deosebire de azoderivații alifatici (v. mai departe) care se descompun termic, eliminând N_2 .

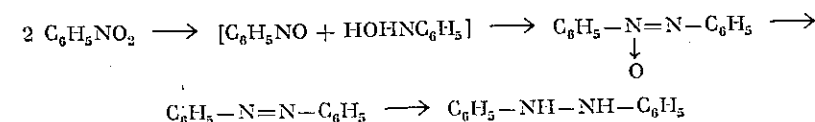
Azobenzene și în general toți azoderivații există în două forme stereoizomere: o formă *cis*, instabilă, și o formă *trans*.



La azobenzene forma *trans* este roșie-cărămizie, cu p.t. 68° . La iradiere cu lumină ultravioletă, ea trece în forma *cis*, cu p.t. 71° . Forma *cis* trece în *trans* la conservare sau la încălzire.

Azo-derivații sînt importanți din punct de vedere practic, formînd o clasă de coloranți (coloranți azoici). Aceștia se obțin exclusiv prin reacția de cuplare (v. § 22.8.3.2.C).

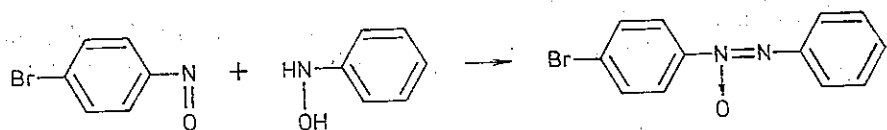
Azobenzene se formează la reducerea nitrobenzenului cu zinc în prezență de hidroxid de sodiu. Intermediar se formează azoxibenzene (prin condensarea nitrozobenzeneului cu fenilhidroxilamina). Reducerea prelungită duce la hidrazobenzene.



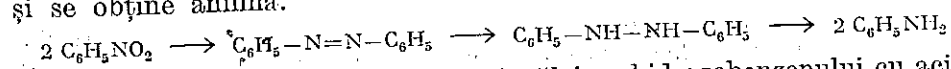
Azoxibenzene se poate izola la reducerea nitrobenzenului cu arsenit de sodiu în mediu alcalin.

Azo-derivații cu substituenți diferiți în cele două nuclee se obțin prin condensarea nitrozoderivaților substituiți cu fenilhidroxilamine substituite. În aceste reacții atomul de oxigen legat de grupa $-\text{N}=\text{N}-$ va

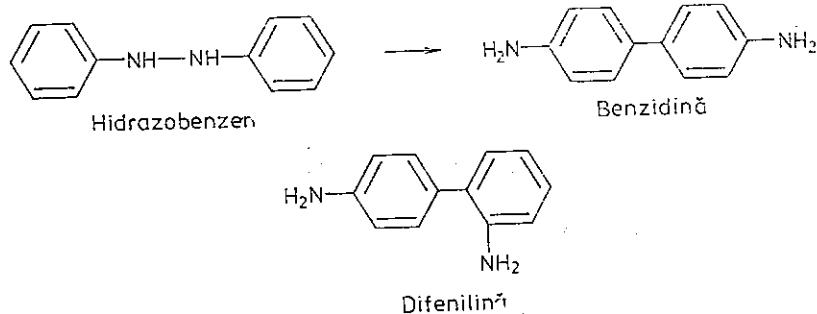
apărea la azotul care a aparținut nitrozo-derivatului (legătura N—O este coordinativă).



Hidrazobenzenul, format prin reducerea energetică a nitrobenzenului (sau a azobenzenului) are legătura —NH—NH— slabă; ea se rupe reductiv și se obține anilină.

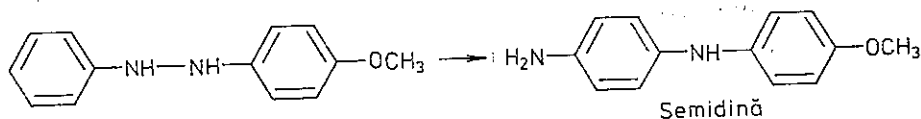


Transpoziția benzidinică. Prin încălzirea hidrazobenzenului cu acizi minerali tari (acid sulfuric sau acid clorhidric) are loc o transpoziție moleculară în urma căreia se obține *p,p'*-diaminobifenilul sau benzidina.



Transpoziția constă în rotirea cu 180° a celor două nuclee benzenice din hidrazobenzen și unirea lor în pozițiile *para*. Alături de benzidină se formează, în cantitate mică (15–20%) difenilină, rezultată prin unirea celor două nuclee benzenice în poziția *orto-para* (transpoziție difenilinică).

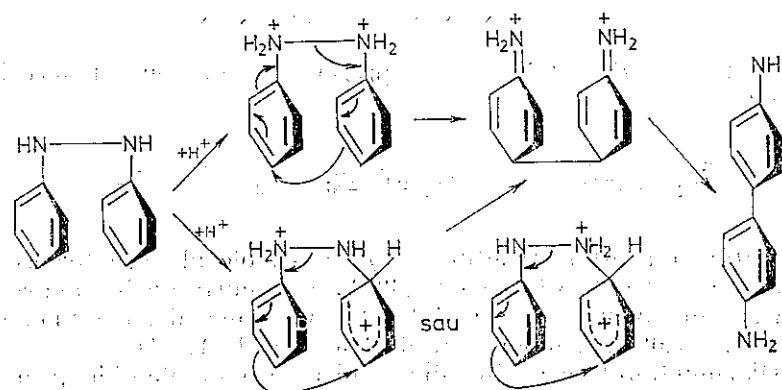
Tendința de unire în poziția *para* a celor două nuclee este atât de mare încât dacă această poziție este ocupată cu grupe COOH sau SO₃H, aceste grupe sînt eliminate și transpoziția are loc. Dacă însă substituentul din poziția *para* este o grupă OCH₃, aceasta nu se poate elimina și se formează o *para*-semidină, prin rotirea unui singur nucleu (transpoziție semidinică).



Mecanismul transpoziției benzidinice. Există dovezi experimentale că transpoziția benzidinică este o transpoziție intramoleculară. Astfel, supunând transpoziției benzidinice amestec de hidrazobenzeni substituiți, de ex. *o,o'*-dimetoxi- și *o,o'*-dietoxihidrazobenzen, s-au izolat întotdeauna numai benzidine care au în ambele nuclee fie grupe metoxi, fie grupe etoxi; nu s-au izolat benzidine mixte în care un înel este substituit cu o

grupă metoxi iar altul cu grupa etoxi. Acest fapt experimental dovedește că în cursul reacției nu are loc o desprindere în două fragmente independente care se unesc apoi, ci fiecare moleculă de hidrazo-derivat reacționează independent (C. K. Ingold, 1933).

Deși nu există dovezi riguroase despre mecanismul transpoziției propriu-zis, în interpretări plauzibile se admite că ruperea legăturii N—N și formarea legăturii C—C decurg sincron, fără ca să aibă loc o distanțare între cele două fragmente ale moleculei. Rolul catalizatorului acid este de a forma un dication în care are loc transpoziția (G. S. Hammond 1953; G. A. Olah, Z. J. Allan și M. Lupeș, 1972).

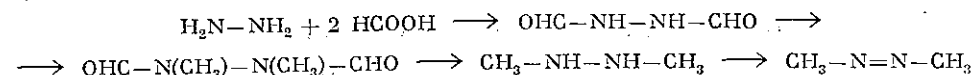


B. Azo- și hidrazo-derivați alifatici

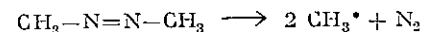
Azo-derivații și hidrazo-derivații alifatici nu se pot obține prin reducerea nitro-derivaților alifatici în mediu alcalin.

Hidrazo-derivații se obțin prin alchilarea hidrazinei iar azo-derivații se obțin din hidrazinele respective, prin oxidare.

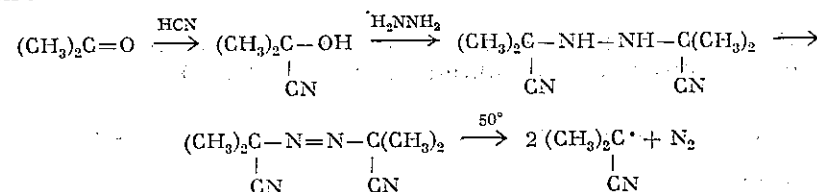
Azometanul (găz înecător, p.f. +1,5°) se obține din hidrazină diformilată (pentru a evita dialchilarea la același atom de azot) prin tratare cu iodură de metil sau cu dimetilsulfat.



Azometanul se descompune termic în radicali liberi metil și azot molecular.



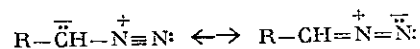
Azoizobutironitrilul (AIBN sau porofor), utilizat ca promotor în reacții homolitice, se obține din acetona prin următoarea succesiune de reacții:



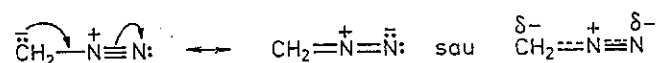
Azoizobutironitrilul se descompune începând de la 50°, în azot și radicali liberi $(\text{CH}_3)_2\dot{\text{C}}-\text{CN}$.

23.5. DIAZOALCANI

Diazoalcanii sînt compuși care pot fi reprezentați prin două structuri limită dipolare.



Diazometanul, CH_2N_2 , este reprezentat prin două structuri limită dipolare:

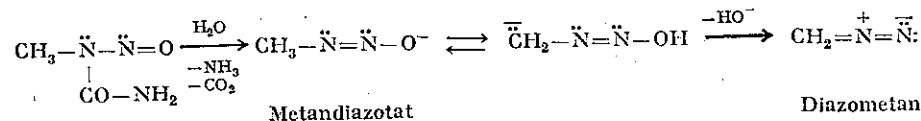
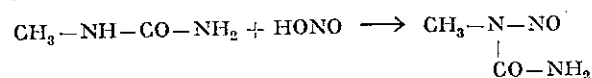
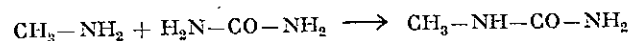


Datorită acestei structuri conjugate molecula are forma liniară, cu distanța interatomică C—N de 1,32 Å, mai scurtă decît valoarea medie (1,47 Å), și cu distanța N—N (1,12 Å) mai lungă decît a unei legături triple $\text{N}\equiv\text{N}$ (1,09 Å); momentul electric este de 1,4 D.

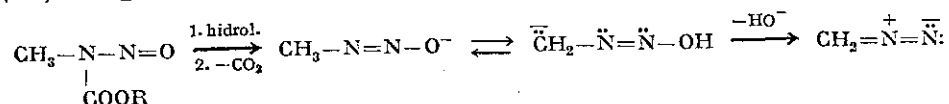
Diazometanul se obține din N-nitrozo-N-metilamide prin tratare cu hidroxid de sodiu, la rece.

Diazometanul degajat, sub forma unui gaz cu p.f. -24°, de culoare galbenă, se dizolvă în eter adăugat în amestecul de reacție, pe măsură ce se formează. Această soluție de diazometan în eter, stabilă la rece, se utilizează în reacțiile acestui compus, fără izolare. Poate fi distilat din soluția eterică, cu precauții, deoarece se descompune exploziv la încălzire sau în prezență de material poros care grăbește descompunerea.

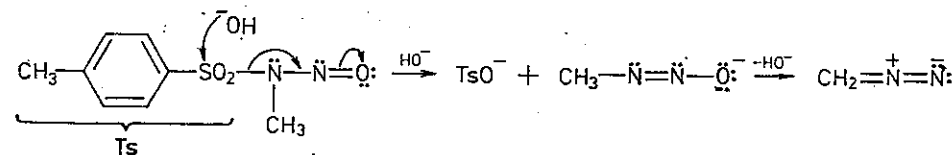
Nitrozo-metilamidele se obțin din metilamide prin tratare cu acid azotos. Se utilizează în acest scop N-metilureea care se prepară din uree și metilamină (v. și § 28.1.E).



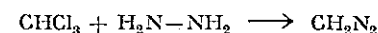
Pe aceeași cale se obține diazometan și din nitrozo-metiluretan (obținut prin nitrozarea metiluretanului, v. § 28.1.D).



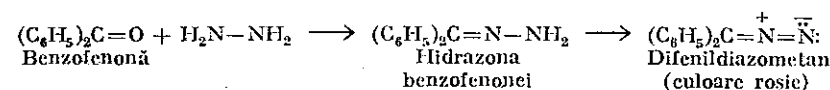
N-Metiltoluensulfonamida dă un nitrozo-derivat stabil, conservabil fără pericol (produs comercial). Prin tratare cu baze (KOH conc.) se formează diazometan.



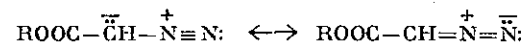
Diazometanul se formează și la tratarea unui amestec de cloroform și hidrazină, cu hidroxid de potasiu concentrat (H. Staudinger).



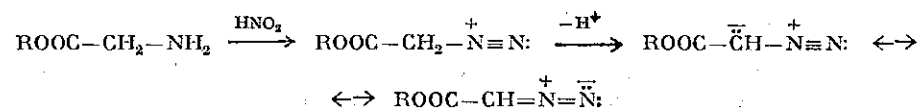
Arildiazometanii se obțin din hidrazonile aldehydelor și cetonelor prin dehidrogenare cu oxid de mercur. Difenildiazometanul se obține din hidrazona benzofenonei.



Esterul diazoacetic, $\text{ROOC}-\text{CHN}_2$, poate fi reprezentat prin structurile limită:

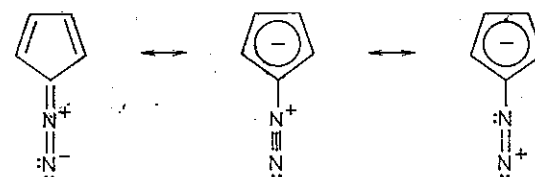


Esterul diazoacetic (EDA, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) se obține din ester aminoacetic prin tratare cu acid azotos. Sarea de diazoniu formată intermediar se stabilizează prin eliminarea unui proton din poziția α , acidifiat prin vecinătatea grupe carboxilice, COOC_2H_5 .

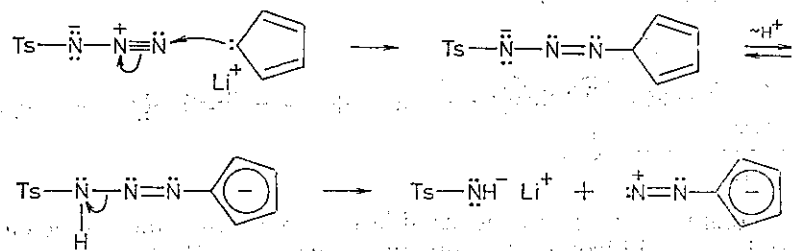


Esterul diazoacetic, lichid galben, cu p.f. 140°/720 mm, este unul din cei mai stabili diazoalcani. Stabilitatea se datorează capacității de conjugare și cu grupa COOR .

Diazociclopentadiena, de culoare roșie, este cel mai stabil diazo-derivat alifatic. Structura diazociclopentadienei implică o conjugare extinsă care poate fi reprezentată prin structurile limită:

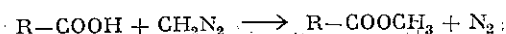


Diazociclopentadiena se sintetizează prin următoarea succesiune de reacții (W. v. E. Doering, 1953) ($\text{Ts} = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$):



Reacții ale diazometanului. Diazometanul are un centru de reacție nucleofil la carbon și un centru nucleofil la azot. El poate reacționa la ambele capete ale sistemului, cu electrofili (caracter 1,3-dipolar). Reacțiile la atomul de carbon sînt mai importante.

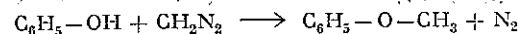
A. Reacția diazometanului cu acizi carboxilici



Condiții: soluție eterică de diazometan; 0°

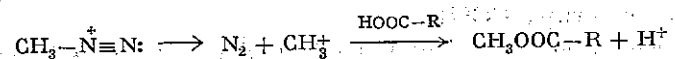
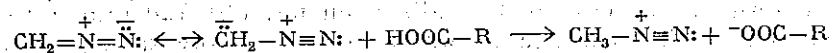
Reacția diazometanului cu acizi carboxilici constituie o metodă practică de sinteză de esteri metilici ai acizilor carboxilici.

Fenolii, care au și ei caracter acid, reacționează cu diazometanul, formînd eteri metilici ai fenolilor.

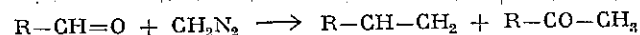


Alcoolii nu sînt acizi suficient de tari pentru a reacționa direct cu diazometanul. Eterificarea alcoolilor are loc în prezența de catalizatori, de ex. BF_3 .

Reacția diazometanului cu acizi are ca intermediar un ion de diazoniu format prin transferul protonului acid la atomul de carbon (nucleofil) al moleculei de diazometan. Ionul de diazoniu alifatic, instabil prin lipsa unei posibilități de stabilizare prin conjugare, se descompune în N_2 și un carbocation care reacționează cu acidul, respectiv fenolul prezent (J. D. Roberts, 1951).



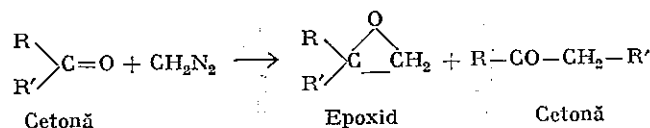
B. Reacția diazometanului cu compuși carbonilici



Aldehidă

Epoxid

Cetonă

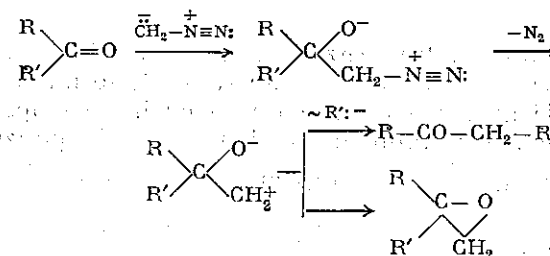


Cetonă

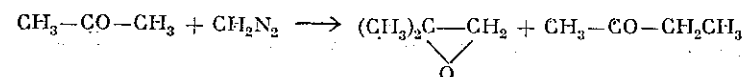
Epoxid

Cetonă

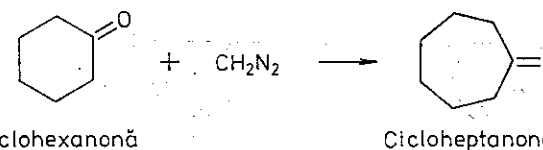
Diazometanul reacționează cu compuși carbonilici ca un reactant nucleofil (carbanion). Prin adăugarea la grupa C=O rezultă un amfion care elimină azot. Carbocationul rezultat se stabilizează prin reacție intramoleculară dînd un epoxid sau prin migrarea unui anion R^- (hidrogen, alchil sau aril) și dă cetone.



Din acetona și diazometan se obține epoxidul izobutenei și metiletilcetonă.



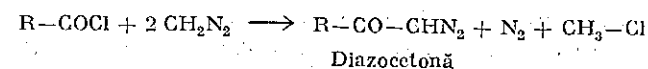
Cetonele ciclice suferă, în aceste condiții, lărgiri de ciclu.



Ciclohexanonă

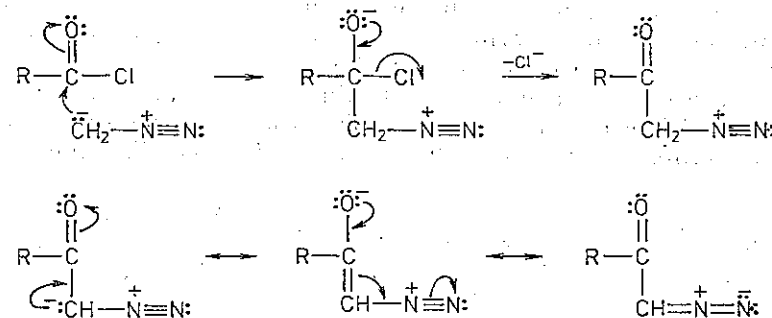
Cicloheptanonă

C. Reacția cu cloruri acide. Sinteze de diazocetone

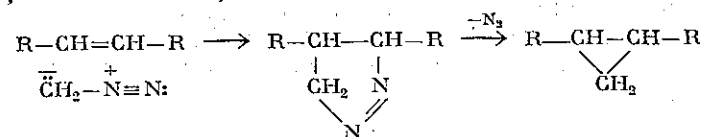


Diazocetonă

În reacția diazometanului cu o clorură acidă se formează în prima etapă un amfion din care se stabilizează prin eliminarea unei molecule de acid clorhidric, dînd naștere unei diazocetone. Acidul clorhidric reacționează cu o a doua moleculă de diazometan formînd clorură de metil și N_2 care se degajă din amestecul de reacție.

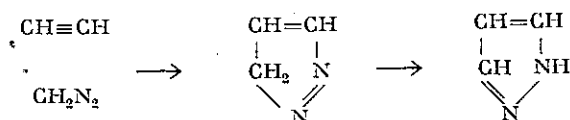


D. Adiția la alchene și acetilene. Cicloadiții 1,3-dipolare

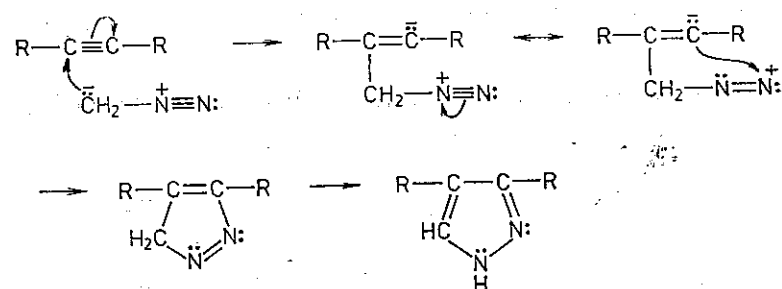


Diazometanul se adăunează la legătura dublă a alchenelor substituite cu grupe atrăgătoare de electroni (COOR) formind pirazoline care la încălzire degajă azot și trec în compuși cu inel ciclopropanic.

Reacția diazometanului cu acetilena duce la pirazol.



Intermediar apare un amfion conjugat.



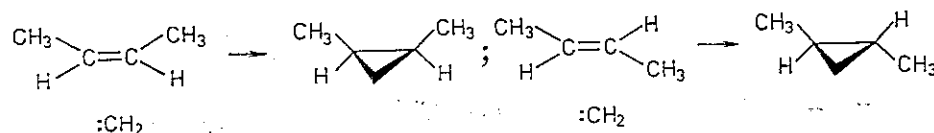
E. Carbene din diazometan

Descompunerea diazoalcanilor, cu eliminarea azotului, are loc fotochimic, termic sau în reacții catalizate de metale tranzitionale ca de ex. Cu, Pd. Din diazometan se obține metilena, o carbenă, care în prezență de alchene formează compuși cu inel ciclopropanic.

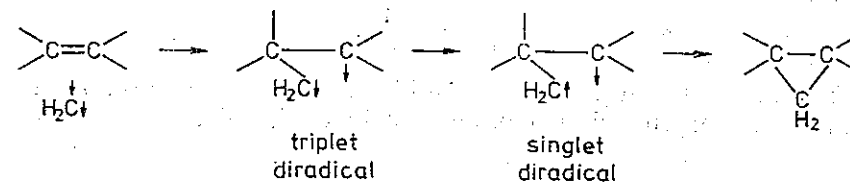
Metilena, cea mai simplă carbenă, conține un atom de carbon hibridizat aproximativ sp^2 (carbenă singlet) sau hibridizat sp (carbenă triplet); v. § 2.3.C și 4.4.

Carbenele singlet au caracter electofil. Metilena formată prin descompunerea fotochimică a diazometanului este singlet (G. Herzberg, 1959). Metilena produsă prin descompunerea catalizată de cupru este probabil triplet, având caracter radicalic.

În reacțiile de adiție la legătura dublă, carbenă, respectiv metilena singlet, se adăunează stereospecific. Din *trans*-alchenă se obține *trans*-dialchilciclopropan, din *cis*-alchenă se obține *cis*-dialchilciclopropan.

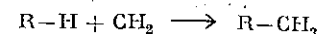


Carbena (metilena) triplet se adăunează nestereospecific. Se formează amestec de izomeri *cis* și *trans*.

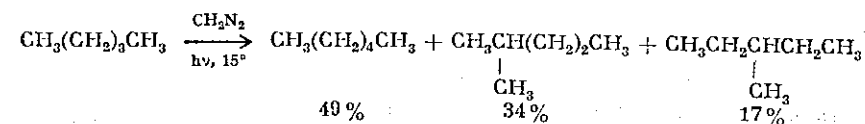


În adiția carbenei triplet la legătura dublă apare un intermediar cu caracter diradicalic triplet în care, pentru a se închide ciclul de trei, are loc o inversie de spin. Astfel se explică formarea celor doi stereoisomeri, *cis* și *trans*.

La descompunerea diazometanului, fotochimic, în prezență de hidrocarburi saturate, metilena reacționează prin inserție la legătura C-H; reacția de inserție este neselectivă.



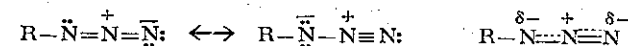
Prin descompunerea fotochimică a diazometanului în *n*-pentan se obțin următorii compuși (W. v. E. Doering, 1956):



Din propan rezultă *n*-butan și izobutan în raport de 75 : 25.

23.6. AZIDE

Azidele, RN_3 , pot fi considerate ca derivați ai acidului azothidric, HN_3 ; ca urmare structura lor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



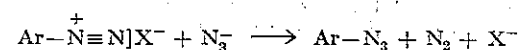
Azidele alifaticе, $\text{R}-\text{N}_3$, se obțin din compuși halogenați sau din sulfați de alchil prin tratare cu azidă de sodiu; reacționează anionul N_3^- al azidei, prin reacție SN_2 .



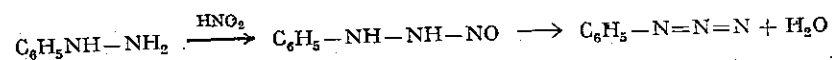
Din iodură de metil și azidă de sodiu se obține metilazidă.



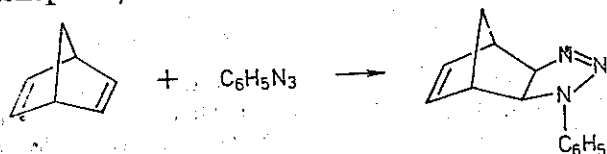
Azidele aromatice, ArN_3 , se obțin prin reacția sărurilor de diazoniu (sulfați sau cloruri de diazoniu) cu azidă de sodiu; reacția are loc fără catalizator, ionul de azidă, N_3^- , fiind un nucleofil puternic.



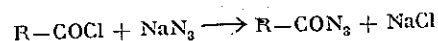
Fenilazida, $C_6H_5-N_3$, lichid cu p.f. $56^\circ/16$ mm, se obține și prin tratarea fenilhidrazinei cu acid azotos. Intermediar se formează un compus cu formula unei nitrozamine, care elimină apă.



Fenilazida se adăunează la duble legături tensionate, ca de ex. cele din bicicloheptenă, dând compusi cu inel triazolic.



Acilazidele, $R-CO-N_3$, se obțin prin reacția clorurilor acide cu azidă de sodiu.



Despre un alt mod de a genera acilazide din acizi carboxilici și acid azot-hidric, precum și despre comportarea la încălzire a acilazidelor, v. § 22.3.D.d și 27.5.7.

Întrebări

- 23.1. Discutați mecanismul nitrării directe a benzenului.
 - a. Care este agentul electofil și cum se formează? Ce dovezi există în sprijinul existenței lui?
 - b. Aduceți dovezi în sprijinul formării, ca intermediar, a ionului de nitrobenzenoniu.
 - c. Reprezentați coordonatele reacției de nitrare a benzenului, nitrobenzenului și a toluenului.
 - d. Scrieți structurile electronice ale intermediarilor nitrării compusilor de la punctul c.
- 23.2. Fenolul se nitrază și cu acid azotic diluat. Prin ce diferă mecanismul acestei nitrări de nitrarea cu amestec sulfonitric?
 - a. Comparați intermediarul nitrării benzenului cu cel al nitrării fenolului. Care este mai stabil și de ce? Explicați.
 - b. Explicați orientarea *orto-para* la fenol și *meta* la nitrobenzen.
 - c. Cum decurge nitrarea naftalinei, antracenului și a fenantrenului?
- 23.3. Preparați următorii nitroderivați:
 - a. nitrociclohexan, b. nitrometan, c. 1-nitropropan, d. 2-nitropropan, e. fenilnitrometan, f. *para*-nitrostiren, g. ω -nitrostiren, h. *para*-dinitrobenzen, i. 2,4,6-tricloronitrobenzen, j. acid 3-nitrobenzoic, k. acid 3-nitrotoluen-2-carboxilic, l. acid *para*-nitrobenzoic, m. acid *orto*-nitrobenzoic, n. acid 4-nitroftalic, o. 3-iodnitrobenzen, p. alcool *para*-nitrofeniletic, r. *para*-nitrobenzaldehydă, s. 2,4-dinitrofenilhidrazină.

Porniți pe cât posibil de la hidrocarburi și arătați toate etapele sintezelor propuse.
- 23.4. La prepararea unui nitro-derivat alifatic din halogenură de alchil și nitrit de argint sau nitrit de sodiu în DMF se formează alături de nitro-derivatul dorit și un alt compus, uneori în proporție mare. Care este acest produs secundar și cum se explică formarea lui din ionul nitrit?
- 23.5. Atomii de hidrogen de la carbonul de care se leagă grupa nitro au caracter acid. Explicați cauzele acestei acidifierei.
 - a. Ce se obține la tratarea nitropropanului cu NaOH? Arătați structura compusului format.
 - b. Ce se obține la acidularea compusului de la punctul a? Explicați formarea acestui produs de reacție și transformarea lui în nitropropan.
- 23.6. Indicați metode fizice și reacții chimice prin care poate distinge fenilnitrometanul de aci-fenilnitrometan.

- 23.7. Nitrozobenzenul nu se obține prin nitrozarea directă a benzenului. De ce?
 - a. Arătați etapele formării nitrozobenzenului din anilină.
 - b. Nitrozobenzenul are în stare topită și în soluție o culoare caracteristică verde datorită grupei cromofore $N=O$. În stare solidă el este însă incolor. Explicați de ce?
- 23.8. Cum se obține nitrozodimetilanilina? Scrieți structura electronică a acestui compus. Care este structura clorhidratului nitrozodimetilanilinei? Ce culoare are nitrozodimetilanilina? dar clorhidratul ei? Explicați diferența de culoare.
- 23.9. Ce se obține la tratarea fenolului cu acid azotos? Explicați culoarea galbenă a produsului de reacție.
- 23.10. Nitrozo-derivații alifatici au o culoare albastră, caracteristică. Arătați de ce 2-nitrozopropanul nu este colorat.
- 23.11. La nitrozarea metiletilcetonei cu nitrit de butil, în cataliză bazică, se obține un compus colorat sau nu? Arătați mecanismul acestei reacții.
- 23.12. Cum se obține N-metil-N-fenilhidroxilamină? dar O-metil-N-fenilhidroxilamină?
- 23.13. Arătați condițiile de reducere a nitrobenzenului pentru a obține următorii compuși: a. anilină, b. azoxibenzen, c. azobenzen, d. hidrazobenzen.
- 23.14. Ce se înțelege prin transpoziția benzidinică? Ce se știe despre mecanismul ei? Este o transpoziție intermoleculară sau intramoleculară? Ce interpretări și ce dovezi experimentale se cunosc?
- 23.15. Prin diazotarea benzidinei se obține un bis-diazo-derivat. Prin tratarea acestei sări cu acid 1-naftilamin-4-sulfonic (acid naftionic) se obține colorantul azoic cunoscut sub numele de „roșu Congo”.
 - a. Arătați în ce mediu se face reacția de cuplare.
 - b. Scrieți formula colorantului în mediu bazic (roșu) și în mediu acid (albastru). Explicați cauzele virării culorii.
- 23.16. Scrieți structurile electronice ale următorilor compuși: a. diazometan, b. diazoetan, c. ester diazoacetic, d. diazoacetona, e. difenildiazometan.
- 23.17. Arătați formarea diazometanului din următorii compuși: a. nitrozometiluree, b. nitrozometiluretan, c. nitrozometil-tolilsulfonamidă.
- 23.18. Scrieți mecanismul formării esterului diazoacetic din glicocol. Explicați stabilitatea compusului.
- 23.19. Cum se obțin următorii diazo-derivați alifatici:
 - a. difenildiazometan, b. diazociclopentadienă, c. benzoilfenildiazometan, d. diazoacetona, e. diazonorbornenă, f. bis-diazodifeniletan.
- 23.20. Arătați reacția diazometanului cu acid benzoic și cu fenol. Scrieți mecanismul reacției. Arătați în ce condiții reacționează cu un alcool.
- 23.21. Ce se obține la tratarea cu diazometan a unei aldehide sau cetone. Arătați schema generală de reacție. Exemplificați pe acetaldehydă și acetonă.
- 23.22. Arătați ce se obține la tratarea cu diazometan a următoarelor cetone ciclice și biciclice, știind că reacția decurge cu lărgire de inel:
 - a. cicloheptanonă, b. biciclo[2.2.1]heptan-7-onă, c. biciclo[2.2.1]heptan-2-onă.
- 23.23. Ce se obține la tratarea cu diazometan a clorurii acidului fenilacetic? Citiți moli de diazometan sînt necesari?
 - a. Scrieți mecanismul reacției.
 - b. Dacă în amestecul de reacție nu există suficient diazometan se formează o α -cloracetona. Propuneți un mecanism pentru această reacție.
- 23.24. Prin încălzirea diazoacetonei cu cantități catalitice de metal tranzițional (Ag, Cu) are loc o transpoziție în care se formează un acid carboxilic.
 - Arătați ce se obține din următoarele diazoacetone:
 - a. $CH_3CH_2COCHN_2$, b. $C_6H_5CH_2COCHN_2$, c. Ciclobutil-COCHN₂
- 23.25. La încălzirea esterului diazoacetic, în solvent inert, cu Cu, CuSO₄ sau iradiere cu lumină ultravioletă, se degajă azot.
 - a. Arătați produșii acestei reacții.
 - b. Arătați ce se formează dacă reacția de mai sus se efectuează în prezență de o alchenă, de ex. norbornenă.
 - c. Scrieți produsul de reacție cu 2,5-dimetil-2,4-hexadiena. Citiți izomeri sînt posibili?
- 23.26. Prin tratarea benzenului cu diazometan, la lumina ultravioletă, se obține norcaradienă care trece ușor în tautomerul de valență, cicloheptatriena (v. § 11.6.B.d).
 - Dacă se tratează cicloheptatriena cu fluorborat de trifenilmetil $[(C_6H_5)_3C^+ BF_4^-]$, se obține o sare. Scrieți structura acestei sări. Discutați proprietățile cationului.

● 23.27. Diazometanul este un reactant dipolar. El dă reacții de cicloadiție cu alchene și acetilene. Arătați produșii de reacție cu următorii compuși nesaturați:

a. acetilena, b. esterul acidului fumaric, c. esterul acidului maleic.

● 23.28. În prezența catalitică a complexului π -alil-paladiu (v. § 15.1.c) diazometanul reacționează cu alchene tensionate dînd compuși cu inel ciclopropanic. Scrieți produșii de reacție cu următoarele alchene tensionate:

a. benzonorbornena, b. triciclo[4.2.0.0^{2,5}]octadiena (dimerul ciclobutadienei).

● 23.29. Scrieți structurile electronice ale fenilazidei.

a. Știind că fenilazida reacționează cu legături duble tensionate, arătați produsul de reacție cu dimerul ciclopentadienei.

b. Cum reacționează cu benzociclobutenonornbornena?

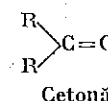
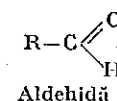
● 23.30. Cum se prepară următoarele azide organice: metilazida, b. fenilazida, c. acetilazida?

24. COMPUȘI CARBONILICI I. ALDEHIDE ȘI CETONE

24.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

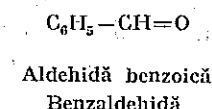
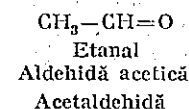
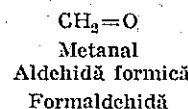
Grupa carbonil, $C=O$, este o grupare funcțională bivalentă în care heteroatomul este legat de carbon printr-o legătură dublă.

Combi-națiile care conțin grupa carbonil legată de un radical organic și de un atom de hidrogen se numesc *aldehide* (de la *alcool dehidrogenatus*); compușii în care grupa carbonil este legată de doi radicali organici se numesc *cetone* (de la numele celui mai simplu reprezentant al clasei, acetona).



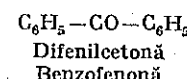
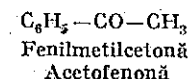
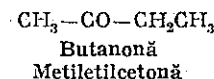
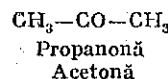
Numele aldehydelor se formează prin adăugarea sufixului *al* la numele hidrocarbunii cu același schelet, prin adăugarea cuvîntului *aldehidă* înaintea numelui acidului cu aceeași structură sau prin adăugarea sufixului *aldehidă* la rădăcina numelui acidului.

Numeroși compuși au numiri comune.

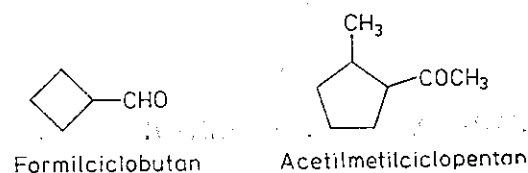


Numele cetonelor se formează prin adăugarea sufixului *onă* la numele hidrocarbunii cu același schelet sau din numele celor doi radicali legați de grupa carbonil urmat de cuvîntul *cetonă*.

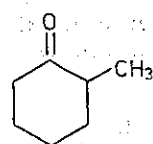
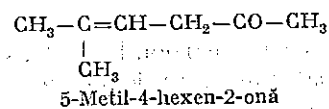
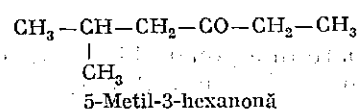
Numeroase cetone au numiri comune care se păstrează fiind intrate în uz sau fiind mai simple.



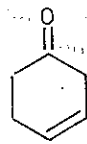
Numele aldehydelor și cetonelor mai complicate se formează considerând că substanța de bază este substituită cu un radical acil.



În catene sau cicluri, poziția grupei carbonil se notează prin cifre, grupa carbonil avînd prioritate față de radicalii alicil sau legăturile duble.



2-Metilciclohexanonă



3-Ciclohexenonă

24.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Grupa carbonil conține o legătură dublă între un atom de carbon hibridizat sp^2 și un atom de oxigen (legătură $\sigma + \pi$).

Legătura σ se formează prin întrepătrunderea liniară a unui orbital sp^2 al atomului de carbon cu orbitalul $2p_z$, nehibridizat, al oxigenului. Legătura π rezultă printr-o întrepătrundere laterală a unui orbital $2p_x$ al carbonului cu orbitalul $2p_x$ al oxigenului. Cei patru electroni neparticipanți ai oxigenului ocupă, câte doi, un orbital $2s$ și un orbital $2p_y$ (fig. 24.1).

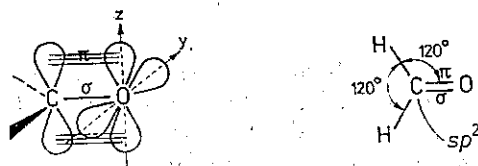
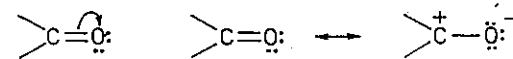


Fig. 24.1. — Structura grupei carbonil.

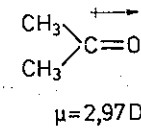
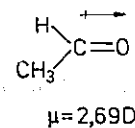
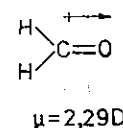
Datorită hibridizării sp^2 a atomului de carbon, grupa carbonil este plană, cu unghiuri între valențe de 120° ; distanța $\text{C}=\text{O}$ este de $1,21 \text{ \AA}$. Energia legăturii duble $\text{C}=\text{O}$ este de $176-179 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, mai mare

decît dublul legăturii $\text{C}-\text{O}$ ($85,2 \times 2 = 170,4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) de unde rezultă că legătura $\text{C}=\text{O}$ este o legătură puternică.

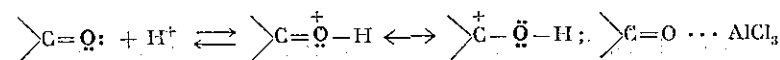
Conform teoriei electronice, în grupa carbonil există o deplasare de electroni permanentă spre oxigen (mai electronegativ decît carbonul) care poate fi reprezentată prin formulele:



Contribuția structurii dipolare este semnificativă. Ea se manifestă în proprietățile fizice și chimice ale acestei grupări. Legătura $\text{C}=\text{O}$ are un moment electric (medie de $2,8 \text{ D}$) mai mare decît o legătură simplă $\text{C}-\text{O}$ din alcooli ($1,3 \text{ D}$). Valoarea momentului electric crește cu mărirea numărului de grupe alicil, respingătoare de electroni, atașate de carbonul grupei $\text{C}=\text{O}$ (prin mărirea ponderii structurii dipolare).



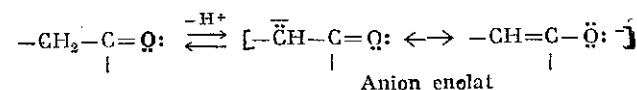
Bazicitatea grupei carbonil. Datorită polarității sale negative și a prezenței electronilor neparticipanți, atomul de oxigen al grupei $\text{C}=\text{O}$ are caracter slab bazic. El poate accepta un proton de la un acid mineral tare formînd un acid conjugat tare cu pK_a aprox. -7 (mai tare decît ionul de hidroniu, al cărui pK_a este $-1,7$). De asemenea grupa $\text{C}=\text{O}$ formează complecși cu acizi Lewis.



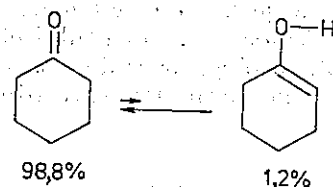
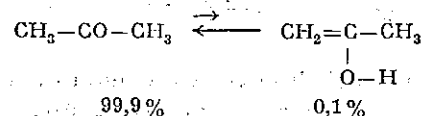
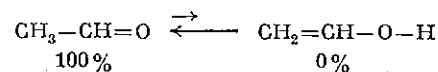
Bazicitatea grupei carbonil joacă rol important în reacțiile catalizate de acizi ale compușilor carbonilici.

Aciditatea protonului α . Atomii de hidrogen din poziția α , învecinată cu grupa carbonil, au caracter slab acid. Se spune că grupa carbonil are efect acidifiant asupra acestor protoni. Aciditatea compușilor carbonilici simpli (monocarbonilici), exprimată în unități pK_a este aprox. 19 ; ei sînt acizi mai tari decît hidrocarburile saturate (pK_a 40), diarilalcanii (pK_a 35) sau acetilenele (pK_a 25), dar sînt acizi mai slabi decît apa sau alcoolii (pK_a $16-18$) și mult mai slabi decît acizii carboxilici (pK_a 5).

Acidifierea hidrogenului din poziția α față de grupa carbonil se datorează faptului că prin eliminarea protonului din această poziție rezultă anionul enolat, stabilizat prin conjugare.



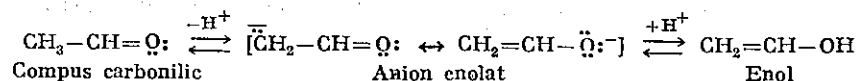
Tautomeria compușilor carbonilici. Tautomeria ceto-enolică. Aldehidele și cetonele se află în echilibru cu formele tautomere enolice. Poziția echilibrului depinde de structura compusului carbonilic. La compuși monocarbonilici (aldehide și cetone) echilibrul este mult deplasat spre forma carbonilică.



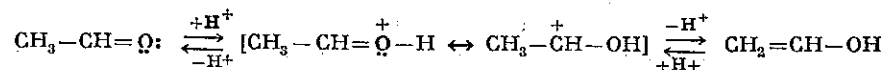
Formele enolice devin mai stabile la compuși dicarbonilici (v. § 24.7.4 și 29.3.1).

Deși procentul de enol al compușilor monocarbonilici simpli este mic, enolii joacă un rol important în reacțiile acestei clase de compuși.

Enolizarea compușilor carbonilici este catalizată de acizi și de baze. În cataliză bazică are loc prin intermediul anionului enolat, anion ambident, care poate fixa protonul la oxigen sau la carbon.

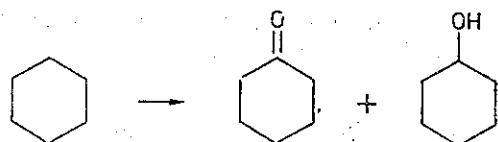


În cataliză acidă, protonul este fixat la atomul de oxigen carbonilic. Eliminarea protonului are loc din forma mezomă a carbonilului protonat.



24.3. METODE DE SINTEZĂ

- A. Din hidrocarburi prin oxidare directă
a. Oxidarea hidrocarburilor saturate

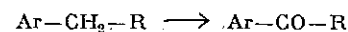


Condiții: O₂ (aer), catalizator (săruri de Co, Mn)

Hidrocarburile saturate sînt rezistente la oxidare cu agenți oxidanți. Oxidarea cu aer, în condiții homolitice, duce la amestecuri neunitare de acizi carboxilici, formați prin ruperea neselectivă a catenei (v. Acizi, § 26.4).

Oxidarea ciclohexanului cu aer, în fază lichidă, în prezență de catalizatori solubili în hidrocarburi, de ex. stearat sau naftenat de cobalt sau mangan, la aprox. -100°, duce la un amestec de ciclohexanonă și de ciclohexanol. Reacția are aplicații industriale.

b. Oxidarea hidrocarburilor în poziție benzilică sau alilică



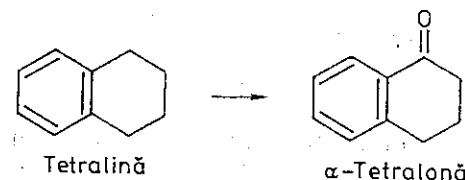
Condiții: agenți oxidanți (CrO₃, bicromat, în acid acetic); aer, catalizator (Co, Mn)

Gruparea CH₂ din poziția benzilică a hidrocarburilor aromatice cu catene saturate poate fi oxidată selectiv la grupa carbonil, cu acid cronic.

Pe această cale se obține acetofenonă din etilbenzen.

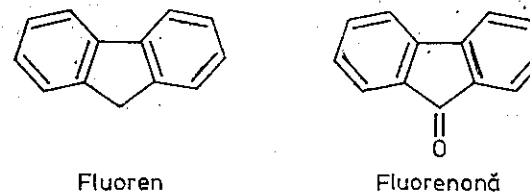


Prin oxidarea tetralinei se obține α-tetralonă.

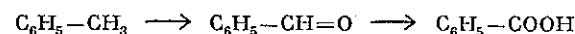


Oxidarea în poziție benzilică, de ex. oxidarea tetralinei la α-tetralonă, se poate realiza și prin oxidare cu aer, în fază lichidă și catalizatori de Co sau Mn, după metoda descrisă la punctul a.

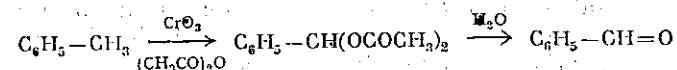
Oxidarea fluorenului duce la fluorenonă.



Oxidarea toluenului la benzaldehidă pe căile menționate înainte este greu de realizat, din cauza oxidării rapide a aldehidei la acidul benzoic.



Pentru a preîntîmpina oxidarea benzaldehidei formate se recurge la blocarea ei pe măsură ce se formează, prin transformare într-un compus funcțional, din care prin hidroliză se poate pune apoi în libertate. Se obțin rezultate bune prin oxidarea toluenului (sau a compuşilor substituiți ai toluenului) cu CrO_3 în prezență de anhidridă acetică, cu care alchida formează un acetat, care este stabil la oxidare.



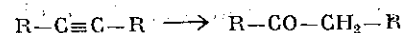
c. Oxidarea alchenelor



Condiții: ozon, agenți oxidanți (CrO_3 , NaIO_4 + KMnO_4)

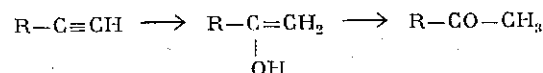
Oxidarea alchenelor duce la aldehyde sau cetone, în funcție de structura alchenei. Despre condițiile și mersul reacțiilor de oxidare, v. § 7.6.1.H.

B. Din acetilene prin hidratare

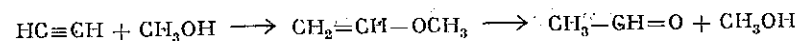


Condiții: cataliză acidă

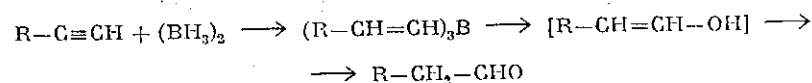
Acetilena adăunează apă, în prezență de catalizatori de mercur, dînd acetaldehidă (v. § 8.6.1.D). Acetilenele superioare reacționează cu apă în cataliză acidă, dînd cetone; acetilenele terminale dau metil-cetone.



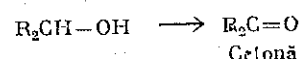
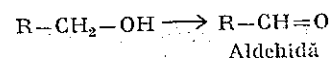
Acetaldehida formată prin hidratarea acetilenei în prezență de sulfat mercuric conține urme de mercur și de aceea utilizarea ei la fabricarea alcoolului (sau acidului acetic) alimentar este interzisă. O metodă care evită utilizarea sărurilor de mercur constă în adăugarea alcoolului metilic la acetilenă în prezență de KOH , la 160° , și hidroliza eterului metil-vinilic cu acizi diluați.



Din acetilene marginale se pot obține aldehyde prin hidroborare la trivinilborani, urmată de oxidarea acestora cu apă oxigenată în mediu alcalin (v. § 7.6.1.G și 18.3.1.B).

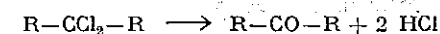
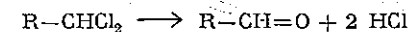


C. Din alcooli prin oxidare (v. § 18.6.B).



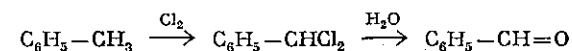
Oxidarea alcoolilor la compuși carbonilici (aldehyde sau cetone) constituie una din cele mai importante metode de sinteză ale compuşilor carbonilici. Detaliile acestei reacții au fost discutate în cadrul reacțiilor alcoolilor (v. § 18.6.B).

D. Din compuși halogenați geminali prin hidroliză

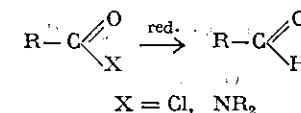


Condiții: mediu acid (H_2SO_4) sau bazic (KOH)

Hidroliza compuşilor halogenați cu halogeni geminali are loc în prezență de baze sau de acizi. Reacția prezintă interes în cazul în care compusul dihalogenat este ușor accesibil. Pe această cale se obține benzaldehidă, la scară industrială, deoarece clorura de benziliden este un compus ușor accesibil prin clorurarea toluenului (v. § 17.3.2.A).

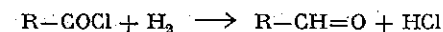


E. Din acizi și derivați funcționali ai acizilor prin reducere. Sinteze de aldehyde



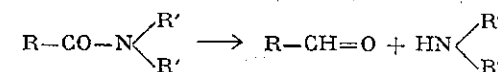
Acizii și esterii acizilor carboxilici dau la reducere alcooli primari. Oprirea reacției de reducere la stadiul de alchidă se realizează în următoarele variante experimentale:

a. Reducerea parțială a clorurilor acide



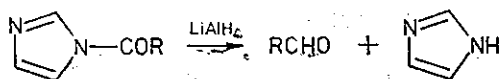
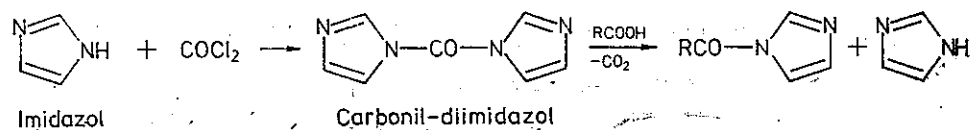
Reducerea catalitică a clorurilor acide cu hidrogen molecular, în prezență unui catalizator de paladiu otrăvit cu sulf, are loc prin încălzire în xilen la fierbere (circa 135°) (metoda Rosenmund, 1918).

b. Reducerea cu hidruri a amidelor disubstituie

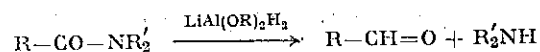


Amidele substituie la azot cu substituenți voluminoși pot fi reduse la aldehyde cu hidrură de litu și aluminu (F. Weigand, 1952).

c. O variantă a acestei reacții constă în tratarea acidului cu N,N'-carbonil-diimidazol (preparat din imidazol și fosgen) în eter și reducerea directă a amestecului cu LiAlH_4 (H. A. Staab, 1962).

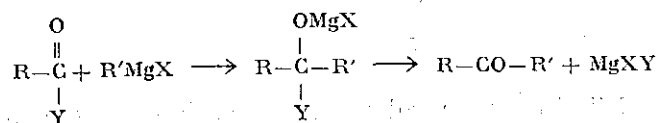


d. Reducerea clorurilor acide și a amidelor până la stadiul de aldehydă se poate realiza uneori, cu rezultate bune, prin utilizare de hidruri mai puțin reactive ca de ex. hidrura de litiu-alcoxialuminiu, $\text{LiAl(OR)}_3\text{H}$ sau $\text{LiAl(OR)}_2\text{H}_2$ în care R = etil sau tert-butil.



F. Din compuși organo-magnezieni și derivați funcționali ai acizilor carboxilici

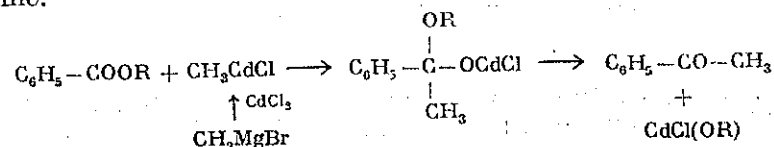
a. Reacția cu esteri, cloruri acide și amide



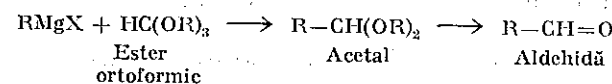
Y = Cl, RO, NR_2 ; X = Cl, Br

Reacția compușilor organo-magnezieni cu esteri sau cu cloruri ale acizilor carboxilici poate fi oprită la stadiul de compus carbonilic prin utilizarea unor condiții experimentale adecuate care să împiedice reacția compusului carbonilic format cu excesul de compus organo-magnezian (reacție care duce la formare de alcooli terțiari, v. § 18.3.1.G).

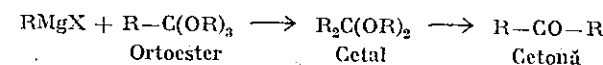
O variantă experimentală constă în adăugarea compusului organo-magnezian în soluția de ester sau de clorură acidă, astfel ca să nu existe exces de compus organo-magnezian în amestecul de reacție. În altă variantă se adaugă în soluția compusului organo-magnezian clorură de cadmiu, CdCl_2 , care transformă compusul organo-magnezian în compus organo-cadmnic. Acesta este mai puțin reactiv și nu reacționează cu compusul carbonilic.



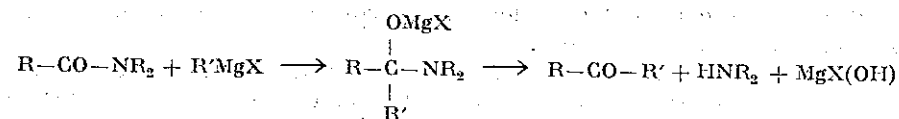
Esterii acidului formic și esterii ortoformiei dau cu compuși organo-magnezieni, aldehyde.



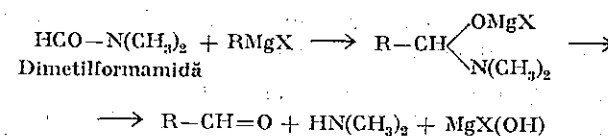
Din ortoesteri se obțin cetone.



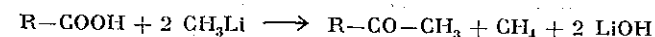
Amidele N,N-disubstituite dau cu compuși organo-magnezieni, cetone.



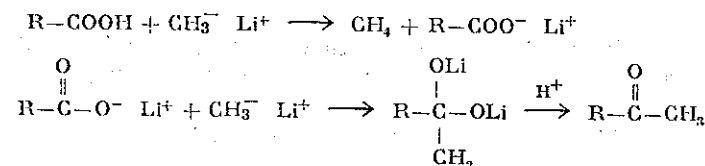
Adiția de compuși organo-magnezieni la dimetilformamidă duce la aldehyde.



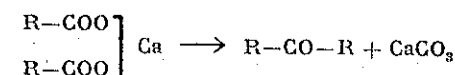
b. Reacția acizilor cu metil-litiu. Metilcetone



Metil-litiul formează cu acidul carboxilic o sare de litiu; se degajă metan. Sarea de litiu, solubilă în eter, reacționează cu o nouă moleculă de metil-litiu formînd, prin adiție la grupa carbonil a acidului sarea de litiu a unui diol geminal, insolubilă, stabilă. Prin tratarea acesteia cu acizi mineral se formează metilcetona.



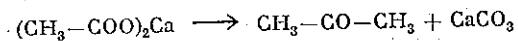
G. Din sărurile de calciu ale acizilor carboxilici



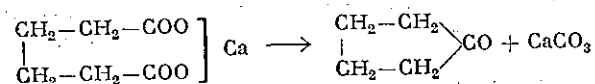
Condiții: distilare uscată, sau catalitic, 400–450°

Distilarea uscată a sărurilor de calciu ale acizilor carboxilici conduce la cetone (W. Vislicenus, 1885).

Din acetat de calciu se obține acetonă.

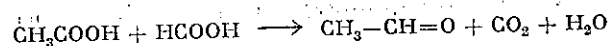


Din sărurile acizilor 1,6 și 1,7-dicarboxilici se obțin cetone ciclice.

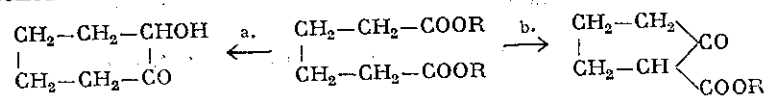


Reacția poate fi condusă și catalitic. În acest caz se trec vapori ai acidului peste carbonat de calciu sau bariu sau peste oxid de toriu, ceriu, zirconiu etc., la 350–400°.

Pentru sinteze de aldehide se supune distilării uscate un amestec al sării acidului respectiv cu formiat de calciu sau se trece amestecul de acizi peste catalizatorii oxidici (toriu, zirconiu).



H. Cetone ciclice din esterii acizilor dicarboxilici prin condensare aciloinică sau condensare Dieckmann

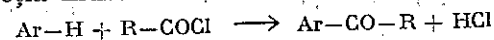


a. Condensare aciloinică, v. § 5.3.3.C.

b. Condensare Dieckmann, v. § 5.3.3.B.

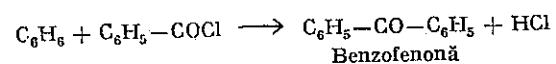
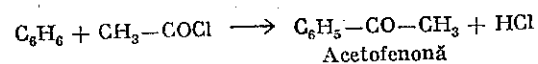
I. Sinteze de cetone prin reacții Friedel-Crafts

a. Reacția hidrocarburilor aromatice cu cloruri acide



Condiții: AlCl_3 , AlBr_3 (1,1 mol la 1 mol RCOCl)

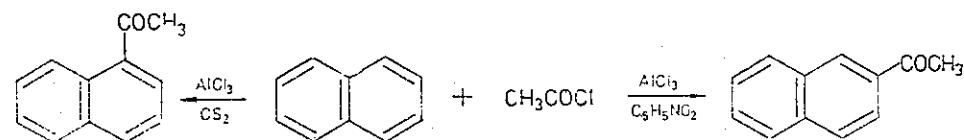
Reacția hidrocarburilor aromatice cu cloruri acide este una din metodele cele mai importante de sinteză ale cetonelor aromatice.



Reacția are aplicații vaste. Pot servi drept componente aromatice, în afară de benzen, alchilbenzeni, hidrocarburi aromatice cu inele condensate, compuși aromatici substituiți cu substituenți care activează nucleul

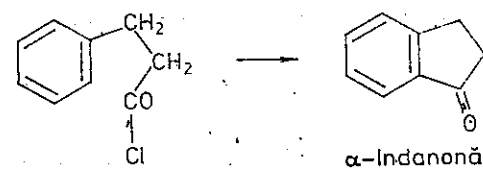
(fenoli și derivați, amine acilate), compuși halogenați; nu dau această reacție inelele benzenice dezactivate prin grupe NO_2 , COOH etc.

Naftalina reacționează cu clorura de acetyl în poziția α sau β , în funcție de condițiile de lucru (v. § 12.2.D.a).

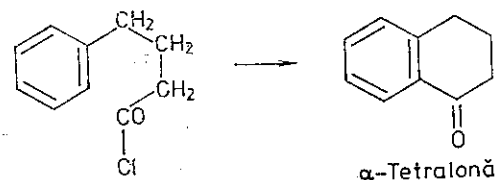


Clorurile acizilor aromatici cu grupa carboxil în catena laterală dau, prin reacție Friedel-Crafts intramoleculară, cetone ciclice.

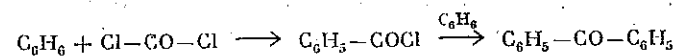
Din acidul fenilpropionic (hidrocinamic) se obține indanonă.



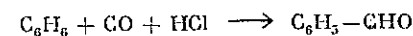
Prin ciclizarea acidului γ -fenilbutiric se obține tetralonă (v. și § 12.2.B).



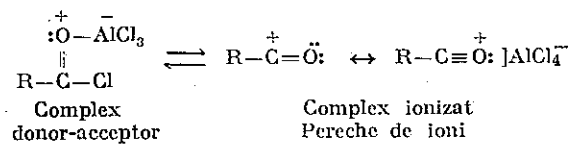
Fosgenul, clorura acidului carbonic, reacționează cu hidrocarburi aromatice în două etape:



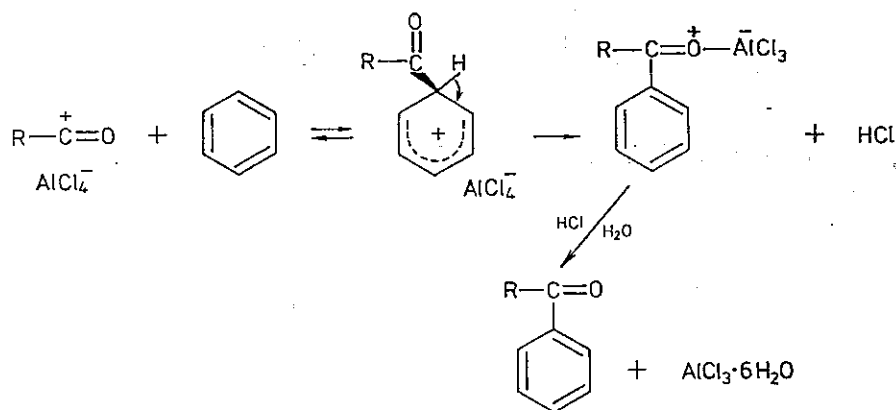
Pentru sinteze de aldehide se utilizează un amestec de CO și HCl (reacție Gattermann-Koch, 1897), clorura de formil, HCOCl , neputând fi izolată.



Mecanism de reacție. Reacția clorurilor acide cu hidrocarburi aromatice, catalizată de clorura de aluminiu, este o reacție de substituție electrofilă aromatică. Agentul electrofil, format în reacția dintre clorura acidă și clorura de aluminiu, poate fi formulat ca un *complex donator-acceptor* în echilibru cu un *complex ionizat* (pereche de ioni).

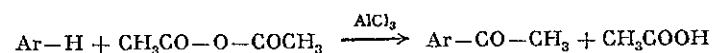


Complexul donator-acceptor se formează prin participarea orbitalului vacant al aluminiului și a electronilor neparticipantți ai oxigenului carbonilic. Acest tip de complex predomină în dizolvanți cu constantă dielectrică mică. În solvenții cu constantă dielectrică mare predomină complexul ionizat. Ionul de aciliu din perechea de ioni este agentul electrofil de acilare propriu-zis.

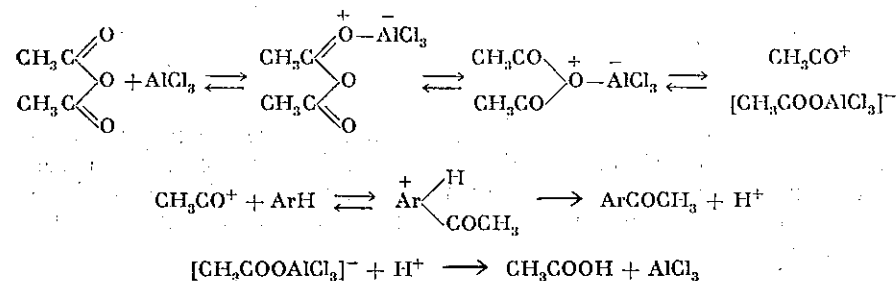


Grupa carbonil formează cu clorura de aluminiu un complex stabil, insolubil în dizolvanții obișnuiți ai acestei reacții (hidrocarburi, CS_2), și care la sfârșitul reacției se descompune în componente prin tratare cu acid clorhidric. Din acest motiv, în sinteze de cetone prin reacția Friedel Crafts se utilizează mai mult de un mol de clorură de aluminiu (un mol fiind blocat de compusul carbonilic format, excesul este necesar pentru a cataliza reacția).

b. Reacția hidrocarburilor aromatice cu anhidridele acizilor



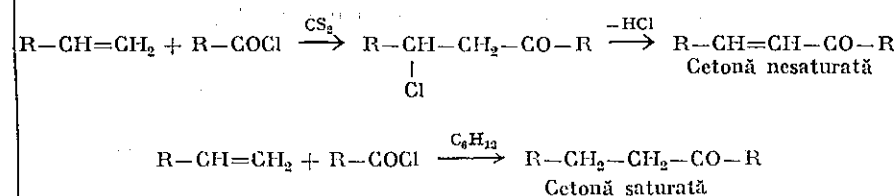
Hidrocarburile aromatice pot fi acilate și prin tratare cu anhidride ale acizilor carboxilici. Ionul de aciliu se formează în acest caz în reacția anhidridei cu AlCl_3 .



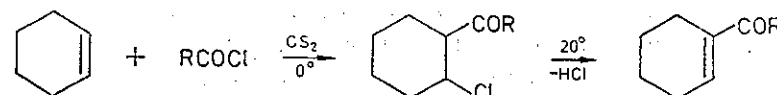
Anhidridele acizilor dicarboxilici reacționează în același mod. De ex. din anhidrida acidului ftalic și benzen, în prezență de AlCl_3 , se obține acidul benzofenon-o-carboxilic (prin a cărui ciclizare se formează antrachinonă, v. § 12.3.B).

Din anhidridă succinică și benzen se obține acid benzoilpropionic (care poate fi transformat în tetralonă, v. § 12.2.B).

c. Reacția alchenelor cu cloruri acide

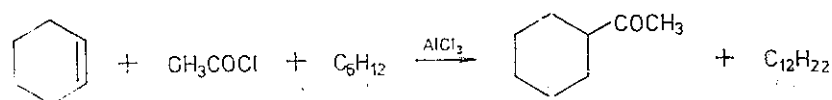


Adiția clorurilor acide la alchene are loc în prezență de catalizatori electrofili ca de ex. ZnCl_2 sau AlCl_3 . În soluție de sulfură de carbon, la 0° , se obțin clorcetone alături de cetone nesaturate (J. Kondakov, 1894; S. Krapivin; G. Darzens, 1910). Prin eliminarea de acid clorhidric (tratare cu amine terțiare) clorcetonele trec în cetone nesaturate. De ex. ciclohexena dă la tratare cu clorură de acetyl în prezență de AlCl_3 următoarele cetone:

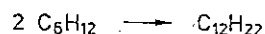
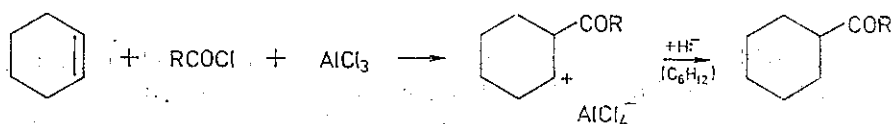


Acilarea reductivă. Dacă la adiția clorurii acide la alchenă se utilizează ca solvent o hidrocarbură saturată, de ex. ciclohexan sau eter de

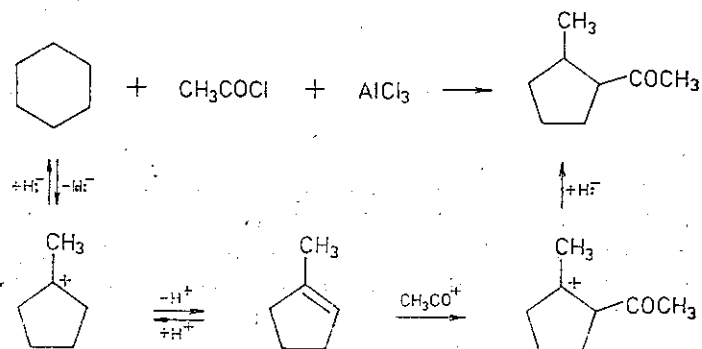
petrol (pentani), în locul cetonei nesaturate se formează o cetonă saturată (C. D. Nenișescu, E. Ciorănescu, I. Cantuniari, 1932–1936).



Acilarea alchenelor cu clorura acidă decurge printr-un carbocation. Acesta poate reacționa cu anionul Cl^- dând cloracetone. În prezența unei hidrocarburi donoare de ion de hidrură, carbocationul intermediar se stabilizează prin extragere de ion de hidrură din dizolvant; rezultă cetonă saturată.



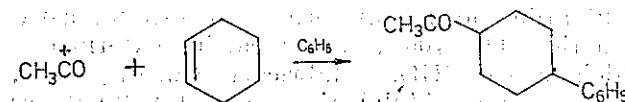
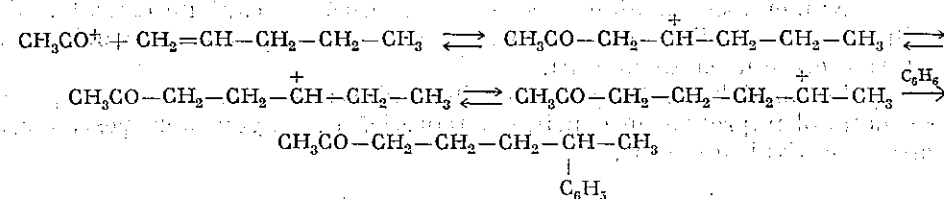
d. Reacția hidrocarburilor saturate cu cloruri acide, catalizată de clorura de aluminiu, este o reacție mai complexă (C. D. Nenișescu, I. Cantuniari, C. N. Ionescu, 1933). Ciclohexanul dă cu clorura de acetyl, în prezența clorurii de aluminiu, acetyl-metilciclopentan.



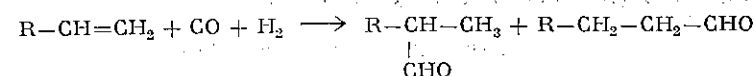
În cursul acestei reacții are loc o izomerizare a ciclohexanului la metilciclopentan (v. § 5.6.2.A). Reacția cu ionul de aciliu are loc în metilciclopentena formată în cursul reacțiilor de echilibru.

În reacțiile alchenelor cu catene mai lungi sau în cele ale cicloalchenelor, au loc migrări de ion de hidrură. La tratarea unei astfel de alchene cu clorură de acetyl în prezență de benzen, carbocationii formați prin migrarea ionilor de hidrură concurează la captarea benzenului. În reacție se formează compuși în care grupa fenil se află în diferite poziții ale catenei

(dependent de stabilitatea carbocationului prezent în echilibru) (C. D. Nenișescu, I. Gavăt, A. Glatz).

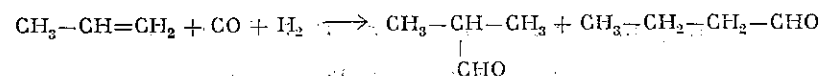
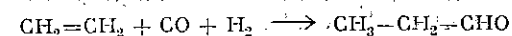


J. Hidroformilarea alchenelor. Sinteză oxo



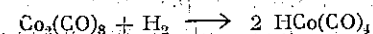
Condiții: catalizator $\text{Co}_2(\text{CO})_8$; 120–140°, 150–200 at

Aldehidele reacționează cu un amestec echimolecular de hidrogen și oxid de carbon, la încălzire la 120–140° și 150–200 at, în prezență de octacarbonil de cobalt, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, dând aldehide. Din etenă se obține propionaldehidă; din propenă rezultă un amestec de aldehydă butirică și aldehydă izobutirică.

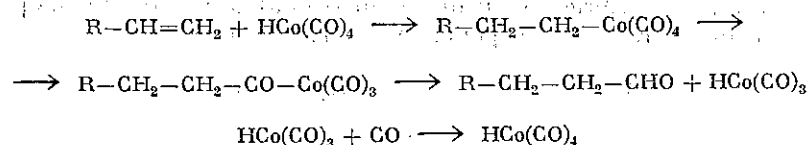


Numeroase olefine reacționează în acest mod. Reacția se utilizează pentru obținerea a variate aldehide pe scară industrială.

Mecanism de reacție. În prima etapă, octacarbonilul de cobalt se reduce la hidrogeno-carbonil de cobalt.



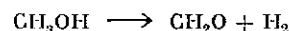
Acesta se adăunează la alchenă formind un alchil-cobalt-tetra-carbonil care se izomerizează într-un acil-cobalt-tricarbonil. Sub acțiunea hidrogenului acesta se scindează în aldehydă și un carbonil inferior de cobalt, care reacționează cu oxidul de carbon regenerind catalizatorul.



24.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU UNII TERMENI REPREZENTATIVI

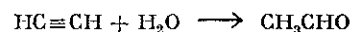
Numeroase aldehyde și cetone se fabrică la scară industrială, fiind utilizate ca materii prime pentru fabricare de alte produse (alcooli, acizi, esteri etc.) sau ca dizolvanți.

Formaldehida, CH_2O , se obține industrial prin trecerea vaporilor de metanol împreună cu cantitatea teoretică de oxigen (aer) peste catalizator de oxid de cupru.



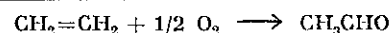
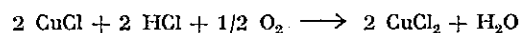
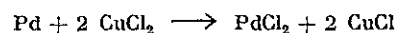
Oxigenul arde hidrogenul format, menținând astfel temperatura optimă de reacție (500–700°), fără încălzire exterioară.

Acetaldehida, CH_3CHO , se fabrică în cantități mari, fiind materie primă pentru fabricarea acidului acetic, a acetatului de etil, a etanolului și a numeroși alți produși de tonaj mai mic. Acetaldehida se obține industrial prin adiția apei la acetilenă în prezență de catalizator de sulfat de mercur (reacție Cucerov; v. § 8.6.1.D).

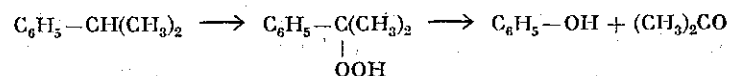


Aldehydele cu trei și patru atomi de carbon se obțin prin sinteze oxo, din alchenele cu un atom de carbon mai puțin în moleculă, oxid de carbon și hidrogen, în prezență de catalizatori de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, la 120–140° și 150–200 at. Utilizarea unor săruri de iridiu drept catalizator face ca reacția să decurgă la presiuni mici (v. § 26.4).

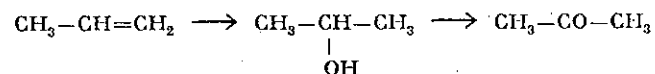
O altă metodă industrială pentru obținerea acetaldehidei este reacția Wacker. Ea constă în oxidarea etenei în soluție apoasă în prezență de cantități catalitice de PdCl_2 și CuCl_2 , la temperatura camerei. Procedul Wacker implică următoarele reacții:



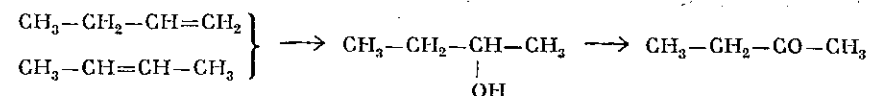
Acetona se fabrică industrial prin procedeul de autoxidare a cumenului și descompunerea hidroperoxidului de cumen, în cataliză acidă (procedeul fenol-acetonă, v. § 19.3.1.D).



Acetona se fabrică și prin dehidrogenarea alcoolului izopropilic, accesibil prin hidratarea propenei (v. § 7.6.1.C.D).



Metiletilcetona se obține prin dehidrogenarea alcoolului butilic secundar, obținut prin hidratarea butenelor (v. § 7.6.1.C.D).



Ciclohexanonă se fabrică prin dehidrogenarea ciclohexanolului sau prin oxidarea cu aer a ciclohexanului (v. § 24.3.A).

Acetofenona se fabrică prin oxidarea cu aer a etilbenzenului (v. § 24.3.A).

Benzaldehida se obține industrial prin hidroliza clorurii de benziliden (v. § 11.8.B și 17.3.2.A).

24.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Primul termen al seriei aldehydelor, formaldehida, este un gaz; termenii superiori și cetonele sînt substanțe lichide sau solide (tabela 24.1).

Tabela 24.1

Constante fizice ale unor compuși carbonilici

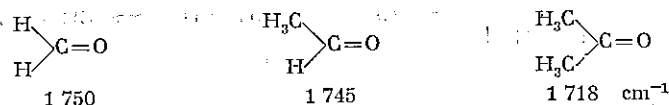
		p.t., °C	p.f., °C
Aldehyde			
Formaldehidă	CH_2O	-92	-19
Acetaldehidă	CH_3CHO	-120	+20,8
Propionaldehidă	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$	-81	48
Butiraldehidă	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$		75
Izobutiraldehidă	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$		63
Benzaldehidă	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	-26	179,5
Cetone			
Acetonă	CH_3COCH_3	-94,9	56,2
Metiletilcetona	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$	-86	79,2
Pinaconă	$(\text{CH}_3)_2\text{CCOCH}_3$		106
Ciclopentanonă	$(\text{CH}_2)_4 > \text{CO}$	-58,2	130,6
Ciclohexanonă	$(\text{CH}_2)_5 > \text{CO}$	-40,5	156,7
Acetofenonă	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	+19,7	202,3
Benzofenonă	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_5$	49,27	307

Primii termeni ai ambelor serii sînt solubili în apă, dar solubilitatea scade cu creșterea masei moleculare. Formaldehida și acetaldehida au miros dezagreabil; multe aldehyde și cetone au mirosuri plăcute, caracteristice, fiind utilizate în parfumerie.

Spectre IR. Prezența grupei carbonil se manifestă printr-o absorbție intensă în intervalul 1 650–1 850 cm^{-1} . Frecvența vibrațiilor grupei carbonil depinde de constanta de forță a legăturii $\text{C}=\text{O}$.

Factorii care determină modificări ale constantei de forță sînt: efecte electronice (*I* și *E*), efecte electrice de cîmp și efecte sterice.

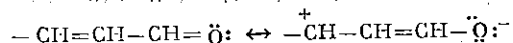
Grupele alchil, respingătoare de electroni, favorizează structura dipolară; ordinul legăturii scade, constanta de forță se micșorează și odată cu ea și frecvența vibrației.



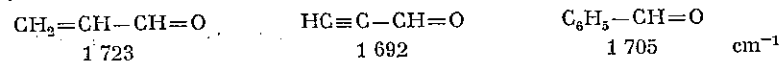
Grupele atrăgătoare de electroni, cu efect $-I$, favorizează structura carbonilică; ordinul legăturii crește și constanta de forță și frecvența vibrației se măresc (v. § 3.3.A).



În cazul grupelor alchenil, alchil și aril, efectul $-I$ este dominat de efectul conjugării:



și ca urmare are loc o scădere a frecvenței vibrației grupei carbonil.

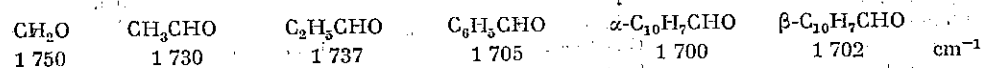


Efectul electric de câmp poate avea loc în molecule în care grupa carbonil este dispusă spațial la o distanță relativ mică de o altă grupă polară, de ex. în compuși α -halogenocarbonilici.

Efectul steric se manifestă prin impunerea unei anumite configurații, prin inhibarea conjugării sau prin tensiunea din cicluri.

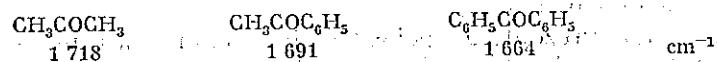
Efectele menționate sînt cumulative și frecvența înregistrată este o rezultantă a acestor efecte.

În aldehydele alifatiche $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ este de 1 730—1 740 cm⁻¹, iar în cele aromatice $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ este de aproximativ 1 700 cm⁻¹.



Pentru aldehyde este de asemenea caracteristică vibrația $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ care produce două absorbții la 2 720 și 2 820 cm⁻¹.

În dialchilcetone $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ este de 1 720 cm⁻¹, în arilalchilcetone de 1 690 și în diarilcetone de 1 660—1 670 cm⁻¹.



În cetonele ciclice vibrația $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ variază cu mărimea ciclului: 1 788 cm⁻¹ în ciclobutanonă, 1 746 cm⁻¹ în ciclohexanonă și 1 715 cm⁻¹ în ciclohexanonă.

Spectre RMN. Protonul grupei aldehydice, foarte dezecranat din cauza structurii polare a grupei carbonil, dă semnal la δ 9,20—10,10 ppm. În aldehyde și cetone este caracteristică dezecranarea protonilor din poziția α ; ilustrată prin următoarele exemple:

CH_3-CHO 2,18	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CHO}$ 1,13 2,46	(δ , ppm)
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ 2,09	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ 1,05 2,47 2,09	(δ , ppm)
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ 2,55	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ 1,18 2,92	(δ , ppm)

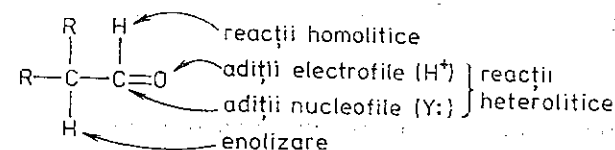
Spectre UV. Grupa carbonil prezintă două benzi de absorbție în UV: o bandă de intensitate mare ($\epsilon = \sim 10\ 000$) la λ aprox. 185 nm, atribuită unei tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$, și o bandă de intensitate mică ($\epsilon = \sim 15$) la λ aprox. 275 nm, atribuită unei tranziții $n \rightarrow \pi^*$ (v. și § 3.3.B).

Cetonele conjugate cu un sistem nesaturat (cetone α , β -nesaturate sau aromatice) au cele două benzi deplasate spre lungimi de undă mai mari; conjugarea are deci efect batocrom. Astfel, oxidul de mezitil, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, prezintă absorbții la λ_{max} 225 nm ($\epsilon = 13\ 000$) și 324 nm ($\epsilon = 43$).

Substituția în poziția α cu un atom cu electroni neparticipanți (N, O, halogen) are un slab efect batocrom asupra tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$ și un puternic efect hipsocrom asupra tranziției $n \rightarrow \pi^*$. Efecte asemănătoare asupra tranzițiilor manifestă și dizolvanții cu polaritate mare.

24.6. REACȚII ALE COMPUȘILOR CARBONILICI

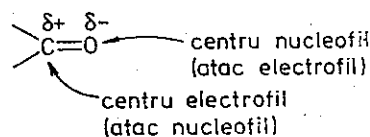
Reacțiile caracteristice ale compușilor carbonilici sînt reacții ale grupei carbonil și reacții ale poziției α față de grupa carbonil. Aldehydele dau unele reacții specifice în care este implicat atomul de hidrogen aldehydic.



24.6.1. REACȚII ALE GRUPEI CARBONIL

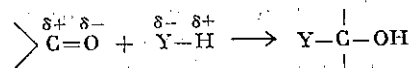
Adiții nucleofile. Grupa carbonil este polarizată, avînd electronii legăturii duble deplasati spre atomul de oxigen, mai electronegativ decît atomul de carbon. Atomul de carbon, sărăcit în electroni, are polaritate

pozitivă și caracter slab electrophil (acid Lewis). El are afinitate pentru reactanți nucleofili (baze Brönsted sau baze Lewis). Atomul de oxigen, cu densitate mărită de electroni și polaritate negativă (bază Lewis), are afinitate pentru protoni sau specii electrophile, deficitare în electroni (acizi Brönsted sau acizi Lewis).



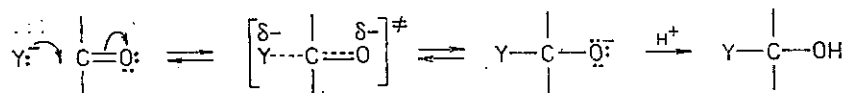
Adițiile la grupa carbonil sunt adiții nucleofile. Ele se caracterizează prin faptul că etapa esențială a reacției (determinantă de viteză) este formarea legăturii σ între atomul de carbon carbonilic și reactantul nucleofil, Y:. (În adițiile electrophile, caracteristice pentru legăturile duble și triple, $\text{C}=\text{C}$ și $\text{C}\equiv\text{C}$, etapa esențială este formarea legăturii σ între reactantul electrophil E^+ și atomul de carbon al legăturii nesaturate).

La adiția unui reactant $\text{Y}-\text{H}$, particula negativă, Y^- , se leagă de carbon iar cea pozitivă, H^+ , de atomul de oxigen.

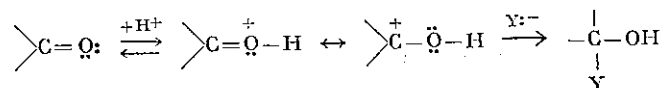


Ca orice reacție de adiție la un sistem nesaturat, adiția nucleofilă la grupa carbonil are două etape: fixarea reactantului nucleofil Y: și protonarea. În funcție de ordinea în care se succed cele două etape, se disting două mecanisme generale:

1. Atacul nucleofilului urmat de protonare



2. Protonare urmată de atacul nucleofilului



Reacționează după mecanismul 1 nucleofili ionici, baze Brönsted, cu sarcină negativă, HO^- , RO^- , NC^- , carbanioni (din compuși organo-

magnezieni sau anioni enolat), ioni de hidruură. Reacționează după mecanismul 2 reactanți acizi, HX , RCOOH sau nucleofili slabi ca H_2O , ROH , unui derivați ai amoniacului (v. acolo), în cataliză acidă. Protonarea prealabilă are ca efect mărirea caracterului electrophil (pozitivarea carbonului prin participarea structurii limită de ion de hidroxycarboniu).

Reacțiile de adiție nucleofilă au loc prin stări de tranziție. Ele se aseamănă cu substituțiile nucleofile $\text{SN}2$ (mecanismul 1) și $\text{SN}1$ (mecanismul 2), cu deosebirea că în substituțiile SN , reactantul nucleofil deplasează o grupare sau un atom sub formă de anion iar în reacțiile de adiție nucleofilă reactantul nucleofil deplasează o pereche de electroni.

Aldehydele sunt mai reactive decât cetonele. În seria aldehydelor, reactivitatea scade în ordinea $\text{CH}_2\text{O} > \text{CH}_3\text{CHO} > \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, iar în seria cetonele în ordinea $(\text{CH}_3)_2\text{CO} > \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3 > (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$. Compuși carbonilici aromatici sunt mai puțin reactivi, în ambele serii, decât cei substituiți cu grupe alchil; compusul cel mai reactiv este formaldehida.

Substituenții grupei carbonil influențează stabilitatea (termodinamic) și reactivitatea (cINETIC) moleculei compusului carbonilic prin efect electronic și steric.

Grupele alchil, respingătoare de electroni, măresc densitatea de electroni la carbonul carbonilic micșorând tendința acestuia de a accepta reactantul nucleofil; starea de tranziție fiind defavorizată, viteza reacției scade. Substituenții atrăgători de electroni au efect invers. Efectul poate fi inductiv ($-I$), de ex. în tricloracetaldehidă ($\text{Cl}_3\text{C}-\text{CHO}$) sau de conjugare, de ex. în benzaldehidă (v. adiția apei).

Natura substituenților are rol hotărâtor și asupra stabilității stării fundamentale a compusului carbonilic. Substituenții alchil favorizează contribuția structurii limită dipolare, stabilizând centrul carbocationic prin același efect ca și în cazul carbocationilor alchil (v. § 4.4). Stabilitatea carbocationilor scăzând în seria secundar > primar > metil, este de așteptat ca și stabilitatea structurilor limită dipolare ale grupelor carbonil să scadă în ordinea dialchilcetone > alchilaldehide > formaldehidă.

Contribuția structurilor polare se manifestă în spectrele infraroșii prin micșorarea frecvenței vibrației legăturii ν_{CO} la trecerea de la formaldehidă la aldehyde, respectiv cetone (v. § 24.5).

Valorile entalpiilor de formare, ΔH_f° , în stare standard, sunt cu aprox. 7 kcal $\cdot$ mol $^{-1}$ mai mari la cetone decât la aldehydele izomere (CH_2O -26,0; CH_3CHO -39,7; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ -45,5; $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ -51,9).

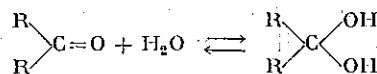
Despre stereochemia adiției la grupa carbonil v. § 16.6.

A. Adiții de reactanți nucleofili cu caracter acid

Prin adiții de reactanți polari acizi, în reacții catalizate de acizi sau de baze, în funcție de natura reactantului, se obțin derivați funcționali ai compușilor carbonilici. Unii din ei servesc pentru protejarea grupei carbonil sau ca intermediari în reacții ulterioare.

Reactant		Produs de reacție	
Apa	H ₂ O	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Hidrat (diol geminal)
Alcool	R-OH	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{OR} \end{array}$	Semicetali Semiacetali
Alcool	R-OH	$\begin{array}{c} \text{OR} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{OR} \end{array}$	Cetali Acetali
Tioli	R-SH	$\begin{array}{c} \text{SR} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{SR} \end{array}$	Tiocetali
Acizi	R-COOH	$\begin{array}{c} \text{OCOR} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{OCOR} \end{array}$	Acetați
Hidracizi	HX	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	α -Halohidrine α -Halogenoalcooli
Acid cianhidric	HCN	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CN} \end{array}$	Cianhidrine α -Hidroxinitrili
Bisulfid de sodiu	HSO ₃ Na	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	α -Hidroxisulfonați Combinații bisulfitice

a. Adiția apei. Hidrați



Condiții: cataliză acidă sau bazică

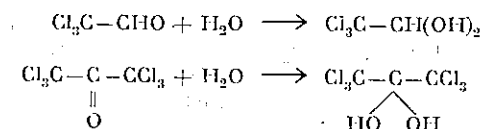
Prin adiția unei molecule de apă la grupa carbonil se obțin hidrați. Hidrații sînt dioli geminali, instabili, care pierd apa refăcînd grupa carbonil. Reacția de hidratare fiind reversibilă, poziția echilibrului depinde de stabilitatea termodinamică a compusului carbonilic în raport cu hidratul ei.

În soluție apoasă, la temperatura camerei, formaldehida este complet hidratată; echilibrul este complet deplasat spre dreapta (K de ordinul 10^3). Acetaldehida și unele aldehyde inferioare sînt hidratate aprox. 50% (K aprox. 1). Benzaldehida și alte aldehyde aromatice nu se hidratează practic deloc. Concentrația hidratului, la echilibru, scade pe măsură ce stabilitatea formei carbonilice crește (prin efect inductiv sau de conjugare, după cum s-a arătat în capitoul anterior).

Existența hidraților, neizolabili, este pusă în evidență prin reacțiile de schimb izotopic al oxigenului carbonilic, în soluții apoase îmbogățite în izotopul ^{18}O . În molecula hidratului cei doi atomi de oxigen hidroxilici fiind echivalenți, în reacția de deshidratare există șanse practic egale de a elimina o moleculă de H_2O sau de H_2^{18}O ; în primul caz ^{18}O rămîne încor-

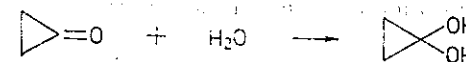
porat în compusul carbonilic. Proportia de ^{18}O din compusul carbonilic se determină prin spectrometrie de masă.

Aldehydele și cetonele cu grupe atrăgătoare de electroni ca de ex. trichloroacetaldehida sau cloralul, $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CHO}$, sau hexacloracetona, $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CCl}_3$, dau hidrați stabili, izolabili.



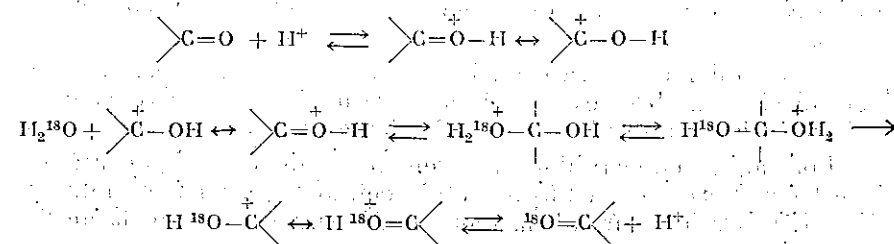
Eliminarea apei din hidratul de cloral (cristale, p.t. 57°) reușește numai la tratare cu acid sulfuric concentrat.

Cetonele ciclice în care formarea hidratului este însoțită de micșorarea tensiunii în ciclu dau hidrați stabili, din motive sterice. Ciclopropanona este stabilă sub forma hidratului ei.

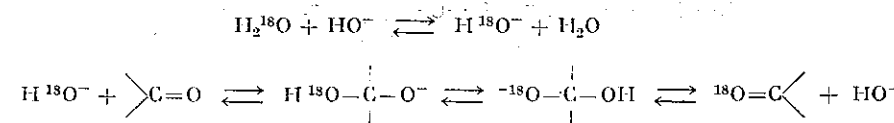


Datorită caracterului slab electrophil al carbonului carbonilic, adiția apei la pH 7 decurge lent. Viteza reacției este mărită în prezență de catalizatori acizi și bazici. Poziția echilibrului rămîne evident aceeași, catalizatorul accelerînd în egală măsură viteza reacțiilor în ambele sensuri (v. § 4.3.b).

În cataliză acidă reacționează carbonilul protonat, conjugat cu ionul de hidroxycarboniu, cu afinitate mărită față de reactantul nucleofil slab, molecula de apă. În reacția cu H_2^{18}O au loc următoarele echilibre:



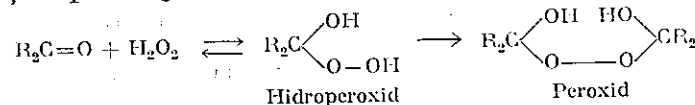
În cataliză bazică, grupa HO^- atacă carbonul grupei carbonil formînd un anion al hidratului care se protonază cu protonul apei, refăcînd catalizatorul bazic. În prezență de H_2^{18}O are loc un preechilibru între H_2^{18}O și HO^- .



Schimbul izotopic are loc și în acest caz.

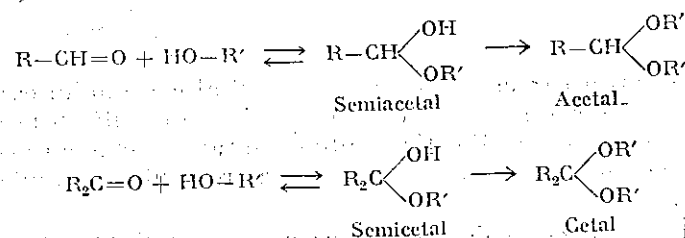
Deși adăția apei nu prezintă interes sintetic în sine, ea oglindește proprietățile grupei carbonil și particularitățile ce intervin în adățiile la această grupare.

b. Adăția apei oxigenate



Aldehydele și cetonele dau la tratare cu apă oxigenată hidroperoxizi ai compuşilor carbonilici. În unele cazuri acești hidroperoxizi sînt izolabili (de ex. formaldehidă, acetaldehidă, cloral). În prezență de exces de aldehidă se formează peroxizi. Reacția prezintă importanță în varianta în care în locul apei oxigenate se utilizează peracizi (v. reacția Baeyer-Villiger, § 24.6.2.B.c).

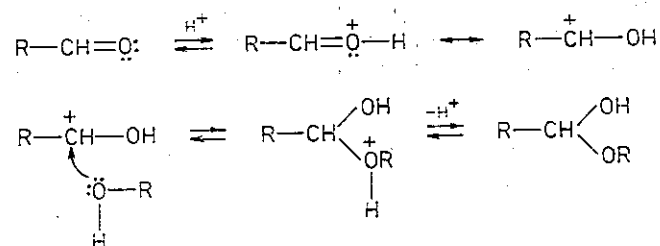
c. Reacția cu alcooli. Acetali și cetali



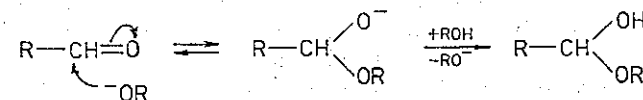
Prin adăția unui mol de alcool la grupa carbonil a unei aldehide se obțin *semiacetali*; prin adăția la cetone se obțin *semicetali*. Ca și în cazul adăției apei, reacția este reversibilă, și semiacetali sau semicetali nu pot fi izolați.

Acetaldehida se găsește, în soluție etanolică, în echilibru cu semiacetalul ei; echilibrul este deplasat spre dreapta. La cetone, de ex. acetona, poziția echilibrului este mult deplasată spre stînga.

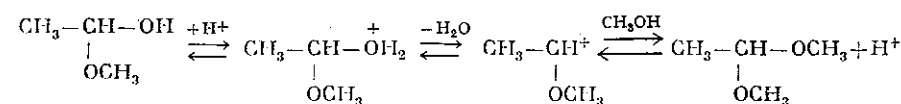
Formarea semicetalilor și a semiacetalilor este catalizată de acizi și de baze. Formarea semiacetalului acetaldehidei cu metanolul, în cataliză acidă, are loc prin adăția metanolului (nucleofil slab) la acetaldehida protonată.



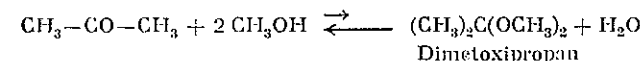
În cataliză bazică, în prezență de CH_3O^- , are loc adăția nucleofilului bazic la grupa carbonil și protonarea anionului semiacetalului cu protonul alcoolului; se reface catalizatorul.



Grupa hidroxil semiacetalică este mai reactivă decît hidroxilul unui alcool monohidroxilic normal. Cu exces de alcool, în cataliză acidă, semiacetali trec în acetali iar semicetali în cetali. Reacția are mecanismul unei eterificări prin mecanism $SN1$.



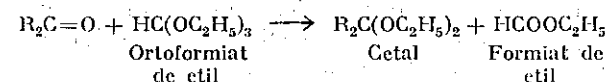
În cetalizarea cetonele echilibrul este mult deplasat spre stînga.



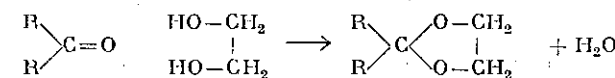
Dimetilcetalul acetonei, dimetoxipropanul, se formează la trecerea acetonei cu metanol peste un catalizator acid, la -20° . Scăderea temperaturii favorizează reacția de cetalizare (exotermă) față de reacția inversă, de hidroliză (endotermă). Chiar și în aceste condiții randamentul în cetal este de maximum 30%.

Cetali și acetali sînt, spre deosebire de semicetali și semiacetali, substanțe stabile, izolabile. Ei servesc pentru protejarea grupei carbonil. Hidroliza lor are loc numai în cataliză acidă, întocmai ca și hidroliza eterilor.

Cetali se obțin, de obicei, prin reacții în care nu se formează apă, de ex. prin tratarea cetonei cu ester ortoformic sau ester ortosilicic.



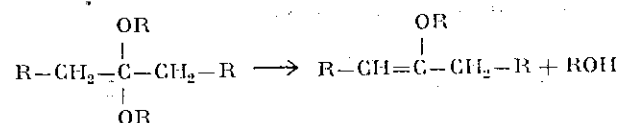
Cetali ciclici. Aldehydele și cetonele reacționează deosebit de ușor cu 1,2- sau 1,3-dioli, în cataliză acidă, dînd cetali ciclici cu inele de cinci sau de șase atomi, fără tensiune. Apa formată în reacție este îndepărtată prin distilare azeotropică cu benzen. Mult utilizați sînt etilenglicolul și 1,3-propandiolul.



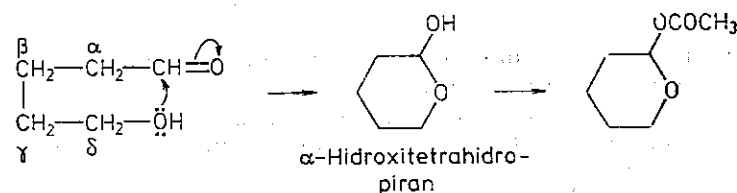
Reacția de cetalizare, reversibilă și exotermă ($\Delta H^\circ = -19,0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ la cetalizarea cu metanol a formaldehidei, $-15,2$ la acetaldehidă

și $-11,7$ la acetonă) se află sub control termodinamic. Valoarea constantei de echilibru este dependentă de energia liberă de reacție $\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$. Factorul entropic, $T\Delta S^0$, defavorabil în cetalizările cu alcooli monohidroxilici (din trei molecule rezultă numai două) este compensat numai în reacția aldehydelor de valoarea negativă mare a lui ΔH^0 , determinând semnul negativ pentru energia liberă de reacție ΔG^0 . La cetone ΔH^0 nu compensează în măsură suficientă valoarea $T\Delta S^0$ și factorul entropic defavorabil predomină, deplasând echilibrul reacției spre stînga. Situația se schimbă în cazul cetalizării cu un glicol. În acest caz variația entropiei este zero (din două molecule rezultă tot două) și factorul entalpie, favorabil, este dominant.

Piroliza cetalilor servește uneori pentru sinteze de enoleteri.



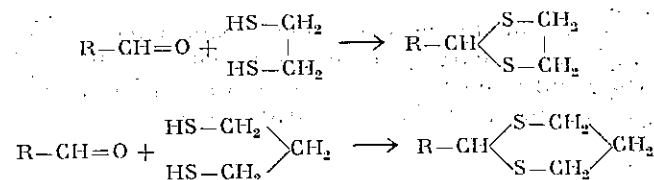
Hidroxialdehidele și hidroxicetonele cu grupa hidroxil în pozițiile γ sau δ față de grupa carbonil, favorabile închiderii de cicluri fără tensiune, se cetalizează intramolecular, formînd semiacetali ciclici cu cicluri de cinci și de șase atomi.



Cele două forme, aflate în echilibru, dau reacțiile caracteristice ale grupei carbonil și ale grupei hidroxil, prin deplasarea echilibrului pe măsură ce una din forme se consumă în reacție.

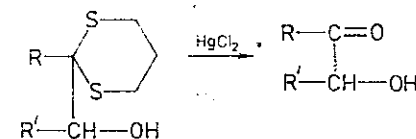
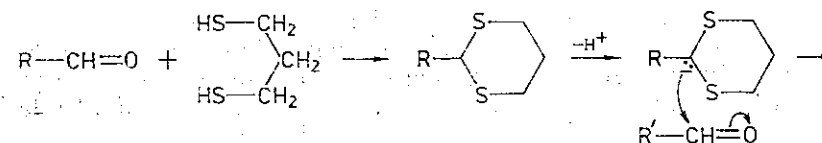
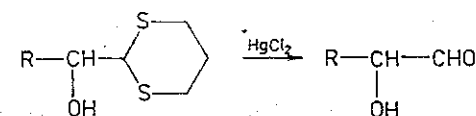
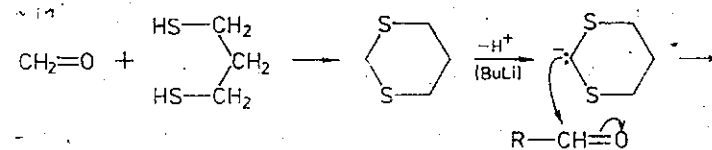
Cetalizarea intramoleculară joacă un rol esențial în clasa zaharurilor, polihidroxialdehide și polihidroxicetone naturale (v. cap. 34).

Triacetali și tiocetali. 1,2- și 1,3-Ditoli formează ditioacetali ciclici cu ciclu de cinci (ditiolani) și de șase (ditiani).

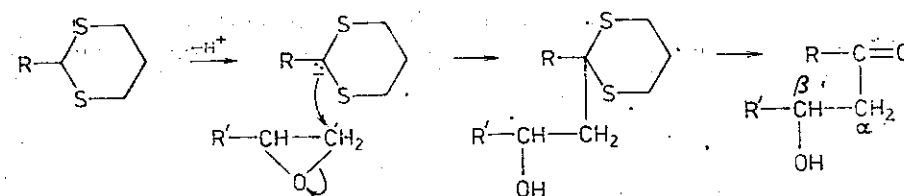


Atomul de hidrogen de la atomul de carbon al ciclului cuprins între cei doi atomi de sulf are caracter acid. Prin tratare cu baze tari, de ex. butil-litiu, se formează un carbanion. Acesta se adăunează la grupa carbonil din aldehyde, formînd un hidroxiderivat. Prin eliminarea

restului de dimercaptan (prin tratare cu HgCl_2 în soluție de acetonitril-apă) se obține o α -hidroxialdehidă (în cazul 1,3-ditianului nesubstituit) sau o α -hidroxicetonă (în cazul 1,3-ditianilor substituiți în poziția 2).

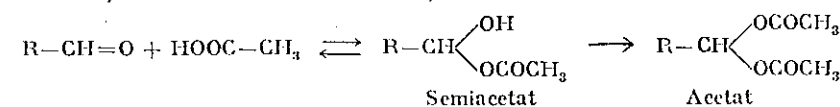


Prin condensarea anionilor ditianilor cu epoxizi se obțin β -hidroxicetone.



Cele două variante expuse mai sus constituie metode generale de sinteze de compuși hidroxicarbonilici.

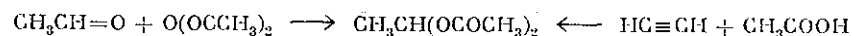
d. Reacția cu acizi carboxilici și anhidride de acizi



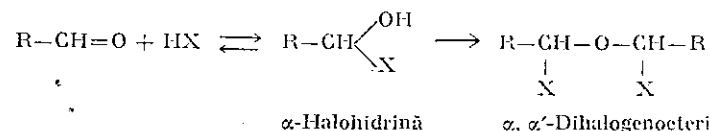
Acizii carboxilici se adăunează la grupa carbonil dînd un semiacetat neizolabil care, într-o reacție ulterioară, catalizată de mediul acid,

trece în acetatul compusului carbonilic. Reacția decurge după mecanismul general de adădire la grupa carbonil.

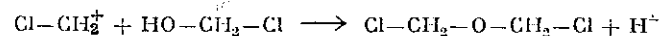
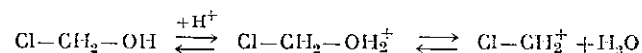
Din acetaldehidă și acid sau anhidridă acetică se obține acetatul acetaldehidei, identic cu produsul de adădire al acidului acetic la acetatul de vinil sau la acetilenă (v. § 8.6.1.E).



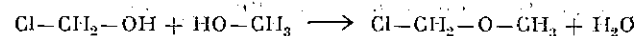
e. Reacția alchidelor cu hidracizi. α -Halohidrine



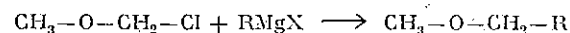
În reacția alchidelor cu acid clorhidric sau cu acid bromhidric (gazos, uscat) se formează α -halohidrine neizolabile, prin adădire reversibilă a hidracidului la grupa C=O. Grupa OH protonată de acidul prezent, elimină H_2O și carbocationul rezultat reacționează cu grupa hidroxil a altei molecule dând naștere la eteri α, α' -dihalogenati.



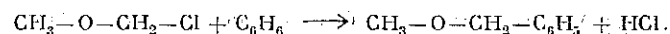
În prezență de metanol se obțin α -clormetileteri.



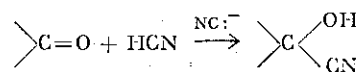
În α -halogenoeteri atomul de halogen este foarte reactiv. În prezență de apă se hidrolizează cu ușurință; cu compuși organo-magnezieni reacționează ca și halogenurile de alil.



În prezență de AlCl_3 substituie inelul aromatic.

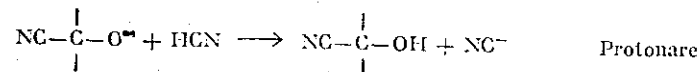
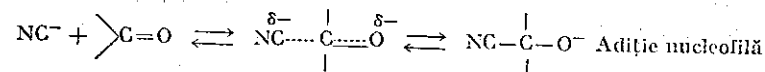


f. Adădire acidului cianhidric. Cianhidrine



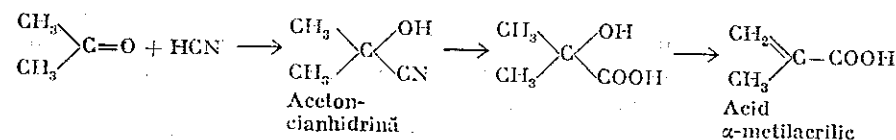
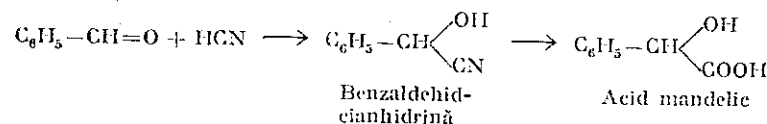
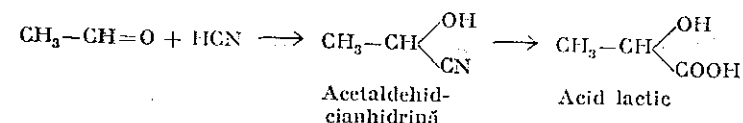
Alchidele și cetonele adădionează acidul cianhidric în prezență catalitică a ionului cian, NC^- , reactantul nucleofil al reacției de adădire. Reacția are loc după mecanismul general I prin atac nucleofil urmat de

protonare. Acidul cianhidric servește, în etapa de protonare, ca furnizor de H^+ (prin transfer de protoni de la molecula covalentă de HCN la anionul cianhidric).



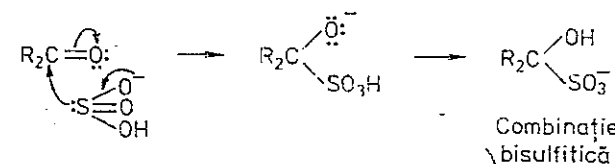
Ca și celelalte reacții de adădire la grupa carbonil, și adădire acidului cianhidric este reversibilă. Echilibrul, în acest caz, este favorabil cianhidricului.

Cianhidrinele sînt nitrili ai α -hidroxiaizilor. Prin hidroliza cianhidrinelor se obțin α -hidroxiaizi.



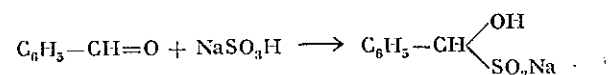
Pentru a evita lucrul cu acid cianhidric, toxic puternic, prepararea cianhidrinelor se realizează în practică prin tratarea cu H_2SO_4 sau HCl a unui amestec de KCN și compus carbonilic.

g. Adădire bisulfitei de sodiu. Combinații bisulfite

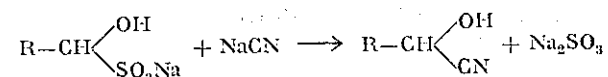


Alchidele și cetonele, cu excepția cetonei aromatice, dau la tratare cu soluții apoase de bisulfite de sodiu (NaHSO_3), combinații bisulfite. Formarea combinațiilor bisulfite are loc prin atacul nucleofil al atomului de sulf (nucleofil puternic) asupra atomului de carbon carbonilic.

Combinările bisulfite sînt săruri ale unor acizi α -hidroxisulfonici, insolubile în dizolvanți organici, solubile în apă; în soluții concentrate se pot obține sub formă cristalizată. Combinația bisulfitică a benzaldehidei se separă cristalizată la agitarea unei soluții concentrate de bisulfid de sodiu cu benzaldehidă.

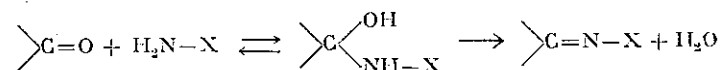


Combinările bisulfite se utilizează pentru separarea compușilor carbonilici din amestec cu alte substanțe și pentru purificarea lor. Prin tratare cu acizi sau baze, combinațiile bisulfite regenerează grupa carbonil; cu cianuri alcaline formează cianhidrine.



B. Reacții de condensare cu nucleofili cu caracter bazic.
Derivați funcționali cu azot

Amoniacul și derivați ai amoniacului cu caracter nucleofil, cu formula generală $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$, se condensează cu compușii carbonilici dînd produși de adăiere-eliminare cu formula generală $\text{>C}=\text{N}-\text{X}$.

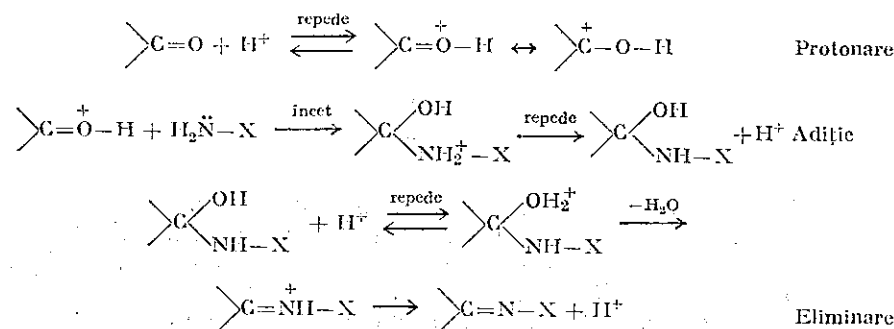


Reacțiile sînt reversibile. Producții de condensare dau la hidroliză compusul carbonilic inițial, de aceea compușii formați astfel sînt considerați derivați funcționali ai grupei carbonil.

Se obțin pe această cale următoarele clase de compuși:

Reactant $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$	Produs de condensare
Amoniac NH_3	$\text{>C}=\text{NH}$ Imină
Amină primară $\text{H}_2\text{N}-\text{R}$	$\text{>C}=\text{N}-\text{R}$ Bază Schiff
Hidrazină $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	$\text{>C}=\text{N}-\text{NH}_2$ Hidrazonă
Fenilhidrazină $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{>C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ Fenilhidrazonă
Semicarbazidă $\text{H}_2\text{N}-\text{NHCONH}_2$	$\text{>C}=\text{N}-\text{NHCONH}_2$ Semicarbazonă
Hidroxilamină $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{>C}=\text{N}-\text{OH}$ Oximă

Mecanism general. Cu excepția amoniacului, care se adăionează direct la grupa carbonil, derivații amoniacului, $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$, mai puțin bazici și mai puțin nucleofili, reacționează în prezență de catalizatori acizi. Aldehida sau cetona participă la reacție sub forma protonată în care polaritatea pozitivă de la carbonul carbonilic este accentuată. Reactantul aminic participă sub formă de bază liberă în care electronii neparticipanți ai azotului sînt disponibili. Aldehidele reacționează, în general, mai ușor decît cetonele.



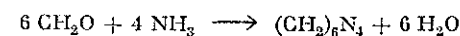
În cataliza acidă poate avea loc și protonarea reactantului aminic: $\text{X}-\text{NH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{X}-\text{NH}_3^+$. Reacțiile de condensare au loc în condiții de pH la care concentrația de carbonil protonat $\text{>C}=\text{O}^+-\text{H}$ și de amină liberă, $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$, este maximă. Aceasta depinde de bazicitatea reactivului azotat și de a grupei carbonil.

Măsurători cinetice arată o dependență între concentrația acidului și viteza de reacție ($v = k [\text{R}_2\text{CO}][\text{H}^+][\text{X}-\text{NH}_2]$).

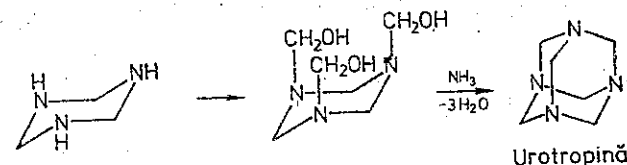
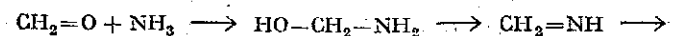
Eliminarea apei din produsul de adăiere (semiaminal) este catalizată de acizi.

Experimental se lucrează prin tratarea compusului carbonilic cu clorhidrați de hidroxilamină, semicarbazidă sau sulfat de hidrazină, în soluții apoase, tamponate (acetat de sodiu-acid acetic), sau în prezență de piridină.

a. *Reacția cu amoniac și amine primare. Imine. Baze Schiff.* Formaldehida dă cu amoniac hexametilentetramină sau urotropină.

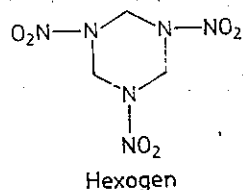


Intermediarii acestei reacții nu sînt izolabili. Formaldehid-amoniacul trece în imină care se trimerizează și reacționează apoi cu încă trei molecule de formaldehidă și una de amoniac.



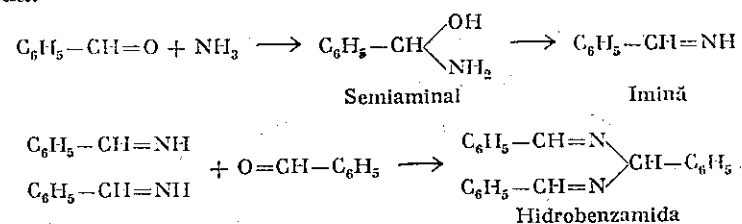
Hexametilentetramina sau urotropina are o structură analoagă cu adamantanul (cu patru cicluri de șase) dar având câte un atom de azot la capetele de punte.

Hexametilentetramina servește la fabricarea bachelitei din novolac, ca donor de formaldehidă. Prin nitrare trece într-un trinitro-derivat, hexogenul, care servește ca exploziv.

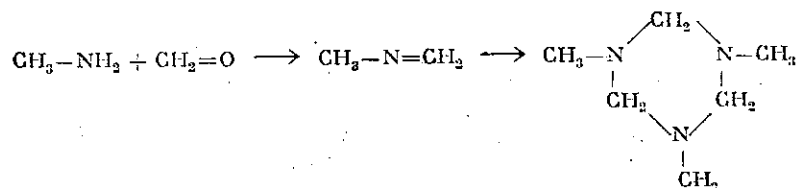


Acetaldehida formează cu amoniacul un produs de adiție izolabil, acetaldehid-amoniacul, cristalizat. La încălzirea acetaldehid-amoniacului peste 100° se obține un produs similar cu hexametilentetramina.

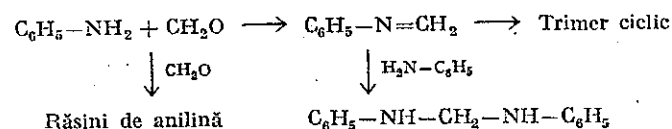
Benzaldehida dă cu amoniacul un semiaminal (aldehid-amoniac) și o imină. Prin reacția iminei cu benzaldehida se obține hidrobenzamida.



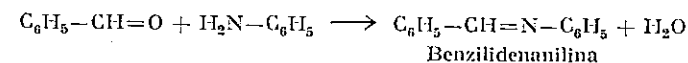
Aminele alifatiche dau cu formaldehida și cu acetaldehida trimeri ciclici. Intermediar se formează imine.



Din anilină și formaldehidă se obțin produși diferiți, în funcție de proporția dintre reactanți și condițiile de lucru. Lucrând cu reactanți în raport echimolar se obține aldimina care trece în trimer ciclic ca și analogii alifatici. Din anilină și formaldehidă în raport 2 : 1 se obține difenildiaminometan, produs de condensare al aldiminei cu anilina; cu exces de formaldehidă se obțin rășini de formaldehid-anilină, asemănătoare cu bachelita.



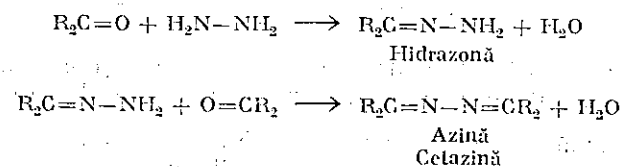
Aldehydele aromatice se condensează cu amine aromatice formând imine substituie stabile, numite *azometine* sau *baze Schiff*.



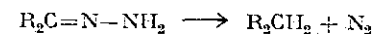
Bazele Schiff se comportă în unele reacții ca și aldehydele și cetonele din care provin, de ex. adăunează HCN, bisulfit, prin reducere dau amine secundare. Gruparea funcțională C=N se comportă analog cu gruparea C=O. Reducerea bazelor Schiff duce la amine secundare; hidroliza duce la compus carbonilic.

b. *Reacția cu hidrazină și derivații ei. Hidrazone. Azine.* Aldehydele și cetonele reacționează cu hidrazina dând compuși frumos cristalizați, care servesc de multe ori pentru identificarea și caracterizarea compuşilor carbonilici.

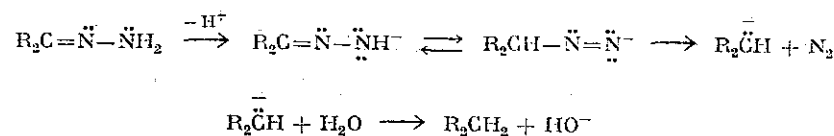
Hidrazina dă cu un mol de compus carbonilic, *hidrazonă*; cu doi moli de compus carbonilic se obțin *azine*. Azinele aldehydelor (*aldazine*) se obțin ușor; azinele cetoneilor (*cetazine*) se obțin mai greu.



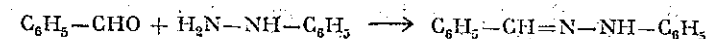
Reacția Kijner-Wolff. Prin încălzirea unui amestec de aldehydă sau cetonă și hidrazină cu hidroxid sau alcoxid de sodiu, la 160–180°, în vas închis, sau la presiune normală în dietilenglicol (variante Huang-Millon), grupa carbonil este redusă la grupa CH₂ (v. § și 5.3.1.E).



Au loc următoarele reacții:

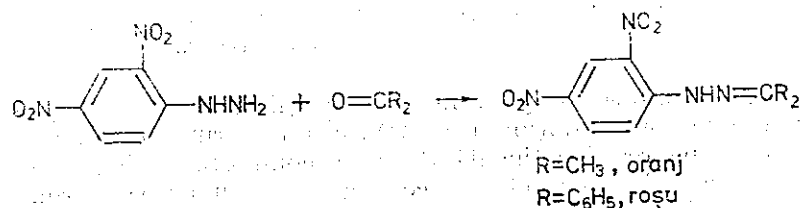


c. *Reacția cu fenilhidrazina. Fenilhidrazonă.* Aldehydele și cetonele dau cu fenilhidrazina substanțe frumos cristalizate numite *fenilhidrazonă*. Ele servesc la identificarea compuşilor carbonilici, mai ales a celor lichizi.

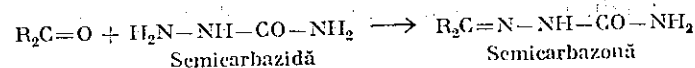


Reactivul cel mai des utilizat în scopul identificării compuşilor carbonilici este 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNFH). Dinitrofenilhidrazonă

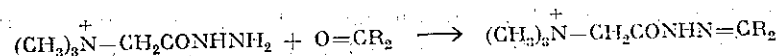
sint substanțe de culoare galben-oranj până la roșu închis, cu spectre UV caracteristice.



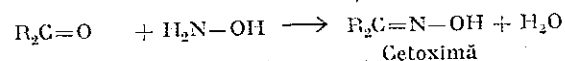
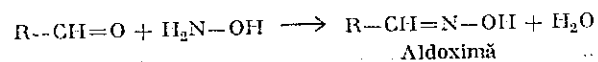
d. *Reacția cu semicarbazida. Semicarbazone.* Aldehidele și cetonele reacționează cu semicarbazida dînd semicarbazone, substanțe frumos cristalizate, cu puncte de topire caracteristice, care servesc pentru identificarea compușilor carbonilici.



Un reactiv utilizat pentru separarea compușilor carbonilici din amestec cu alte substanțe (cu caracter neutru) este clorura de trimetil-aminoacethidrazidă, $(CH_3)_3N^+-CH_2CONHNH_2]Cl^-$ (reactiv Girard-Săndulescu T), care formează hidrazone solubile în apă.



e. *Reacția compușilor carbonilici cu hidroxilamina. Oxime.* Prin tratare a aldehydelor sau cetonelelor cu săruri ale hidroxilaminei (clorhidrat sau sulfat) și cu acetat, carbonat sau hidroxid de sodiu în soluție apoasă, uneori după scurtă încălzire, se formează oxime. Din aldehide se obțin *aldoxime*, din cetone *cetoxime*.



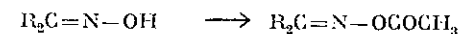
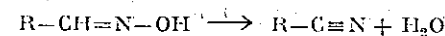
Oxime se mai formează și prin izomerizarea nitrozo-derivaților primari și secundari (v. § 23.2). Această variantă este utilizată la prepararea monoximelor compușilor dicarbonilici din compuși monocarbonilici (v. § 24.7.1.B.c).

Oximele sint substanțe lichide sau cristalizate care servesc la caracterizarea compușilor carbonilici sau în sinteze.

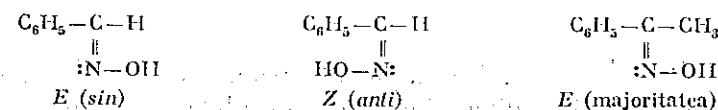
Prin hidroliză, oximele trec în compuși din care s-au format.

Oximele au caracter slab acid; se dizolvă în alcalii. Au de asemenea slab caracter bazic; formează clorhidrați, instabili în prezența apei.

Aldoximele dau la tratare cu anhidridă acetică, nitrili. Cetoximele dau un acetilderivat.

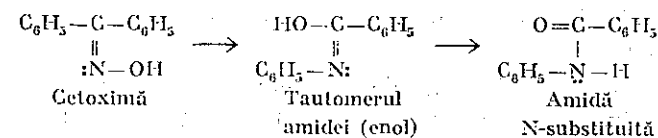


Stereoizomeria oximelor aromatice. Aldoximele aromatice și cetoximele aromatice cu doi radicali aril diferiți (nu și arilalchil) apar în două forme stereoizomere în raport cu legătura dublă.



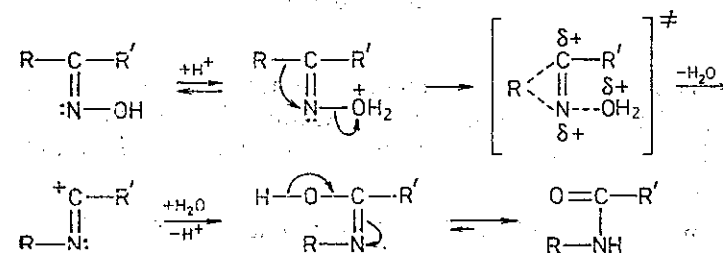
Notarea configurațiilor oximelor se face prin aplicarea convențiilor de prioritate, ca și la alchenele substituie cu mai mulți substituenți diferiți (v. § 7.1).

Transpoziția Beckmann a cetoximelor (E. Beckmann, 1886). O reacție generală a cetoximelor este transformarea lor în amide substituie. Reacția este catalizată de acizi.

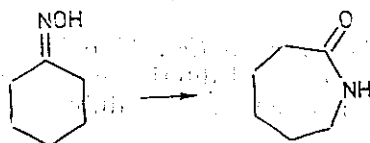


În exemplul de mai sus, din benzofenonoximă se formează N-fenil-amida acidului benzoic sau benzoilanilina.

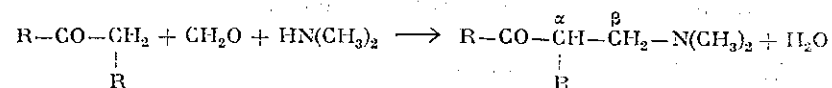
Transpoziția Beckmann este o reacție stereospecifică. În cursul acestei reacții are loc migrarea unui radical de la carbon la azot. Migrează întotdeauna grupa care se află în poziția *trans* față de gruparea hidroxil. Există dovezi că grupa care migrează nu părăsește molecula și deci transpoziția este intramoleculară. De asemenea prin folosire de $H_2^{18}O$ s-a dovedit că oxigenul amidic provine din dizolvant și nu este același cu cel inițial din molecula oximei. Migrarea grupei *trans* are loc probabil simultan cu eliminarea grupei hidroxil a oximei, sub forma unei molecule de apă.



Oximele cetonelor ciclice dau prin transpoziție Beckmann amide ciclice numite *lactame*. Din ciclohexanonoximă se formează caprolactama (amida ciclică a acidului ϵ -aminocaproic) utilizată la sinteza fibrei Nylon (v. § 27.5.4).

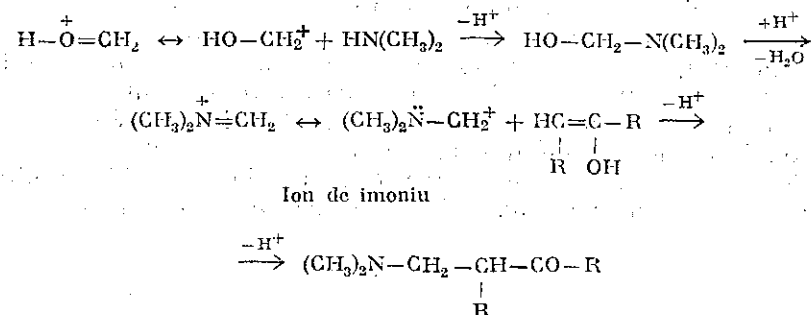


f. *Reacția Mannich*. Formaldehida reacționează cu amine secundare (dimetilamină, piperidină) și cetone enolizabile, în cataliză acidă, dând β -aminocetone (E. Mannich, 1917).



Reacția a fost ulterior extinsă și la alți compuși care conțin atomi de hidrogen acidificați de o grupă COOR sau CN din poziția α , sau la fenoli și compuși heterociclici.

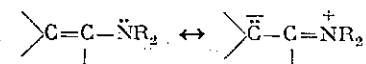
Mecanismul reacției Mannich are ca intermediar o imină protonată (sare de imoniu) care reacționează ca un reactant electofil, cu enolul cetonei (sau cu inelul aromatic din fenoli sau heterociclici cu caracter aromatic). Formaldehida reacționează sub forma protonată întâi cu amina dând un metilolderivat care prin eliminarea apei trece în ionul de imoniu.



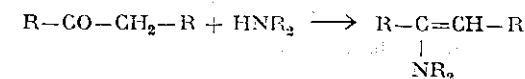
g. *Enamine*. Se numesc enamine compușii care conțin o grupare amino legată de carbonul unei legături duble. Enaminele terțiare sînt mai stabile decît cele secundare; enaminele cetonelor sînt mai stabile decît ale aldehydelor.

Enaminele conțin în moleculă gruparea $\text{>C}=\text{C}-\text{NR}_2$ în care există conjugarea între electronii neparticipanți ai azotului și electronii π ai

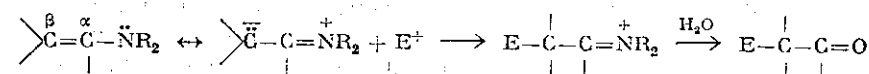
legăturii duble. Structura enaminelor poate fi reprezentată prin structuri limită cu electroni neparticipanți la azot sau la atomul de carbon din poziția β .



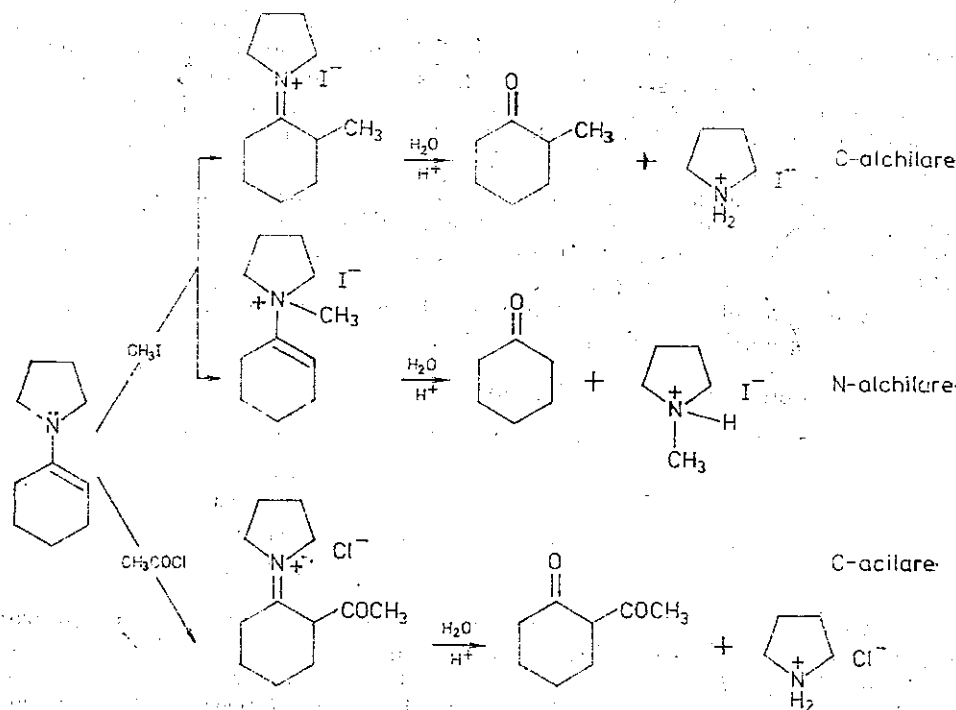
Enaminele se obțin prin tratarea cetonelor enolizabile cu o amină secundară (dielamină, piroldină, piperidină, morfolină etc.) în prezență de catalizatori acizi.



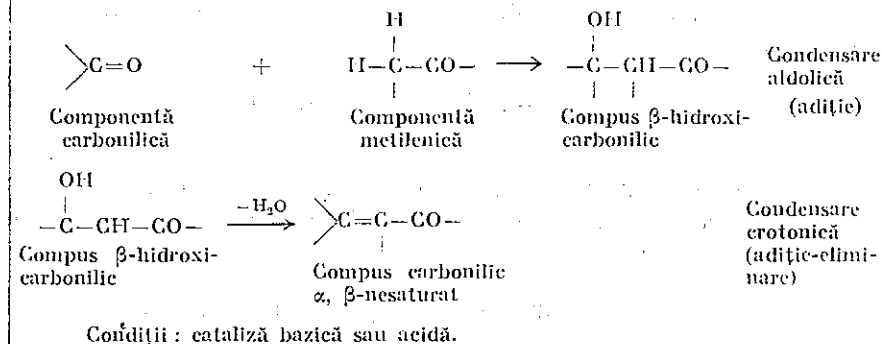
Enaminele reacționează cu reactanți electrofili, E^+ , la centrul nucleofil de la carbonul β .



Cu derivați halogenați se obțin cetone α -alchilate iar cu cloruri acide se formează cetone α -acilate (β -dicetone).



C. Condensarea aldolică și crotonică



Condensarea grupei carbonil din aldehyde și din cetone (*componenta carbonilică*) cu grupa C-H a unei molecule cu „metilen activ” (*componenta metilenică*) este una din reacțiile cu cele mai vaste aplicații sintetice ale compușilor carbonilici.

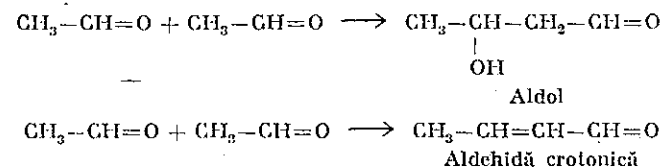
Condensarea aldolică poate fi reprezentată schematic prin adiția formală a componentei metilenice la grupa carbonil a componentei carbonilice, prin care se formează un compus β -hidroxicarbonilic. Condensarea crotonică este reacția de condensare cu eliminare de apă dintre componenta metilenică și componenta carbonilică. Ea decurge în două etape: o condensare aldolică urmată de deshidratarea aldolului.

Componentele metilenice sînt combinații care conțin în poziția α față de o grupă acidifiantă (CO, COOR, NO₂ etc.) un atom de hidrogen enolizabil, care poate fi eliminat sub forma de proton, în cataliză bazică sau în cataliză acidă. Sînt componente metilenice compușii carbonilici (aldehyde și cetone), esteri ai acizilor carboxilici, anhidride ale acizilor carboxilici, nitroderivați din seria alifatică cu grupe CH₃, CH₂ sau CH în poziția α față de gruparea acidifiantă.

Natura catalizatorilor este foarte variată. Catalizatorii bazici pot fi hidroxizi alcalini sau alcalino-pămîntoși de diferite concentrații, alcoxi, carbonați alcalini, amine. Catalizatorii acizi pot fi acizi minerali (H₂SO₄, HCl) sau acizi Lewis (HgCl₂, AlCl₃).

Exemplul clasic de condensare aldolică și crotonică îl constituie condensarea acetaldehidei cu ea însăși.

a. Condensarea acetaldehidei

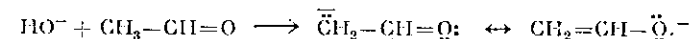


Acetaldehida se condensează cu ea însăși, la temperatura camerei prin tratare cu soluție de hidroxid de sodiu diluat, dînd β -hidroxibutiraldehidă sau aldol. De la numele de aldol (format din *aldehyd*-*alcool*, A. Wurtz, 1872) provine numele acestui tip de condensare. La tempera-

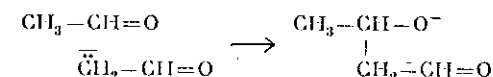
tură mai ridicată (80–100°) sau în prezență de concentrații mai mari de catalizator, aldolul elimină o moleculă de apă trecînd în aldehida crotonică sau butenalul.

Mecanism de reacție. Mecanismul condensării aldolice, în *cataliză bazică*, constă în adiția nucleofilă a anionului enolat al componentei metilenice la grupa carbonil a componentei carbonilice, urmată de protonarea anionului aldolului. Etapele reacției, în cazul acetaldehidei (luat ca exemplu general) sînt următoarele:

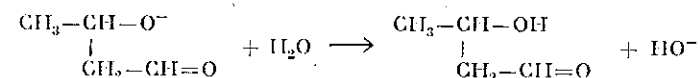
Formarea anionului enolat, stabilizat prin conjugare



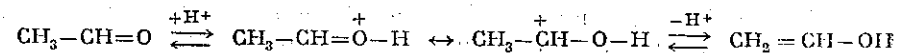
Adiția anionului enolat la grupa carbonil



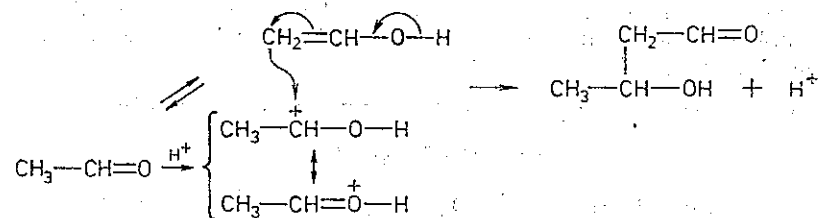
Protonarea anionului aldolului; regenerarea catalizatorului



Mecanismul condensării aldolice, în *cataliză acidă*, este diferit de cel al condensării catalizate de baze. În cataliză acidă, reacția de condensare are loc prin adiția carbonilului protonat al componentei carbonilice la enolul componentei metilenice. Enolul ia naștere prin eliminarea unui proton din grupa metilenică conform mecanismului general al enolizării (v. § 24.2).

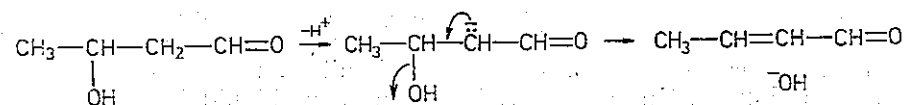


Adiția carbonilului protonat (carbocation) la enol este o adiție electrofilă la legătura dublă; ea decurge cu respectarea regulii lui Markovnikov.

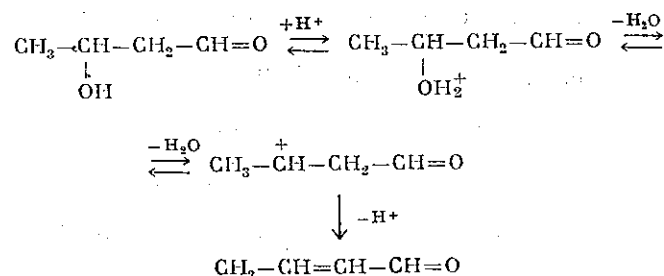


Condensarea crotonică este o reacție de eliminare de apă dintr-un compus de condensare aldolică. Reacția este catalizată de acizi și de baze. Atomul de hidrogen din poziția α față de grupa carbonil dintr-un compus de condensare aldolică este acidifiat. El se elimină sub formă

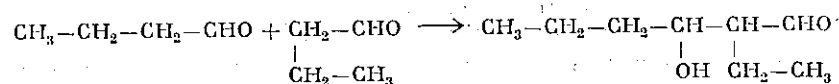
de proton, în prezență de baze, formind un carbocation care se stabilizează prin eliminarea grupei hidroxil sub forma de ion hidroxil, HO^- .



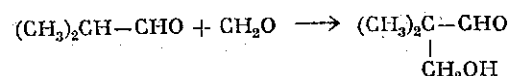
Eliminarea apei din aldol, în cataliză acidă, decurge prin mecanism de eliminare E1; grupa hidroxil se elimină sub formă de moleculă de apă.



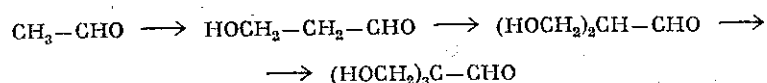
b. *Condensarea aldehydelor superioare* are loc între grupa carbonil a unei molecule cu grupa metilen din poziția α a celeilalte molecule. De ex. din aldehida butirică se obține 2-etil-3-hidroxi-hexilaldehidă.



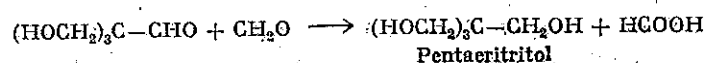
c. *Condensări între aldehyde diferite.* Formaldehida și benzaldehida sau alte aldehyde aromatice pot fi numai componente carbonilice. Formaldehida dă cu izobutiraldehida, în cataliză bazică, un aldol.



Acetaldehida, care are trei atomi de hidrogen metilenici, reacționează cu trei molecule de formaldehidă (în prezență de K_2CO_3) dând trihidroxi-metilacetaldehidă.

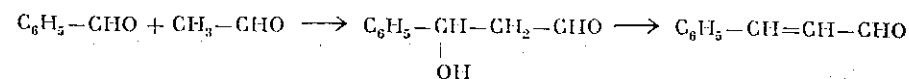


În prezență de catalizator bazic mai puternic (NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$) se obține un tetrol, pentaeritritolul, $(\text{HOCH}_2)_4\text{C}$. Acesta ia naștere din trihidroxi-aldehida formată intermediar, printr-o reacție de oxido-reducere (reacție Cannizzaro, v. § 24.6.2.D.a).

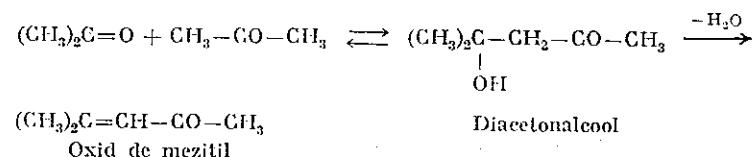


Pentaeritritolul formează cu acidul azotic un tetranitrat $\text{C}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2)_4$, pentrita, utilizat ca exploziv în locul dinamitei.

Benzaldehida (numai componentă carbonilică) reacționează cu acetaldehida dând numai produs de condensare crotonică, aldehida cinamică. Aldolul intermediar (cu hidroxil benzilic) este neizolabil deoarece elimină ușor apă.

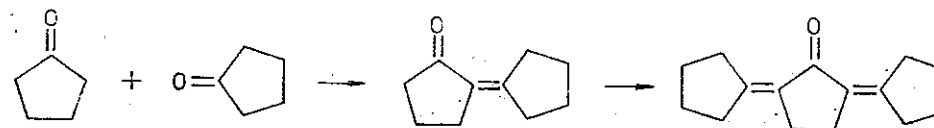


d. *Condensări între cetone.* Acetona reacționează în prezență de catalizator bazic blând (hidroxid de bariu) dând produs de condensare de tip aldolic, diacetonalcoolul. Echilibrul în această reacție este mult deplasat spre stînga (la 20° circa 5%).

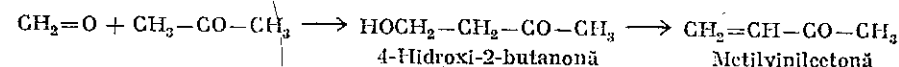


În cataliză acidă, diacetonalcoolul elimină apă și se obține produsul de condensare crotonică, oxidul de mezitil. Acesta se poate obține și direct din acetona în prezență de catalizatori acizi; ca produs secundar se formează forona $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, prin condensarea a trei molecule de acetona.

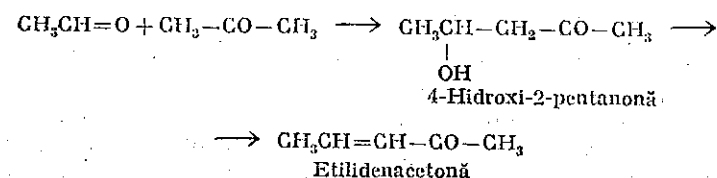
Cetonele ciclice dau, de asemenea, produși de condensare la una sau la ambele poziții α -metilenice.



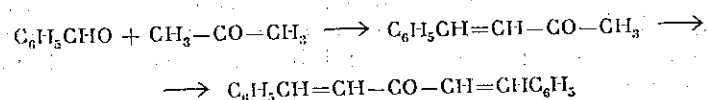
e. *Condensarea aldehydelor cu cetone.* În aceste reacții, aldehida funcționează drept componentă carbonilică (grupa carbonil din aldehyde fiind mai reactivă decât cea din cetone) iar cetona este componenta metilenică. Uneori, în condiții blinde, se izolează produsul de condensare aldolică, produsul principal fiind însă cel de condensare crotonică.



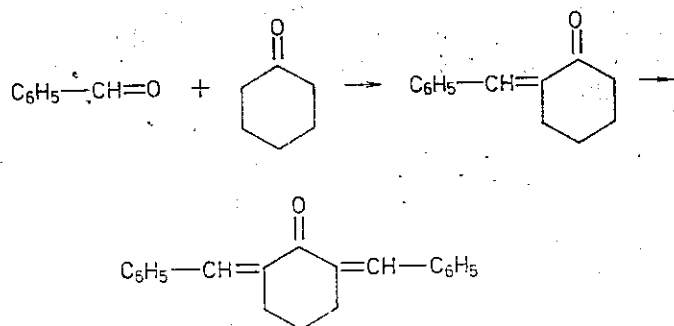
Din acetaldehidă și acetona se obține etilidenacetona



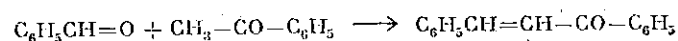
Din benzaldehidă și acetonă se obțin benzilidenacetona și dibenzilidenacetona.



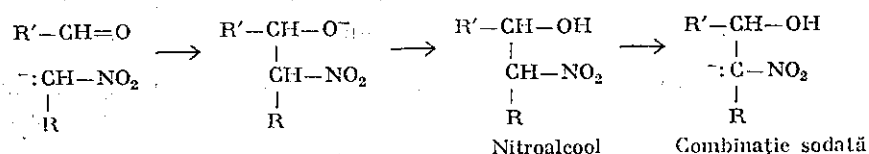
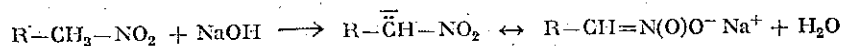
Ciclohexanona formează cu benzaldehida un mono- și un dibenziliden-derivat



Acetofenona se condensează cu benzaldehida, în cataliză acidă, formînd benzalacetofenona (benzilidenacetofenona) sau chalcona.



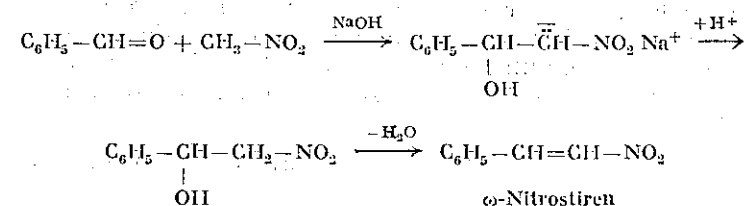
f. Condensarea cu nitroalcani. Atomii de hidrogen din poziția α a nitroalcanilor sînt acidificați (v. § 23.1.2). La tratare cu baze (HO^- , RO^-) ei cedează un proton formînd anionul ambident al nitro-derivatului, stabilizat prin conjugare. Anionul ambident are caracter nucleofil și se adăunează la grupa carbonil formînd un nitroalcool (prin condensare de tip aldolic) sau o nitroalchenă (prin condensare de tip crotonic).



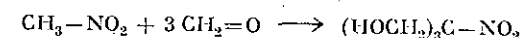
În nitroalcooli grupa CH este acidificată. În prezența catalizatorului bazic se elimină un proton și se formează anionul nitroalcoolului (combinația sodată); prin acidulare se izolează nitroalcoolul.

În cazul benzaldehidei și al altor aldehyde aromatice, produsul aldolic nu este izolabil deoarece la acidulare elimină apă dînd direct produsul de condensare crotonică. De ex. în reacția benzaldehidei cu nitro-

metan se obține o combinație sodată care, la acidulare, trece în ω -nitrostiren.

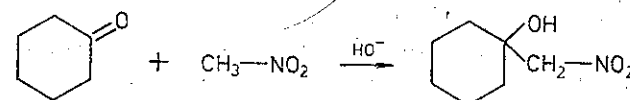


În reacția nitrometanului cu formaldehida se obține trihidroximetil-nitrometan.

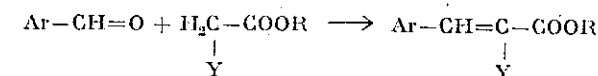
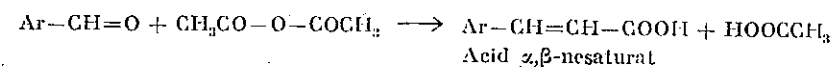


În acest caz anionul nitroalcoolului, format în prima etapă, reacționează mai departe cu o nouă moleculă de formaldehidă dînd anionul dihidroximetil derivatului care, la rîndul său, se condensează cu cea de a treia moleculă de aldehydă (v. § și condensarea acetaldehidei cu formaldehida, § 24.6.1.C.c).

Cetonele dau nitroalcooli mai stabili, izolabili. De ex. din ciclohexanonă și nitrometan se obține produs de condensare aldolică.



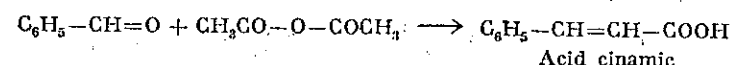
g. Condensarea cu anhidride și esteri ai acizilor carboxilici.



Condiții: cataliză bazică (CH_3COO^- , RO^- , K_2CO_3)

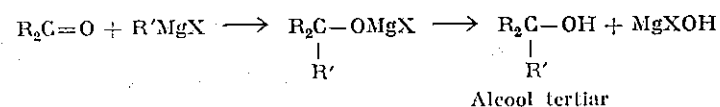
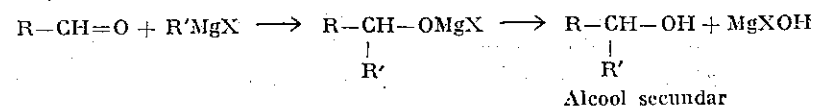
Aldehydele aromatice și cele alifatice neenolizabile (fără hidrogen în poziția α) se condensează, în cataliză bazică, cu grupa metilen acidificată din anhidride sau esteri ai acizilor carboxilici dînd, după hidroliză intermediarilor (anhidride mixte sau esteri), acizi α,β -nesaturați.

Condensarea cu anhidrida acetică (reacție Perkin) reprezintă una din metodele de sinteză importante ale acizilor α,β -nesaturați. Prin această reacție, din benzaldehidă se obține acid cinamic.



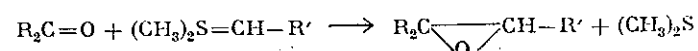
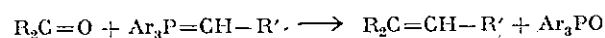
Compuși de condensare aldolică nu pot fi izolați.

D. Aditia compușilor organo-metalici



Condensarea compușilor organo-magnezieni cu aldehyde și cu cetone este una din metodele importante de sinteză ale alcoolilor. Reacția a fost discutată la § 18.3.1.G.

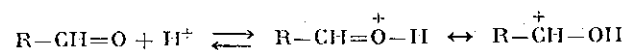
E. Reacția compușilor carbonilici cu ilide



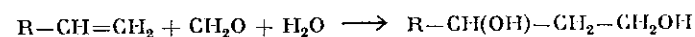
Reacția aldehydelor și cetonelor cu fosforilide (reacție Wittig) sau cu sulfonilide (reacție Corey) ducind la alchene sau la epoxizi a fost discutată în § 7.3.2.B și 21.4.4.

F. Reacția compușilor carbonilici cu alchene și compuși aromatici.

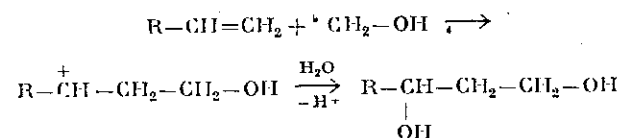
În reacțiile catalizate de acizi aldehydele și cetonile funcționează ca reactanți electrofili:



a. *Reacția cu alchene.* Formaldehida reacționează cu alchene, în prezență de acizi minerali, dând 1,3-dioli (H. J. Prins, 1917).



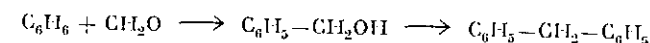
Reacția are loc printr-un intermediar cationic:



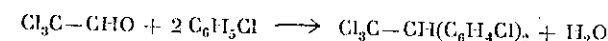
Pe această reacție se bazează o metodă de sinteză a izoprenului (v. § 10.4).

b. *Reacția cu hidrocarburi aromatice.* Aldehydele și cetonile se condensează, în cataliză acidă (H_2SO_4 , HCl), cu hidrocarburi aromatice și

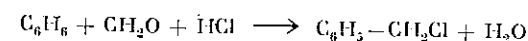
dau, în prima etapă, un alcool care sub influența catalizatorului acid reacționează cu o nouă moleculă de hidrocarbură



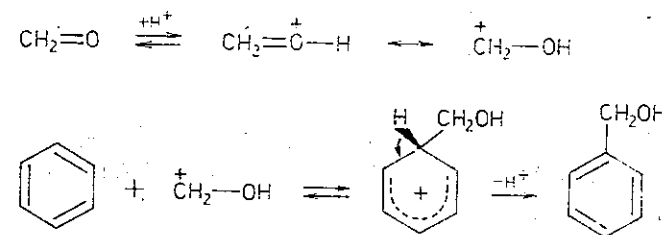
Din trichloroacetaldehidă și clorbenzen se obține 1,1,1-trichlor-2,2-bis(*p*-clorfenil)-etan, un insecticid cunoscut sub numele de DDT.



Condensarea benzenului (sau a unei hidrocarburi aromatice) cu formaldehida în prezență de acid clorhidric în exces și catalizator de ZnCl_2 are ca urmare formarea unui clormetil derivat (reacție de clormetilare v. § 11.6.A).

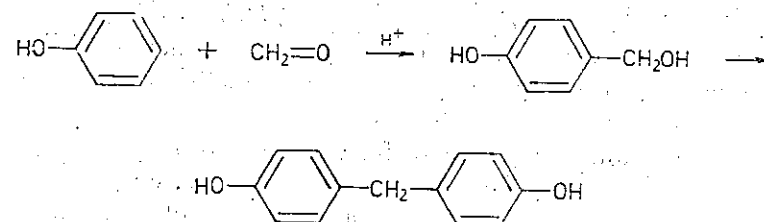


Mecanismul acestor condensări este al unei substituții aromatice electrophile în care reactantul electrophil este compusul carbonilic protonat; participă efectiv la reacție forma cationică.

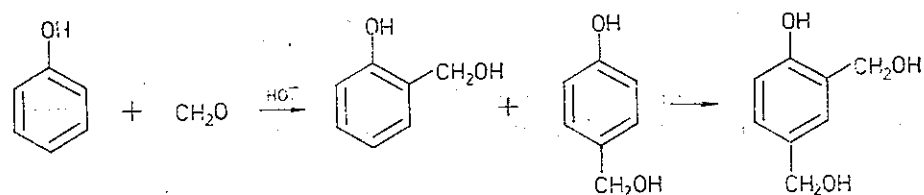


c. *Reacția cu fenoli.* Formaldehida reacționează cu fenolul în cataliză acidă și în cataliză bazică.

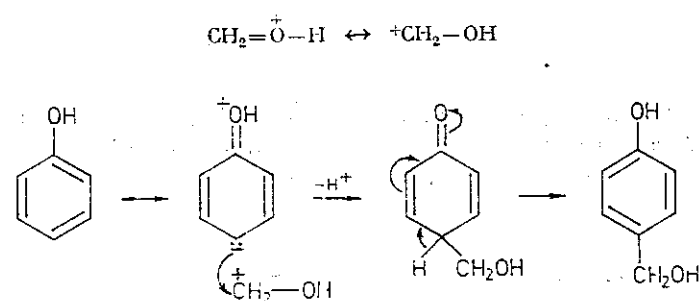
În prezență de catalizator acid (HCl diluat) din fenol și formaldehidă, la rece, se formează alcoolii hidroxibenzilici (*orto* și *para*). Aceștia reacționează cu o nouă moleculă de fenol și dau dihidroxi-difenilmetani.



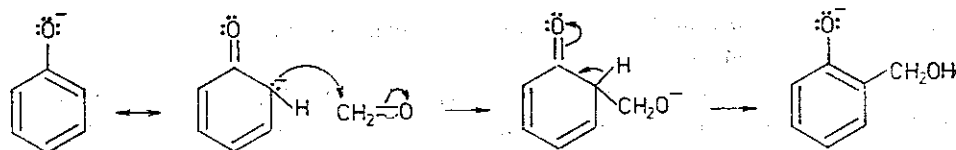
În cataliză bazică, fenolul dă cu formaldehida alcooli mono-, di- și trihidroxibenzilici, izolabili la rece (A. v. Baeyer, 1872).



Mecanismul condensării fenolului cu formaldehida în mediu acid este al unei substituții electrophile normale, în care reactantul electrophil este cationul formaldehidei protonate.



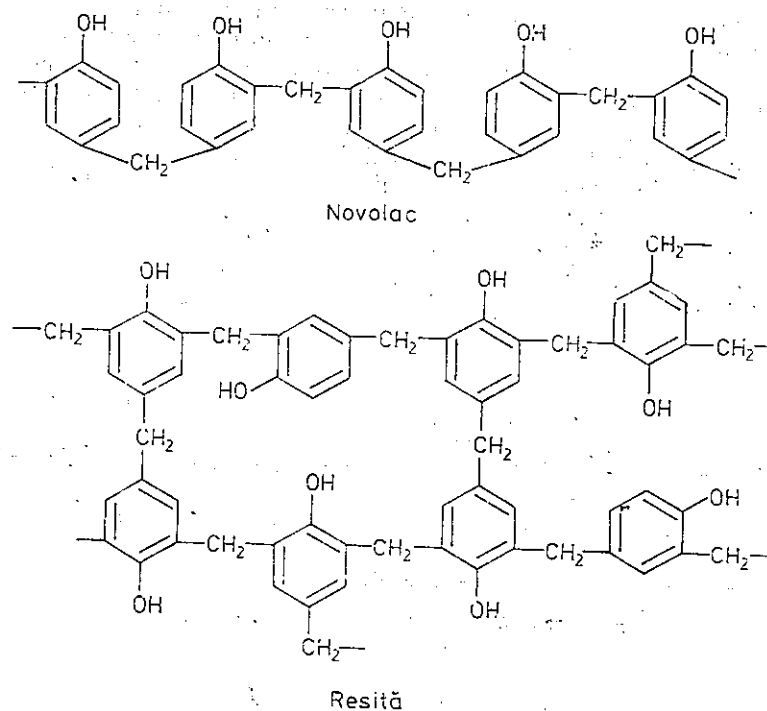
În reacțiile catalizate de baze (NaOH) fenolul reacționează ca ion fenolat. Reacția constă în adăugarea nucleofilă a ionului fenolat la grupa carbonil a formaldehidei.



d. *Rășini sintetice. Bachelite sau fenoplaste.* Reacția fenolului cu formaldehida stă la baza obținerii de compuși de condensare trimoleculară numite bachelite sau fenoplaste. Rășinile de bachelită au rezistență mecanică mare, sint buni izolatori electricei.

Se disting două tipuri de rășini fenolice, după procedeul de policondensare utilizat: rășini de turnare, termoplastice, cu greutatea moleculară mică (300—1 300), compuse din molecule de fenol unite între ele prin

punți CH_2 , provenite din formaldehida, de tipul novolacului, și rășini policondensate rigide, insolubile numite resite.

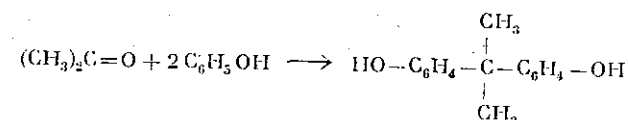


Novolacul se formează în cataliză acidă. Are molecule filiforme și fiecare nucleu fenolic are poziții *orto* sau *para* nesubstituite, capabile să mai reacționeze cu formaldehida. În procedeele industriale, pentru a transforma novolacul în bachelită, se adaugă hexametilentetramină (urotropină, v. § 24.6.1.B) ca furnizor de molecule de CH_2O , și se încălzește la 150—160°.

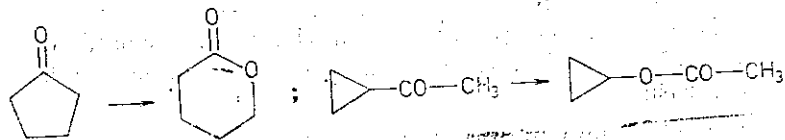
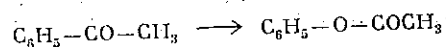
În procedeele bazice întâi se formează produși de condensare care conțin grupe metilol libere (rezitolul). În acest stadiu de condensare macromoleculele sunt încă termoplastice, solubile în acetonă. De obicei după amestecarea cu materiale de umplutură, rezitolul este încălzit final la 150—160°, când are loc definitivarea policondensărilor și se obține materialul tridimensional, rigid.

În afară de fenol se condensează și crezoli. Deoarece *orto*- și *para*-crezoli nu au trei poziții libere pentru condensare tridimensională, formează rășini de tipul novolacului. Numai *meta*-crezolul dă rășini de tipul bachelitei. Fenolii care conțin grupe alchil superior (octil, terț-butil) dau rășini solubile în hidrocarburi, în uleiul de in și formează filme rezistente.

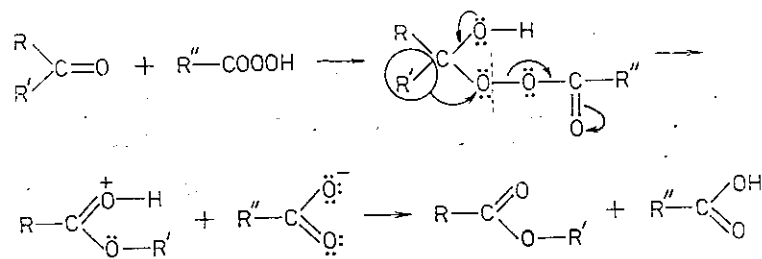
Bisfenol și rășini epoxi. Prin condensarea fenolului cu acetonă (în cataliză acidă) se obține bis-(hidroxifenil)-propan, numit, în mod curent, bisfenol.



unui radical de la carbon la oxigen. Formal se intercalează un atom de oxigen între grupa carbonil și unul din substituenții acestuia.



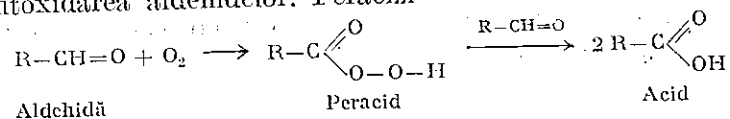
Mecanismul reacției Baeyer-Villiger este ionic. Intermediar se formează un produs de adărire a peracidului la grupa carbonil, care se descompune (R. Criegee, 1948).



Intercalarea formală a oxigenului are loc lângă substituentul grupei carbonil care are aptitudine de migrare mai mare (cel care se transpune la oxigen). Aptitudinea de migrare în reacții de transpoziție scade în ordinea: $\text{H} > \text{fenil} > \text{alchil}$.

Reacția Baeyer-Villiger servește la stabilirea structurii, esterii formați putând fi identificați mai ușor după hidroliza lor în cele două componente, un alcool și un acid, cu molecule mai mici decât cetona inițială.

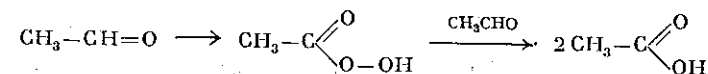
C. Autoxidarea aldehydelor. Peracizi



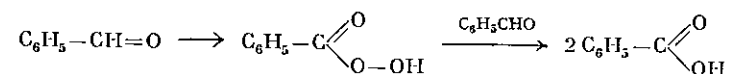
Condiții: O_2 (sau aer); promotor, săruri de Co, Mn

Aldehydele reacționează cu oxigen molecular (aer) la lumină sau în prezență de promotori (săruri de metale grele, Co, Cu, Mn, Fe) dând naștere la peracizi. Peracizii oxidează la rândul lor aldehida prezentă dând naștere la două molecule de acid carboxilic.

Acetaldehida trece, în aceste condiții, în acid acetic. Reacția stă la baza unei metode industriale de mare importanță, de fabricare a acidului acetic.



Benzaldehida lăsată la aer se oxidează la acid benzoic; intermediar se formează acid perbenzoic (Baeyer, Villiger, 1900).

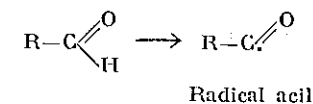


Mecanism de reacție. Oxidarea aldehydelor cu oxigen molecular din aer (autoxidarea) este o reacție homolitică cu mecanism în lanțuit. Ea prezintă toate caracteristicile acestui tip de reacții: este sensibilă la lumină sau promotori și la inhibitori și prezintă cele trei etape caracteristice (inițiere, propagare și întrerupere).

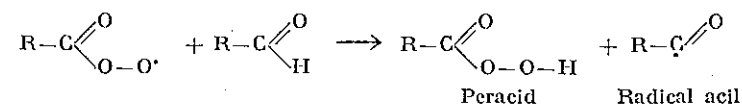
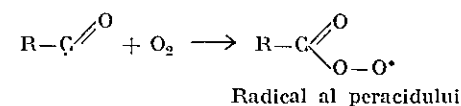
În reacția de inițiere se formează un radical acil prin extragerea hidrogenului aldehidic de către promotor. (Poate fi promotor chiar unul din radicalii formați prin fragmentarea termică sau fotochimică a peracidului, $\text{RCOOOH} \longrightarrow \text{RCOO}^\bullet + \text{HO}^\bullet$).

În reacțiile de propagare, radicalul acil reacționează cu oxigenul formând un radical al peracidului. Acesta extrage hidrogenul aldehidic dintr-o nouă moleculă de aldehidă formând o moleculă de peracid și un nou radical acil care continuă lanțul de reacție.

Reacția de inițiere



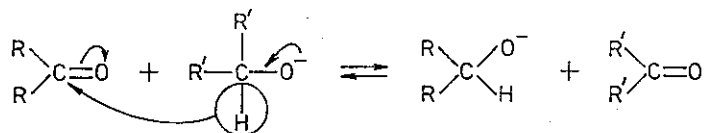
Reacții de propagare



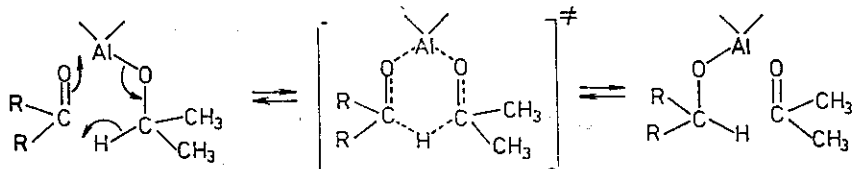
Reacții de întrerupere. De ex. reacția radicalului peracidului cu un inhibitor: $\text{R}-\text{COOO}^\bullet + \text{Inh}-\text{H} \longrightarrow \text{R}-\text{COOOH} + \text{Inh}^\bullet$

Aldehydele alifatice dau în prezență de cantități catalitice de etoxid de aluminiu, esteri. Reacția se aplică industrial pentru fabricarea acetatului de etil (și a altor esteri) din aldehydele respective.

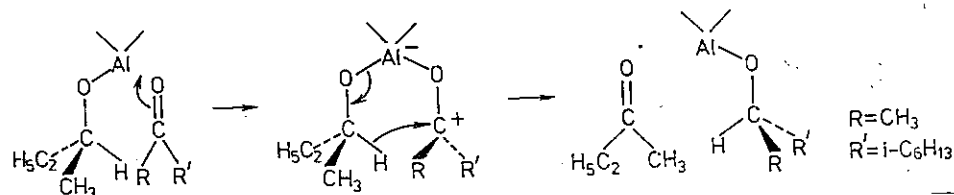
Mecanismul reacțiilor de oxido-reducere catalizate de alcoxi de aluminiu. Etapa esențială a acestor reacții constă în transferul unui ion de hidură de la molecula de alcoxid la grupa carbonil. Schematic, procesul reversibil poate fi reprezentat astfel:



Transferul ionului de hidură (spre deosebire de reacția Cannizzaro) are loc într-o stare de tranziție ciclică în care aluminiul este legat (coordinativ ca un acid Lewis) de carbonul grupei carbonil și, evident, de oxigenul alcoolului.



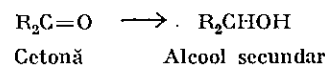
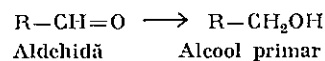
Dacă alcoolul utilizat în reducere (deci și alcoxidul de aluminiu respectiv) este chiral, alcoolul format prin reducerea cetonei va fi optic activ. De ex. cu (+)-2-butanol se realizează o sinteză asimetrică indusă; alcoolul format la reducerea unei cetone prochirale va conține exces dintr-unul din enantiomeri. În starea de tranziție grupele voluminoase se vor aranja la distanță maximă iar transferul ionului de hidură va fi favorizat pe fața enantiotopică mai puțin aglomerată a grupei carbonil.



Alcoolul rezultat va avea aceeași configurație ca și alcoolul utilizat ca reducător (E. von Doering, 1950; v. și regula Prelog, § 16.8).

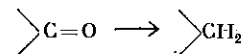
E. Reducerea grupei carbonil

a. Reducerea la alcooli



Reducerea compușilor carbonilici la alcooli reprezintă una din metodele importante de sinteză ale alcoolilor. Reacția se efectuează în diferite condiții (H_2/Ni sau Pd , hidruri complexe, Na/etanol); ea a fost discutată la § 18.3.1.E.

b. Reducerea la grupa CH_2

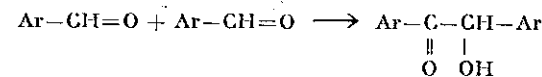


Reducerea grupei carbonil la gruparea CH_2 se poate realiza în mai multe variante, discutate în capitolele anterioare. Reamintim cele două variante clasice (v. § 5.3.1.E): în mediu acid, cu Zn amalgamat și acid clorhidric (metoda Clemmensen), și în mediu bazic, cu hidrazină și hidroxid sau alcoxid alcalin (metoda Kijner-Wolff).

În afară de aceste metode clasice se utilizează mult, în același scop, reducerea catalitică (Ni Raney) a mercaptalilor și mercaptolilor ciclici, ușor accesibili (v. § 24.6.1.A.c).

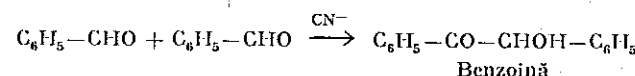
24.6.3. REACȚII DE CONDENSARE SPECIFICE ANUMITOR ALDEHIDE

A. Condensarea benzoinică



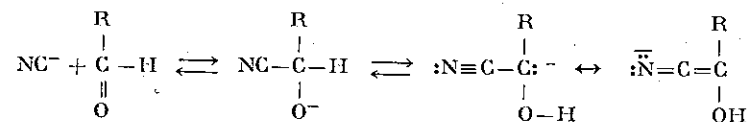
Condiții: cataliză specifică a ionului NC^-

Aldehydele aromatice (cu excepția nitrobenzaldehydelor) suferă sub acțiunea ionului cian (cianură de potasiu sau de sodiu, nu și a acidului cianhidric) o reacție de condensare în care rezultă un cetoalcool. Din benzaldehidă se obține benzoina. De la numele benzoini, compusul reprezentativ al clasei, acest tip de condensare a fost denumit *condensare benzoinică*.

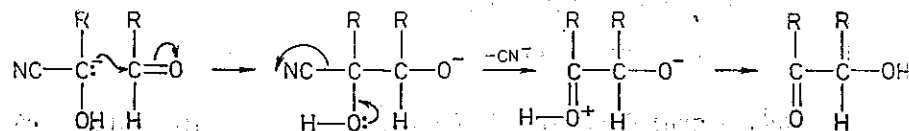


Aldehydele alifatice nu dau această reacție deoarece în prezența ionului cian, bazic, ele suferă cu viteză mai mare, o reacție de condensare aldolică.

Mecanismul condensării benzoinice are o primă etapă comună cu formarea cianhidrinelor (v. § 24.6.1.A.f) și anume aditia nucleofilă a ionului cian la grupa carbonil. Anionul cianhidrinei (în absența unui donor de proton, acidul cianhidric, necesar pentru a trece în cianhidrina stabilă) se izomerizează, la echilibru, într-un carbanion stabilizat prin conjugare cu grupa $\text{C}\equiv\text{N}$.

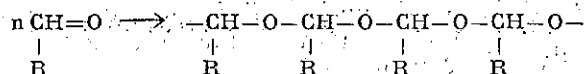


Carbanionul se adăunează apoi la grupa carbonil a altei molecule de aldehydă, prin atac nucleofil, normal. Final, ionul cian este eliminat din intermediarul de adăune. Motorul reacției de expulzare a grupei CN⁻ îl constituie energia ce se câștigă la formarea grupei carbonil.

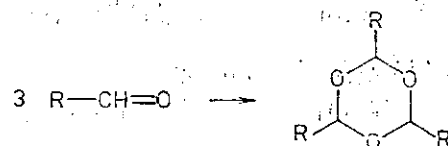


B. Polimerizarea aldehydelor inferioare

a. Polimeri liniari



b. Oligomeri trimoleculari, ciclici



Formaldehida și acetaldehida și alte aldehyde alifatice inferioare (în măsură mai mică) au tendința de a da naștere „spontan” la polimeri liniari sau ciclici, în care resturile de aldehydă sînt unite între ele prin legături C—O—C, deci prin intermediul atomului de oxigen. Prin aceasta reacțiile de polimerizare se deosebesc de reacțiile de condensare în care legăturile între molecule se fac prin atomi de carbon (legături C—C).

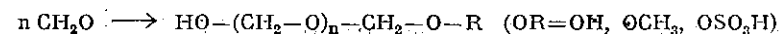
Formaldehida are tendința de a forma polimeri liniari; acetaldehida formează trimeri ciclici.

Polimerii formaldehidei. Formaldehida, gaz cu p.f. -19°, nu se poate păstra ca atare. La -80° se polimerizează formînd o masă dură, cu greutate moleculară mare și rezistență mecanică, paraformaldehida. Polimerizarea este exotermă ($\Delta H = -36,7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).

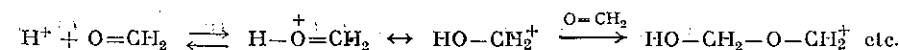
Prin introducerea formaldehidei în soluție apoasă se formează polimeri cu grade de polimerizare mai mici (numite polioximetilene), cu structură liniară. Soluția apoasă de formaldehydă, cu concentrație de aprox. 40% (formol), conține formaldehyda sub forma de astfel de polimeri inferiori. La încălzire aceștia se depolimerizează, ceea ce explică faptul că aceste soluții dau reacțiile formaldehidei. Polioximetilenele sînt formate din catene liniare care au la capete (ca grupe terminale) resturi din moleculele dizolvantului sau ale agentului de condensare.

Polimerizarea este catalizată de urme de acizi sau de baze (chiar și cele aparent spontane). Urmele de apă sînt suficiente pentru a declanșa reacția.

Paraformaldehida, obținută prin concentrarea soluțiilor apoase de formol, conține polimeri cu $n = 10-50$. Prin tratarea soluțiilor apoase cu hidroxizi sau cu acizi se obțin polimeri cu $n = 50-100$ (polioximetilene) care au ca grupe terminale grupe OH (apă), OCH₃ (dacă reacția s-a făcut în CH₃OH) sau un rest de acid sulfuric (OSO₃H, în reacțiile catalizate de acest acid).

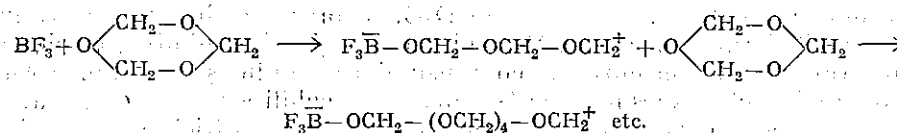


Polimerizarea catalizată de acizi are ca intermediar cationul aldehydei protonate care se adăunează la oxigenul grupei carbonil (adăune electofilă).



Trimerul ciclic al formaldehidei se numește *trioxan*. Se obține prin încălzirea formaldehidei cu puțin acid sulfuric, în vas închis; trioxanul are p.t. 64° și p.f. 115°.

Prin tratarea trioxanului cu BF₃ se obțin polimeri de poliformaldehidă, cu rezistență mare. Lungimea catenelor (gradul de polimerizare) în procedeele industriale se dirijează prin adăos de izocianati care blochează grupele hidroxil marginale.



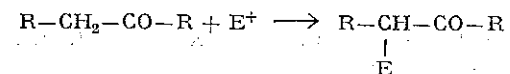
Poliformaldehida macromoleculară poate fi prelucrată în fire sau laminată în filme, cu rezistență mare.

Polimerii acetaldehidei. Prin trimerizarea, catalizată de urme de acizi, a acetaldehidei se obține trimerul ciclic, paraacetaldehida sau paraldehydă. Reacția decurge pînă la stabilirea unui echilibru. La temperatură joasă echilibrul este deplasat spre polimer, reacția de polimerizare fiind exotermă. Depolimerizarea este endotermă (amestecul se răcește). Prin încălzirea paracetaldehidei în prezență de o urmă de catalizator acid și distilarea acetaldehidei din amestec, se obține cantitativ acetaldehydă. Paracetaldehydă are p.t. 10° și p.f. 124°.

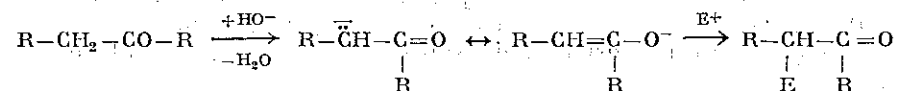
Polimerul macromolecular al acetaldehidei, solid amorf, se numește metaldehydă.

24.6.4. REACȚII ALE POZIȚIEI α FAȚĂ DE GRUPA CARBONIL

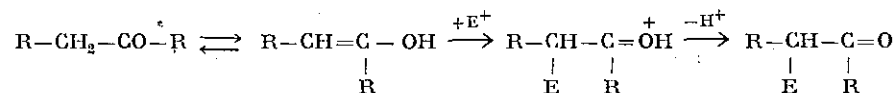
Atomii de hidrogen din pozițiile α față de grupa carbonil se substituie cu unii reactanți electrofili, în reacții catalizate de acizi sau de baze (E = D, Cl, Br, I, R, NO).



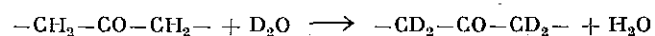
În reacțiile catalizate de baze reacționează anionul enolat al compusului carbonilic; electrophilul E^+ se leagă de carbon.



În reacțiile catalizate de acizi participă enolul liber care adăunează electrophilul la legătura dublă. Enolul se află la echilibru cu forma cetonică și deși este în concentrație mică, pe măsură ce reacționează are loc deplasarea echilibrului pînă la consumarea totală a compusului carbonilic.



A. Deuterarea

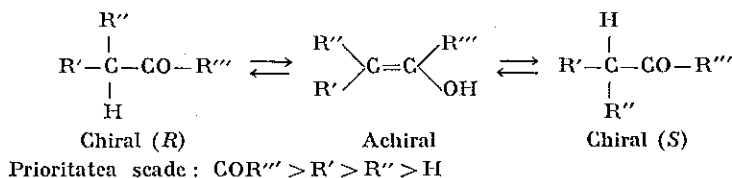


Catalizator: D^+ sau DO^-

Aldehidele și cetonele schimbă atomii de hidrogen din pozițiile α cu atomi de deuteriu, la tratare cu D_2O , în prezență de catalizatori acizi (DCl , D_2SO_4) sau bazei ($NaOD$). Viteza reacției de schimb izotopic este proporțională cu concentrația compusului carbonilic și a catalizatorului (acid sau bazic). Excesul de D_2O deplasează echilibrul spre dreapta.

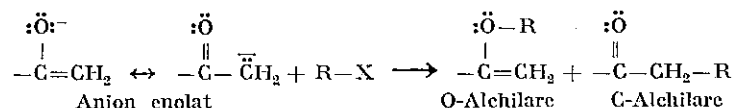
Deuterarea este utilizată pentru marcarea poziției α în studii de mecanisme de reacție.

B. Racemizarea



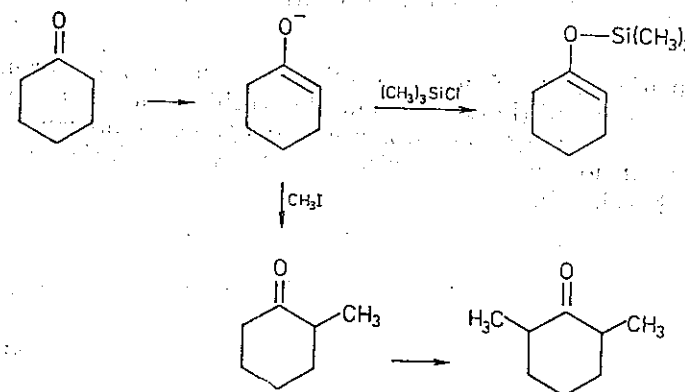
Compuși carbonilici optic activi cu atom de carbon chiral în poziția α și la care este atașat un atom de hidrogen se racemizează în cataliză acidă sau bazică prin intermediul enolului, respectiv al ionului enolat, plan și achiral. Racemizarea poate fi urmărită prin scăderea rotației optice. Viteza reacției de racemizare este egală cu viteza reacției de enolizare și de deuterare, cele trei reacții avînd aceiași intermediari. În soluție de D_2O racemizarea compusului carbonilic optic activ este însoțită de incorporare de deuteriu.

C. Alchilarea ionului enolat



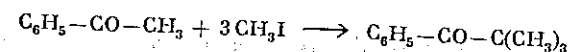
Anionul enolat, ambident, poate reacționa cu agenți de alchilare atât la oxigen cît și la carbon. Favorizarea O-alchilării sau a C-alchilării este dependentă în primul rînd de natura agentului de alchilare și anume de reactivitatea acestuia.

Reacția de O-alchilare este controlată cinetic; această reacție nu este reversibilă. Compuși halogenați foarte reactivi, de ex. $ROCH_2Cl$, eter clorurat, clorurile acide, $RCOCl$, α -halogenocetonele, reacționează preferențial la oxigen; trimetilclorsilanul, $(CH_3)_3SiCl$, reacționează exclusiv la oxigen. Compuși halogenați primari, mai puțin reactivi, reacționează la carbon.

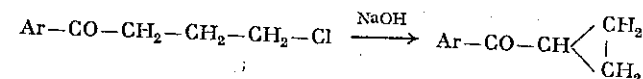


Deoarece cetonele sînt acizi slabi, pentru enolizarea acestora și formarea ionului enolat se utilizează baze tari (trifenilmetan sodat, $(C_6H_5)_3C^- Na^+$, diizopropilamin-litiu, $(i-C_3H_7)_2N^- Li^+$, sau hidruură de sodiu, NaH).

Metilcetonele pot fi astfel alchilate pînă la trimetilderivat.

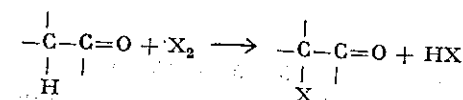


În halogenocetone cu halogenul mai îndepărtat în catenă față de grupa carbonil au loc, la tratare cu baze, reacții de ciclizare intramoleculară. De ex. pe această cale se formează cetone cu ciclul de trei atomi.



Ciclizarea are loc în cazul în care factorul entropic pentru închiderea ciclului este favorabil (ciclul de 3-6 atomi).

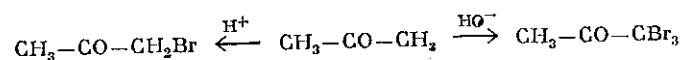
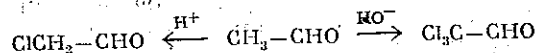
D. Halogenarea



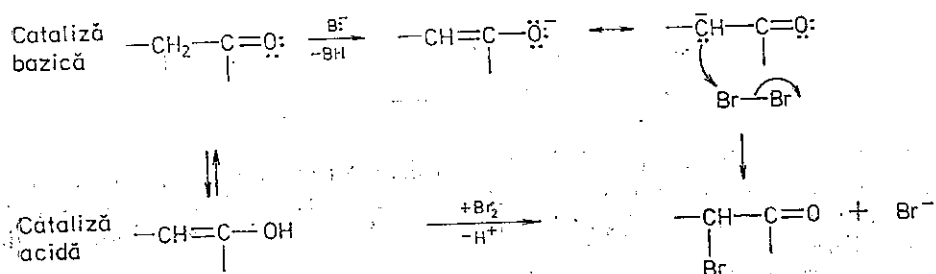
$X = Cl, Br, I$

Condiții: cataliză acidă sau bazică

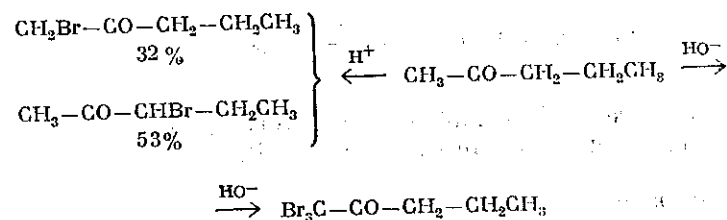
Aldehidele și cetonele enolizabile reacționează cu halogeni, în cataliză acidă sau bazică, dând produși de substituție în poziția α . În reacțiile catalizate de acizi se pot izola produși monohalogenati; în reacțiile catalizate de baze se obțin direct compuși dihalogenati sau trihalogenati (după numărul de atomi de hidrogen existenți la carbonul α).



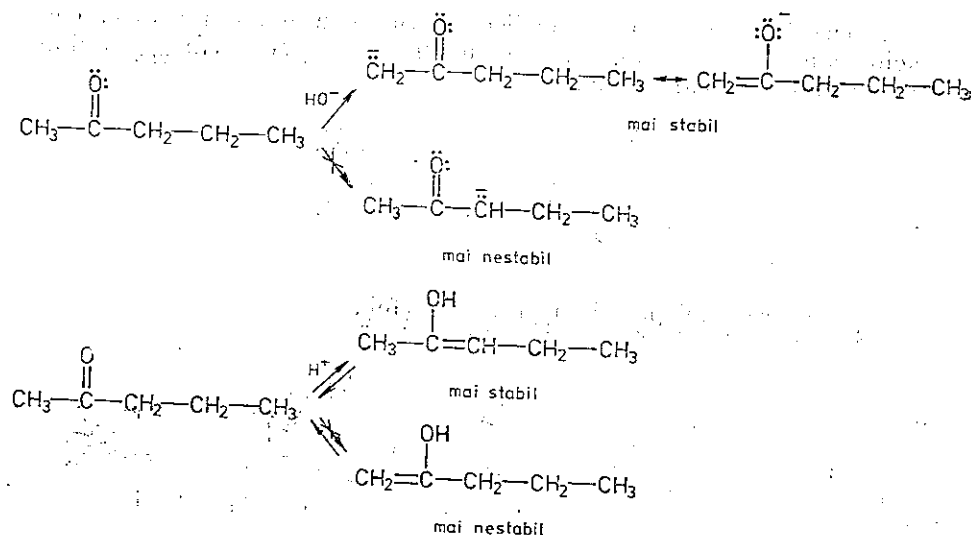
Substituția aparentă a atomului de hidrogen α cu brom este în realitate o reacție de adădire de halogen, electofilă, la legătura dublă C=C din enol sau enolat, decurgând conform schemei generale prezentate înainte, în care E⁺ este un ion de brom pozitiv (format prin polarizarea moleculei de brom, v. § 7.6.1.F).



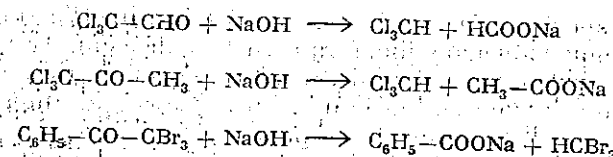
La halogenarea metil-alchilketonelor în cataliză acidă predomină compus α -halogenat la grupa CH₂ din restul alchil. În cataliză bazică se formează produs de substituție la gruparea metil.



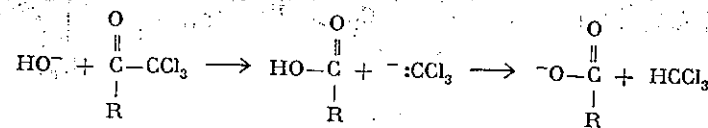
Explicația acestei diferențe de comportare are la bază considerente termodinamice și anume, stabilitatea mai mare a enolului mai substituit decât a enolului marginal (în cataliza acidă) și stabilitatea mai mare a carbanionului primar față de cel secundar (în cataliza bazică).



Reacția haloformă (v. § 17.4 și 24.6.2.B.b). Halogenarea metilketonelor în cataliză bazică cu exces de halogen duce la trihalogenocetone. În prezență de exces de hidroxid alcalin are loc o reacție de scindare hidrolitică în urma căreia se obține un trihalogenometan și acid carboxilic.

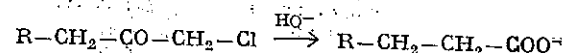


Reacția haloformă este o reacție de substituție nucleofilă bimoleculară în care grupa deplasabilă este anionul Cl₃C:-

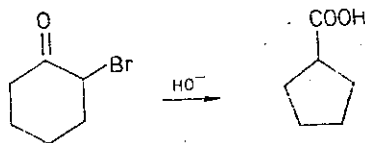


Reacția haloformă se utilizează pentru sinteze de acizi din metilketone (v. oxidarea indirectă a compușilor carbonilici, § 24.6.2.B.b). În acest scop se tratează cetona cu brom sau clor și exces de hidroxid, fără a se izola trihalogenoderivatul intermediar.

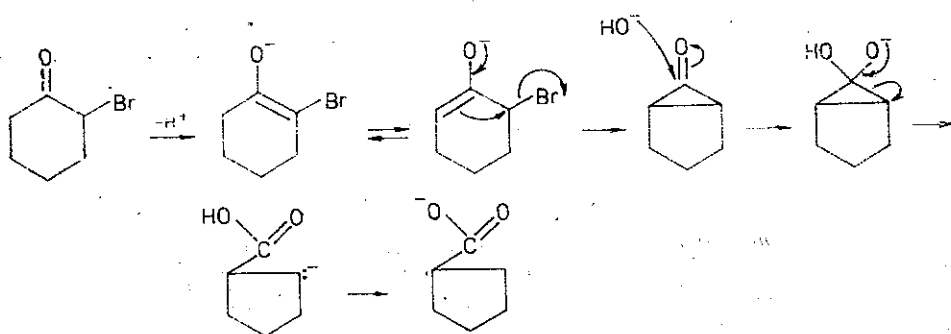
Transpoziția Favorski. Cetonele α -halogenate dau o reacție de alchilare intramoleculară, cu intermediar ciclopropanonic, care, sub influența bazei, suferă deschidere de ciclu și dă anionul acidului carboxilic cu schelet transpus.



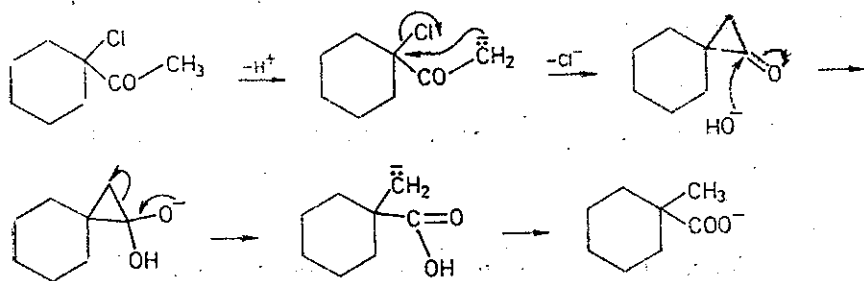
În cazul α -bromcetonelor ciclice reacția decurge cu îngustarea ciclului cicloalcanic. De ex. din α -bromciclohexanonă se formează anionul acidului ciclopentancarboxilic.



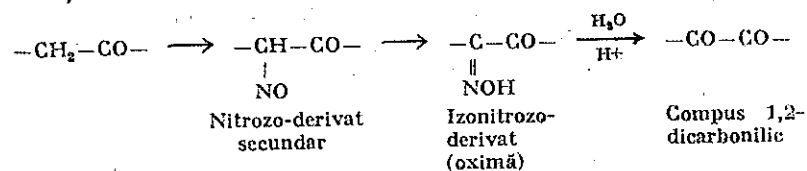
Etapele reacției pot fi formulate astfel:



În transpoziția Favorski a α -clorciclohexilmetilcetonei se obține acid α -metil-ciclohexancarboxilic, fără îngustare de ciclu. Aceasta se explică prin faptul că numai grupa metil are hidrogen enolizabil. Intermediarul ciclopropanonic reacționează cu ionul hidroxil formind anionul hidratului care se stabilizează prin formarea grupei carboxil. Ruperea inelului are loc în sensul formării carbanionului primar, mai stabil decât cel terțiar.

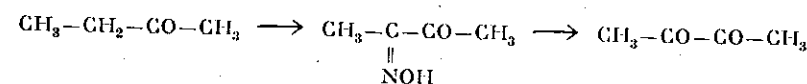


E. Reacția cu acidul azotos. Reacția de izonitrozare



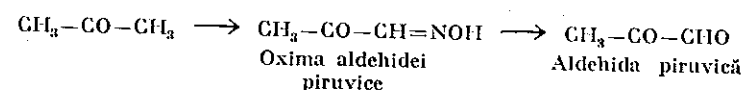
Acidul azotos (în mediu acid) sau nitriții de alchil (în prezență de etoxizi) reacționează cu monocetonele în poziția α față de grupa carbonil dând nitrozo-derivați secundari (sau primari în cazul metilcetonelor), care trec în formele tautomere stabile, izonitrozó-derivații sau monoximele compuşilor 1,2-dicarbonilici.

Din metiletilecetonă se obține izonitrozometiletilecetona sau monoxima diacetilului.

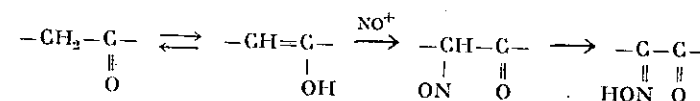


Diacetil

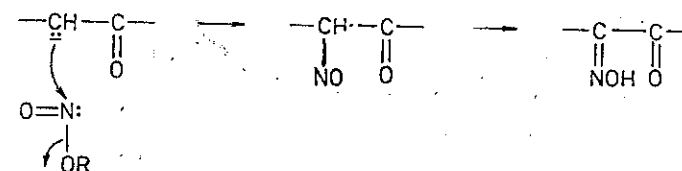
Din acetonă se obține oxima aldehydei piruvice.



În mediu acid, acidul azotos reacționează cu enolul compusului carbonilic, prin adăugarea electrofilă a ionului de nitrozoni, NO^+ , la legătura dublă din enol.

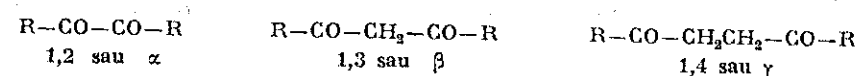


Nitriții de alchil reacționează în cataliză bazică (etoxid de sodiu). În aceste condiții are loc o reacție între anionul enolat al compusului carbonilic care deplasează grupa RO^- din molecula de nitrit de alchil.



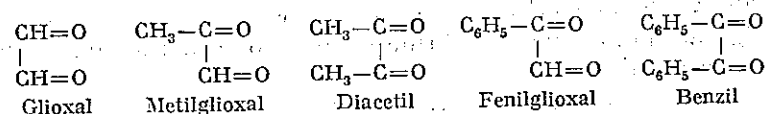
24.7. COMPUȘI DICARBONILICI

Se cunosc compuși carbonilici cu două sau mai multe grupe carbonil. Ei se clasifică după pozițiile reciproce ale grupelor carbonil și se denumesc utilizând nomenclatura de la compușii monocarbonilici, după poziția grupelor carbonil, notată prin cifre sau literele alfabetului grecesc:



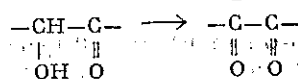
24.7.1. COMPUȘI 1,2-DICARBONILICI

A. *Nomenclatură*. Primii reprezentanți din seria dialdehidelor și a dicetonelor au denumiri comune:



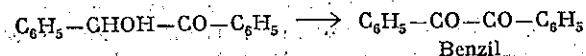
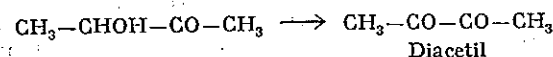
B. *Metode de sinteză*. Compușii 1,2-dicarbonilici se obțin prin reacții de oxidare blândă a grupelor hidroxil sau CH_2 din poziția α față de o grupă carbonil.

a. Din α -hidroxicetone prin oxidare



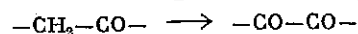
Condiții: CrO_3 · piridină sau DMSO

α -Hidroxicetonele numite aciloini (v. § 5.3.3.C) dau prin oxidare blândă (cu dimetilsulfoxid, DMSO, sau cu complex CrO_3 · piridină) dicetone alifatic. Oxidarea mai energică duce la ruperea legăturii dintre cele două grupe carbonil și formarea de acizi.



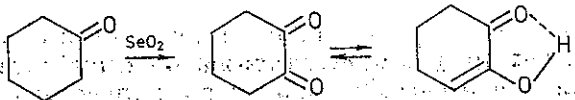
Deoarece aciloinii se obțin din esteri (v. condensarea aciloinică, § 5.3.3.C) metoda permite formarea de 1,2-dicetone aciclice și ciclice.

b. Din monocetone prin oxidarea grupei CH_2 din poziția α .



Condiții: SeO_2 în dioxan

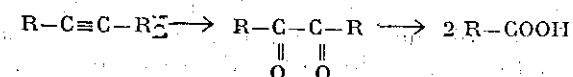
Gruparea $\alpha\text{-CH}_2$ se oxidează la grupa $\text{C}=\text{O}$ prin încălzire cu bioxid de seleniu în soluție de dioxan (grupa CH_3 se oxidează la grupa CHO mai greu, necesită timp mai îndelungat de încălzire și randamentele sunt mici).



Ciclohexandiona, obținută prin oxidarea ciclohexanonei, se află sub forma unui ceto-enol, stabilizat printr-o legătură de hidrogen intramoleculară.

c. Prin izonitrozarea grupei $\alpha\text{-CH}_2$ și hidroliză se obțin compuși 1,2-dicarbonilici (dialdehide, dicetone și cetoaldehide; § 24.6.4.E).

d. Din acetilene disubstituite prin oxidare cu KMnO_4



Prin oxidarea acetilenelor, în mediu neutru, se obțin 1,2-dicetone; în condiții mai energice se obțin două molecule de acid, prin ruperea legăturii $\text{CO}-\text{CO}$.

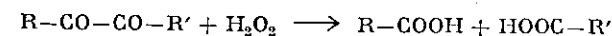
e. Glioxalul se obține industrial prin dehidrogenarea glicolului, în fază de vapori, în prezență de catalizator de cupru metalic, la 250° .

C. *Proprietăți fizice caracteristice*. 1,2-Dicetonele se caracterizează prin culoarea lor, galbenă. Gruparea $\text{CO}-\text{CO}$ este o grupă cromoforă.

Glioxalul formează un dihidrat stabil în soluție apoasă, $(\text{HO})_2\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})_2$; anhidru, este un lichid galben cu p.f. 51° și p.t. 15° . Diacetilul este lichid galben, p.f. 88° ; se găsește în natură, de ex. în unt al cărui miros îl determină. Benzilul este galben deschis; p.t. 95° .

D. *Reacții chimice specifice*. În afară de reacțiile normale caracteristice grupelor carbonil (adiții nucleofile, reducere etc.), compușii 1,2-dicarbonilici dau unele reacții caracteristice determinate de vecinătatea celor două grupări CO .

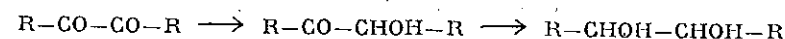
a. Ruperea oxidativă a legăturii $\text{CO}-\text{CO}$



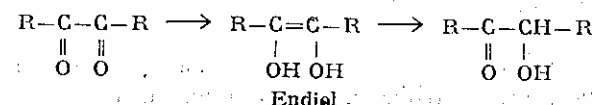
Condiții: H_2O_2 în soluție de alcool butilic terțiar

Legătura ce unește cele două grupe carbonil se rupe oxidativ la tratare cu apă oxigenată dând două molecule de acid.

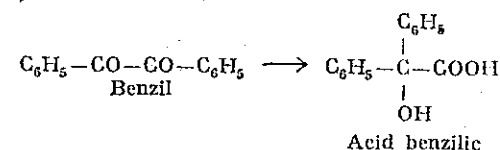
b. Reducerea la ceto-alcooli și dioli



Reducerea catalitică sau cu hidruri complexe duce până la dioli. Reducerea cu sodiu și alcool are loc prin intermediul unui en-dioli, care trece în forma tautomeră. În multe cazuri cetoalcoolul poate fi izolat.



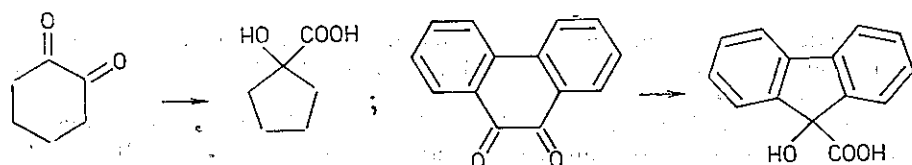
c. Transpoziția benzilică



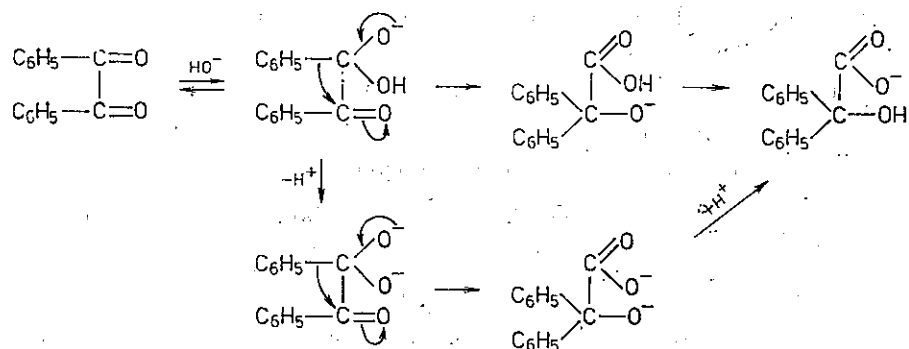
Condiții: catalizator HO^- (NaOH)

Prin încălzirea benzilului cu hidroxid de sodiu diluat, se obține cu randament mare acidul hidroxidifenilacetic sau acidul benzilic (J. v. Libig, 1838). Transpoziția 1,2-dicetonelor (care nu pot da condensări aldolice-crotonice) în α -hidroxiacizi este o reacție generală specifică acestor compuși.

Dicetonele ciclice reacționează cu îngustare de ciclu. Din 1,2-ciclohexandionă se obține acid hidroxidiclopentancarboxilic; din fenantrenchinonă se formează acid hidroxifluorencarboxilic.



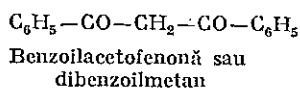
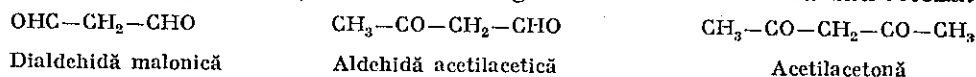
Transpoziția benzilică este o reacție catalizată specific de ionul hidroxil. Reacția constă într-o adădire rapidă a ionului HO^- la una din cele două grupe carbonil. Migrarea grupei fenil (sau îngustarea de ciclu) are loc în anionul intermediar. Anionul alcoolului se protonază iar grupa carboxil trece în ionul de carboxilat. În altă interpretare, nu este exclus ca ionizarea grupei carboxil să aibă loc în produsul de adădire al grupei HO^- la grupa carbonil; în acest caz transpoziția are loc într-un dianion.



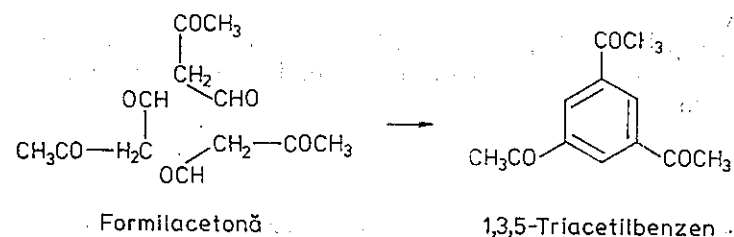
d. Compuși 1,2-dicarbonilici reacționează cu amoniac și cu amine dând compuși heterociclici (v. § 32.1.3.D.a).

24.7.2. COMPUȘI 1,3-DICARBONILICI

A. Nomenclatură. În afară de nomenclatura sistematică din clasa compușilor carbonilici se utilizează o nomenclatură bazată pe denumirea acidului corespunzător, căruia i se adaugă termenul de aldehydă sau cetonă.

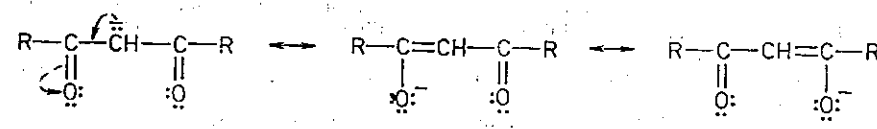


B. Structură. Proprietăți caracteristice. În compuși 1,3-dicarbonilici grupa CH_2 cuprinsă între cele două grupe carbonil are o reactivitate deosebit de mare. Dialdehydă malonică și aldehydă acetilacetică nu pot fi izolate în stare liberă. Ele există sub formă de săruri, din care la acidulare se obțin produși de condensare, cu inel benzenic. Din formilacetona se obține triacetilbenzen.

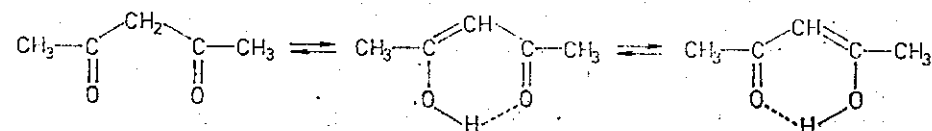


1,3-Dicetonele sînt combinații stabile. Grupa CH_2 cuprinsă între cele două grupe carbonil este puternic acidifiată. Acetilacetona, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$, are pK_a 9.

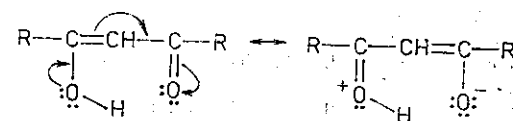
Acidifierea se datorează faptului că anionul enolat care ia naștere prin eliminarea protonului din grupa CH_2 este stabilizat prin conjugare izovalentă.



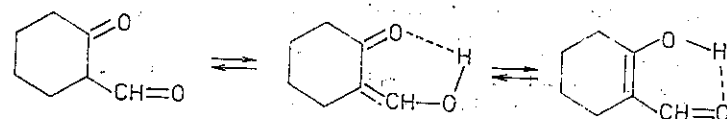
Compuși 1,3-dicarbonilici se află în echilibru cu formele tautomere enolice:



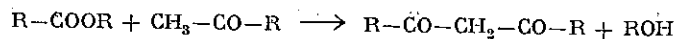
Formele enolice sînt stabilizate prin legături de hidrogen intramoleculare și printr-o conjugare internă între electronii p ai oxigenului enolic și electronii oxigenului carbonilic.



Cetoaldehydele de felul formilciclohexanonei există numai sub forme enolice.



C. *Metode de sinteză.* Compușii 1,3-dicarbonilici se sintetizează prin condensarea esterilor acizilor carboxilici cu cetone.



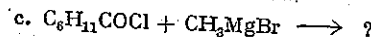
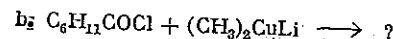
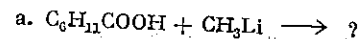
Despre mecanismul acestei condensări, v. Condensarea Claisen (§ 29.3.2.A).

D. *Proprietăți chimice.* Reacțiile β-dicetonelor, asemănătoare cu ale esterilor β-cetonici, vor fi discutate mai departe, la cap. esterii β-cetonici (v. § 29.3).

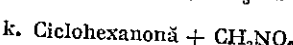
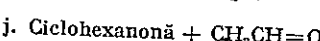
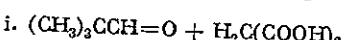
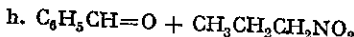
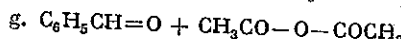
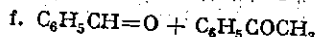
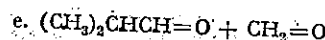
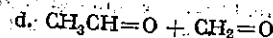
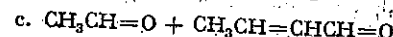
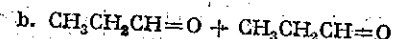
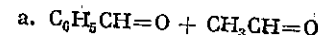
Întrebări

- 24.1. Dați denumirile științifice și comune ale următorilor compuși carbonilici:
 - a. CH_2O , b. CH_3CHO , c. C_6H_5CHO , d. CH_3COCH_3 , e. $(CH_3)_3CCOCH_3$, f. $(CH_3)_3CCH_2COCH_2CH_3$, g. $(CH_3)_2CHCOCH_2CH_2CH_3$, h. $(CH_3)_3CCOC_6H_5$.
 - 24.2. Scrieți formulele următorilor compuși:
 - a. aldehida salicilică, b. vanilina, c. safrolul, d. dietilacetatul acetaldehidei, e. etilenacetatul acetonei, f. fenilhidrazona acetofenonei, g. oxima metiletilcetonei, h. cianhidrina acetonei, i. nitrilul acidului mandelic, j. combinația bisulfitică a benzaldehidei, k. ciclohexanoxima, l. azina benzaldehidei, m. baza Schiff a benzaldehidei cu anilina, n. aldol, o. aldehida crotonică, p. aldehida cinamică, r. metilvinilcetona, s. benzilidenacetona, t. urotropina, u. novolac, v. resita, x. bisfenol, y. cloral.
 - 24.3. Arătați structura electronică a grupei carbonil. Discutați proprietățile fizice și chimice caracteristice ale acestei grupe funcționale.
 - a. Arătați ce se înțelege prin aditie nucleofilă. În ce condiții decurge reacția cu un nucleofil puternic și în ce condiții are loc ca un nucleofil slab? Dați exemple caracteristice.
 - b. Explicați acidifierea hidrogenului din poziția α față de grupa carbonil. Ce grupe acidifiante cunoașteți?
 - c. Formulați mecanismul enolizării acetonei în cataliză bazică și în cataliză acidă.
 - 24.4. Prin tratarea acetonei cu D_2O și catalizator acid sau bazic are loc schimbul atomilor de hidrogen cu atomi de deuteriu. Arătați mecanismul acestei reacții.
 - 24.5. Arătați în ce condiții se obțin din hidrocarburile corespunzătoare sau din alcoolii respectivi următoarele combinații carbonilice:
 - a. benzaldehida, b. acetofenona, c. acetaldehida, d. metiletilcetona, e. aldehida izobutirică, f. fluorenona, g. α-tetralona, h. β-tetralona, i. acenaftena.
 - 24.6. Arătați condițiile în care se obține acetaldehidă din clorură de acetyl și benzaldehidă din clorură de benzol.
 - 24.7. O metodă importantă pentru a obține cetone aromatice este metoda Friedel-Crafts. Scrieți mecanismul general al sintezei cetonei prin metoda Friedel-Crafts. Arătați rolul catalizatorului și intermediarii reacției. Care este proporția de catalizator (molar) necesară? Explicați răspunsul.
 - 24.8. Sintetizați prin reacție Friedel-Crafts următoarele cetone:
 - a. acetofenona, b. propiofenona, c. terț-butilfenilcetona, d. fenilizoamilcetona, e. α- și β-acetil-naftalina, f. α-tetralona, g. benzofenona.
 - 24.9. Cum se obțin ciclohexilmetilcetona și 2-clorciclohexilmetilcetona din ciclohexenă?
 - 24.10. Ce reacții au loc la tratarea ciclohexanului cu clorură de acetyl în prezență de clorură de aluminiu?
 - 24.11. O metodă industrială pentru a obține aldehidă butirică și aldehidă izobutirică are la bază reacția propenei cu oxid de carbon în prezență de catalizatori. Care este catalizatorul acestei sinteze? Scrieți mecanismul acestei reacții. Cum se numește această sinteză?
 - 24.12. Indicați metodele industriale pentru obținerea următorilor compuși carbonilici:
 - a. formaldehida, b. acetaldehida, c. acetona, d. benzaldehida, e. metiletilcetona, f. ciclohexanona, g. α-tetralona.
- Dacă cunoașteți mai multe variante, menționați fiecare cu mecanismul ei.
- 24.13. Pornind de la substanțele înscrise în paranteze și utilizând reactivii necesari propuneți etapele sintezelor următorilor compuși carbonilici:

- a. benzaldehidă (benzen), b. benzaldehidă (toluen), c. acetofenonă (benzen), d. fenilacetaldehidă (benzen), e. benzofenonă (benzen), f. 2-acetil-1-metilciclopentan (ciclohexan), g. 2,4-dinitroacetofenonă (benzen), h. antrachinonă (benzen), i. propiofenonă (acid benzoic), j. tricloracetaldehidă sau cloral (etanol), k. monocloracetona și tricloracetona (acetona).
- 24.14. Scrieți rezultatul următoarelor reacții:



- 24.15. Preparați dietilacetatul ciclohexanonei. Justificați metoda aleasă.
- 24.16. Propuneți reacții analitice de recunoaștere ale aldehydilor.
- 24.17. Arătați produșii de reacție ai acetaldehidei și ciclohexanonei cu următorii reactivi (dacă nu are loc reacție, explicați):
 - a. $LiAlH_4$, b. $NaBH_4$, c. CH_3OH , d. $CH_3OH + H^+$, e. H_2O , catalizator H^+ sau HO^- , f. $HOCH_2CH_2OH$, g. $HSCH_2CH_2SH$, apoi Ni-Raney, h. NH_3 , i. $NH_3 + H_2$ cat., j. H_2NOH , k. C_4H_9ONO , l. $H_2NNHCONH_2$, m. H_2NNH_2 , n. $H_2NNH_2 + C_2H_5ONa$ la cald, o. Br_2 în acid acetic, p. $Br_2 + NaOH$, r. $C_6H_5NHNH_2$.
- 24.18. Arătați pe ce căi se pot obține, pornind de la ciclohexanona, următorii compuși:
 - a. metilciclohexan, b. ester ciclohexilidenacetic, c. benzilidenciclohexanona, d. 1-etilciclohexanona, e. 2-dimetilaminometilciclohexanona, f. metilenciclohexan, g. acid adipic, h. acid ciclohexancarboxilic.
- 24.19. Scrieți mecanismul general al transpoziției Beckmann.
 - a. Ce se obține în transpoziția Beckmann a izopropilfenilcetoximei. Care din cele două grupări migrează?
 - b. Scrieți reacțiile de formare ale caprolactamei pornind de la fenol sau de la ciclohexan.
- 24.20. 3-Metil-2-pentanona are un atom de carbon chiral. Pornind de la unul din enantiomeri, la înlocuirea atomului de hidrogen din poziția α față de grupa carbonil cu deuteriu are loc și racemizare. Scrieți mecanismul reacției de schimb izotopic și de racemizare, în cataliză acidă și în cataliză bazică.
- 24.21. Ce se obține la tratarea acetofenonei cu brom în acid acetic? dar cu brom în cataliză bazică? Câți moli de brom se consumă în cele două cazuri? Ce se obține la tratare cu brom în soluție apoasă de hidroxid de sodiu în exces?
- 24.22. Ce se înțelege prin condensare aldolică și condensare crotonică? Scrieți mecanismul acestor reacții în cataliză bazică și acidă. Utilizați drept exemplu acetaldehidă și acetona.
- 24.23. Scrieți produșii reacțiilor de condensare aldolică și crotonică ai următorilor compuși. Arătați cazurile în care aldolul nu este izolabil.



- 24.24. Aranjați în ordinea descrescândă a reactivității față de hidroxilamină următorii compuși carbonilici:

a. benzaldehidă, b. acetonă, c. formaldehidă, d. acetofenonă, e. acetaldehidă, f. benzofenonă, g. trichloroacetaldehidă, h. trimetilacetaldehidă, i. ciclohexanonă, j. ciclobutanonă.

În cazul în care nu are loc reacție, explicați de ce.

● 24.25. Arătați reacțiile catalizate de acizi și de baze ale formaldehidei cu următorii compuși aromatici:

a. benzen, b. fenol, c. *para*-crezol, d. *meta*-crezol.

Comentați mecanismul reacțiilor, natura catalizatorilor, a intermediarilor și proprietățile compuşilor obținuți.

● 24.26. Ce sunt rășinile epoxi? Ce sunt novolacul și bachelita?

● 24.27. Care sunt agenții utilizați pentru oxidarea unei aldehide la un acid carboxilic?

a. Scrieți mecanismul reacției de autoxidare a acetaldehidei la acid acetic. Ce rol joacă sărurile de cobalt în acest proces?

b. Scrieți mecanismul autoxidării benzaldehidei până la acid benzoic.

● 24.28. Arătați o metodă industrială prin care se obține acetat de etil din acetaldehidă. Discutați mecanismul reacției.

● 24.29. Care sunt aldehidele care dau reacție Cannizzaro? Explicați răspunsul. Scrieți mecanismul acestei reacții. Ce se înțelege prin reacție Cannizzaro mixtă? Dați exemple.

● 24.30. Aldehidele aromatice dau în prezența ionului cian o reacție de condensare din care rezultă hidroxicetone aromatice.

a. Scrieți mecanismul formării benzoinei din benzaldehidă.

b. Arătați ce se formează dacă tratarea benzaldehidei cu ion cian se face în prezența de acid cianhidric.

c. Ținând seama că unul din intermediari este comun, explicați mersul diferit al celor două reacții.

● 24.31. Cum se poate obține $C_6H_5CO-C(CH_3)_3$ din $C_6H_5CO-CH_3$?

● 24.32. Arătați ce se obține la tratarea cu baze tari a următoarelor clorocetone:

a. $C_6H_5COCH_2CH_2CH_2Cl$, b. $C_6H_5CH_2COCH_2Cl$.

● 24.33. Nitrozoderivații alifatici au culoare albastră. Dacă se tratează metiletilcetona cu acid azotos se obține un compus incolor. Arătați formula compusului rezultat. Produsul reacției izopropilfenilcetonei cu acidul azotos va fi colorat sau nu?

● 24.34. Preparați următorii compuși dicarbonilici:

a. diacetil, b. benzil, c. fenilglioxal, d. glioxal, e. metilglioxal, f. ciclohexan-1,2-dionă, g. biciclo[2.2.1]heptan-2,3-dionă.

● 24.35. Arătați reacțiile caracteristice ale ciclohexan-1,2-dionei cu următorii reactivi:

a. H_2O_2 , b. $NaBH_4$, c. $Na + C_2H_5OH$, d. KOH sol. conc., e. H_2NOH .

Scrieți mecanismul reacției de la punctul d.

● 24.36. Scrieți formele tautomere ale benzoilacetonei și 1,3-ciclopentadionei. Explicați stabilitatea formelor enolice.

● 24.37. Pe baza următoarelor date spectrale și chimice propuneți formule pentru compușii A, B și C.

a. Un compus A cu formula moleculară $C_{10}H_{12}O$ prezintă absorbție în IR la 1700 cm^{-1} ; în spectrul RMN (δ , ppm) are semnale la 7,2 (singlet, 5H), 3,6 (singlet, 2H), 2,2 (cuartet, 2H), 1,0 (triplet, 3H). Compusul nu dă reacție haloformă.

b. Un compus B este izomer cu A. El prezintă absorbție în IR la 1710 cm^{-1} . În spectrul RMN prezintă următoarele semnale (δ , ppm) 7,2 (singlet, 5H), 2,8 (multiplet, 2H + 2H), 2,0 (singlet, 3H). Compusul dă reacție haloformă.

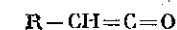
c. Un compus C cu formula moleculară $C_9H_{10}O$ are o absorbție în IR la 1705 cm^{-1} iar în spectrul RMN prezintă semnale (δ , ppm) la 2,2 (singlet, 3H), 3,5 (singlet, 2H), 7,1 (multiplet, 5H). Compusul dă reacție haloformă.

25. COMPUȘI CARBONILICI II. COMPUȘI CARBONILICI NESATURAȚI

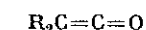
25.1. CETENE

25.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Compușii organici care conțin în moleculă legături duble $C=C$ și $C=O$ cumulate se numesc cetene (de la primul termen al seriei, cetena, $CH_2=C=O$). Derivații monosubstituiți ai cetenei se numesc aldocetene, prin analogie cu aldehidele; derivații disubstituiți ai cetenei se numesc cetocetene (prin analogie cu cetonele).



Aldocetenă



Cetocetenă

25.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Cetena, CH_2CO , termenul reprezentativ al clasei (descoperită de H. Staudinger, 1905) are structură similară cu alena (v. § 9.2). Planurile celor două legături duble cumulate sînt perpendiculare (fig. 25.1). Atomul

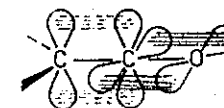


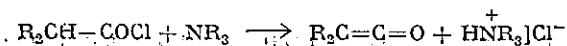
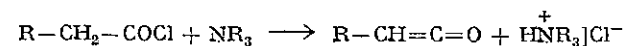
Fig. 25.1 — Structura cetenei.

de carbon central este hibridizat sp . El este unit cu un atom de carbon sp^2 și cu un orbital p al oxigenului prin legături σ . Ceilalți doi orbitali p ai carbonului central sp (aflați la unghi drept) se întrepătrund, unul cu orbitalul p al atomului de carbon iar celălalt cu un orbital p al oxigenului. Electronii neparticipanți ai oxigenului se află în ceilalți doi orbitali, p și s .

Cetena este o moleculă polară. Cele două legături duble nefiind conjugate, se comportă în reacții independente. Legătura $C=C$ dă reacții de cicloadiție; legătura $C=O$ dă reacții de adiție (v. mai departe).

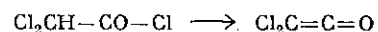
25.1.3. METODE DE SINTEZĂ

- A. Metode generale de sinteză de aldocetene și cetocetene
a. Eliminarea de hidracid din cloruri acide

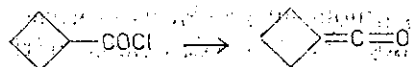


Prin tratarea clorurilor acizilor carboxilici cu amine terțiare (tri-etilamină, piridină) în solvent inert, la rece, se elimină acid clorhidric (captat de amina terțiară) și se formează cetene.

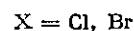
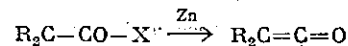
Din clorura acidului dicloroacetic se obține diclorocetena:



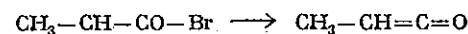
Din clorura acidului ciclobutilacetic se obține ciclobutilcetena (o cetocetenă).



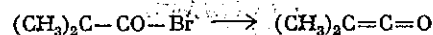
- b. Prin dehalogenarea halogenurilor acizilor α -halogenați



Formarea de cetene prin tratarea halogenurilor acizilor α -halogenați cu praf de zinc este una din metodele clasice de obținere de cetene (H. Staudinger, 1905). Se obțin pe această cale aldo- și cetocetene.



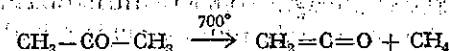
Metilcetena



Dimetilcetena

- B. Metode pentru sinteză cetenei

- a. Descompunerea pirolitică a acetonei

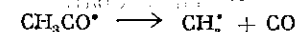
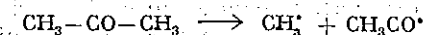


Cetena se obține prin descompunerea termică a acetonei. În acest scop se trec vapori de acetonă peste o spirală de sîrmă incandescentă sau prin tuburi de oțel încălzite la 700°.

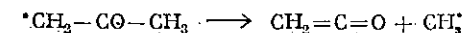
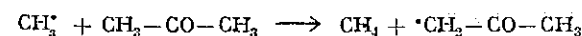
25. Compuși carbonilici nesaturați

Formarea cetenei din acetonă este o reacție homolitică cu mecanism înălțat.

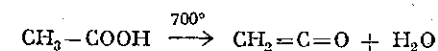
Reacții de inițiere



Reacții de propagare



- b. Desecompunerea (deshidratarea) acidului acetic



Inițiator: fosfat de etil

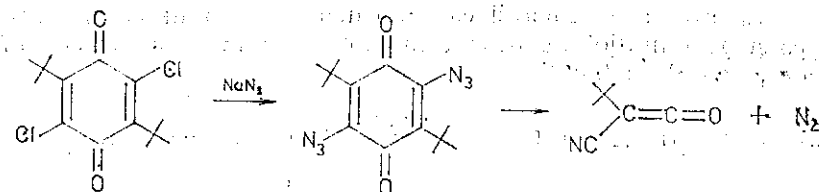
Prin trecerea vaporilor de acid acetic în tuburi de oțel, la 700–800°, în prezență de urme de fosfat de etil (ca inițiator) se formează cetena. Din acid propionic se obține metilcetena.

Cetena (gaz) se captează direct în substanțe cu care urmează să reacționeze (v. mai departe).

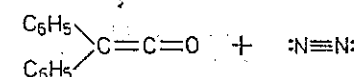
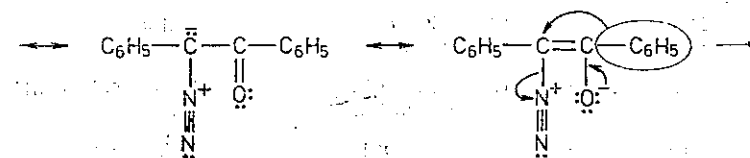
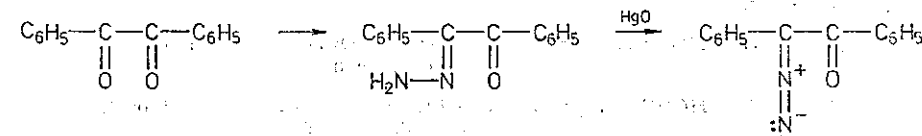
- C. Metode speciale pentru termeni reprezentativi

a. terț-Butilciancetena, este, spre deosebire de celelalte cetene, conservabilă în mediu inert și anhidru (H. Moore, 1970).

terț-Butilciancetena se obține din di-terț-butil-diazidochinonă prin descompunerea termică (la fierbere în soluție benzenică).



- b. Difenilcetena se obține din hidrazona benzilului prin oxidare cu HgO la diazoderivat și descompunerea termică a acestuia.



25.1.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU FABRICAREA CETENEI

Cetena se fabrică în cantități mari prin descompunerea pirolitică a acetonei și a acidului acetic; reacția implică mari dificultăți de ordin tehnic. Cetena se utilizează pentru prepararea anhidridei acetice și a esterului acetilacetic.

25.1.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

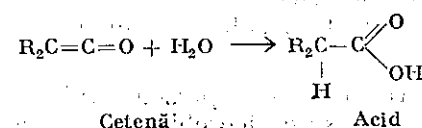
Cetena este un gaz cu p.f. -41° ; dimetilcetena are p.f. $+34^{\circ}$ iar difenilcetena are p.f. $120^{\circ}/3,3$ mm.

Cetena și aldocetenele sunt incolor; cetocetenele sunt colorate (galben; difenilcetena este roșie).

25.1.6. REACȚII ALE CETENELOR

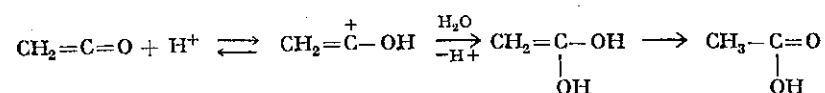
A. Reacții de adiție la grupa $C=O$

a. Adiția apei

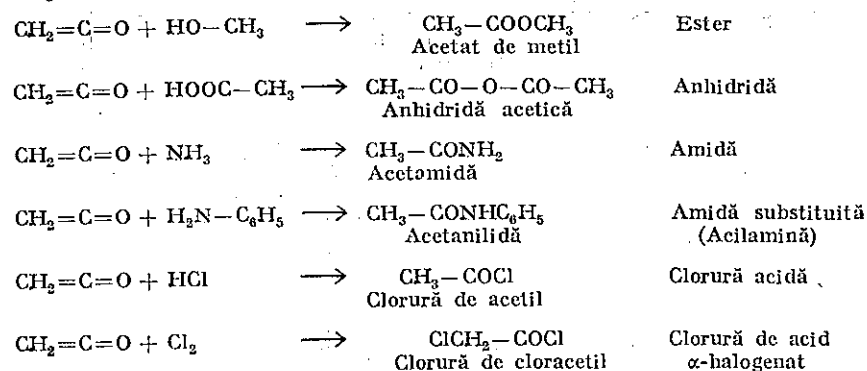


Cetenele pot fi considerate anhidride monomoleculare (superanhidride) ale acizilor carboxilici. În prezența apei trec în acizi carboxilici. Aldocetenele sunt mai reactive decât cetocetenele.

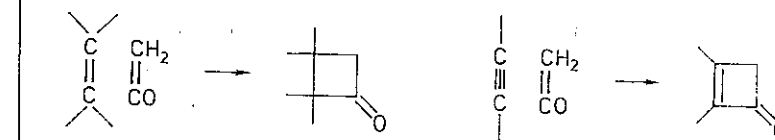
Adiția apei are probabil ca intermediar cationul vinilic care captează apa și trece în diolul geminal, un enol instabil; acesta trece în forma tautomeră, acidul carboxilic.



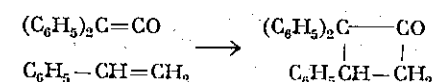
b. Adiția compușilor cu hidrogen activ la cetenă duce la derivați funcționali ai acizilor. Cetena funcționează ca un agent de acetilare, dând restul CH_3-CO .



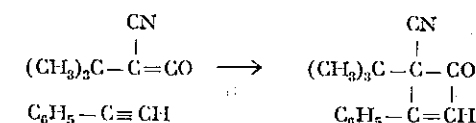
B. Reacții de cicloadiții



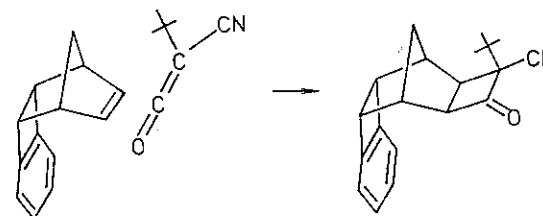
Legătura dublă $C=C$ din cetene dă reacții de cicloadiții cu legătura dublă din alchene sau cu legătura triplă din acetilene, formind derivați de ciclobutanonă, respectiv de ciclobutenonă. De ex. din difenilcetena și stiren se obține o ciclobutanonă (H. Staudinger, 1920).



Din terț-butilciancetenă și fenilacetilenă se obține o ciclobutenonă (M. Gheorghiu, M. Avram, 1973).



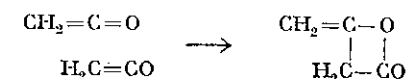
Adiția cetenelor la sisteme biciclice norbornenice duce stereoselectiv la *exo*-ciclobutanone cu schelet norbornanic (M. Gheorghiu, L. Pirvulescu, C. Drăghici, 1977).



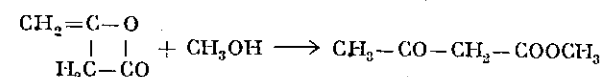
C. Dimerii cetenelor

La conservare, în absență de alți reactivi, cetenele reacționează cu ele însăși, dând dimeri. Dimerizarea aldocetenele are un curs diferit de cea a cetocetenele.

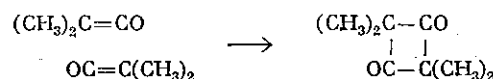
Dimerul cetenei are structura unei β -lactone nesaturate.



Dimerul cetenei are utilizări industriale; cu alcool dă ester acetilacetic



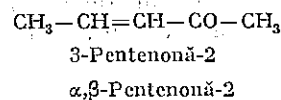
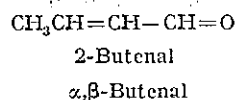
Cetocetenele dau dimeri cu inel ciclobutandionic. De ex. dimetil-cetena dă tetrametilciclobutandionă.



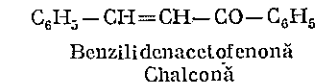
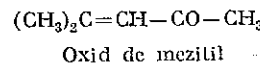
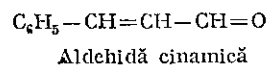
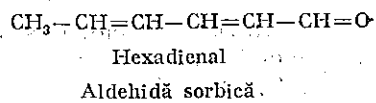
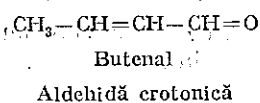
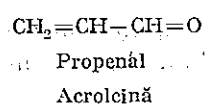
25.2. COMPUȘI CARBONILICI α, β -NESATURAȚI

25.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Numele compușilor carbonilici nesaturați se formează după regulile generale. Poziția legăturii duble se marchează prin cifre sau prin literele alfabetului grecesc, începînd cu atomul de carbon învecinat cu grupa carbonil.

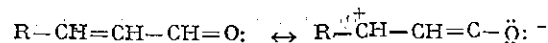


Numeroși reprezentanți au numiri comune:



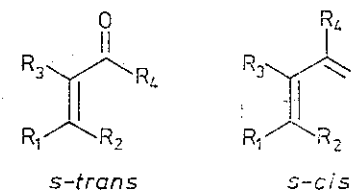
25.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Între electronii π ai legăturii duble $\text{C}=\text{C}$ și electronii π ai grupei $\text{C}=\text{O}$ există conjugare. Grupa $\text{C}=\text{O}$ este capabilă să accepte electronii legăturii duble la oxigen, care capătă polaritate negativă iar atomul de carbon din poziția β , de la capătul sistemului conjugat, capătă polaritate pozitivă. Ponderele structurii dipolare este semnificativă. Ea se manifestă în proprietățile fizice și chimice ale acestor compuși.



Distanțele interatomice $\text{C}-\text{C}$ (sp^2-sp^2) sînt mai scurte în acroleină (1,46 Å) decît cele din alcani (1,54 Å), parțial din cauza conjugării și parțial din cauză tipului de hibridizare. Momentul electric al aldehidei crotonice este de 3,54 D, mai mare decît al aldehidei butirice (2,74 D) fără conjugare extinsă.

Compușii carbonilici α, β -nesaturați pot adopta două conformații: *s-cis* și *s-trans*.

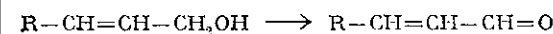


Cetonele în care R_2 este un atom de hidrogen sau aldehidele în care R_4 este hidrogen adoptă conformația *s-trans*. Dacă R_2 și R_4 sînt grupe alchil cu volum mai mare, molecula adoptă conformația *s-cis*.

25.2.3. METODE DE SINTEZĂ

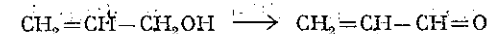
Metoda de sinteză a compușilor carbonilici α, β -nesaturați, cu aplicațiile cele mai generale, este condensarea crotonică a aldehidelor și a cetonelelor, reacție care a fost discutată în paragraful 24.6.1.C. Alte metode au la bază reacții de oxidare a alcoolilor nesaturați sau reacții de dehidrohalogenare a compușilor β -halogenocarbonilici.

A. Oxidarea alcoolilor nesaturați

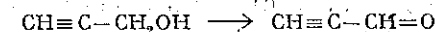


Condiții: MnO_2 în solvent inert, CrO_3 ·piridină în CH_2Cl_2

Deoarece legătura dublă $\text{C}=\text{C}$ este sensibilă la agenți oxidanți mai energici, utilizați pentru oxidarea alcoolilor la aldehide sau cetone (bromat, acid cronic etc.), pentru oxidarea alcoolilor nesaturați la compuși carbonilici nesaturați se utilizează agenți de oxidare mai blîzi, în solvenți inerti (MnO_2 în hidrocarburi sau complex CrO_3 ·piridină în clorură de metilen).



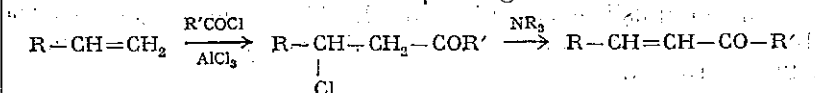
Metoda se aplică la oxidarea alcoolilor acetilenici.



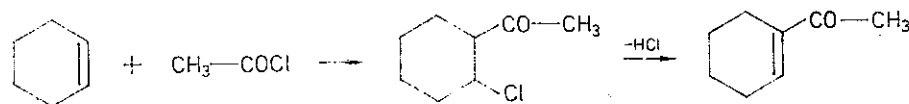
Alcool Aldehidă
propargilic propargilică

B. Prin reacții de eliminare

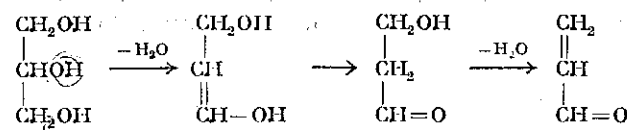
a. Eliminare de hidracid din β -halogenocetone



Prin aditia clorurilor acide la alchene se formează β -clorcetone (v. § 24.3.I.c.) La tratare cu baze (de ex. trietilamină) se elimină hidracid și se formează cetone α,β -nesaturate.



b. Acroleina se obține prin eliminare de apă din glicerină, în prezență de acid sulfuric.



25.2.4. METODE INDUSTRIALE

Acroleina sau aldehida acrilică se obține industrial din glicerină și acid sulfuric, de obicei fără izolare (v. sinteza Skraup, § 31.4.3.A.a.).

Un procedeu catalitic constă în condensarea formaldehidei cu acet-aldehidă în prezență de silicat de sodiu.

25.2.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Aldehidele și cetonele α,β -nesaturate sînt substanțe lichide sau, termenii superiori, solide.

Acroleina (p.f. $+52^\circ$) are miros înecăcios. Crotonaldehida (p.f. 102°) are miros aromat. Aldehida cinamică (p.f. $128^\circ/20\text{ mm}$) este un ulei cu miros de scorțișoară; servește în parfumerie. Benzilidenacetona, chalcona, este cristalină, p.t. 58° , p.f. 345° ; este galbenă din cauza conjugării. Aldehida propargilică, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CHO}$ (p.f. 60°), are miros înțepător.

Spectrele compușilor carbonilici α,β -nesaturați sînt caracteristice.

Spectre IR. Vibrațiile $\nu_{\text{C=O}}$ și $\nu_{\text{C=C}}$ au loc cu frecvențe mai mici decît în molecule cu legături neconjugate. Frecvența $\nu_{\text{C=O}}$ este cuprinsă între $1\,690\text{--}1\,700\text{ cm}^{-1}$. În cetone cu conformația *s-cis* frecvența $\nu_{\text{C=O}}$ este de $1\,680\text{--}1\,695\text{ cm}^{-1}$ iar $\nu_{\text{C=C}}$ de $1\,610\text{--}1\,620\text{ cm}^{-1}$. În conformația *s-trans* $\nu_{\text{C=O}}$ este de $1\,680\text{ cm}^{-1}$ iar $\nu_{\text{C=C}}$ de $1\,620\text{--}1\,635\text{ cm}^{-1}$.

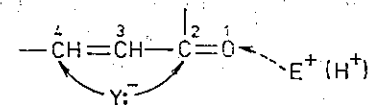
În spectrele RMN protonii olefinici apar dezecranati:

$-\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-$ la $\delta\,5,8\text{--}6,7\text{ ppm}$; $-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}-$ la $\delta\,6,5\text{--}7,8\text{ ppm}$.

În spectrele UV, la aldehide și cetone α,β -nesaturate, benzile de absorbție sînt deplasate spre lungimi de undă mai mari decît în alchene sau în compuși carbonilici simpli. Tranziția $n\rightarrow\pi^*$ ($\epsilon\sim 100$) produce absorbție la $300\text{--}350\text{ nm}$; tranzițiile $\pi\rightarrow\pi^*$ ($\epsilon=10\,000\text{--}18\,000$) sînt la $207\text{--}215\text{ nm}$.

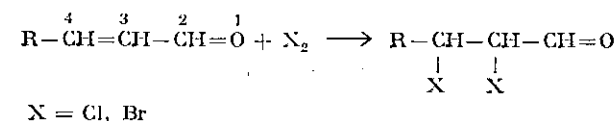
25.2.6. REACȚII ALE COMPUȘILOR CARBONILICI α,β -NESATURAȚI

Compușii carbonilici α,β -nesaturați dau reacții de aditii în pozițiile 1,2 și 3,4 (aditii normale) și reacții de aditii în pozițiile 1,4 (aditii conjugate), în funcție de reactant.

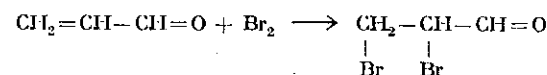


A. Aditii electrophile

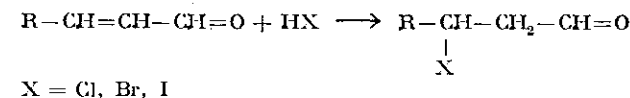
a. Aditia de halogeni. Aditie 3,4



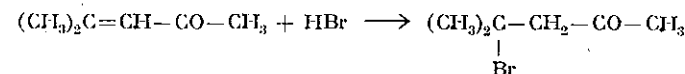
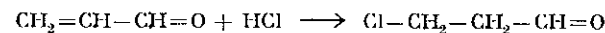
Aditia de halogeni are loc în pozițiile 3,4 la legătura dublă $\text{C}=\text{C}$ deoarece grupa carbonil nu are afinitate pentru halogeni.



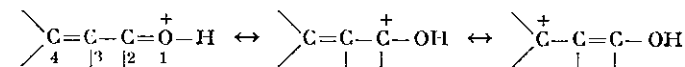
b. Aditii de hidracizi. Aditii conjugate 1,4



Aditia de hidracizi are loc în așa fel încît halogenul să ocupe poziția β , cea mai îndepărtată de grupa carbonil.

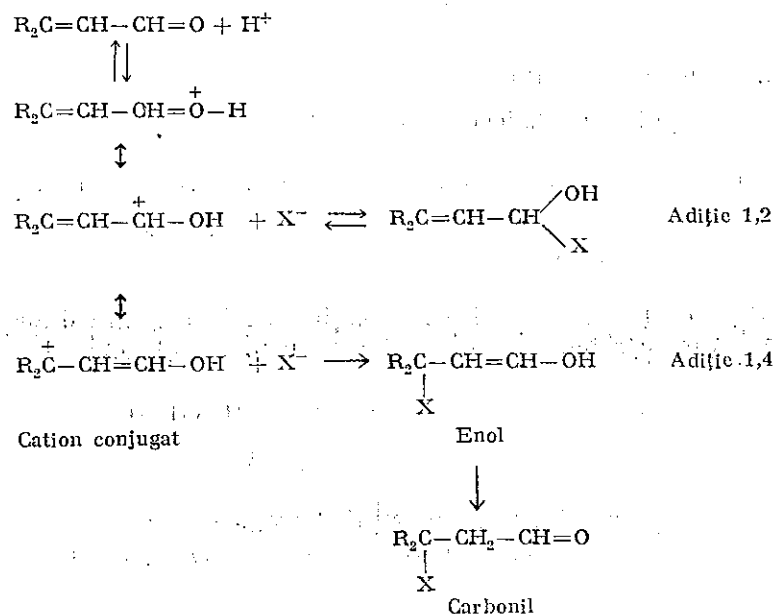


Mecanismul aditiei de hidracizi la compuși carbonilici α,β -nesaturați implică în prima etapă fixarea unui proton la oxigenul carbonilic (acesta este mai bazic decît un carbonil obișnuit datorită conjugării). În cationul conjugat astfel format există două structuri limită cu sarcini pozitive la C_2 respectiv C_4 , ca în orice sistem alilic. Reacția cu anionul hidracidului se va produce deci în aceste poziții.

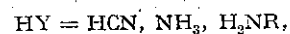
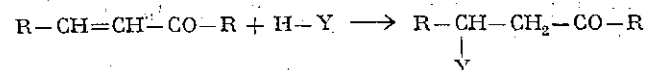


Adiția 1,2 duce la un produs de adiție nestabil care elimină nucleofilul (anionul acidului) și reface cationul conjugat, stabil.

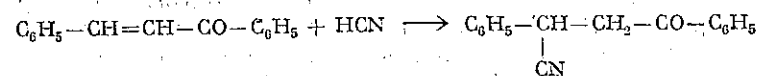
Fixarea nucleofilului la carbonul din poziția β , la celălalt capăt al sistemului conjugat, duce la un enol. Reacția nu este reversibilă, enolul format trecând în tautomerul stabil, carbonilic. Formal, reacția pare o adiție a hidracidului la legătura dublă $C=C$ în care protonul se leagă de carbonul vecin cu grupa carbonil. Adiția 1,4 este controlată termodinamic, de stabilitatea mai mare a produsului final.



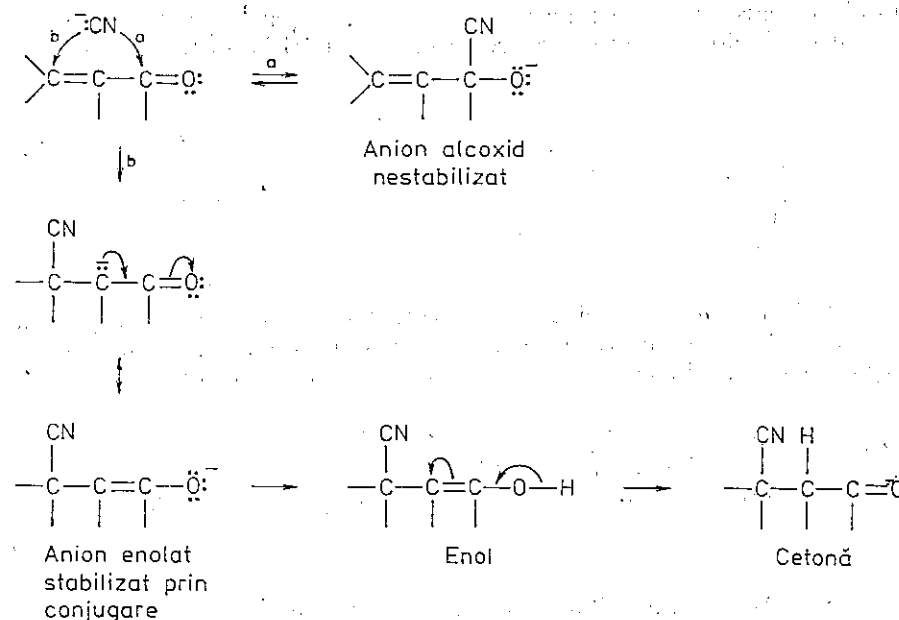
B. | Adiții de reactanți nucleofili. Adiții în poziția β



Reactanții nucleofili se leagă de preferință de atomul de carbon din poziția β a sistemului carbonilic α,β -nesaturat, care, datorită conjugării, este pozitivat. Cetonele α,β -nesaturate reacționează aproape exclusiv în acest fel. Aldehidele dau și reacții de adiție la grupa carbonil (adiții normale, neconjugate).

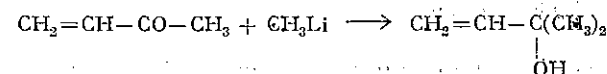


Formarea produsului de adiție a ionului cian în poziția β este controlată termodinamic de stabilitatea mai mare a produsului final și de stabilitatea anionului intermediar (anion enolat, conjugat).



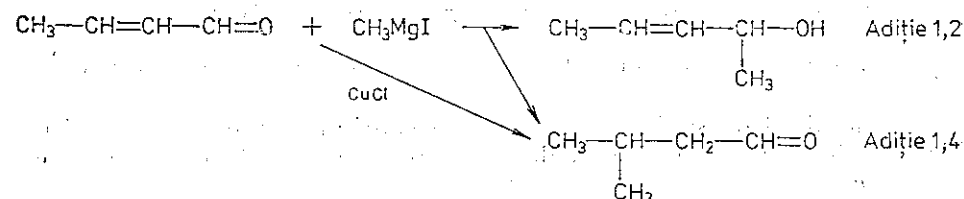
C. Adiția compusilor organo-metalici

a. Compușii organo-litici se adăunează exclusiv la grupa carbonil dând alcoolii corespunzători.



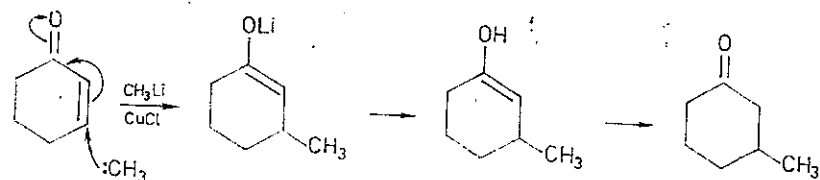
b. Compușii organo-magnezieni dau produși de adiție 1,2, la grupa carbonil formind alcooli, și produși de adiție conjugată 1,4, cu fixarea radicalului organic în poziția β , formind compuși carbonilici saturați β -substituiți. Preferința pentru adiția 1,2 sau 1,4 este influențată de factori sterici.

În aldehida crotonică atât carbonul carbonilic cât și carbonul olefinic din poziția β sint degajați steric. În reacția cu iodură de metil-magneziu se formează produși de adiție 1,2 și 1,4.

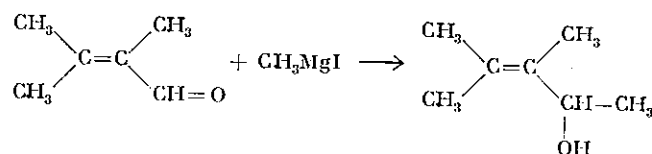


Dacă reacția de condensare cu compusul organo-magnezian se face în prezență de CuCl, se obține numai produs de adiție 1,4. În adițiile catalizate de clorura cuproasă reacționează compusul organo-cupric,

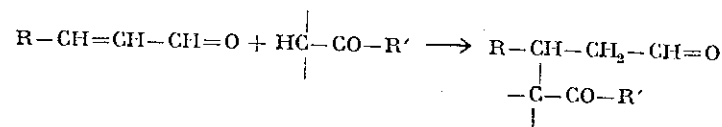
voluminos, care dirijează reacția în β . De ex. în reacția ciclohexenonei cu metil-litiu și clorură cuproasă reacționează $(\text{CH}_3)_2\text{CuCl}$, exclusiv în β .



Compuși carbonilici α, β -nesaturați cu substituenți în poziția β , care împiedică accesul reactantului la centrul de reacție nu dau aditii conjugate și reacționează ca un compus carbonilic normal.



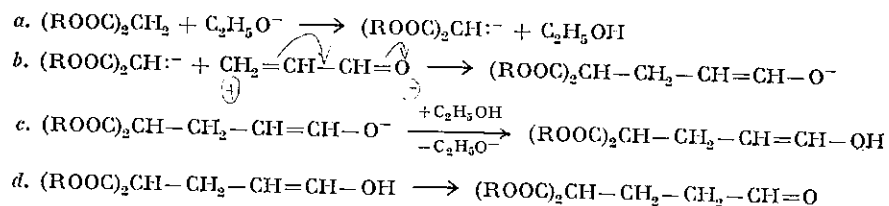
D. Aditia anionilor enolat. Reacția Michael



Condiții: catalizator $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$

Anionii conjugați ai compușilor cu metilen activ (ester malonic, esteri β -cetonici, compuși carbonilici etc.) se aditionează prin aditie 1,4 conjugată la sisteme carbonilice α, β -nesaturate dînd final produși carbonilici saturați (L. Michael, 1887).

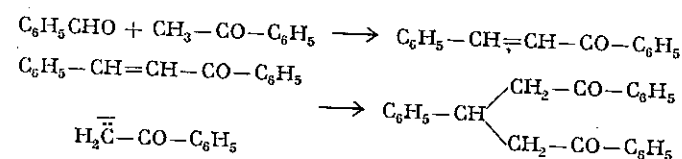
Reacția esterului malonic cu acroleina are următoarele etape:



Etoxidul de sodiu se utilizează în cantități catalitice (spre deosebire de alte reacții cu ester malonic sodat) deoarece se refacă în reacție (etapa c).

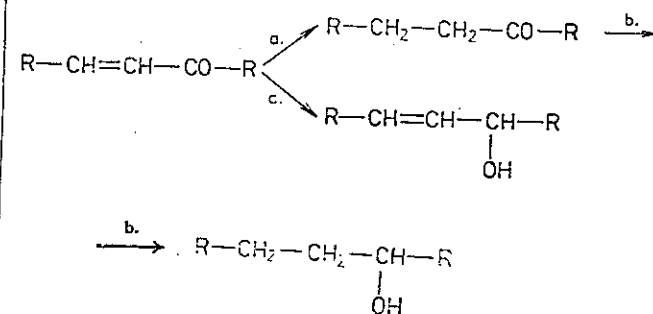
Condensarea Michael poate fi precedată sau urmată de o condensare aldolică. Astfel, în condensarea acetofenonei cu benzaldehida se obține benzilidendiacetofenonă. Prima etapă este o condensare aldolică-crotonică ducînd la benzilidenacetofenonă care este apoi urmată de o adi-

ție Michael a anionului acetofenonei la sistemul α, β -nesaturat al benzilidenacetofenonei.



La condensarea ciclohexanonei cu metilvinilketonă are loc întii o condensare Michael cu formarea ciclohexanonbutanonei urmată de condensarea aldolică a grupei metil a butanonei cu grupa carbonil a ciclohexanonei; rezultă 9-hidroxi-2-ceto-decalină (reacție de anelare Robinson, v. întrebări).

E. Reducerea compușilor carbonilici α, β -nesaturați



Condiții: a. H_2/Pd ; b. H_2/Pt sau LiAlH_4 , NaBH_4 ; c. Na/NH_3 , Na/Etanol , $\text{LiAlH}_4 + \text{AlCl}_3$ (AlH_3)

Compuși carbonilici α, β -nesaturați pot fi reduși selectiv la legătura $\text{C}=\text{C}$ sau $\text{C}=\text{O}$ sau neselectiv la ambele grupări; de aceea este esențială alegerea condițiilor de reacție.

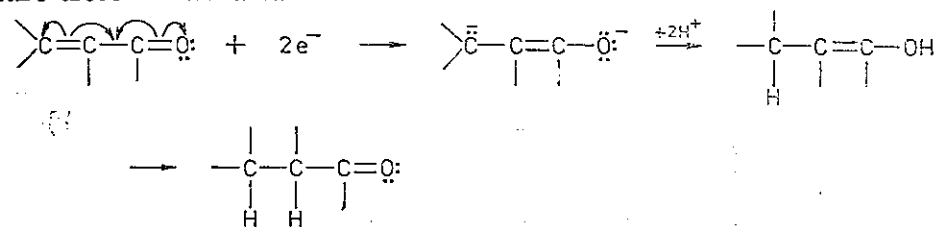
a. Hidrogenarea catalitică, în prezență de Pd duce la reducerea preferențială a legăturii $\text{C}=\text{O}$; în prezență de Pt se reduce întii legătura $\text{C}=\text{C}$ apoi și grupa $\text{C}=\text{O}$.

b. Reducerea cu hidruri complexe, de ex. LiAlH_4 , la rece, duce la alcooli nesaturați (prin aditia nucleofilă a ionului H^- în poziția 2; v. §24.2.6.B).

c. Reducerea cu metale în curs de dizolvare (Na , Li) și donori de protoni (NH_3 , etanol) realizează reducerea legăturii duble $\text{C}=\text{C}$, ceea ce la alchenele simple nu este posibilă.

Metatul cedează un electron oxigenului carbonilic formînd un anion radical (aditie conjugată 1,4), care primește un nou electron, dînd un dia-

nion. Prin protonarea acestuia rezultă un enol al compusului carbonilic care trece în forma tautomeră stabilă.



25.3. CHINONE

Chinonele sînt dicetone α, β -nesaturate ciclice cu inel de șase atomi prin a căror reducere se obțin dihidroxiderivați aromatici. Cea mai simplă chinonă este *para*-benzochinona numită în mod curent chinonă (fig. 25.2).

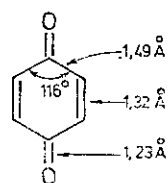
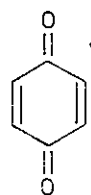


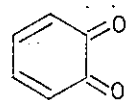
Fig. 25.2. — Structura chinonei.

25.3.1. NOMENCLATURĂ

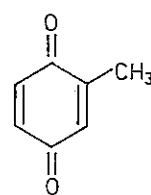
Numele chinonelor se formează din numele hidrocarburii aromatice prin adăugarea termenului chinonă, ca sufix. Pozițiile grupelor carbonil se notează prin cifre sau prin notațiile *para* și *orto*; *meta*-chinone nu pot exista.



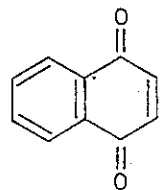
para-Chinonă



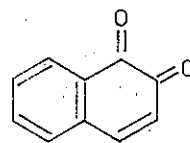
orto-Chinonă



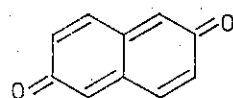
Toluchinonă



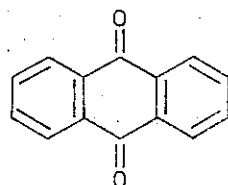
1,4-Naftochinonă



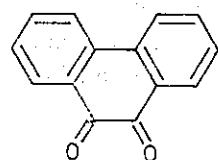
1,2-Naftochinonă



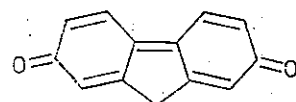
amfi-Naftochinonă



Antrachinonă



Fenantrenchinonă

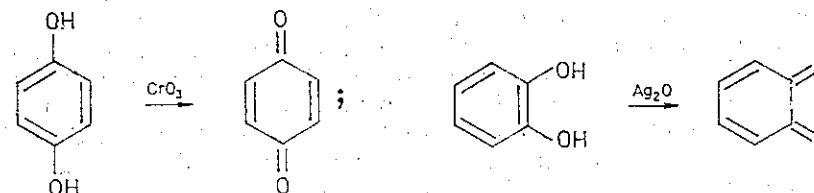


amfi-Fluorochinonă

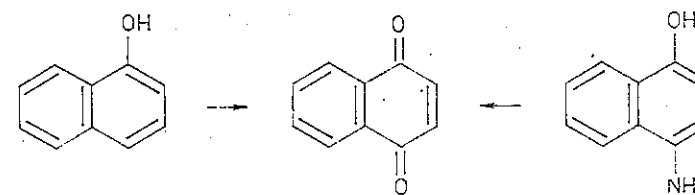
25.3.2. METODE DE SINTEZĂ

Chinonele se obțin prin reacții de oxidare ale difenolilor și ale aminofenolilor sau prin oxidarea hidrocarburilor. Drept agenți de oxidare se utilizează agenți oxidanți energici (bicromat de potasiu și acid sulfuric) în cazul *para*-chinonelor, mai stabile, agenți oxidanți blânzi (Ag_2O în soluție eterică anhidră sau Ce^{IV} în apă) în cazul *orto*-chinonelor, instabile.

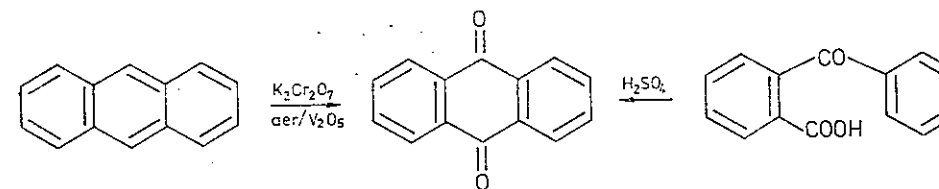
Prin oxidarea hidrochinonei se obține chinona; din pirocatechină se obține *orto*-chinona.



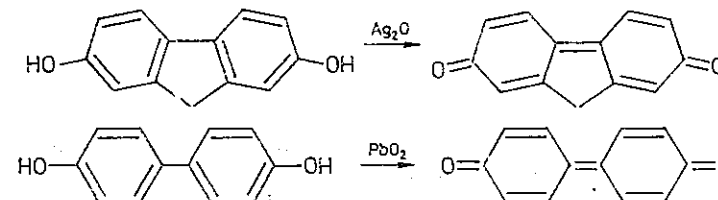
Naftochinona se obține prin oxidarea α -naftolului sau a 1,4-amino-naftolului.



Antrachinona se obține prin oxidarea antracenului (cu bicromat sau cu aer în prezență de catalizator de pentoxid de vanadiu) sau prin sinteză de ciclu; această cale din urmă se utilizează pentru a obține derivați substituiți ai antrachinonei, cu grupe alchil sau halogen, inaccesibili prin reacții directe. Un exemplu a fost descris la sinteza antracenului, v. §12.3.B.



Oxidarea 2,7-dihidroxi-fluorenului duce la fluorenechinonă (C. D. Nenițescu, M. Avram), iar a 4,4'-dihidroxibifenilului la difenochinonă.



25.3.3. PROPRIETĂȚI FIZICE

Chinonele sînt substanțe frumos cristalizate, colorate de la galben pînă la roșu închis.

p-Benzochinona formează cristale galbene, p.t. 116°, volatile (este antrenabilă cu vapori de apă și sublimă chiar la temperatura camerei); are miros înțepător. *o*-Benzochinona (roșie) este instabilă; nu este volatilă. 9,10-Antrachinona (slab gălbuie) este deosebit de stabilă; distilă fără descompunere (p.f. 377°, p.t. 286°) și este insolubilă în solvenții uzuali. 9,10-Fenantrenchinona (gălbuie) este de asemenea stabilă (p.f. peste 360°). 2,7-Fluorechinona (roșie) este instabilă.

În spectrul infraroșu chinonele se caracterizează prin două absorbții între 1 587 și 1 695 cm⁻¹. Banda cu frecvență mai înaltă aparține vibrației grupei carbonil. Ea este și banda de absorbție cu intensitatea cea mai mare.

Benzochinonele absorb între 1 660 și 1 690 cm⁻¹. Substituenții atrăgători de electroni produc o mărire a frecvenței de vibrație a grupei carbonil. 1,4-Naftochinona are frecvența ν_{CO} de 1 675 cm⁻¹, iar 9,10-antrachinona la 1 678 cm⁻¹.

În spectrul RMN al benzochinonei semnalul protonilor olefinici este un singlet la δ 6,75 ppm.

Spectrele de absorbție în ultraviolet ale chinonelor sînt caracteristice. *p*-Benzochinona, cu patru grupe cromofore conjugate într-un sistem încrucișat, prezintă o bandă de absorbție de intensitate mare, la 245 nm (ϵ_{max} 25 000), o bandă de intensitate medie la 285 nm (ϵ_{max} 500) și o bandă cu structură fină, de intensitate mică, în vizibil, la 435 nm (ϵ_{max} 20).

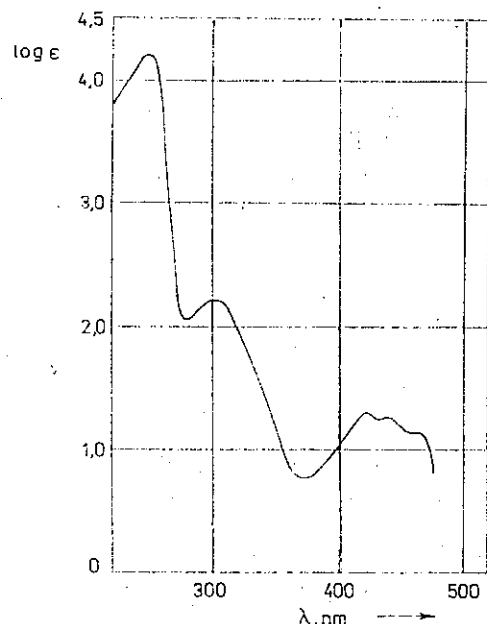


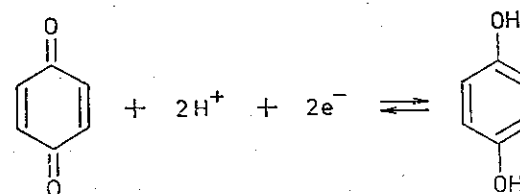
Fig. 25.3. — Spectrul UV al chinonei (în soluție de ciclohexan).

Benzile mai intense se datoresc unor tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$; banda din vizibil este produsă de o tranziție $n \rightarrow \pi^*$ a unui electron neparticipant al grupei carbonil (fig. 25.3).

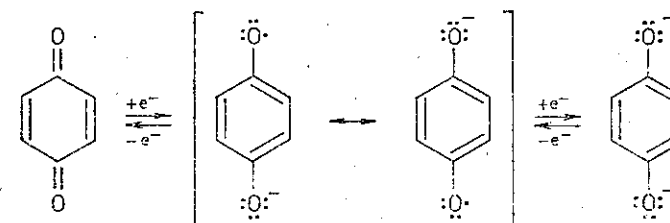
25.3.4. REACȚII ALE CHINONELOR

Chinonele se comportă ca sisteme nesaturate, dînd reacții de adiție la grupa C=O, C=C și la sistemul carbonilic α , β -nesaturat (adiții 1,4 și 1,6).

A. *Adiții la grupa carbonil. Reducerea.* Una din reacțiile cele mai caracteristice ale chinonelor este reducerea lor la hidrochinone (dihidroxi-derivații aromatici). După cum s-a arătat înainte (v. § 19.6.3.c) reacția este reversibilă; prin oxidarea hidrochinonelor se obțin chinone. Sistemele chinonă $\rightleftharpoons$ hidrochinonă formează sisteme redox, reversibile electrochimic.



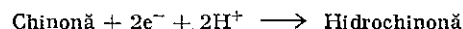
Transformarea chinonei în hidrochinonă este o reacție de reducere. Ea implică acceptarea a doi electroni și a doi protoni; reacția inversă este o oxidare care implică pierderea a doi protoni și a doi electroni. Intermediarul reacției este dianionul hidrochinonei. Acesta ia naștere printr-o oxidare în două etape a chinonei cu câte un electron. Intermediar apare un radical anion, decelabil prin spectroscopie de rezonanță electronică de spin.



Același radical anion se formează și la oxidarea hidrochinonei.

Potențial redox al chinonelor, E° . Sistemele chinonă-hidrochinonă se caracterizează prin aceea că puse în contact cu un electrod inert, acesta capătă un potențial electric numit potențial redox al sistemului chinonă-hidrochinonă respectiv. Potențialul redox exprimă afinitatea chinonei pentru electroni, deci caracterul ei oxidant. Cu cît potențialul redox al unei chinone este mai mic valoric (E° mai negativ), cu atît chinona respectivă este un oxidant mai puternic și, evident, hidrochinona respectivă este un reducător mai puternic. O anumită chinonă oxidează toate hidrochinonele cu potențial redox mai mic decît al ei (v. mai departe cîteva exemple).

Potențialul redox exprimă entalpia reacției:



Potențialul redox se exprimă în volți (tabla 25.1); el depinde de concentrația ionilor de hidrogen (de *pH*-ul soluției) și de concentrațiile relative ale chinonei și ale hidrochinonei.

Tabela 25.1

Potențial redox al unor sisteme chinonă-hidrochinonă

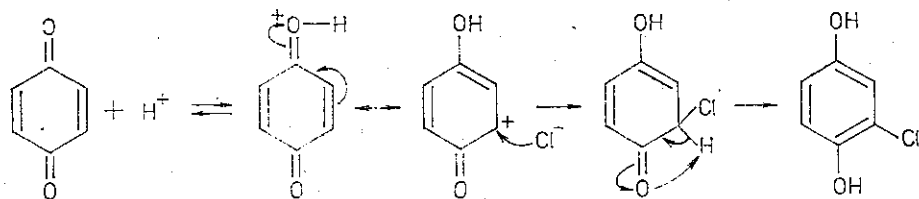
Chinona	E^0 , V	Chinona	E^0 , V
1,4-Benzochinonă	-0,699	1,2-Benzochinonă	-0,780
Metilbenzochinonă	-0,656	1,4-Naftochinonă	-0,470
Tetrametilbenzochinonă	-0,466	1,2-Naftochinonă	-0,580
Hidroxibenzochinonă	-0,599	9,10-Antrachinonă	-0,156
Clorbenzochinonă	-0,954	4,4'-Difenochinonă	-0,954
Tetraclorbenzochinonă	-0,703	9,10-Fenantrenchinonă	-0,440

Substituenții respingători de electroni (metil) sau donori de electroni (hidroxil) stabilizează chinona față de hidrochinona ei (potențialul redox este mai negativ); substituenții cu efect $-I$, acționează invers (potențialul redox este mai pozitiv).

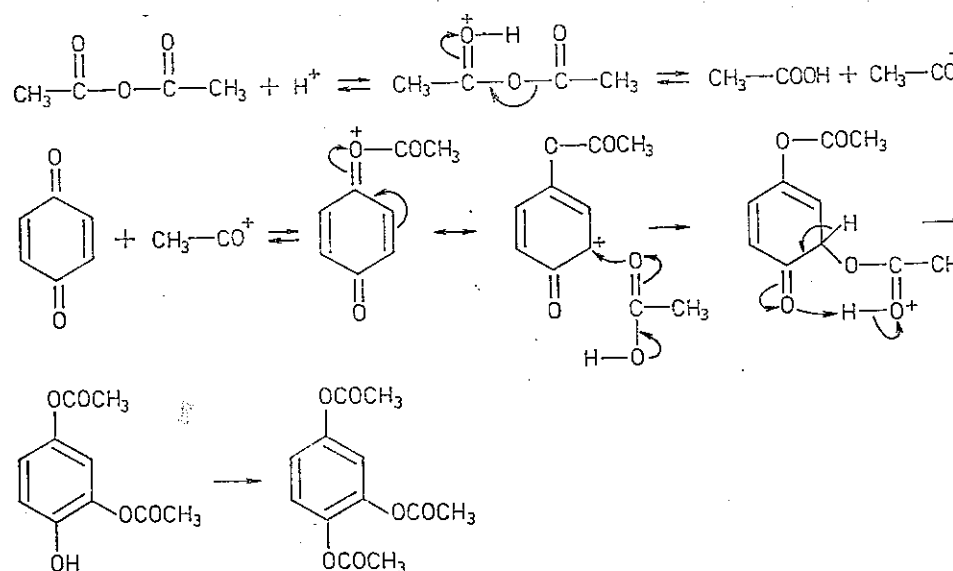
Chinhidrone. Chinonele formează cu hidrochinonele lor (raport molar 1 : 1) combinații colorate numite chinchidrone. Chinchidrona formată la amestecarea unor cantități echimolare de benzochinonă și de hidrochinonă are culoare verde (p.t. 171°).

Chinchidronele sînt complecși moleculari de tipul donator-acceptor (complecși de transfer de sarcină).

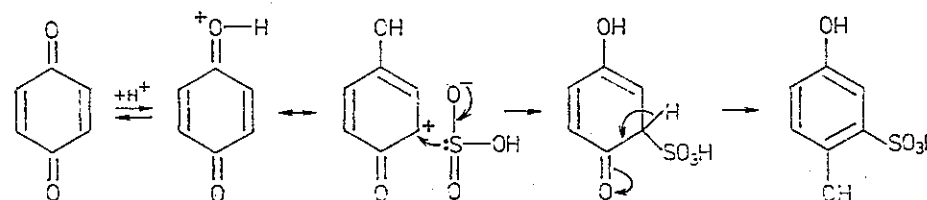
B. Adiții în pozițiile 1,4. Chinonele dau reacții ale cetonelor α , β -nesaturate. În aditia acidului clorhidric atomul de halogen se fixează în poziția β față de grupa carbonil. Aditia are loc în chinona protonată.



Prin aditia anhidridei acetice în prezență de acid acetic (catalizator) se obține triacetilhidroxihidrochinona.

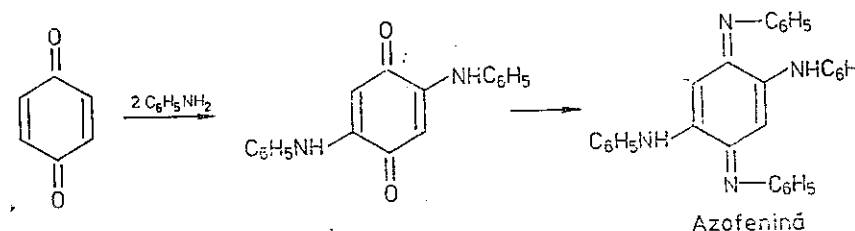


Aditia bisulfidului de sodiu duce la acizi sulfonici ai difenolului respectiv.

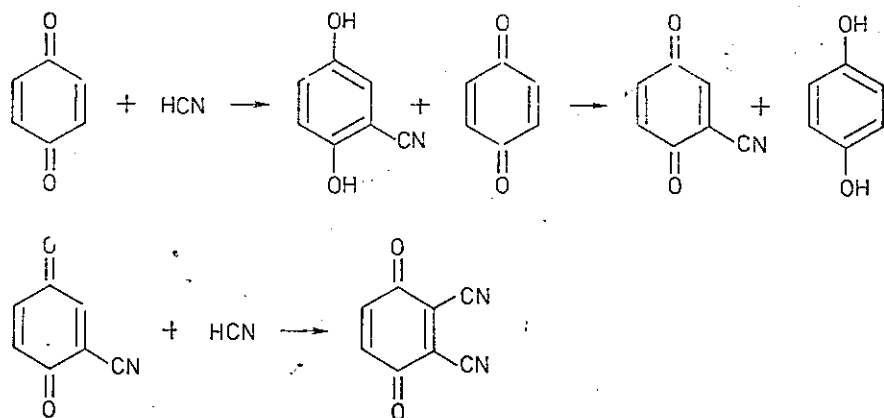


În soluție apoasă bioxidul de sulf reduce chinona la hidrochinonă.

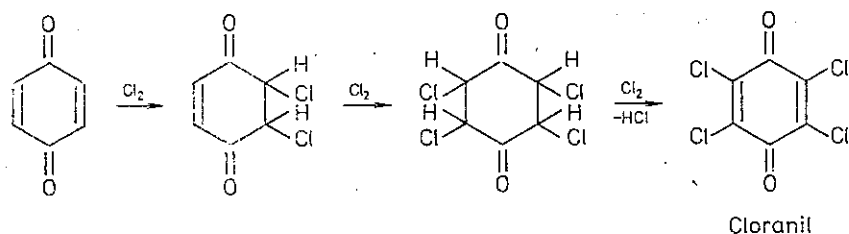
Anilina se aditionează la *p*-benzochinonă dînd 2,5-dianilinochinona. Cu exces de anilină, la temperatură înaltă, reacționează și grupele carbonil; se formează dianilino-chinodianil sau azofenina, de culoare roșie intensă.



În adiția acidului cianhidric se obține cianhidrochinona care este oxidată de chinonă (potențial redox mai negativ). Cianchinona poate adiționa o nouă moleculă de HCN dând dicianhidrochinonă.



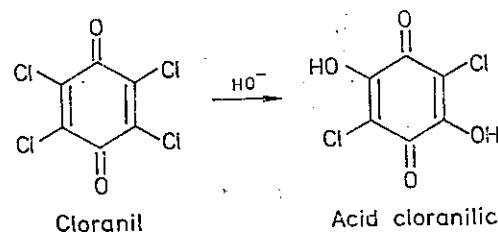
C. *Adiții la legăturile duble.* Prin adiția clorului, la rece, se formează diclor- și tetraclor-derivați instabili, care elimină HCl dând clor-, respectiv diclorochinonă.



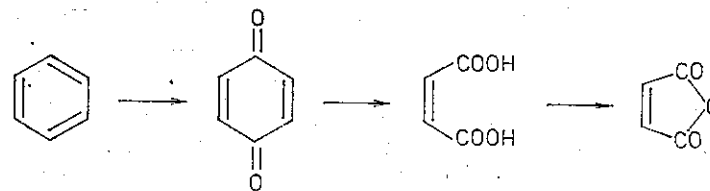
Prin clorurarea energetică a chinonei (sau a unor compuși aromatici care trec în chinonă, de ex. fenol, fenilendiamină) se formează tetraclorchinona sau cloranilul (cristale galbene aurii, p.t. 290°, greu solubile).

Cloranilul se utilizează ca agent oxidant pentru dehidrogenări în condiții blinde ale derivaților hidrogenați ai benzenului (reacții de aromatizare); cloranilul trece în tetraclorhidrochinonă.

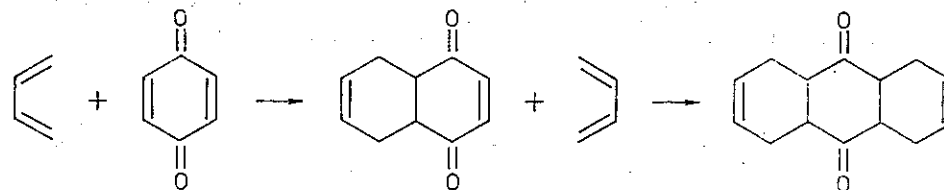
Atomii de clor din clorochinone pot fi înlocuiți cu nucleofili (HO^- , RO^- , amine, N^- etc.).



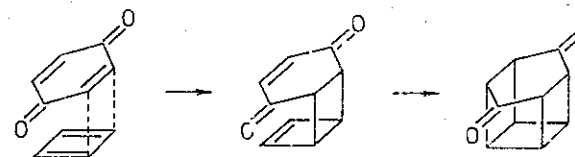
Prin oxidarea legăturii duble din chinonă se obține acid maleic. Reacția stă la baza sintezei acidului maleic prin oxidarea benzenului cu aer, în prezență de V_2O_5 , la temperatură înaltă.



D. *Sinteze dien.* *p*-Benzochinona este o filodienă reactivă. În reacția cu butadiena se obține un mono- și un diaduct.

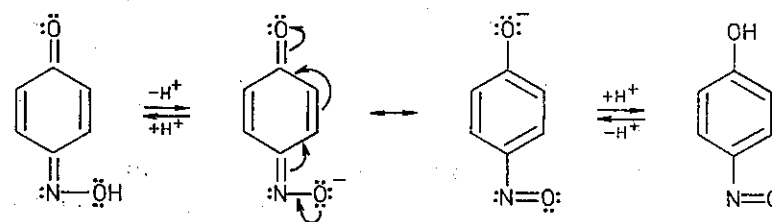


Cu ciclobutadiena se formează un aduct în care inelul de patru este orientat *sin* față de legătura dublă din inelul chinonic (adiție *endo*). Prin iradierea acestui compus cu lumină ultravioletă, are loc o cicloadiție 2+2 (permisă fotochimic); se formează un compus *cuscă*.

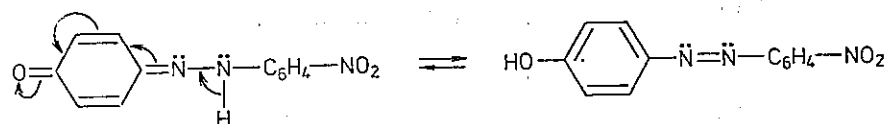


E. *Tautomeria benzoidă-chinoidă.* Trecerea ușoară și reversibilă din starea chinoidă în stare benzoidă (aromatică) este o proprietate generală a sistemelor cu structură chinoidă.

Chinonoxima este tautomeră cu nitrozofenolul; reacția de transformare tautomeră are loc prin intermediul anionului conjugat comun (v. § 19.6.2.C).

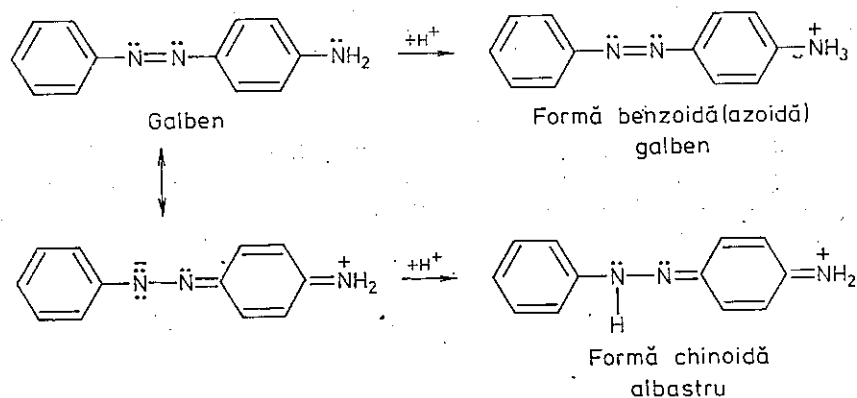


Prezintă tautomerie și fenilhidrazonile chinonelor.



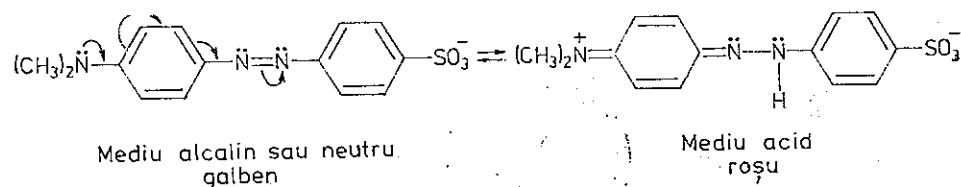
Coloranții azoici bazici (substituiți cu grupe aminice, numite *grupe auxochrome* sau purtătoare de culoare) dau în mediu acid săruri a căror culoare este în general mai închisă și mai intensă decât a colorantului în mediu neutru sau în mediu bazic.

p-Aminoazobenzenul, reprezentantul cel mai simplu, formează două săruri (doi clorhidrați) care diferă prin structura lor. Clorhidratul formei azoide (benzoide) este galben ca și colorantul neprotonat. Un al doilea clorhidrat, în care protonul este atașat de azotul grupei azo și în care inelul benzenic a trecut în forma chinoidă, este de culoare închisă, albastră.



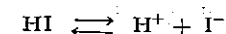
Cromoizomeria (fenomenul variației culorii în funcție de structură) are aplicații practice în clasa indicatorilor.

Un indicator uzual, metiloranjul, obținut din reacția de cuplare a dimetilaniinei cu sarea de diazoniu a acidului *p*-aminobenzen-sulfonic (acid sulfanilic), are culoare galbenă în mediu neutru sau alcalin și culoare roșie în mediu acid; în mediu acid structura este chinoidă.



Despre indicatori. Indicatorii acid-bază sînt acizi sau baze slabe care au proprietatea de a-și schimba culoarea (decî structura) în funcție de *pH*-ul soluției.

Notînd indicatorul, în forma acidă, cu HI, iar în forma bazică cu I⁻, în soluție apoasă există echilibrul:



Aplicînd legea maselor (fără a formula intervenția apei) se obține constanta de echilibru a indicatorului, K_i .

$$\frac{[H^+][I^-]}{[HI]} = K_i \quad \frac{[I^-]}{[HI]} = \frac{K_i}{[H^+]} \quad [H^+] = K_i \frac{[HI]}{[I^-]}$$

Din ecuațiile de mai sus rezultă că raportul $[HI]/[I^-]$ este funcție de concentrația ionilor de hidrogen, $[H^+]$, raport care determină culoarea aparentă a soluției. Cînd jumătate de indicator se află sub formă acidă și jumătate sub formă bazică, adică $[HI] = [I^-]$, $[H^+] = K_i$. O abatere a concentrației ionilor de hidrogen $[H^+]$ de la valoarea K_i provoacă o schimbare a concentrațiilor $[I^-]$ și $[HI]$ pentru a satisface relația de mai sus. Prin schimbarea raportului $[HI]/[I^-]$ are loc și schimbarea culorii. Deoarece transformarea are loc treptat, pe un interval, este corect a utiliza termenul de *interval de viraj* și nu de *punct de viraj*. Redăm în tabela 25.2 intervalul de viraj și culoarea unor indicatori uzuali.

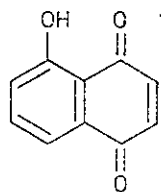
Tabela 25.2

Interval de viraj și culoarea unor indicatori

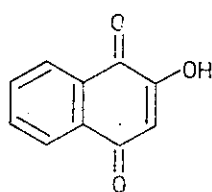
Indicator		Interval <i>pH</i>	Culoare	
			acid	bază
Metilviolet	Penta- și hexametilpara-rozanilina	0,1—3,3	albastru	violet
Galben metil	Dimetilaminoazobenzen	2,9—4,1	roșu	galben
Metiloranj	Acid <i>p</i> -dimetilamino-azobenzen- <i>p</i> '-sulfonic	4,2—6,3	roșu	galben
Turnesol	Produs natural	6,0—8,0	roșu	albastru
Fenoltaleină	Lactona acidului 4,4'-dihidroxitrifetil-carbinol-2-carboxilic	8,3—10	incolor	roșu
Galben de alizarină R	Acid <i>p</i> -nitrobenzen-azosalicilic	10,1—12,1	galben	portocaliu

25.3.5. CHINONE NATURALE

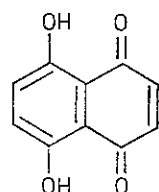
Numeroase chinone se găsesc în natură. Unele chinone naturale sînt coloranți iar altele au acțiuni biologice.



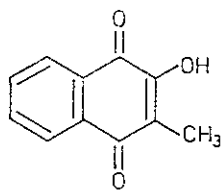
Juglonă
colorant din
coaja de nucă



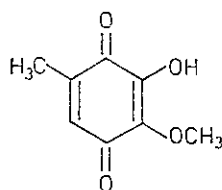
Lawsonă
colorant din
planta henna



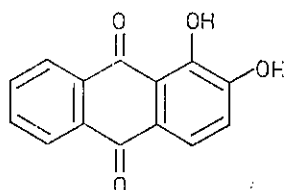
Naftazarină
colorant sintetic
roșu



Ftiocol
colorant din
bacilul tuber-
culozei



Fumigatină
colorant din
mucegai



Alizarină
colorant din
planta rubia

Întrebări

- 25.1. Arătați hibridizarea atomilor de carbon din cetină.
- 25.2. Arătați metode pentru sinteza următoarelor cetene: a. metilcetena, b. dimetilcetena, c. ciclobutilcetena, d. difenilcetena, e. terț-butilciancetena, f. diclorcetena.
- 25.3. Cum se obține cetena din a. acetonă, b. din acid acetic?
- 25.4. Arătați reacțiile cetenei cu următorii reactivi: a. metanol, b. acid propionic, c. metilamină, d. anilină, e. HCl.
- 25.5. Scrieți structurile dimerului cetenei și al dimetilcetenei. Arătați cum se obține ester acetilacetic din dimerul cetenei.
- 25.6. Cetenele dau reacții de cicloadiții. Arătați produșii de reacție cu stilben și tolan ai următoarelor cetene: a. difenilcetena, b. diclorcetena, d. terț-butilciancetena.
- 25.7. Scrieți formulele următorilor compuși: a. acroleina, b. aldehida crotonică, c. aldehida cinamică, d. oxidul de mezitil, e. chalcona.
- 25.8. Arătați structura electronică a acroleinei. Cum influențează conjugarea reactivitatea față de reacțanții electrofili și nucleofili?
- 25.9. Arătați cum se obțin următorii compuși: a. acroleina, b. aldehida cinamică, c. aldehida crotonică, d. aldehida propargilică e. oxidul de mezitil, f. benzilidenacetona.
- 25.10. Comparați caracteristicile spectrale (IR, RMN și UV) ale următoarelor aldehide: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ și $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$.

Ce se înțelege prin forme *s-cis* și *s-trans*?

- 25.11. Arătați reacțiile acroleinei și $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ cu următorii reactivi: a. HBr, b. HCN, c. CH_3MgBr , d. $\text{CH}_2(\text{COOR})_2 + \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, e. $\text{H}_2/\text{cat.}$, f. LiAlH_4 , g. $\text{Na} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Scrieți mecanismul reacțiilor. Definiți adiția conjugată 1,4.

- 25.12. Scrieți formulele chinonelor izomere ale benzenului, naftalinei, fluorenilui antracenui, fenantrenului.
- 25.13. Cum se obțin *para*-benzochinonă și *orto*-benzochinonă?
- 25.14. Propuneți o metodă pentru a obține 2-nitroantrachinonă.
- 25.15. Dacă se amestecă în proporții stoechiometrice benzochinonă și hidrochinonă se obține un produs cristalizat de culoare verde. Arătați care este structura acestui compus. Cum se numește?
- 25.16. Arătați reacțiile chinonei cu următorii reactivi: a. HCl, b. HCN, d. HSO_3Na , e. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, f. Cl_2 , g. butadienă (un mol și doi moli), h. ciclo-butadienă.
- 25.17. Un compus cu formula $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ prezintă următoarele date spectrale: UV 237 nm ($\epsilon = 2 \cdot 10^4$); IR 1700 și 1630 cm^{-1} ; RMN (δ , ppm) 2,35 (singlet, 3H), 6,70 (dublet, 1H, $J = 16$ Hz), 7,40 (multiplet, 5H), 7,48 (dublet, 1H, $J = 16$ Hz)
 - a. Propuneți formula acestui compus. Precizați stereochemia compusului.
 - b. Ce tranziții corespund absorbției de la 237 nm în spectrul UV?
 - c. Arătați cum se poate sintetiza acest compus.
- 25.18. Scrieți alcoolul și cetona α,β -nesaturată care rezultă prin reacția Michael urmată de condensarea intramoleculară aldolică sau crotonică din 2-metilciclohexanonă și metilvinil-cetonă (anelare Robinson).
- 25.19. Explicați motivele structurale care determină instabilitatea ciclopentadienonei și stabilitatea mare a cicloheptatrienonei.

26. ACIZI CARBOXILICI

26.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Acizii carboxilici au ca grupă funcțională gruparea carboxil, COOH . După numărul de grupe carboxil din moleculă, se disting acizi monocarboxilici, di- și policarboxilici. În funcție de natura radicalului hidrocarbonat de care este legată grupa carboxil se disting acizi saturați, alcan- și cicloalcancarboxilici, $\text{R}-\text{COOH}$, acizi aromatici, $\text{Ar}-\text{COOH}$, și acizi nesaturați, în care radicalul R conține una sau mai multe legături duble sau triple. Acizii cu legături triple se numesc și acizi acetilenici.

Numele acizilor se formează prin adăugarea terminației *oic* la numele hidrocarbunii cu același număr de atomi de carbon.

După o altă nomenclatură, mai simplă, acizii se consideră ca derivați ai hidrocarburilor, rezultați prin înlocuirea (formală) a unui atom de hidrogen cu grupa carboxil. Substituentul COOH se desemnează prin prefixul *carboxi* sau sufixul *carboxilic* atașați la numele hidrocarbunii.

CH_3-COOH
Acid etanoic
Acid metancarboxilic
Acid acetic

$\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$
Acid fenilmetanoic
Acid benzencarboxilic
Acid benzoic

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$
Acid propenoic
Acid etencarboxilic
Acid acrilic

În acizii cu catene ramificate sau având substituenți în moleculă, numerotarea pozițiilor începe de la gruparea carboxil, care are prioritate.

Numeroși acizi carboxilici au denumiri comune, consacrate prin uz, care se folosesc în cele mai multe cazuri în locul denumirilor raționale corespunzătoare regulilor de mai sus.

La folosirea numirilor comune, notarea pozițiilor se face de obicei prin literele alfabetului grecesc, începând de la grupa COOH .

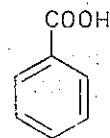
Denumirile comune ale acizilor mono- și dicarboxilici sînt redată în tabela 26.8.

Denumirile unor acizi aromatici sînt prezentate la p. 207.

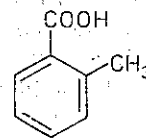
Radicalul $\text{R}-\text{CO}$ se numește generic *acil*. Numele său se formează prin adăugarea sufixului *oil* la numele hidrocarbunii, de ex. propanoil pentru $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$. Sînt în uz și numiri comune ca de ex. acetil, propionil, butiril, benzoil, toluil etc.

Numele ionilor proveniți din acizi și al sărurilor se formează, ca și a substanțelor anorganice, prin înlocuirea sufixului *ic* din numele acidului

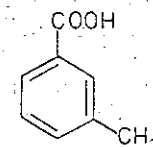
cu *at*; gruparea carboxilic devine carboxilat. De ex. formiat, acetat, ciclobutancarboxilat de sodiu.



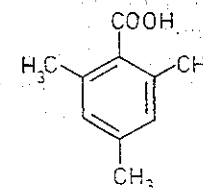
Acid benzoic



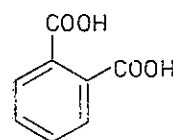
Acid o-toluic



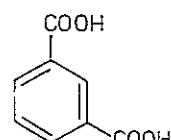
Acid m-toluic



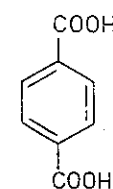
Acid mesitoic



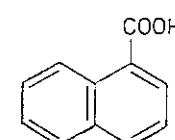
Acid italic



Acid izoftalic



Acid tereftalic



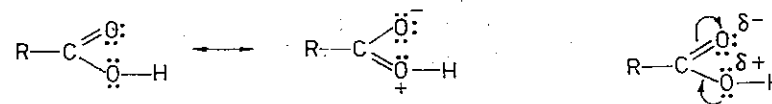
Acid α-naftoic

26.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Grupa carboxil, COOH , este formată dintr-o grupă carbonil și o grupă hidroxil, legate de același atom de carbon.

Formal, grupa carboxil poate fi considerată ca fiind formată prin eliminarea unei molecule de apă dintr-un compus cu trei grupe hidroxil legate de același atom de carbon (un ortoacid, instabil). Din acest punct de vedere grupa carboxil este o grupă funcțională compusă, trivalentă.

Grupa carboxil se reprezintă prin formulele:



În gruparea carboxil nu există o grupă carbonil independentă și o grupă hidroxil. Atomul de carbon hibridizat aproximativ sp^2 utilizează trei orbitali pentru formarea legăturilor σ , unul cu carbonul radicalului organic și doi cu atomii de oxigen. Orbitalul p rămas la carbon formează cu orbitalii p ai oxigenului legături π . În grupa carboxil există o conjugare internă între electronii π ai grupei $\text{C}=\text{O}$ și electronii p ai oxige-

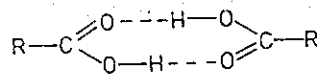
nului grupei OH. Deși structurile limită cu sarcini despărțite contribuie puțin la starea reală a grupei, conjugarea internă stabilizează această grupare.

Distanțele interatomice (determinate prin metoda difracției de electroni și prin metoda razelor X) din acidul formic (și alți acizi) arată o inegalitate a lungimii legăturilor C—O. O legătură este mai scurtă (1,20 Å) iar cealaltă mai lungă (1,34 Å), aceasta din urmă fiind însă mai scurtă decât legătura C—O din alcooli (1,41 Å), printre altele și din cauza tipului de hibridizare. Grupa COOH este plană (fig. 26.1).



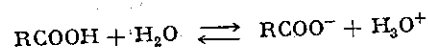
Fig. 26.1. — Structura acidului formic și a anionului format.

Asociația prin legături de hidrogen. Structura grupei carboxil face posibilă unirea a două grupe, prin legături de hidrogen, pentru a forma dimeri cu structură ciclică.



Aciditatea. Proprietatea cea mai caracteristică a acizilor organici, care justifică și denumirea lor, este aciditatea grupei carboxil.

În soluție apoasă, acizii carboxilici reacționează cu apa (protoniză):



Formulind de exemplu pentru acidul acetic expresia constantei de echilibru K , rezultată din legea acțiunii maselor, avem:

$$K = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]} = 3,25 \cdot 10^{-7}$$

Incluzind concentrația apei ($55,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) în constantă, rezultă constanta de aciditate, K_a :

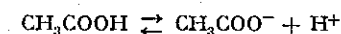
$$K_a = 55,5 \cdot K = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]} = 1,8 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$$

Valoarea exponentului de aciditate pK_a pentru acidul acetic este dată de relația:

$$pK_a = -\log K_a = -\log (1,8 \cdot 10^{-5}) = 5 - \log 1,8 = 4,74$$

Constanta de aciditate de aproximativ 5 corespunde unui acid slab.

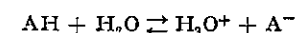
Apa consumată în reacție fiind neglijabilă (din cauza excesului mare) reacția de protoniză apare ca unimoleculară din punct de vedere cinetic, corespunzând unui proces formulat ca o disociere.



Gradul de disociere, α , reprezintă raportul între numărul de molecule de acid disociate și numărul de molecule de acid prezente:

$$\alpha = \frac{\text{numărul de molecule disociate}}{\text{numărul total de molecule prezente}}$$

O soluție de acid acetic 0,1 molară are la 25° $\alpha = 0,013$ (sau 1,3 %). De ex. pentru un acid AH în soluție apoasă există echilibrul:



Notind concentrațiile speciilor ce apar în ecuație ($c = \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) $[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{A}^-] = \alpha c$ și $[\text{AH}] = (1 - \alpha)c$ și introducând aceste valori în expresia legii maselor se obține expresia legii diluției (Ostwald, 1888).

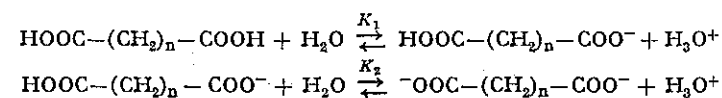
$$K_a = \frac{\alpha^2 c^2}{(1 - \alpha)c} = \frac{\alpha^2 c}{1 - \alpha}$$

Metoda electrometrică (sau a pH -ului) constă în determinarea potențialului unui electrod cufundat în soluția cercetată, în raport cu un electrod normal de hidrogen sau un electrod de calomel cu potențial cunoscut. În momentul în care soluția este neutralizată pe jumătate, concentrațiile $[\text{AH}]$ și $[\text{A}^-]$ sînt egale și $pH = pK_a$.

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = K_a \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} \text{ sau } pH = pK_a - \log \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]}$$

Pentru a afla valoarea lui K_a este suficient să se măsoare pH -ul soluției neutralizate pe jumătate.

Aciditatea acizilor dicarboxilici. În acizii dicarboxilici cele două grupe carboxil disociază independent; există două constante de disociere, K_1 și K_2 .



Acizii dicarboxilici sînt acizi mai tari decât acizii monocarboxilici. Ionizarea primei grupe carboxil este favorizată de vecinătatea celei de a doua grupe COOH, cu efect $-I$. Acest efect este cel mai puternic la acidul

oxalic, care este acidul cel mai tare din serie; efectul scade cu distanța între cele două grupe (tabela 26.1). Acidul oxalic are pK_1 1,27 iar acidul malonic are pK_1 2,85, ambii fiind acizi mai tari decât acidul acetic (pK_a 4,74).

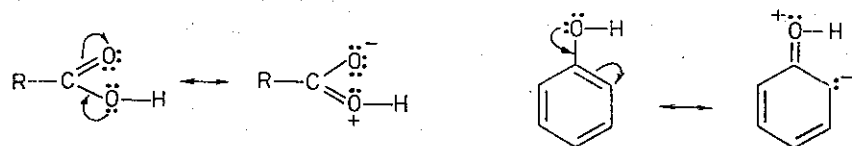
Ionul carboxilat inhibă, prin efect de repulsie electrostatică, ionizarea celei de a doua grupe carboxil. Constanta de aciditate K_2 a acizilor dicarboxilici este mai mică decât a acidului acetic (la acidul oxalic pK_1 este 1,27 iar pK_2 4,27, față de 4,74 în acidul acetic).

Tabela 26.1

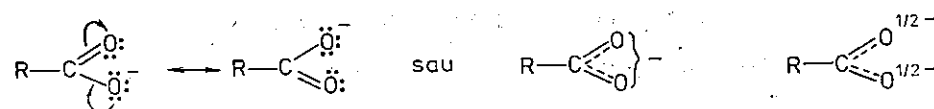
Constante de aciditate ale unor acizi dicarboxilici

Acid	$K_1 \cdot 10^5$	$K_2 \cdot 10^5$	pK_1	pK_2
Oxalic	5400	5,4	1,27	4,27
Malonic	140	0,20	2,85	5,70
Succinic	6,2	0,23	4,21	5,64
Adipic	3,7	0,39	4,43	5,41

Motive structurale care determină aciditatea carboxilului. După cum s-a arătat înainte, în grupa carboxil există o conjugare internă în urma căreia densitatea de electroni de la atomul de oxigen de care este legat protonul este micșorată. Atomul de oxigen astfel pozitivat face ca protonul să fie cedat mai ușor, legătura O—H devenind mai slabă decât în grupa OH din alcooli. Un efect de conjugare similar determină aciditatea mai mare a fenolilor față de alcooli (v. § 19.2).



Prin ionizarea carboxilului rezultă ionul carboxilat. În acest anion conjugarea electronilor p ai unui atom de oxigen cu electronii π ai celui-lalt atom de oxigen este izovalentă. Cele două structuri limită sînt echivalente, ceea ce înseamnă că repartiția electronilor între cei trei atomi implicați în conjugare este uniformă. Din acest motiv, ionul carboxilat este puternic stabilizat, fiind mai sărac în energie.

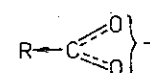


Măsurători de distanțe interatomice la formiatul de sodiu (și alți ioni carboxilat) arată că distanțele interatomice între cei doi atomi de

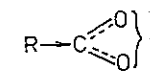
oxigen și atomul de carbon, sînt egale (1,27 Å), fiind intermediare între lungimea unei legături simple C—O și a unei legături duble C=O (În acidul carboxilic nedisociat aceste legături sînt inegale, v. înainte).

O consecință a acestei conjugări este distribuția sarcinii negative pe doi atomi de oxigen (fiecare avînd 1/2 din sarcina negativă), ceea ce face ca atracția pentru proton să fie diminuată la atomul de oxigen.

Efectul radicalului R asupra acidității carboxilului. Stabilizarea prin conjugare izovalentă a ionului carboxilat contribuie la aciditatea carboxilului. Grupele respingătoare de electroni, atașate de carbonul grupei carboxil, micșorează stabilitatea ionului carboxilat și deci aciditatea aci-



R atrăgător de electroni
stabilizează anionul
mărește aciditatea



R respingător de electroni
destabilizează anionul
micșorează aciditatea

dului respectiv. Grupele atrăgătoare de electroni, cu efect $-I$, măresc stabilitatea acestui anion și, în consecință, măresc aciditatea acidului respectiv. Grupele electronegative ($-I$) au efect acidifiant și asupra acidului nedisociat. Ele atrag electronii legăturii, pozitivînd oxigenul grupei carboxil și deci mărind tendința acestuia de a ceda protonul.

Tabela 26.2

Constante de disociere ale unor acizi acetici substituiți

Acid	pK_a
CH_3COOH	4,74
FCH_2COOH	2,59
F_2CHCOOH	0,23
ClCH_2COOH	2,86
Cl_2CHCOOH	1,26
Cl_3CCOOH	0,64
BrCH_2COOH	2,90
ICH_2COOH	3,18
NCCH_2COOH	2,46
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	4,87

Efectul acidifiant al substituenților se transmite prin catene la distanță de maximum *trei* atomi de carbon. Astfel, constantele de aciditate ale unor acizi clor-butirici, redăte mai jos, ilustrează scăderea efectului inductiv, cu creșterea distanței halogenului de la grupa carboxil.

Tabela 26.3

Constante de aciditate ale acizilor clor-butirici

Acid	$K_a \cdot 10^5$	pK_a
Butiric	1,5	4,82
α -Clor-butiric	139	2,86
β -Clor-butiric	8,9	4,05
γ -Clor-butiric	3,0	4,52

Aciditatea acizilor nesaturați și aromatici. Acizii α , β , nesaturați și acizii aromatici sint, în general, acizi mai tari decât acizii saturați. Legă-

Tabela 26.4

Constante de aciditate ale unor acizi nesaturați

Acid	$K_a \cdot 10^5$	pK_a
Acrilic	5,56	4,25
Vinilacetic	4,62	4,35
Crotonic	2,04	4,69
Cinamic	3,65	4,43
Tetrolitic	222,8	1,65

tura dublă, triplă sau inelul aromatic au efect atrăgător de electroni, contribuind la acidifierea grupei carboxil, prin efect $-I$ (întocmai ca și atomii de halogen).

Efectul $-I$ al grupelor vinil, etinil și aril se explică prin caracterul mai electronegativ al atomilor de carbon hibridizați sp^2 și sp (cu 1/3, respectiv 1/2 componentă s) în raport cu atomii de carbon sp^3 (cu 1/4 componentă s).

Peste efectul inductiv se suprapune efectul de conjugare, care acționează antagonist cu efectul $-I$, tinzând să micșoreze parțial aciditatea grupei carboxil.



Astfel se explică de ce acidul acrilic are o constantă de aciditate numai puțin mărită față de acidul vinilacetic (β , γ -nesaturat). În acidul crotonic, grupa OH_3 cu efect respingător de electroni ($+I$) acționează în același sens cu efectul de conjugare, micșorând aciditatea acestui acid față de acidul acrilic.

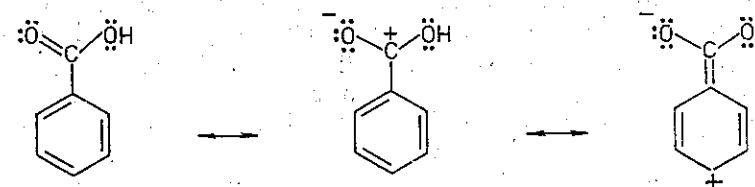
Efectul grupelor fenil asupra acidității carboxilului scade cu distanța de la grupa carboxil. Acidul fenilacetic are pK_a 4,31 iar acidul γ -fenilbutiric, 4,76 (tabela 26,5).

Tabela 26.5

Constante de aciditate ale unor acizi alifatici fenilați

Acid	$K_a \cdot 10^5$	pK_a
CH_3COOH	1,8	4,74
C_6H_5COOH	6,3	4,20
$C_6H_5CH_2COOH$	4,9	4,31
$C_6H_5(CH_2)_2COOH$	2,2	4,66
$C_6H_5(CH_2)_3COOH$	1,8	4,76

Aciditatea acizilor benzoici. Acidul benzoic este un acid mai tare decât acidul acetic. Diferența mică se datorează conjugării electronilor π ai inelului, într-o oarecare măsură, cu electronii grupei $COOH$.



Substituenții respingători de electroni (efect $+I$), cum sint grupele alchil, micșorează aciditatea, iar cei atrăgători de electroni (efect $-I$) măresc aciditatea acidului benzoic (tabela 26.6). Efectul inductiv pur poate fi observat numai dacă substituentul se află în poziția *meta* față de grupa carboxil. Substituenții cu efect $-I$ dar donori de electroni (efect $+E$) se conjugă cu electronii π ai inelului aromatic. Atunci cind acești substituenți se găsesc în poziția *para* față de grupa carboxil conjugarea are ca

Tabela 26.6

Constante de aciditate pK_a ale unor acizi benzoici substituiți

Substituent Y	Y-C ₆ H ₄ -COOH			Substituent Y	Y-C ₆ H ₄ -COOH		
	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>		<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
H	4,20	4,20	4,20	C ₆ H ₅	3,46	4,14	4,21
CH ₃	3,91	4,27	4,38	CN	3,14	3,64	3,55
F	3,27	3,86	4,14	CF ₃		3,77	3,66
Cl	2,92	3,83	3,97	OH	2,98	4,08	4,57
Br	2,85	3,81	3,97				
I	2,86	3,85	4,02				
NO ₂	2,21	3,49	3,42				

efect o micșorare a constantei de aciditate a acidului benzoic. De aceea acizii *para*-hidroxi și *para*-metoxibenzoici sint acizi mai slabi decât acidul benzoic. Grupa nitro cu efect inductiv $-I$ și cu efect de conjugare $-E$,

acceptor de electroni de la nucleu, produce o mărire a acidității acidului *para*-nitrobenzoic.



Efecte sterice. Acizii benzoici *orto*-substituiți sint acizi mai tari decât acidul benzoic nesubstituit. Valorile acidităților nu pot fi comparate cu cele ale acizilor substituiți în pozițiile *meta* și *para* deoarece substituenții din poziția *orto* interferează cu grupa carboxil, voluminoasă, defavorizând conjugarea cu inelul benzenic prin împiedicarea coplanarității (*orto*-efect).

Ecuația Hammett. Substituenții din inelul benzenic influențează constanta de echilibru și constanta de viteză a reacțiilor ce au loc la carbonul direct legat de inelul aromatic prin mărirea sau micșorarea densității de electroni de la centrul de reacție.

Ecuația Hammett stabilește o relație liniară între constantele de echilibru termodinamic, K , respectiv între constantele de viteză, k , cinetice, ale unei serii de compuși benzenici nesubstituiți și *para*-substituiți.

$$\log K_Y/K_H = \sigma \rho \text{ sau } \log k_Y/k_H = \sigma \rho$$

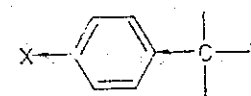
Constanta σ (sigma) este o constantă a substituentului. Ea exprimă efectul de donare sau de respingere de electroni al unui substituent; se exprimă printr-un număr cu valoare negativă (donare) sau pozitivă (acceptare) (v. tabela 26.7). Un substituent cu σ pozitiv este mai atrăgător de electroni decât hidrogenul, iar cel cu σ negativ este mai respingător de electroni decât hidrogenul (hidrogenul fiind luat drept etalon). La determinarea constantei σ , constanta ρ se consideră egală cu unitatea.

Tabela 26.7

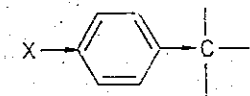
Constante σ Hammett ale unor substituenți

Substituent	<i>meta</i>	<i>para</i>	Substituent	<i>meta</i>	<i>para</i>
CH ₃	-0,069	-0,170	F	+0,337	-0,062
C(CH ₃) ₃	-0,100	-0,197	Cl	+0,373	+0,227
C ₆ H ₅	+0,06	-0,01	Br	+0,391	+0,232
CF ₃	+0,430	+0,54	I	+0,352	+0,180
CN	+0,56	+0,66	OH	+0,121	-0,37
NH ₂	-0,16	-0,66	OCH ₃	+0,115	-0,268
COCH ₃	+0,376	+0,520	COOH	+0,35	+0,41
N(CH ₃) ₂	-0,21	-0,83	COO ⁻	+0,10	+0,13

Constanta ρ (ro) este o constantă a tipului de reacție; ea indică, printr-un număr pozitiv, respectiv negativ, cerința de electroni la centrul de reacție. Un ρ cu semn pozitiv înseamnă că reacția respectivă este accelerată de substituenți atrăgători de electroni în poziția *para* și, invers, un ρ negativ indică o accelerare a reacției prin substituenți respingători de electroni.



X micșorează densitatea de electroni
-E(-I) : NO₂



X mărește densitatea de electroni
+I : CH₃, alchil
+E(-I) : OCH₃, OH

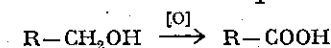
În reacțiile în care starea de tranziție are caracter negativ (de ex. ionizarea grupei carboxil, hidroliza bazică a esterilor) efectul de accelerare al substituentului Y scade în ordinea Y = NO₂ > Halogeni > H > CH₃.

În reacții în care starea de tranziție are caracter carbocationic (de ex. solvoliza clorurilor de benzil în condiții S_N1, hidroliza acidă a esterilor, esterificarea acizilor) efectul de accelerare al substituentului Y crește în ordinea Y = NO₂ < Halogeni < H < CH₃.

26.3. METODE DE SINTEZĂ

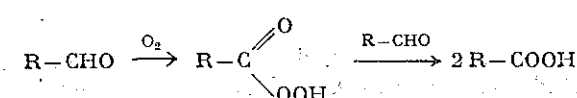
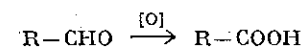
Acizii carboxilici sint produși finali în numeroase reacții de oxidare care au fost discutate înainte. Numeroși acizi se obțin la scară industrială prin metode speciale (v. § 26.4). În acest capitol vor fi discutate metodele de sinteză cu caracter general.

A. Metode oxidative a. Oxidarea alcoolilor primari



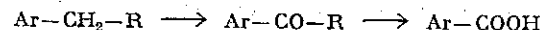
Oxidarea alcoolilor primari la acizi carboxilici are loc cu agenți oxidanți ca de ex. permanganat de potasiu sau bicromat de potasiu în mediu acid, la cald (v. § 18.6.B).

b. Oxidarea aldehydelor



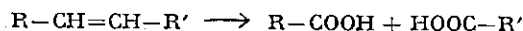
Oxidarea alchidelor la acizi, cu agenți oxidanți ionici sau cu aer, în mecanism homolitic, a fost descrisă la § 24.6.B (v. și metode industriale).

c. Oxidarea alchilbenzenilor

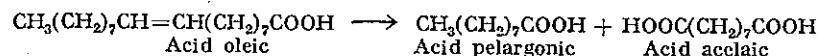


La oxidarea alchilbenzenilor în catena laterală, este atacată întâi poziția benilică. Cu permanganat, la cald, oxidarea duce până la acizi. Despre oxidarea cu aer, v. metode industriale și § 11.8.B.b.

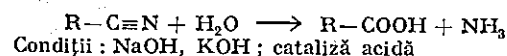
d. Oxidarea alchenelor



Există numeroase variante experimentale pentru ruperea legăturii duble care duc final la acizi (v. § 7.6.1.H) și care pot deveni, în anumite cazuri particulare, și metode practice de sinteză.

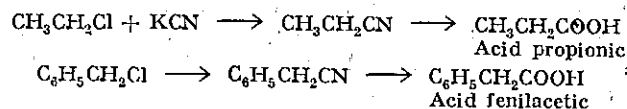


B. Hidroliza nitrililor



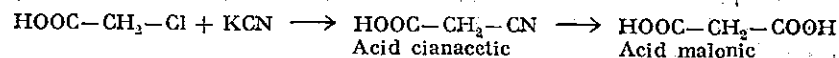
Hidroliza nitrililor se realizează prin încălzire cu soluții apoase, uneori cu adaos de alcool pentru solubilizare, de hidroxizi alcalini (NaOH, KOH) sau de acizi minerali (H₂SO₄).

Nitrili din seria alifatică se obțin ușor din compuși halogenați (sau uneori din sulfați de alchil) cu cianuri alcaline (reacție de substituție SN₂; v. § 17.6.2.A) de aceea utilizarea acestei metode pentru obținere de acizi carboxilici are aplicații largi.

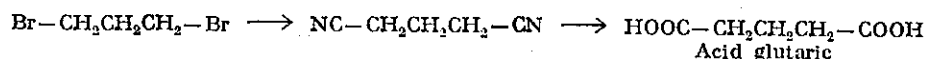


Prin această metodă se obține un acid cu o catenă având un atom de carbon mai mult decât compusul halogenat de la care se pornește.

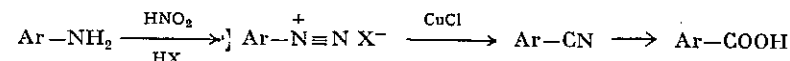
Se obțin pe această cale numeroși acizi dicarboxilici. Acidul malonic se obține din acid cloracetic și cianură de potasiu și hidroliza acidului cianacetic format ca etapă intermediară.



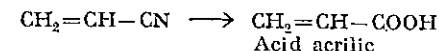
Din 1,3-dibrompropan se poate obține acid glutaric.



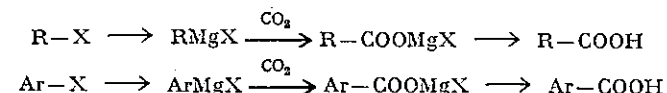
Nitrili aromatici se obțin din săruri de diazoniu, prin reacție Sandmeyer (v. § 22.8.3.1. C); prin hidroliză se obțin acizi aromatici.



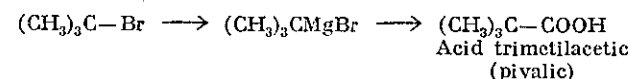
Prin hidroliza nitrilului acrilic (v. § 27.6.4) se obține acid acrilic.



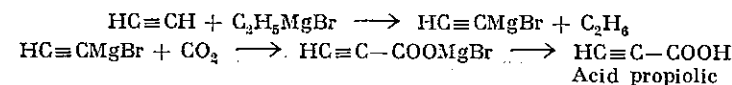
C. Din compuși organo-metalici și bioxid de carbon



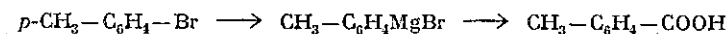
Compuși organo-magnezieni, alifatici și aromatici, se formează prin tratarea compușilor halogenați cu magneziu metalic, în eter anhidru. Prin introducerea, în această soluție, de bioxid de carbon uscat (gaz sau solid) are loc carbonatarea ducând la sarea de magneziu a acidului carboxilic care, la tratare cu apă acidulată, trece în acidul liber.



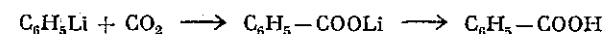
Se obțin pe această cale acizi aromatici, acizi nesaturați și acizi acetilenici.



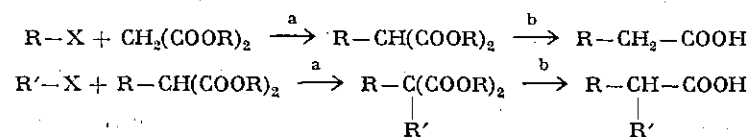
Din *p*-bromtoluen se poate obține acid *p*-toluic.



În locul compușilor organo-magnezieni se utilizează și compuși organici ai litiului sau ai sodiului.



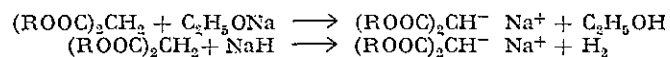
D. Sinteze de acizi cu ester malonic



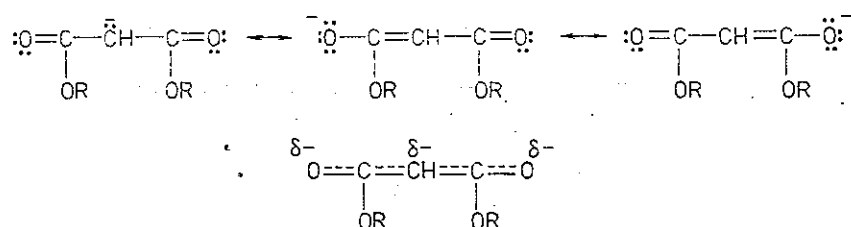
Condiții: a. etoxid de sodiu; b. hidroliză, -CO₂

În esterul malonic atomii de hidrogen ai grupei CH₂ sint acidificați de grupele COOR vecine. La tratarea cu un alcoxid de sodiu (etoxid de sodiu), cu sodiu metalic sau cu hidrură de sodiu, esterul malonic formează

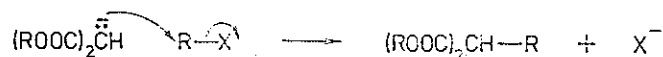
o combinație sodată, cu caracter de sare, izolabilă sub forma unui precipitat.



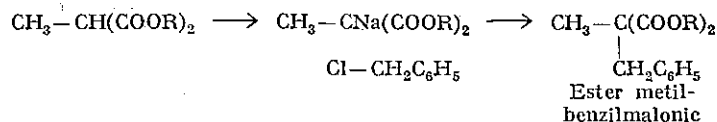
Stabilitatea esterului malonic sodat se datorează conjugării electronilor de la atomul de carbon cu grupa C=O din ester.



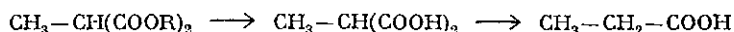
a. *Sinteze de acizi monocarboxilici.* Anionul esterului malonic este un reactant nucleofil (cu caracter de carbanion) care dă reacții de substituție SN2 cu compuși halogenați primari și secundari sau cu sulfați de alchil.



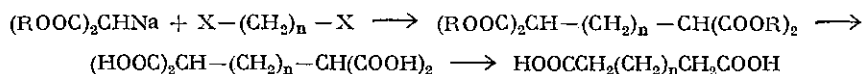
Esterul alchilmalonic mai conține un atom de hidrogen acid și poate forma o combinație sodată; printr-o nouă substituție cu un compus halogenat se obțin esteri ai acidului malonic dialchilat.



Prin hidroliză și decarboxilare, din esteri malonici alchilați se obțin acizi monocarboxilici.



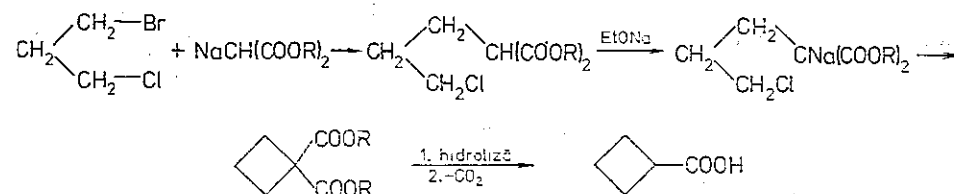
b. *Sinteze de acizi dicarboxilici.* Prin condensarea a doi moli de ester malonic sodat cu un compus dihalogenat se obțin acizi dicarboxilici. Aplicarea metodei este limitată numai de posibilitățile de obținere ale compusului dihalogenat.



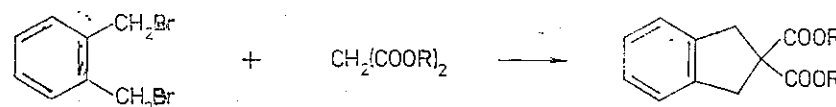
Pe această cale se pot obține acizii glutaric, adipic, pimelic.

c. *Sinteze de acizi cicloalcan-carboxilici.* Prin tratarea unui compus dihalogenat (de preferință cu atomi de halogen cu reactivitate diferită) cu un mol de ester malonic sodat se poate obține compusul de monoalchilare. Prin sodarea acestuia (la tratare cu încă un mol de alcoxid) are loc o reacție de ciclizare intramoleculară, formându-se un ester al unui acid

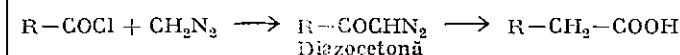
cicloalcandicarboxilic. Reacția este cunoscută sub numele de *sinteza Perkin jr.*; v. și § 5.3.3.A.



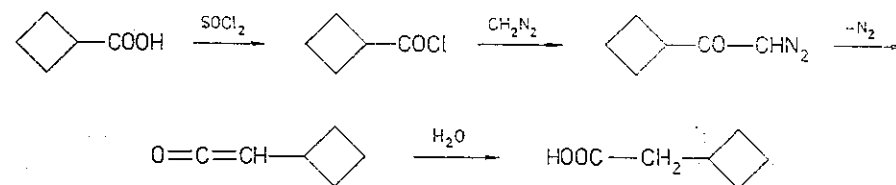
Din dibrom-*o*-xilen (obținut prin bromurarea *o*-xilenului la lumină) se obține acid hidrinden-dicarboxilic.



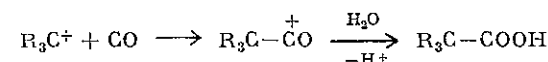
E. Sinteze de acizi din alți acizi prin lungire de catenă



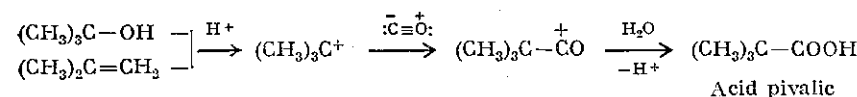
O metodă de sinteză pentru lungirea catenei unui acid cu încă un atom de carbon constă în reacția Arndt-Eistert combinată cu transpoziția Wolff (v. § 23.5.C).



F. Carbonilarea ionilor de carboniu



Ionii de carboniu (în special cei terțiari, ușor de generat din alcooli sau alchene) reacționează cu oxidul de carbon formind ioni de acil; aceștia prin reacție cu apa trec în acizi (H. Koch, 1957).



Reacția este mult utilizată pentru obținerea acizilor cu grupa carboxil legată de un atom de carbon terțiar.

G. Metode speciale pentru acizi nesaturați.

În afară de unele metode generale pentru obținerea de acizi carboxilici, expuse înainte, acizii nesaturați se pot obține prin metode specifice.

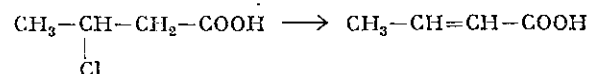
a. Metode de eliminare



X = halogen, în prezență de baze (KOH alcoolice)

X = OH, în cataliză acidă

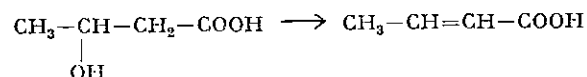
Dehidrohalogenarea acizilor halogenați conduce la acizi nesaturați. Reacția este generală, dar decurge deosebit de ușor când halogenul se află în poziția β față de grupa carboxil.



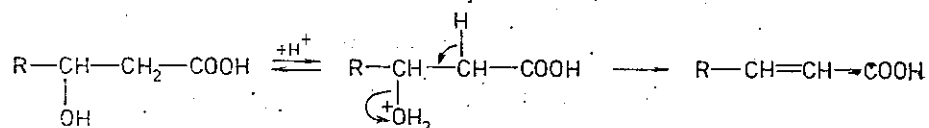
Aceasta se explică prin aceea că hidrogenul din poziția α , extras de baze, este activat de vecinătatea grupei carboxil și a halogenului.



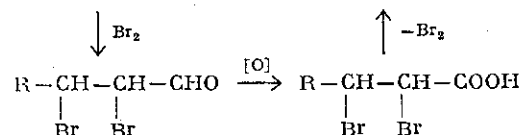
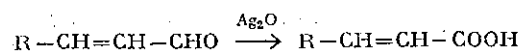
Deshidratarea hidroxiacizilor în cataliză acidă conduce la acizi nesaturați.



Și în acest caz eliminarea grupei OH din poziția β decurge mai ușor — reacția prezentînd o analogie cu deshidratarea aldolilor (v. § 24.6.1.C).

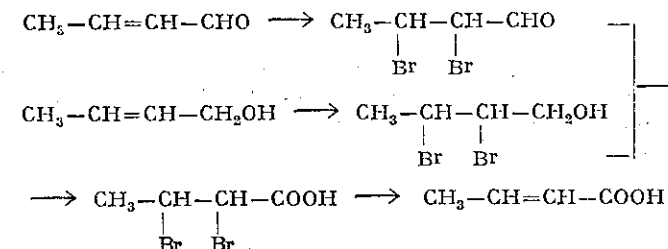


b. Metode oxidative

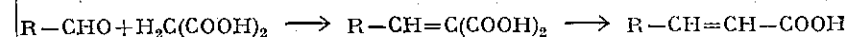


Aldehidele nesaturate se transformă în acizi nesaturați la oxidare cu oxid de argint, oxidant specific, care nu afectează dubla legătură.

O altă metodă de transformare a unei aldehide nesaturate în acid nesaturat constă în protejarea dublei legături prin aditie de halogen (de obicei brom) urmată de oxidarea grupei aldehydice (v. § 24.6.2.A) și dehalogenarea acidului format. Această metodă implicînd protejarea dublei legături poate fi adaptată și la oxidarea alcoolilor nesaturați.

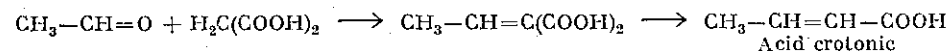


c. Din aldehide și acid malonic



Condiții: catalizator piridină, piperidină

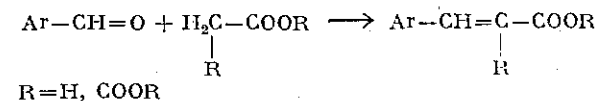
Acizi α , β -nesaturați se obțin ușor prin condensarea aldehidelor sau cetonelor alifactice cu acid malonic, în prezență de piridină și piperidină, reacție în care are loc și decarboxilarea acidului dicarboxilic format intermediar (E. Knoevenagel, 1894) (v. § 24.6.1.C.h).



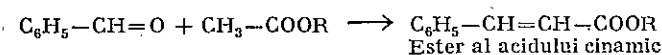
Condensarea Knoevenagel este dată și de cetone, dar randamentele sînt mai mici.

Piperidina utilizată drept catalizator are rolul de a forma carbanionul acidului malonic, care ia parte la condensarea cu grupa carbonil. Carbanionul acidului malonic este stabilizat prin conjugare cu grupa C=O din carboxil întocmai ca în esterul malonic.

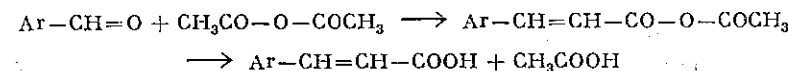
d. Din aldehide și esteri ai acizilor carboxilici (reacție Claisen)



Din aldehide neenolizabile și esteri ai acizilor monocarboxilici și dicarboxilici, în cataliză bazică, se obțin produși de condensare crotonică ducînd la acizi α , β -nesaturați; produșii de condensare aldolică nu sînt izolabili (v. § 24.6.1.C.g).



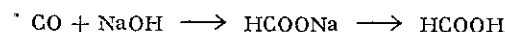
e. Din aldehide aromatice și anhidridă acetică



Condensarea aldehydelor aromatice cu anhidrida acetică, în cataliză bazică, cunoscută sub numele de *condensare Perkin*, a fost discutată în cadrul reacțiilor de condensare ale compuşilor carbonilici (v. § 24.6.1.C.g).

26.4. SURSE NATURALE ȘI METODE INDUSTRIALE PENTRU UNII TERMENI REPREZENTATIVI

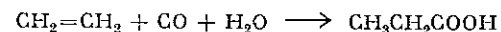
Acizi monocarboxilici. Acidul formic se obține industrial prin reacția dintre oxidul de carbon și hidroxid de sodiu, la 200° și 15 at. Din formiatul de sodiu astfel format, se pune în libertate acidul formic cu acid sulfuric (M. Berthelot, 1855).



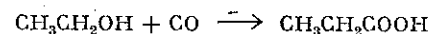
Acidul acetic se obține sintetic prin oxidarea cu aer a acetaldehidei (obținută din acetilenă) în prezență de acetat de mangan care accelerează reacția și totodată descompune acidul peracetic format. Acidul acetic obținut pe această cale are concentrație de 95–97 %. Prin oxidarea acetaldehidei cu aer în prezență de acetat de cobalt și de cupru se obține un amestec de acid acetic cu anhidridă acetică și apă, din care componentele se separă prin distilare.

Acizii propionic, butiric și izobutiric se obțin prin oxidarea cu aer, în prezență de săruri de mangan, a aldehydelor respective (v. § 24.6.2.C).

În prezent, acizii cu mai mult de trei atomi de carbon se obțin prin sinteză *oxo*, respectiv prin reacția alchenelor cu oxid de carbon și apă, la 200–300° și 15 at, în prezență de carbonil de nichel ($\text{Ni}(\text{CO})_4$) (v. § 24.3.J).



Alcoolii reacționează în mod asemănător, dar necesită condiții mult mai energice (200–500°, 300–700 at), ceea ce îngreuează aplicarea metodei la scară industrială.



Acizii cu catenă liniară și cu număr par de atomi de carbon (v. tabela 26.8) începând de la acidul butiric se denumesc uneori *acizi grași*. Ei se găsesc, sub formă de esteri ai glicerinei, în grăsimi (v. mai departe și § 27.2).

Acidul butiric (C_4) se găsește în untul de vacă. Acizii capronic, caprilic și caprinic (C_6 , C_8 , C_{10}) se găsesc în untul de capră. În untul nucii de cocos predomină acidul lauric (C_{12}). Acizii palmitic (C_{16}) și stearic (C_{18}) apar în orice grăsime.

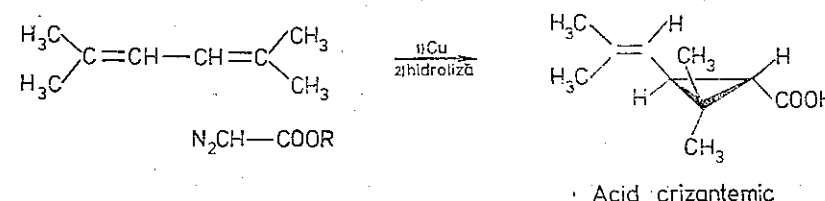
Acizii C_{12} – C_{18} utilizați pentru fabricarea săpunurilor se obțin (alături de glicerină) prin hidroliza enzimatică sau alcalină a grăsimilor. Cantități mari de acizi grași se obțin prin ruperea oxidativă (neselectivă) a moleculelor de alcani superiori (parafină). Oxidarea parafinei se realizează prin barbotare de aer, sub presiune, prin parafina încălzită la 100–120°, în prezență de catalizatori pe bază de mangan sau cobalt, cu adaos de substanțe bazice.

Acidul benzoic se obține industrial prin oxidarea toluenului cu aer, la temperaturi ridicate.

Acizii din petrol, numiți curent *acizi naftenici*, au fost descoperiți de Markovnikov (1892) iar structura unora din ei, conținuți în petrolul românesc, a fost stabilită de C. D. Nenițescu și D. Isăcescu (1938). Ei se izolează, în cantități sub 1 %, la prelucrarea cu hidroxid de sodiu a diferitelor fracțiuni de petrol. În general acizii naftenici sint acizi alchil-cicloalcan-carboxilici (conținând inele ciclohexanice și ciclopentanice).

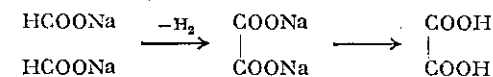
Sărurile de cobalt și de mangan ale acizilor naftenici, solubile în hidrocarburi, servesc drept catalizatori în reacții de oxidare; sărurile de sodiu se utilizează la fabricare de săpunuri.

Un derivat al acidului ciclopropancarboxilic, *acidul crizantemic*, este componenta acidă a unor esteri naturali din florile de piretru, cu proprietăți insecticide. Se obține sintetic din 2,5-dimetil-2,4-hexadienă (tetrametilbutadienă) și ester diazoacetic.

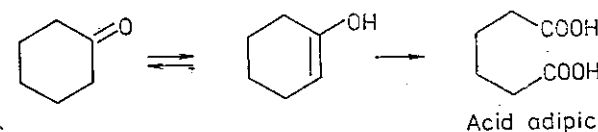


Acizii dicarboxilici. Acidul oxalic se găsește în natură în numeroase plante sub formă de săruri de calciu și de potasiu. În măcriș se găsește sarea acidă de potasiu (sare de măcriș). În regnul animal, sarea de calciu a acidului oxalic se depune în urină sau formează unul din tipurile de pietre din vezică sau din rinichi.

Acidul oxalic se fabrică din formiat de sodiu, prin încălzire la 400°. Din oxalatul de sodiu se pune în libertate acidul oxalic prin acidulare cu acid sulfuric.



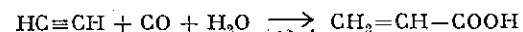
Acidul adipic se fabrică prin oxidarea ciclohexanonei (amestec cu ciclohexanol, obținut prin oxidarea ciclohexanului, v. § 24.6.2.B) cu acid azotic, în scopul fabricării fibrei sintetice nylon. În această reacție oxidantului atacă de fapt dubla legătură din enolul corespunzător cetonei.



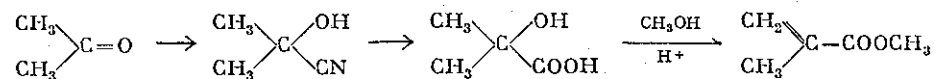
Acidul ftalic se obține prin oxidarea naftalinei (v. § 12.2.D.b) sau a *orto*-xilenului, cu aer, în prezență de catalizatori. Acidul izoftalic se fabrică prin oxidarea cu aer a *meta*-xilenului. Se întrebuințează mult în industria

de lacuri și vopsele. Acidul tereftalic, obținut prin oxidarea *para*-xilenului, se utilizează pentru fabricarea fibrei sintetice terilen.

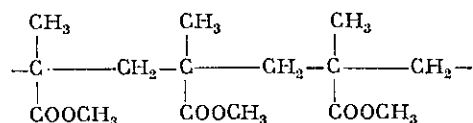
Acizi nesaturați. Acidul acrilic, $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{COOH}$, se obține industrial prin hidroliza acrilonitrilului sau prin sinteza oxo, din acetilenă, CO și apă (metodă W. Reppe, 1945).



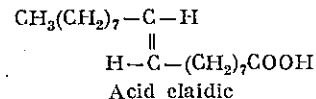
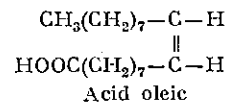
Acidul metilacrilic sau acidul metacrilic se fabrică în vederea obținerii esterului său (monomerul pentru sticla plexi) din cianhidrina acetonei.



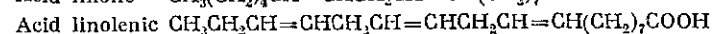
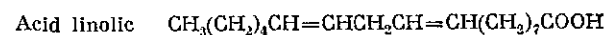
Metacrilatul de metil se polimerizează după schema radicalică (v. § 7.7.1) conducând la macromolecule de tipul:



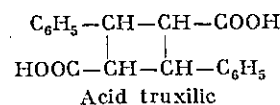
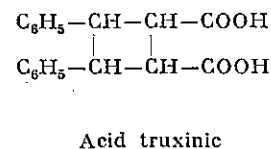
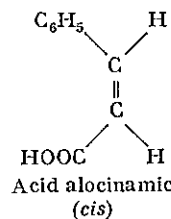
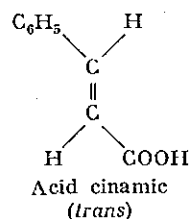
Acidul oleic din grăsimi și uleiuri este forma *cis*. Forma *trans* se numește acid elaidic și se obține din acid oleic sub acțiunea urmelor de acid azotos.



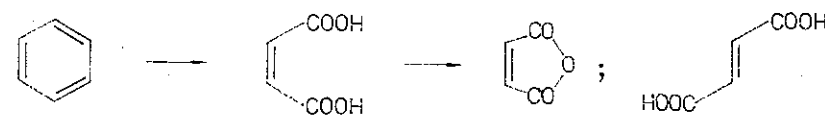
Acizii cu 18 atomi de carbon și două, respectiv trei, legături duble *cis* (neconjugate) se găsesc în uleiul de rapiță și de in.



Acidul cinamic, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$, se găsește în natură în uleiul de scorțișoară și, sub formă de ester, în multe rășini naturale. Acidul cinamic este forma *trans*; diastereoizomerul *cis* se numește acid alocinamic. Prin cicloditție fotochimică trece în acizi truxilici și truxinici



Acidul maleic se obține industrial prin oxidarea benzenului cu aer în prezență de pentoxid de vanadiu; se izolează ca anhidridă.



Acid maleic

Acid fumaric

Acidul fumaric se găsește în natură în multe plante și apare în toate celulele vii ca intermediar în metabolismul hidraților de carbon.

26.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Acizii inferiori sînt substanțe lichide, iar cei superiori sînt solizi (tabela 26.8). Trebuie menționat faptul că acizii alcancarboxilici prezintă o alternanță a punctelor de topire, respectiv acizii cu număr par de atomi de carbon se topesc mai sus decît cei doi acizi cu număr impar învecinați.

Tabela 26.8

Constante fizice ale acizilor

		p.t., °C	p.f., °C
<i>Acizi monocarboxilici saturați</i>			
Acid formic	HCOOH	+8,4	100,5
Acid acetic	CH ₃ COOH	+16,6	118,2
Acid propionic	CH ₃ CH ₂ COOH	-22,0	141,1
Acid butiric	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	-7,9	163,5
Acid valerianic	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	-34,5	186,3
Acid capronic	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	-3,9	205,8
Acid oenantic	CH ₃ (CH ₂) ₅ COOH	-7,5	223
Acid caprilic	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	+16,3	239,7
Acid pelargonic	CH ₃ (CH ₂) ₇ COOH	12,3	255,6
Acid caprinic	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	31,3	270
Acid lauric	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	44,0	299
Acid miristic	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	54,4	122/1 mm
Acid palmitic	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	62,8	139/1 mm
Acid stearic	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	69,6	160/1 mm
Acid arabic	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	75,3	205/1 mm
Acid behenic	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	80	306/60 mm
Acid izobutiric	(CH ₃) ₂ CHCOOH	-47,0	154,3
Acid izovalerianic	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COOH	-37,6	176,7
Acid metiltilacetic	CH ₃ CH(C ₂ H ₅)COOH	-	177
Acid trimetilacetic	(CH ₃) ₃ CCOOH	+35,3	163,7
Acid ciclopentan- carboxilic	(CH ₂) ₄ > CHCOOH	-4	215
Acid ciclohexan- carboxilic	(CH ₂) ₅ > CHCOOH	+31	232

Tabel 26.8 (continuare)

		p.t., °C	p.f., °C
Acid benzoic	C ₆ H ₅ COOH	+121,7	249,2
Acid <i>o</i> -toluic	CH ₃ C ₆ H ₄ COOH	104	259
Acid <i>m</i> -toluic	CH ₃ C ₆ H ₄ COOH	110	263
Acid <i>p</i> -toluic	CH ₃ C ₆ H ₄ COOH	180	275
Acid fenilacetic	C ₆ H ₅ CH ₂ COOH	76	265
Acid α -naftoic	C ₁₀ H ₇ COOH	160	—
Acid β -naftoic	C ₁₀ H ₇ COOH	184	—
Acizi dicarboxilici			
Acid oxalic	HOOC—COOH	189,5	—
Acid malonic	HOOCCH ₂ COOH	135,6	—
Acid succinic	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	185	—
Acid glutaric	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	97,5	—
Acid adipic	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	153	—
Acid pimelic	HOOC(CH ₂) ₅ COOH	105	—
Acid suberic	HOOC(CH ₂) ₆ COOH	140	—
Acid acelaic	HOOC(CH ₂) ₇ COOH	108	—
Acid sebacic	HOOC(CH ₂) ₈ COOH	134	—
Acid ftalic (<i>o</i>)	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	213	—
Acid izoftalic (<i>m</i>)	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	300	—
Acid tereftalic (<i>p</i>)	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	f. înalt	—
Acizi nesaturați			
Acid acrilic	H ₂ C=CHCOOH	13	140
Acid crotonic (<i>cis</i>)	CH ₃ CH=CHCOOH	72	180
Acid izocrotonic			
(<i>trans</i>)	CH ₃ CH=CHCOOH	15	169
Acid vinilacetic	H ₂ C=CHCH ₂ COOH	—39	163
Acid metacrilic	H ₂ C=C(CH ₃)COOH	—	160
Acid oleic	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	13	223/10
Acid claidic (<i>trans</i>)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	51	225/10
Acid cinamic (<i>trans</i>)	C ₆ H ₅ CH=CHCOOH	133	—
Acid alocinamic			
(<i>cis</i>)	C ₆ H ₅ CH=CHCOOH	68,57, 40	—
Acid sorbic	CH ₃ (CH=CH) ₂ COOH	134	—
Acid maleic (<i>cis</i>)	HOOCCH=CHCOOH	130	—
Acid fumaric			
(<i>trans</i>)	HOOCCH=CHCOOH	300	—
Acid propiolic	HC≡C—COOH	18	144

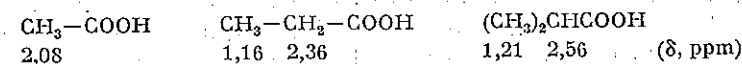
Termenii inferiori sînt solubili în apă, dar solubilitatea în apă scade cu creșterea restului hidrocarbonat al moleculei; acizii superiori sînt solubili în dizolvanți organici (eter, benzen, compuși halogenați).

Spectre IR. Unitățile componente ale carboxilului, C=O și O—H, se pot identifica separat în spectrele IR. Datorită conjugării dintre cei doi atomi de oxigen se produc modificări fundamentale în natura legăturilor C=O și C—OH, care au drept consecință apariția unor proprietăți noi, caracteristice grupei carboxil.

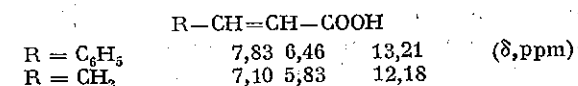
Frecvența $\nu_{C=O}$ apare la 1 770—1 790 cm⁻¹ în acizii monomeri și la 1 710—1 740 cm⁻¹ în dimeri; în ionul carboxilat este de 1 550—1 600 cm⁻¹.

Frecvența ν_{O-H} apare la 3 500—3 570 cm⁻¹ în acizii monomeri și (ca o bandă largă) la 2 500—3 000 cm⁻¹ la dimeri.

În acizii α , β -nesaturați, frecvența $\nu_{C=C}$ apare la 1 630—1 660 cm⁻¹. **Spectre RMN.** În spectrul RMN protonul grupei carboxil, puternic dezecranat, apare la valori δ variabile, în intervalul δ 10—14 ppm. Protonii din poziția α , puternic dezecranați de vecinătatea carboxilului, apar la δ 2—3 ppm, în funcție de structura restului moleculei.



De asemenea sînt puternic dezecranați protonii vinilici din acizii α , β -nesaturați.



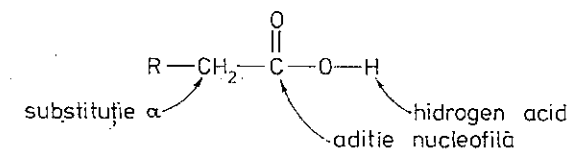
În acidul benzoic, grupa COOH influențează diferențiat protonii inelului aromatic, care prezintă următoarele deplasări chimice (δ , ppm): *orto* 8,07, *meta* 7,42, *para* 7,47.

Spectre UV. Acizii carboxilici absorb în UV la lungimi de undă mult mai mici decît compușii carbonilici, la aproximativ 200 nm. De ex. acidul acetic are $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 204 nm ($\epsilon = 40$) iar acidul butiric 207 (74).

Grupa carboxil are efect batocrom asupra unor sisteme nesaturate, influențînd tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$ din sistemul nesaturat.

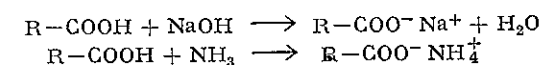
26.6. REACȚIILE ACIZILOR

Acizii carboxilici dau reacții caracteristice ale grupei carboxil și reacții ale radicalului organic.



26.6.1. REACȚII ALE GRUPEI CARBOXIL

A. Formarea de săruri



Acizii carboxilici se dizolvă în hidroxizi, carbonați sau bicarbonați alcalini, formînd săruri solubile, complet ionizate în soluție apoasă. Prin acidularea acestora, cu acizi minerali, se pun în libertate acizii respectivi.

Sărurile de amoniu (sărurile cu amine) sînt combinații ionice care însă, în funcție de bazicitatea aminei, disociază reversibil, întocmai ca și sărurile de amoniu anorganice.

Sărurile acizilor carboxilici cu metale alcalino-pămîntoase sînt greu solubile în apă și precipită. Sărurile cu metale grele (Ag, Cu etc.) sînt substanțe neionice, insolubile în apă. La acizii cu catene lungi sau la acizii naftenici, sărurile unor metale grele sînt solubile în hidrocarburi. Astfel de săruri servesc drept catalizatori de oxidare (v. § 11.8.B.b și 23.3.A.c.)

Acizii dicarboxilici formează două tipuri de săruri: o sare acidă prin neutralizarea uneia din grupele carboxil și o sare neutră.



Săpunuri. Sărurile de sodiu ale acizilor $\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$, obținute prin hidroliza grăsimilor, se deosebesc de sărurile acizilor inferiori. Numai în soluții diluate sărurile de sodiu ale acizilor superiori se află sub formă de ioni individuali, RCOO^- și Na^+ , ambii hidratați cu molecule de apă. În soluții concentrate, anionii se asociază formînd particule coloidale de asociație sau miceli.

Săpunurile se caracterizează prin faptul că au catene hidrocarbone lungi, hidrofobe, care au la margine o grupă carboxil, hidrofilă. Putea de spălare a săpunului se datorează faptului că moleculele de săpun se orientează cu partea hidrofobă spre suprafața nemiscibilă cu apa și cu grupa carboxil spre apă. Aceasta se înconjură de molecule de apă făcînd astfel posibilă solubilizarea substanțelor nepolare (fig. 26.2.)

Săpunurile de sodiu ale acizilor grași sînt biodegradabile deoarece conțin catene neramificate, cu număr par de atomi de carbon (v. § 29.4.b).

Detergenți și agenți de udare sintetici. Detergenții conțin, ca și săpunurile, o catenă hidrofobă $\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$ și o grupă hidrofilă. Detergenții anionici conțin grupe $-\text{OSO}_3\text{Na}$ (sulfati) sau $-\text{SO}_3\text{Na}$ (sulfonați); spre deosebire de săpunuri, formează săruri de calciu, magneziu sau de metale

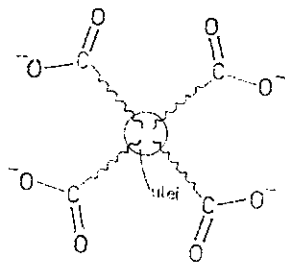
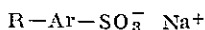
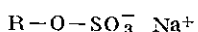
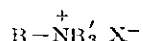


Fig. 26.2. — Particulă de ulei menținută în apă de molecule de săpun cu grupele COO^- hidratate îndreptate spre exterior

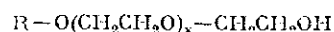
grele, solubile în apă. Detergenții cationici conțin o grupă cuaternară de amoniu la capătul unei catene alcanice lungi; se numesc săpunuri inverse și sînt dezinfectanți (coagulează proteinele din bacterii). Detergenții neionici sînt de obicei polieteri.



Detergenți anionici



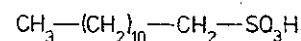
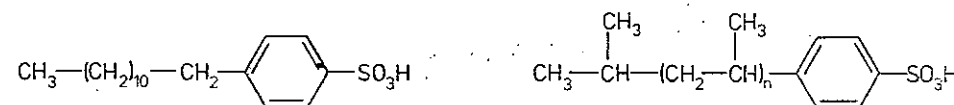
Detergent cationic



Detergent neionic

(R = $\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$, R' = alchil inferior)

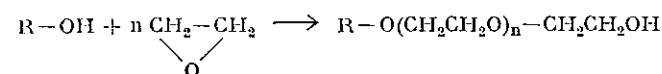
Cele mai largi utilizări le au detergenții anionici, și anume sulfatii acizi de alchil $\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$ (obținuți din alcooli și acid sulfuric), acizii alchil-sulfonici și acizii alchil-aril-sulfonici (obținuți prin alchilarea unei hidrocarburi aromatice cu alchene sau alcooli, în prezență de acid sulfuric, care sulfonează totodată și inelul aromatic).



Detergent biodegradabil

Detergent nebiodegradabil

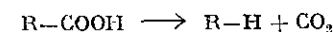
Detergenții neionici sînt de asemenea mult utilizați. Ei se obțin prin etoxilarea alcoolilor $\text{C}_{12}-\text{C}_{18}$ cu etilenoxid.



Detergenții care conțin în molecula lor catene liniare, neramificate, sînt degradați de enzimele produse de unele microorganisme (biodegradabili); compuși cu catene ramificate nu sînt biodegradabili.

B. Decarboxilarea

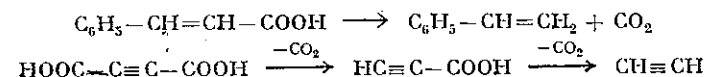
a. Decarboxilarea termică



Condiții: încălzire

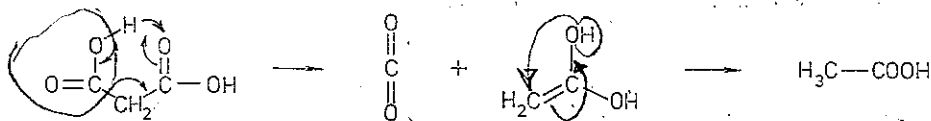
Acizii monocarboxilici saturați sînt stabili la încălzire pînă peste 200° . Acidul acetic poate fi decarboxilat la metan prin calcinarea acetatului de sodiu în amestec cu hidroxid de sodiu.

Alți acizi carboxilici se decarboxilează însă mai ușor. Astfel, acizii nesaturați se decarboxilează chiar la fierberea soluțiilor lor apoase alcaline, sau prin încălzirea lor la punctul de topire. Din acid cinamic se poate obține stiren, din acid acetilendicarboxilic se obține acid acetilencarboxilic iar acesta se decarboxilează ușor dînd acetilenă.



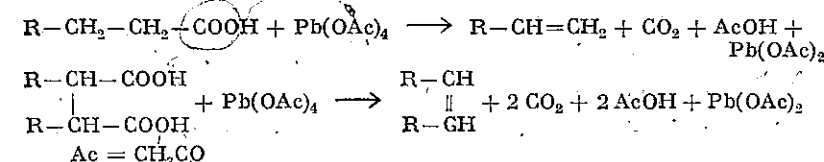
Acizii dicarboxilici cu carboxilii în poziția 1,3 se decarboxilează relativ ușor, prin încălzire între $130-160^\circ$, trecînd în acizi monocarboxilici. Reacția stă la baza sintezei de acizi carboxilici prin metoda alchilării esterului malonic (v. § 26.3.D).

Acidul malonic trece în acid acetic. Este probabil că reacția are loc într-un intermediar ciclic (o stare de tranziție de șase centre), produsul primar al decarboxilării fiind un enol care trece apoi în tautomerul stabil.

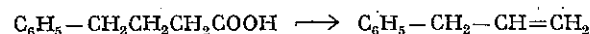


În același mod poate fi interpretată decarboxilarea acidului nitroacetic ducând la nitrometan (v. § 23.1.3.C).

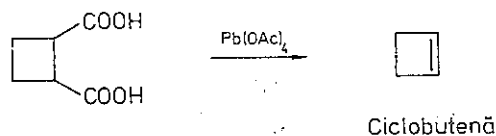
b. Decarboxilarea oxidativă. Reacția Grob



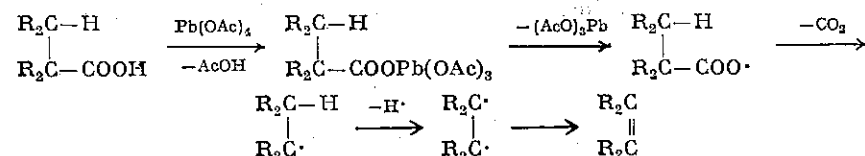
Acizii monocarboxilici, încălziți cu tetraacetat de plumb în benzen, degajă bioxid de carbon și trec în olefină cu un atom de carbon mai puțin (C. A. Grob, 1958).



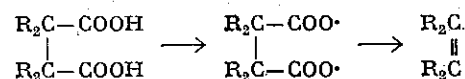
Acizii dicarboxilici cu carboxilii vicinali, la încălzire cu tetraacetat de plumb și piridină, în benzen, pierd grupele carboxil trecând în olefină. Reacția are mare valoare preparativă.



Mecanism de reacție. Reacția Grob decurge prin următoarea succesiune de reacții, care implică apariția de radicali liberi:

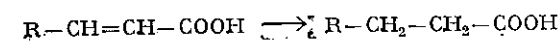


În mod asemănător decurge și reacția acizilor dicarboxilici.



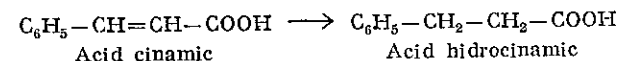
26.6.2. REACȚII SPECIFICE ACIZILOR α,β -NESATURĂȚI

A. Reducerea cu metale și donori de protoni

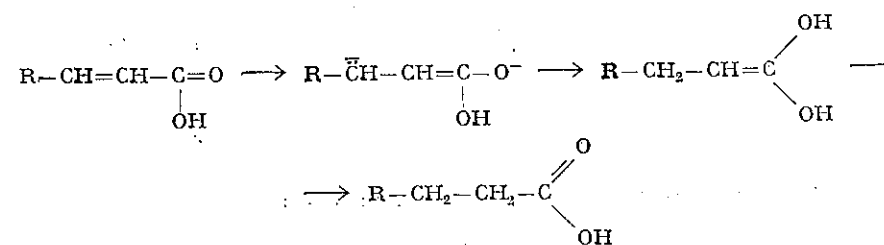


Condiții: amalgam de sodiu

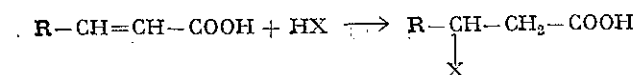
Ca și compușii carbonilici α,β -nesaturați, acizii carboxilici α,β -nesaturați pot fi reduși la legătura dublă de metale și donori de protoni. Deoarece grupa COOH nu se reduce, se obțin pe această cale acizi saturați.



Reducerea acizilor α,β -nesaturați la legătura dublă C=C cu metale și donori de protoni este o adădire 1,4 (conjugată) de electroni la sistemul conjugat format din legătura dublă și grupa carbonil. Se formează un dianion care prin acceptarea de protoni trece în enolul acidului carboxilic care se transformă în acidul carboxilic saturat.



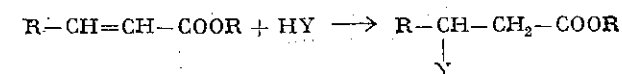
B. Adădire de reactanți electrofili H-X



Adădire de hidracizi ducă la acizi β -halogenați. Ca și în cazul aldehydelor și cetonelor α,β -nesaturate, are loc o adădire la un sistem conjugat (v. § 25.2.6).

Acizii nesaturați cu legături duble neconjugate se comportă în reacțiile de adădire ca orice alchenă substituită.

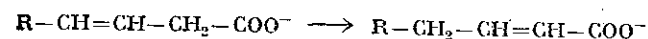
C. Adădire de reactanți nucleofili H-Y



Reactanții nucleofili, de ex. HCN, RMgX, NaCH(COOR)₂, se adădădă la legătura dublă. Compușii organo-magnezieni pot reacționa fie la ester, dând alcooli terțiari, fie la legătura dublă. Dirijarea reacției într-o poziție sau alta este determinată de efecte sterice, ca și în cazul compușilor carbonilici α,β -nesaturați (v. § 25.2.6.A).

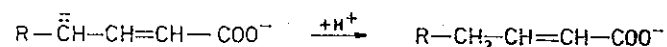
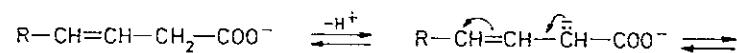
D. Deplasări de legături duble

a. În cataliză bazică, prin carbanioni

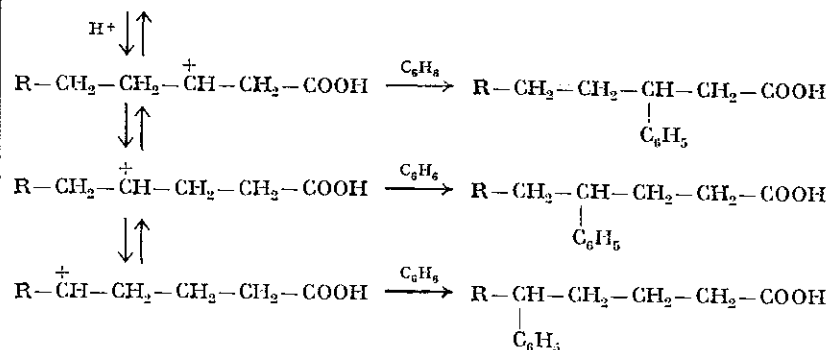
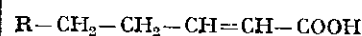


Acizii nesaturați avînd legătura dublă în poziții mai îndepărtate de grupa carboxil se izomerizează, la încălzire cu baze (KOH) trecînd în sărurile acizilor carboxilici α , β -nesaturați.

Migrarea legăturii duble are loc în anionul format prin cedarea unui proton din poziția α către bază, datorită respingerii electrostatice a celor două sarcini.



b. În cataliză acidă, prin carbocationi



Acizii α , β -nesaturați dau la tratare cu clorură de aluminiu și benzen un amestec de acizi carboxilici fenilați în care grupa fenil se află în toate pozițiile din catenă cu excepția poziției α , din vecinătatea grupei carboxil, și grupei metil de la capătul catenei (C. D. Nenitescu, I. Gavăț, 1935; A. Glatz, 1966). Din acid hexenoic se formează un amestec de acizi 3, 4 și 5-fenil-capronici.

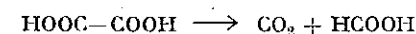
Reacția are loc prin protonarea legăturii duble și formarea unui carbocation în care migrează ioni de hidrură; carbocationii formați la echilibru sînt captați de benzen.

26.6.3. REACȚII SPECIFICE ALE ACIZILOR DICARBOXILICI

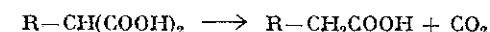
Acizii dicarboxilici dau reacțiile generale ale grupei carboxil, descrise în § 26.6.1.

Caracteristic pentru acizii dicarboxilici este însă comportarea la încălzire; această comportare este diferită, în funcție de pozițiile reciproce ale grupelor carboxil.

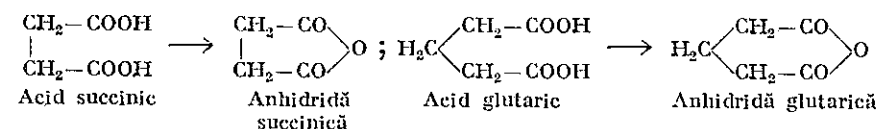
Acidul oxalic, cu carboxilii în pozițiile 1,2, la încălzire (200°), suferă decarboxilare, ducînd la acid formic.



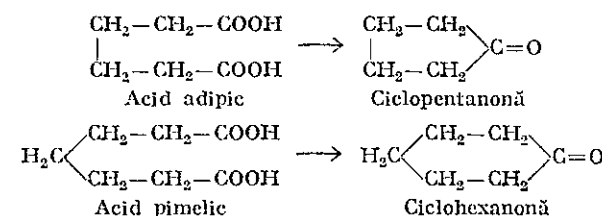
Acizii cu carboxilii în pozițiile 1, 3, acidul malonic și derivații săi substituiți, se decarboxilează deosebit de ușor, la temperaturi mai joase (100–140°). Reacția este mult utilizată în sinteze cu ester malonic (v. § 5.3.3.A și 26.3.D).



Acizii cu carboxilii în pozițiile 1,4 și 1,5, la încălzire elimină apă și se transformă în anhidride ciclice. Acestea se obțin preparativ prin încălzirea acizilor respectivi cu anhidridă acetică.



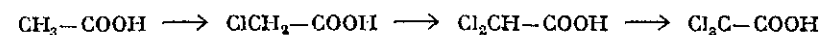
Acizii cu carboxilii în pozițiile 1,6 și 1,7, la încălzire (în prezență de anhidridă acetică) elimină bioxid de carbon și apă dînd cetone ciclice (v. § 5.3.3.D și 24.3.G).



În aceleași condiții, acizii cu carboxilii în poziții mai îndepărtate de 1,7, formează cetone, dar randamentul scade considerabil.

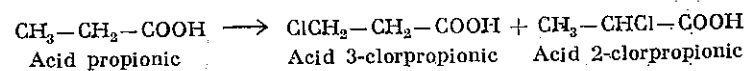
26.6.4. REACȚIILE RADICALULUI HIDROCARBONAT

Radicalul hidrocarbonat saturat din acizi dă reacții de substituție. Acidul acetic tratat cu clor în prezență de promotori se halogenează dînd, în funcție de cantitatea de clor introdusă, acid monocloracetic, di- sau tricloracetic.

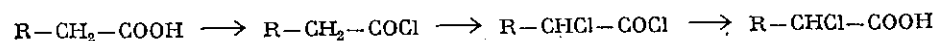


Reacția are aplicații industriale, la fabricarea acestor acizi.

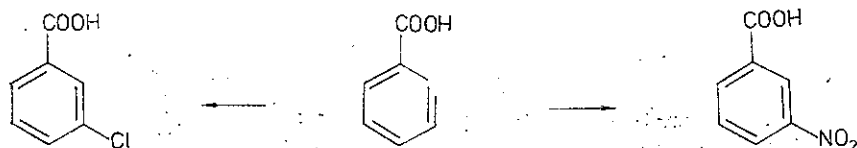
Acizii superiori se halogenează în catenă dând un amestec de acizi halogenați.



Halogenarea selectivă în poziția α , a acestor acizi, se realizează prin transformarea lor în cloruri acide și halogenarea acestora (v. § 27.2.6.E).



Acizii aromatici se substituie în nucleu, în poziția *meta*; substituția decurge mai greu, grupa carboxil dezactivând inelul aromatic.



Întrebări

- 26.1. Scrieți formulele și dați denumirile acizilor carboxilici saturați C_1-C_{18} . Care sînt acizii care intră în compoziția grăsimilor?
- 26.2. Scrieți acizii dicarboxilici C_2-C_{10} și dați denumirile lor comune.
- 26.3. Cum se numesc următorii acizi:
 - a. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$, b. $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, c. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$,
 - d. $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ e. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$,
 - f. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$,
 - g. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$.
- 26.4. Scrieți structura electronică a grupei carboxil.
 - a. Explicați aciditatea acestei grupe în comparație cu a grupei hidroxil din alcooli și din fenoli.
 - b. Scrieți structura ionului carboxilat. Ce rol are conjugarea din această grupare asupra acidității grupei carboxil? Dacă nu ar exista conjugarea izovalentă, anionul carboxilat ar fi mai bazic sau nu? Justificați răspunsul.
 - c. Arătați care ar fi coordonatele unei reacții în care rezultă un anion neconjugat și ale unei reacții în care anionul este conjugat.
- 26.5. Explicați de ce pK_1 al acizilor dicarboxilici este mai mare decât pK_a al acizilor monocarboxilici.
- 26.6. Arătați de ce acidul γ -clorbutiric este de două ori mai tare decât acidul butiric iar acidul β -clorbutiric este de șase ori mai tare.
- 26.7. Aranjați în ordinea crescîndă a acidității următorii acizi:
 - a. ClCH_2COOH , b. CH_3COOH , c. Cl_2CHCOOH , d. FCH_2COOH , e. F_3CCOOH , f. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$,
 - g. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHClCOOH}$, h. $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, i. $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$, j. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$, k. BrCH_2COOH ,
 - l. ICH_2COOH , m. Cl_3CCOOH .
- 26.8. Arătați cum influențează natura substituentului din poziția *para* a inelului benzenic aciditatea grupei carboxil din acizii benzoici substituiți cu următoarele grupări:
 - a. CH_3 , b. Cl , c. NO_2 , d. CF_3 , e. OCH_3 , f. $(\text{CH}_3)_2\text{N}$.
 Arătați ce efect au acești substituenți dacă se află în poziția *meta*.
- 26.9. Arătați metodele generale de sinteză ale acizilor carboxilici pornind de la următoarele materii prime corespunzătoare:
 - a. hidrocarburi, b. compuși halogenați (mai multe variante), c. alcooli, d. compuși carbonilici.
- 26.10. Propuneți metode pentru sinteza următorilor acizi:
 - a. butiric, b. trimetilacetic, c. izobutiric, d. fenilacetic, e. malonic, f. cianacetic, g. ciclo-

hexancarboxilic, h. ciclohexan-1,2-dicarboxilic, i. ciclopentancarboxilic, j. succinic, k. glutaric, l. etantetracarboxilic, m. ciclopropancarboxilic, n. ciclobutan-1,2-dicarboxilic, o. ciclopropan-1,2-dicarboxilic (*cis* și *trans*).

• 26.11. Arătați condițiile în care se pot obține acid benzoic din următorii compuși: a. toluen, b. brombenzen, c. anilină, d. acetofenonă, e. stiren, f. alcool benzilic, g. benzaldehidă, h. benzoat de metil.

• 26.12. Arătați metodele prin care se poate obține din alcool etilic și reactivii necesari următorii acizi: a. acetic, b. propionic, c. butiric.

Descrieți etapele sintezelor și discutați mecanismul fiecărei faze.

• 26.13. Dacă tratați clorura de șec-buul optic activă cu KCN și hidrolizați nitrilul obținut la acidul carboxilic se formează acid optic activ sau racemic? Dacă se pornește de la clorură cu configurația *R* ce configurație are acidul obținut?

• 26.14. Preparați acid 4-metilciclohexancarboxilic pornind de la toluen. Arătați izomerii posibili și conformațiile preferate ale acestui acid.

• 26.15. Utilizați sinteza cu ester malonic pentru a prepara următorii acizi:

a. crotonic, b. hidrocinamic, c. izovalerianic, d. 2-metil-3-fenilpropionic, e. succinic, f. ciclo-butilacetic, g. ciclopentilidenacetic.

• 26.16. Preparați acid antranilic pornind de la anhidrida ftalică.

• 26.17. Cum preparați acid *para*-nitrobenzoic? dar acid *meta*-nitrobenzoic?

• 26.18. Arătați reacțiile acidului propionic cu următorii reactivi:

a. NaOH , b. NH_3 la rece și la 200° , c. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ la 20° și la 200° , d. SOCl_2 , e. PCl_5 , f. $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}^+$, g. LiAlH_4 .

• 26.19. Arătați produșii rezultați la încălzirea peste 200° a următorilor compuși:

a. acetat de sodiu, b. benzoat de calciu, c. acid formic, d. formiat de sodiu, e. acid oxalic, f. acid malonic, g. acid succinic, h. acid glutaric, i. acid adipic (sare de calciu), j. acid maleic, k. acid ftalic, l. acid *cis*- și *trans*-1,2-ciclohexandicarboxilic.

• 26.20. La tratarea acidului acrilic cu acid bromhidric se obține acid brompropionic. Scrieți structura acestui acid și explicați orientarea adiecii.

• 26.21. La tratarea acidului 2-hexenoic cu clorură de aluminiu în benzen se obține un amestec de acizi. Scrieți produșii de reacție. Arătați mecanismul reacției. Compoziția amestecului este aceeași după un timp scurt de reacție cu cea rezultată de la timp mai îndelungat? Ce cantitate de AlCl_3 este necesară în această reacție?

Dacă se efectuează reacția în prezența unui amestec de benzen și toluen la ce vă așteptați? Explicați.

• 26.22. Cum se obțin industrial următorii acizi:

a. maleic, b. ftalic, c. tereftalic, d. adipic, e. metacrilic.

• 26.23. La reducerea grupei carboxil cu LiAlH_4 se obține un alcool primar. Scrieți mecanismul acestei reduceri. Care este grupa deplasabilă? Acizii se reduc mai ușor sau mai greu decât esterii? Explicați.

• 26.24. Arătați ce produși se formează la reducerea cu amalgam de sodiu a următorilor acizi dicarboxilici:

a. acid butadien-1,4-dicarboxilic (acid muconic), b. acid tereftalic, c. acid cinamic, d. acid ftalic.

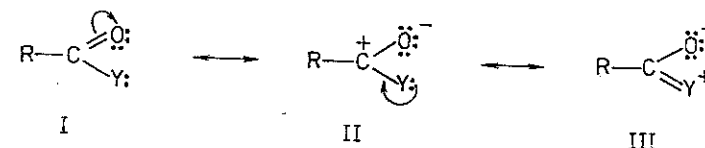
Scrieți mecanismul reacției de reducere.

• 26.25. Propuneți o cale pentru sinteza acidului oleic pornind de la 1-decină, 1-clor-7-iodheptan și reactivii anorganici necesari. Ultima fază a reacției fiind o hidrogenare a triplei legături, obțineți stereoisomerul natural? Cum se numește celălalt stereoisomer?

• 26.26. Un compus cu formula $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ prezintă în spectrul IR o absorbție lată în zona $3000-3500\text{ cm}^{-1}$. În spectrul RMN se observă următoarele semnale (δ , ppm): 1,27 (triplet, 2H), 3,66 (cuartet, 2H), 4,13 (singlet, 2H), 10,95 (singlet, 1H); semnalul de la 10,95 dispăre la adăugare de apă deuterată. Propuneți o formulă pentru acest compus.

• 26.27. Arătați care este structura acidului cu formula $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ care prezintă în spectrul IR absorbții la 2140 , 1684 și $3500-3570\text{ cm}^{-1}$. În spectrul RMN are, în afară de protonul grupei carboxil (dezecranat), un singur semnal.

țipicanți ai grupei nucleofile Y: și electronii grupei C=O.



Conjugarea internă este cu atât mai avansată cu cât atomul Y: este mai puțin electronegativ și deci își reține mai slab electronii săi neparticipanți. Electronegativitatea scăzând în ordinea: halogen > O > N, este de așteptat ca și gradul de conjugare internă să se intensifice în ordinea: halogenuri de acizi < esteri < anhidride < amide, hidrazide, azide.

Vor fi menționate deocamdată numai două proprietăți (o proprietate fizică (spectrală) și una chimică) în care se manifestă conjugarea internă din grupa funcțională din cloruri de acizi, esteri și amide, considerate ca fiind reprezentanții cei mai caracteristici.

În spectrele infraroșii frecvența de vibrație ν_{CO} este dependentă de constanta de forță a legăturii (v. § 3.3.A), deci de gradul de dublă legătură în grupa C=O. Cu cât conjugarea este mai avansată, participarea structurilor limită polare este și ea mai mare și, în consecință, caracterul de legătură dublă scade. Fenomenul se manifestă prin micșorarea frecvenței de vibrație ν_{CO} .

	R-COCl	R-COOR'	R-CONH ₂
ν_{CO}	1 770—1 870	1 735—1 740	1 650—1 715 cm ⁻¹

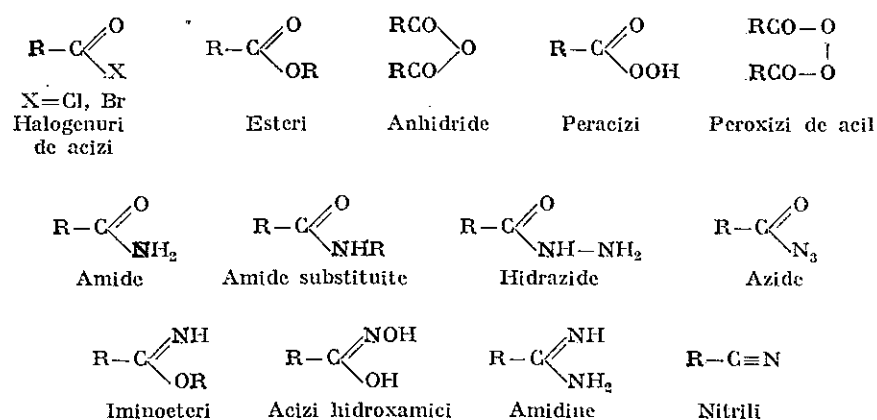
Cu cât Y este mai electronegativ structura carbonilică este mai pronunțată; conjugarea se limitează la structurile I și II. Într-adevăr, clorurile de acizi au frecvențele ν_{CO} cele mai înalte. În esteri oxigenul grupei OR este mai puțin electronegativ, electronii acestui atom de oxigen participă la conjugarea internă și cu structuri limită III; caracterul de dublă legătură se micșorează și frecvența vibrației ν_{CO} scade. La amide, atomul de azot reține și mai slab electronii și structura III are pondere și mai mare.

O proprietate chimică generală, comună derivaților funcționali ai acizilor carboxilici, este reacția de hidroliză la acizi. Ea are loc cu atât mai ușor (viteza mai mare) cu cât atomul de carbon al grupei C=O are polaritate pozitivă mai mare. După cum s-a arătat, conjugarea internă micșorează polaritatea pozitivă a carbonului, deci și reacția acestuia cu apa (nucleofil slab). În consecință, clorurile de acizi (cu structuri limită I și II) reacționează mai ușor cu apa decât esterii (cu structuri limită III semnificative), iar aceștia din urmă mai ușor decât amidele (cu conjugarea internă cea mai avansată). Despre mecanismul reacțiilor de hidroliză v. capitolele următoare.

Aciditatea atomilor de hidrogen din poziția α . Atomii de hidrogen din poziția α față de grupa funcțională sunt acidificați datorită capacității grupei C=O de a prelua electronii de la carbonul vecin, formând un anion

27. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIZILOR CARBOXILICI

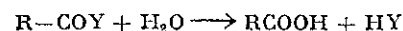
Principalii derivați funcționali ai acizilor carboxilici sînt:



Majoritatea derivaților funcționali ai acizilor carboxilici pot fi derivați formal prin înlocuirea grupei hidroxil sau a oxigenului carbonilic (în unii a ambelor grupe) cu grupe nucleofile.



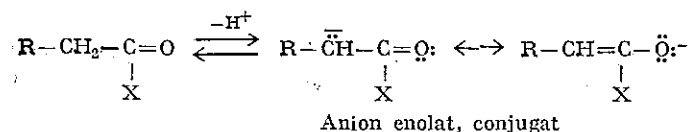
Derivații funcționali ai acizilor carboxilici au proprietatea generală, comună, de a regenera la hidroliză, grupa carboxil.



27.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE GENERALE

În grupările funcționale ale derivaților acizilor carboxilici are loc, întocmai ca și în grupa carboxil, o conjugare internă între electronii nepar-

enolat stabilizat prin conjugare:



Enolizarea are loc în cataliză acidă în urma protonării grupei carbonil din grupa funcțională:

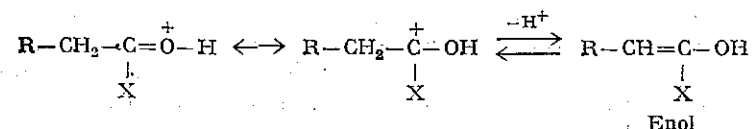


Tabela 27.1

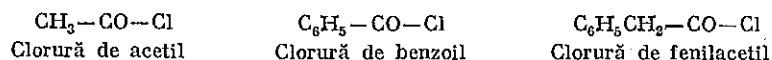
Constante de aciditate ale protonilor α pentru primii termeni ai scriilor de derivați funcționali

Derivat funcțional	pK_a	Compus carbonilic	pK_a
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{Cl}$	16	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{O}$	17
CH_3-COOR	25	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$	20
CH_3-CN	25	CH_3-CH_3	50
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	30		

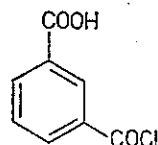
27.2. HALOGENURI ACIDE (HALOGENURI DE ACIL)

27.2.1. NOMENCLATURĂ.

Halogenurile acide se denumesc ca halogenuri de acil.



După o altă nomenclatură, utilizată în special în cazul moleculelor mai complicate, gruparea $-\text{CO}-\text{X}$ se consideră ca substituent, ea fiind desemnată prin prefixul clorformil sau bromformil.



Acid 3-clorformilbenzoic

27.2.2. STRUCTURĂ

Distanțele interatomice din clorura de acetil, primul termen stabil al seriei, sînt redată în fig. 27.1.

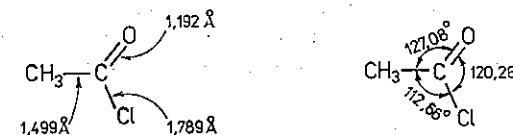
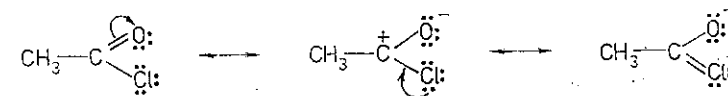


Fig. 27.1. — Structura clorurii de acetil.

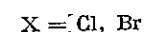
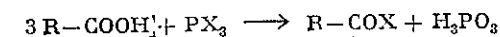
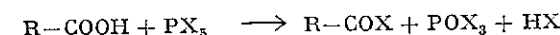
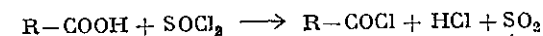
Lungimea legăturii $\text{C}-\text{Cl}$, de același ordin de mărime cu legătura CH_3-Cl (1,784 Å), sugerează că structura dipolară (III) rezultată prin conjugarea electronilor neparticipanți de la clor cu electronii π de la oxigen, nu are o contribuție semnificativă la starea reală a moleculei.



În clorura de acetil legătura $\text{C}=\text{O}$ este puțin mai scurtă decît în ceilalți derivați funcționali.

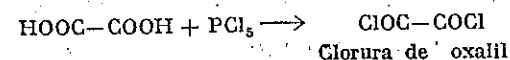
27.2.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din acizi și halogenuri acide anorganice

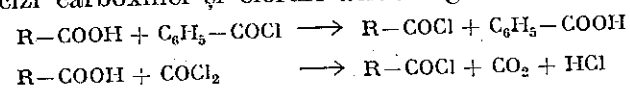


Clorurile acizilor carboxilici se obțin din acizi prin tratare cu clorură de tionil (SOCl_2) sau cu halogenuri de fosfor (PX_3 sau PX_5), la temperatura camerei sau la slabă încălzire.

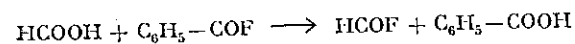
Utilizarea clorurii de tionil prezintă marele avantaj că duce la formarea clorurii acide în stare practic pură, produșii secundari ai reacției și excesul de reactant fiind volatili. La utilizarea tricolorurii de fosfor (PCl_3), produsul secundar, acidul fosforos, H_3PO_3 , nevolatil, poate fi ușor separat de clorura acidă, volatilă. În cazul pentaclorurii de fosfor se formează, ca produs secundar, oxiclorigura de fosfor, volatilă, cu p.f. 105° , ceea ce face ca metoda să fie limitată de posibilitatea de separare a clorurii acide de oxiclorigură. Această variantă este utilizată la sinteza clorurii de benzoil, a clorurii de oxalil.



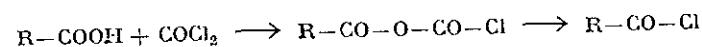
B. Din acizi carboxilici și cloruri acide organice



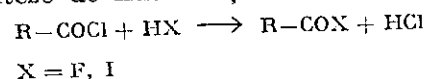
Halogenurile acide volatile se pot obține și prin tratarea acizilor cu cloruri acide mai greu volatile (clorura de benzoil). De ex. fluorura de formil (p.f. -26°) se obține din fluorura de benzoil și acid formic.



O altă halogenură organică, utilizată din ce în ce mai mult pentru obținerea de cloruri acide, este fosgenul, diclorura acidului carbonic (v. § 28.1.A). Reacția cu fosgenul decurge ușor și, produșii secundari fiind volatili, se obțin cloruri acide pure.

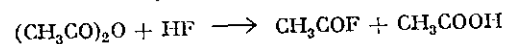


C. Sinteze de fluoruri și ioduri de acil



Fluorurile și iodurile de acil se obțin din cloruri acide prin tratare cu acid fluorhidric, respectiv cu acid iodhidric.

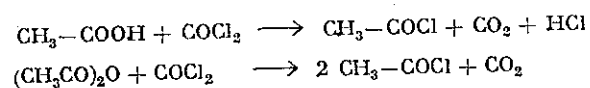
Fluorura de acetyl se obține din anhidridă acetică și acid fluorhidric.



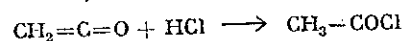
27.2.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Clorura acidului formic, clorura de formil, HCOCl , este instabilă; la prepararea ei din acid formic, prin metodele expuse înainte, se obține un amestec de CO și HCl . În practică, în locul clorurii de formil, de ex. în reacții Friedel-Crafts, se utilizează un amestec de CO cu HCl uscat.

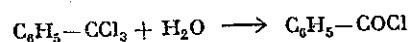
Clorura de acetyl se obține industrial din acid acetic sau anhidridă acetică și fosgen, la temperatură ridicată.



Se utilizează mult și metoda constând din adăptia acidului clorhidric la cetană (v. § 25.1.6).



Clorura de benzoil se fabrică din feniltriclorometan prin hidroliză parțială, în prezență de cantitatea calculată de apă.



Numeroase cloruri acide, intermediari în sinteze industriale de medicamente, antidăunători, coloranți etc., se fabrică din acizi și halogenuri acide anorganice (SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PX_3 etc.) sau fosgen.

27.2.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Halogenurile acizilor inferiori sînt lichide distilabile, cu puncte de fierbere mai scăzute decît ale acizilor din care provin (tabela 27.2); termenii superiori sînt substanțe solide. Halogenurile inferioare sînt lacrimogene, au miros înțepător și fumegă la aer.

Tabela 27.2

Constante fizice ale unor cloruri acide

Clorură de acil	formulă	p.f., $^\circ\text{C}$	p.t., $^\circ\text{C}$
Clorură de acetyl	CH_3COCl	51	
„ propionil	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	80	
„ benzoil	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	197	
„ oxalil	$(\text{COCl})_2$	64	
„ ftaloil	$o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{COCl})_2$	—	+12
„ acroil	$\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$	73	

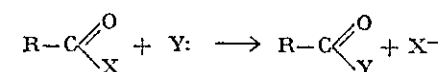
Clorurile acide se dizolvă în dizolvanți organici inerti, nepolari (benzen, hidrocarburi, cloroform etc.).

În spectrul infraroșu, absorbția grupei carbonil din halogenurile acide are loc la frecvențe de vibrații mari ($1780-1800 \text{ cm}^{-1}$). Clorura de acetyl are $\nu_{\text{CO}} 1806 \text{ cm}^{-1}$. În halogenurile acizilor aromatici sau ai acizilor α, β -nesaturați, frecvența ν_{CO} scade din cauza conjugării ce există între grupa $\text{C}=\text{O}$ și electronii π ai inelului aromatic sau ai legăturii duble. Clorura de benzoil prezintă absorbții la 1772 cm^{-1} și la 1735 cm^{-1} (bandă slabă).

În spectrele RMN, protonii din poziția α față de grupa COCl apar dezecranați. Semnalul grupei metil din clorura de acetyl apare la $\delta 2,67 \text{ ppm}$ (față de $2,0-2,1 \text{ ppm}$ în acidul acetic și în esteri sau alți derivați funcționali).

27.2.6. REACȚII ALE HALOGENURILOR ACIDE

A. Reacții de substituție cu nucleofili



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$; $\text{R} = \text{alchil}, \text{aril}$

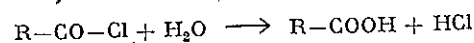
Atomul de halogen din halogenurile acide poate fi dislocuit, sub formă de anion X^- , de către reactanți nucleofili (anioni sau molecule neutre având electroni neparticipanți; v. § 7.6.1).

Substituiția halogenului din halogenurile acide cu reactanți nucleofili oxigenați sau cu azot este una din metodele sintetice importante pentru obținerea de alți derivați funcționali ai acizilor carboxilici. Reacțiile vor fi discutate în § 27.3—27.5.).

Clorură acidă	Reactant	Derivat funcțional	
$R-CO-Cl$	$R'-OH$	$R-COOR'$	Ester
$R-CO-Cl$	$R'-COONa$	$R-CO-O-CO-R'$	Anhidridă
$R-CO-Cl$	NH_3	$R-CO-NH_2$	Amidă
$R-CO-Cl$	H_2N-R'	$R-CO-NH-R'$	Amidă substituită
$R-CO-Cl$	H_2N-NH_2	$R-CO-NH-NH_2$	Hidrazidă
$R-CO-Cl$	NaN_3	$R-CO-N_3$	Azidă

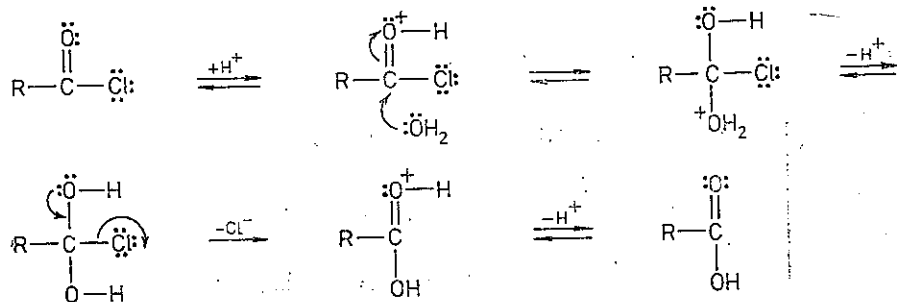
Din cloruri acide și apă oxigenată, în prezență de baze, se obțin peracizi și peroxizi de acil (v. § 20.3).

a. Reacția de hidroliză

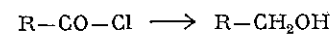


Clorurile acide (și în general toate halogenurile acide) dau la hidroliză acizi. Reacția decurge repede la clorura de acetyl și mai lent la clorura de benzoil, din cauza solubilității mai reduse a acesteia din urmă. În acest din urmă caz, reacția poate fi accelerată prin adăugarea unui dizolvant, de ex. dioxan sau tetrahidrofuran, care are rolul de a solubiliza clorura acidă în apă, creînd un mediu omogen.

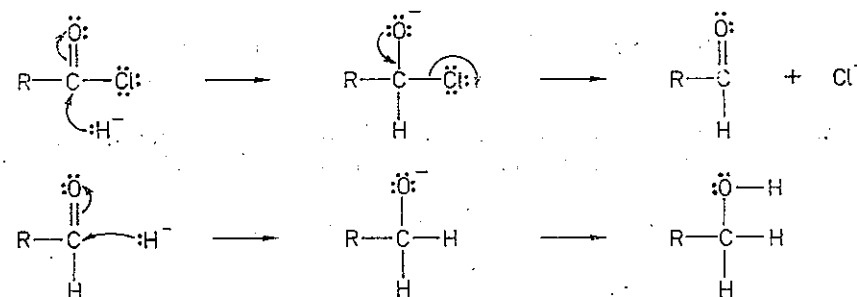
Mecanismul hidrolizei halogenurilor acide. Reacția constă într-o adădire a moleculei de apă la grupa $C=O$ urmată de eliminarea clorului din intermediarul aditivei, sub formă de anion Cl^- ; această reacție este ireversibilă, grupa OH , după cum se știe, nefiînd o grupă deplasabilă (v. § 7.3.1.A). Reacția este catalizată de urme de acid care, prin protonarea grupei $C=O$, mărește polaritatea pozitivă a carbonului (micșorată față de un carbonil din aldehyde și cetone datorită efectului atrăgător de electroni al halogenului).



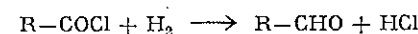
b. Reducerea cu hidruri complexe



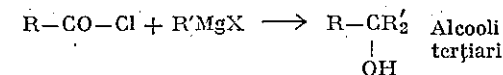
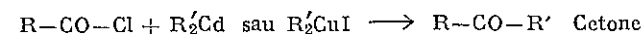
Reducerea cu hidrură de litiu și aluminiu ($LiAlH_4$) conduce la alcooli, foarte probabil prin intermediul unei aldehide:



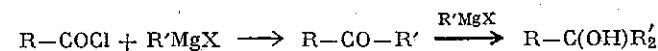
Reducerea catalitică duce, de asemenea, la alcooli primari. Reducerea poate fi oprită la stadiul de aldehydă dacă se utilizează catalizatori cu acțiune atenuată (Pd „otrăvit” cu o soluție de sulf în chinolină; v. metoda Rosemund, § 24.3.E.d).



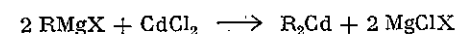
c. Reacția cu compuși organo-metalici



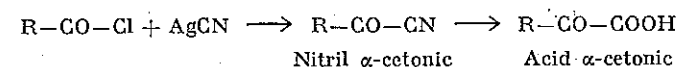
Reacția clorurilor acide (și a esterilor) cu compuși organo-magnezieni conduce la alcooli terțieri. Intermediar se formează o cetonă care reacționează mai departe cu excesul de compus organo-magnezian (v. § 18.3.1.G și 24.6.1.D).



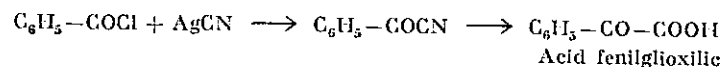
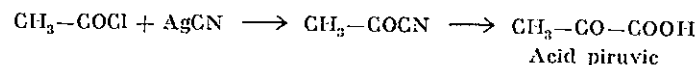
Cetona poate fi obținută preparativ dacă se utilizează compuși organo-metalici mai puțin reactivi, care nu reacționează în continuare cu cetona. Astfel de compuși sint dialchilcuprații (v. § 5.3.2.B) și compuși organici ai cadmiului, obținuți din compuși organo-magnezieni și clorura de cadmiu.



B. Reacții cu cianuri de metale grele. Acizi α -cetonici

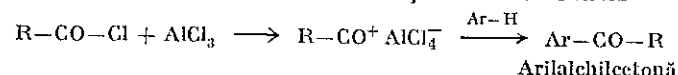


Clorurile acide reacționează cu cianura de argint sau cu cianura de cupru dând nitrili ai acizilor α -cetonici. Reacția reprezintă o metodă generală pentru sinteze de acizi α -cetonici, prin hidroliza nitrililor respectivi.

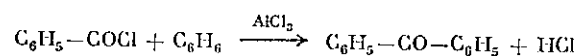


Acidul piruvic și alți acizi α -cetonici apar ca intermediari esențiali în procesele biochimice fundamentale ale organismelor vii (v. § 34.2.5).

C. Reacții ale ionului de aciliu. Reacții Friedel-Crafts

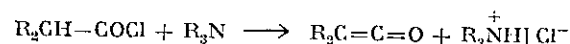


Sub acțiunea catalitică a AlCl_3 , clorurile acide formează un complex ionizat conținând ionul de aciliu și anionul cloroaluminat (v. § 11.3.B). Ionul de aciliu este un reactant electofil; în prezență de hidrocarburi aromatice se formează cetone (arilalchil respectiv diarilcetonă).



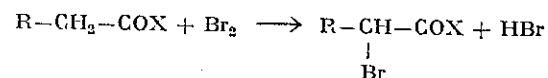
Reacția de acilare aromatică se încadrează în schema clasică a reacțiilor Friedel-Crafts, discutate la § 24.3.I împreună cu acilarea alifatică, care decurge de asemenea prin ion de aciliu.

D. Reacții de dehidrohalogenare. Cetene

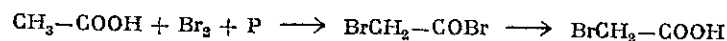


Clorurile acide avind un atom de hidrogen în poziția α , se dehidroclorurează la tratare cu amine terțiare, dând cetene. Reacția este generală și constituie o metodă importantă de obținere a cetanelor (v. § 25.3.1).

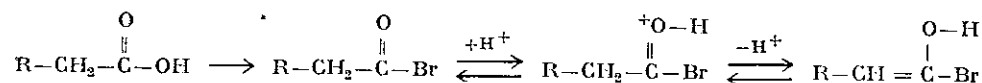
E. Reacții de substituție în poziția α . Acizi α -halogenați



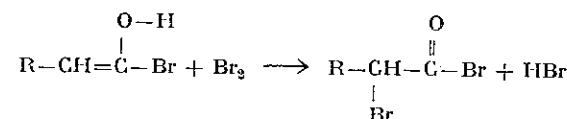
Halogenurile acizilor carboxilici dau la tratare cu brom halogenuri ale acizilor α -bromurați. În forma ei clasică, reacția constă în tratarea unui acid carboxilic cu brom în prezență de fosfor roșu (reacția Hell-Volhard-Zelinsky). Reacția este specifică pentru acizi cu catene saturate care au cel puțin un atom de hidrogen la atomul de carbon din poziția α .



În reacție se formează tribromura de fosfor care transformă întii acidul carboxilic în bromura acidă care enolizează

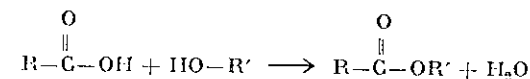


Halogenarea în α are loc prin adiția bromului la enolul bromurii acide (v. halogenarea cetonelor în cataliză acidă, § 24.6.4.D).



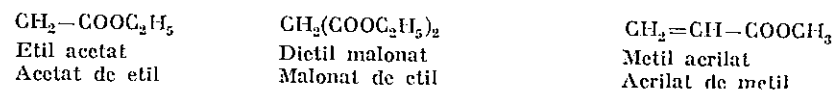
27.3. ESTERI

Esterii sînt derivați funcționali ai acizilor carboxilici în care grupa OH din carboxil este înlocuită prin gruparea OR. Ei sînt produși de eliminare de apă dintr-o moleculă de acid și un alcool.



27.3.1. NOMENCLATURĂ

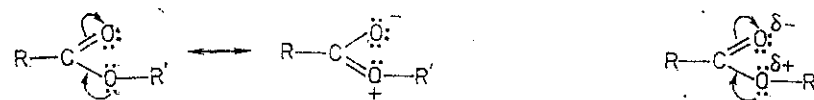
Numele esterilor se formează în mod analog cu numele sărurilor.



Monoesterii acizilor dicarboxilici se denumesc analog cu sărurile acide, de ex. ftalat acid de etil (monoesterul acidului ftalic). În compuși cu structuri mai complexe, carboxilul esterificat se notează cu prefixul *carboalcoxi* (carbometoxi, COOCH_3 , carbetoxi, COOC_2H_5 etc.) sau *alcoxi-carbonil*. De ex. acid 1-carbetoxi-ciclobutan-3-carboxilic sau acid 1-etoxi-carbonil-ciclobutan-3-carboxilic.

27.3.2. STRUCTURĂ

Conjugarea internă este reprezentată prin structurile limită.



În formiatul de metil, cel mai simplu reprezentant al clasei esterilor, distanțele interatomice, redată în fig. 27.2, arată inegalitatea legăturilor carbon-oxygen.

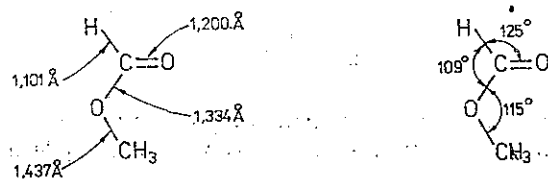
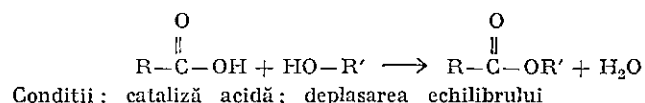


Fig. 27.2. — Structura formiatului de metil.

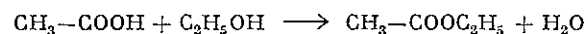
27.3.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din acizi și alcooli. Esterificarea directă



Reacția cea mai importantă pentru sinteze de esteri este reacția de esterificare directă. Ea are loc prin încălzirea acidului cu alcool, în prezență de cantități catalitice de acid mineral (H_2SO_4 , HCl), reacția decurgând pînă la stabilirea unui echilibru între reactanți și produși. Ca orice reacție de echilibru, esterificarea se află sub control termodinamic (v. § 4.1).

În reacția dintre un mol de acid acetic și un mol de alcool etilic rezultă acetat de etil și apă.



Constanta de echilibru termodinamic a reacției pentru majoritatea acizilor este:

$$K = \frac{[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]} \cong 4$$

Aceasta înseamnă că în condițiile experimentale de mai sus se formează numai 67 % acetat de etil și apă și 33 % din acid și alcool rămâne nereacționat.

Pentru deplasarea echilibrului în sensul formării esterului (conform principiului lui Le Chatelier) se ia în exces unul din reactanți (alcoolul sau acidul) sau se îndepărtează din reacție unul din produși (apa sau esterul). În cele mai multe cazuri, dacă alcoolul este alcool metilic sau etilic, se ia în exces acesta. Este însă avantajoasă și îndepărtarea apei prin distilare azeotropă cu benzen sau tetraclorură de carbon.

Același amestec de echilibru se obține, evident, dintr-un mol de acetat de etil și un mol de apă.

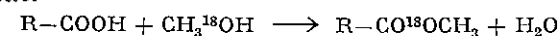
În tabela 27.3 sînt redată cîteva compoziții la echilibru la esterificarea acidului acetic cu cantități crescînde de etanol.

Tabela 27.3

Compoziția la echilibru a reacției $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O}$

Raport molar acid/alcool	CH_3COOH	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	H_2O
1/1	0,33	0,33	0,67	0,67
1/10	0,03	9,03	0,97	0,97
1/100	0,007	99,007	0,993	0,993

Mecanismul reacției de esterificare. La esterificarea unui acid cu un alcool avînd oxigen marcat cu izotopul ^{18}O , esterul format conține oxigenul marcat.

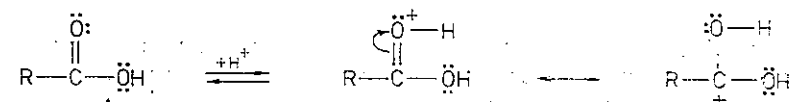


Aceasta demonstrează că apa formată în reacție provine din molecula de acid și nu din molecula de alcool.

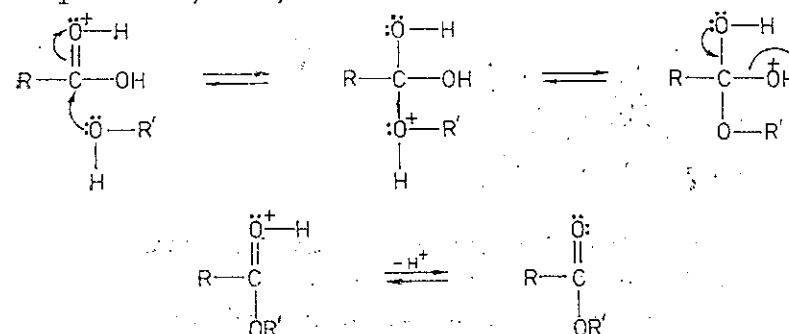
Viteza reacției de esterificare este mică. La esterificarea acidului acetic cu etanol echilibrul ar fi atins, la temperatura camerei, abia după 16 ani. Reacția este foarte mult accelerată în prezența catalizatorilor acizi (evident compoziția la echilibru rămîne aceeași).

Catalizatorul, acid mineral tare, protonează grupa carboxil transformînd acidul carboxilic în acidul său conjugat. Fixarea protonului poate avea loc la oxigenul carbonilic sau la oxigenul grupei OH. Datorită conjugării interne a grupei carboxil, oxigenul carbonilic este mai bazic (cu sarcină parțială negativă) decît cel hidroxic (cu sarcină parțială pozitivă).

Prin fixarea protonului la grupa $\text{C}=\text{O}$ rezultă un carboxil protonat stabilizat prin conjugare, în care atomul de carbon al grupei carboxil se pozitivează și devine mai apt pentru fixarea unui nucleofil.

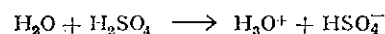
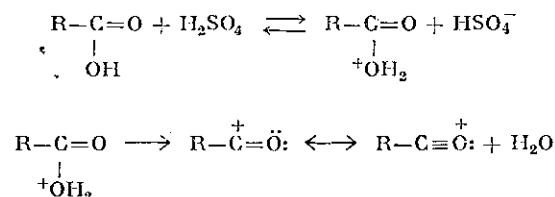


Reacția cu molecula de alcool (nucleofilă) duce la un produs intermediar de adiție tetraedric în care are loc schimb rapid de protoni de la oxigenul grupei OR la un oxigen al grupei OH, transformînd grupa OH într-o grupă deplasabilă (hidroxil protonat) și făcînd astfel posibilă eliminarea grupei OH sub forma moleculei de apă. Evident, fiind vorba de echilibre protolitice, reacțiile sînt reversibile.

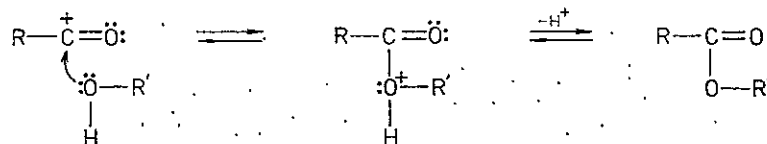


Faza finală a reacției constă în eliminarea protonului catalizatorului din esterul protonat (acidul conjugat al esterului, un acid tare (pK_a -6,5 la acetatul de etil) comparabil cu acidul conjugat al acidului acetic protonat la $C=O$, cu pK_a -6).

Esterificarea prin ioni de aciliu. În prezență de acid sulfuric concentrat, în exces, se formează un ion de aciloxoni, prin protonarea oxigenului hidroxilic; acesta disociază într-un ion de aciliu și apă. Deoarece apa formează cu acidul sulfuric prezent un ion de hidroniu și un ion bisulfat, care este un nucleofil slab, ionul de aciliu poate persista în soluție.

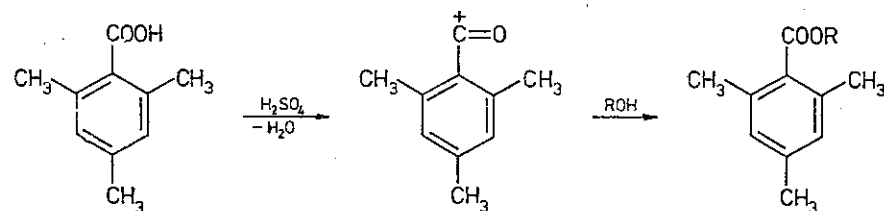


La tratarea acestui amestec cu alcool are loc o reacție rapidă între cationul de aciliu și alcoolul (nucleofil), formându-se ester.



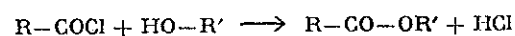
Esterificări prin ioni de aciliu se utilizează la acizi cu substituenți voluminoși în jurul grupei carboxil (centrul de reacție) care împiedică steric formarea intermediarului de adăiere nucleofilă la carbonilul protonat din esterificările normale, descrise înainte.

Astfel, esterificarea acidului mezitoic (acidul 2,4,6-trimetilbenzoic) se realizează numai prin dizolvarea acidului în exces de acid sulfuric și apoi diluarea amestecului cu alcool metilic sau etilic.

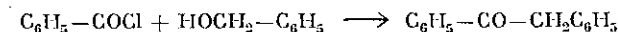


B. Din derivați funcționali ai acizilor și alcool

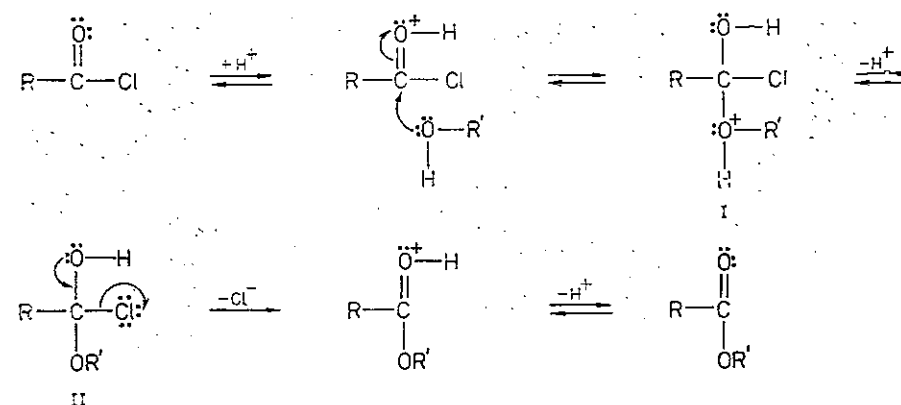
a. Din cloruri acide și alcool



Tratarea clorurilor acide cu alcool conduce la esteri. Reacția are aplicații largi pentru sinteze de esteri din acizi și alcooli mai prețioși decât acizii și alcoolii inferiori; reacția decurge practic cantitativ de la stînga la dreapta. Se obțin esteri pe această cale din alcoolii care nu pot fi esterificați direct.

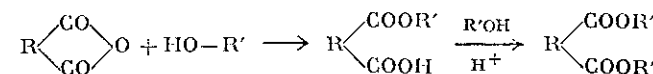
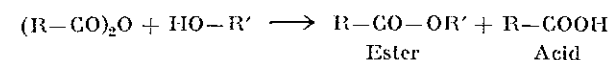


Reacția clorurii acide cu alcoolul are loc după schema generală a substituției nucleofile prin adăiere-eliminare a derivaților funcționali ai carboxilului. Reacționează clorura acidă protonată (v. și hidroliza clorurilor acide, § 27.2.6.A).

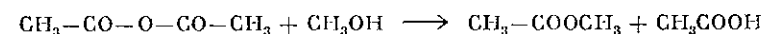


Reacția nu este reversibilă. Ionul de clorură Cl^- este un nucleofil prea slab pentru a se adăia la esterul protonat rezultat în reacție spre a refăce intermediarul tetraedric (II) al reacției.

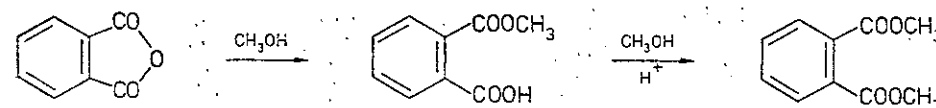
b. Din anhidride și alcooli



Anhidridele acizilor carboxilici dau la tratare cu alcool o moleculă de ester și o moleculă de acid.

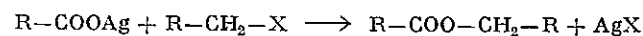


Anhidridele acizilor dicarboxilici dau la tratare cu alcool, un mono-ester (ester acid). În prezență de alcool și un catalizator acid mineral (H_2SO_4) se esterifică și cea de a doua grupă carboxil.



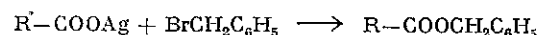
Anhidridele au reactivitate puțin mai redusă decât clorurile acide, din cauza unei conjugări interne mai pronunțate; fără catalizator ele reacționează lent dar incomparabil mai repede decât un acid. De aceea izolarea monoesterilor este posibilă și transformarea în diesteri necesită catalizator acid (v. mecanismul esterificării, cap. anterior).

C. Din săruri de argint ale acizilor și halogenuri de alchil

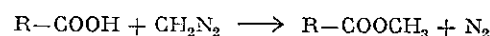


Condiții: halogenuri de alchil primar

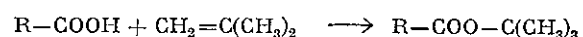
Sărurile de argint ale acizilor carboxilici dau esteri la tratare cu halogenuri primare. Metoda este utilizată la preparare de esteri ai alcoolilor instabili în prezență de acizi minerali.



D. Esteri metilici din acizi și diazometan (v. § 23.5.A).



E. Adiția acizilor carboxilici la alchene și acetilene

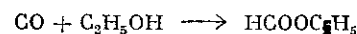


Condiții: cataliză acidă

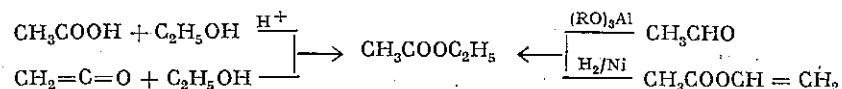
Adiția acizilor carboxilici la alchene și la acetilene are loc în prezență de catalizatori acizi. Pe această cale se obțin esteri vinilici, monomeri în reacțiile de polimerizare (v. § 7.7).

27.3.4. METODE INDUSTRIALE

Formiatul de metil și formiatul de etil se obțin industrial din oxid de carbon și alcool, în prezență de cantități catalitice de alcoxid de sodiu.



Acetatul de etil se obține prin esterificare directă, din cetenă și alcool, din acetaldehidă prin reacție Tiscenco sau prin hidrogenarea acetatului de vinil (v. și capitolele respective).



Acetatul de etil se utilizează ca dizolvant și ca intermediar în numeroase sinteze organice. Acetații de butil și de amil sînt buni dizolvanți pentru lacuri.

Esterii acizilor dicarboxilici (adipic, sebacic) cu alcooli superiori, obținuți prin esterificare, servesc ca plastifianți pentru mase plastice.

Numeroși esteri se fabrică în cantități mari prin esterificare directă, utilizînd schimbători de ioni drept catalizator acid.

27.3.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Proprietățile esterilor variază mult cu natura acidului și a alcoolului din care se compun.

Esterii sînt, în general, solubili în dizolvanți organici, insolubili în apă. Esterii inferiori au miros plăcut de fructe sau flori; formiatul de metil are miros de rom, butiratul de etil de ananas, butiratul de izoamil de pere etc. Unii esteri plăcut mirositori se utilizează în parfumerie sau ca esențe de fructe.

Punctele de fierbere ale esterilor sînt puțin mai ridicate decât ale hidrocarburilor cu aceeași masă moleculară (tabela 27.4).

Tabela 27.4

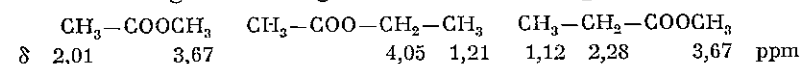
Puncte de fierbere ale unor esteri

Ester	P.f., °C	Ester	P.f., °C
Formiat de metil	32	Acetat de butil	127
Formiat de etil	54	Benzoat de metil	199
Acetat de metil	57	Benzoat de etil	213
Acetat de etil	78	Malonat de etil	198

În spectrele IR grupa ester se recunoaște prin absorbțiile caracteristice ale legăturilor C=O și C—O. Vibrația $\nu_{C=O}$ dă o bandă intensă între 1 150 și 1 280 cm^{-1} . Vibrația $\nu_{C=O}$ are o absorbție intensă între 1 730—1 750 cm^{-1} . Formiații au frecvența $\nu_{C=O}$ la 1 723 cm^{-1} , acetații la 1 730—1 740 iar benzoații la 1 717—1 730 (frecvența mai mică din cauza conjugării).

În lactone, vibrația $\nu_{C=O}$ este dependentă de mărimea ciclului. În β -lactone $\nu_{C=O}$ este de 1 818 cm^{-1} , în γ -lactone de 1 770 cm^{-1} , iar în δ -lactone de 1 740 cm^{-1} .

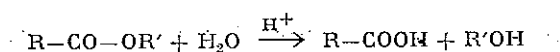
În spectrul RMN al esterilor, protonii din poziția α și mai ales protonii carbonului legat de oxigenul esteric sînt puternic dezecranați.



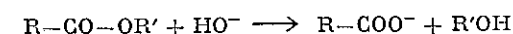
27.3.6. REACȚII ALE ESTERILOR

A. Hidroliza

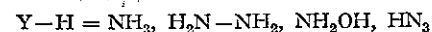
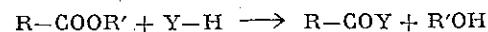
a. În mediu acid



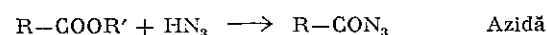
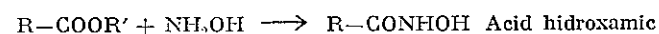
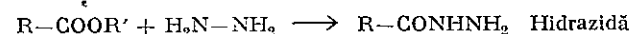
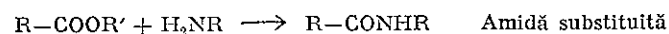
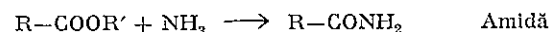
b. În mediu bazic



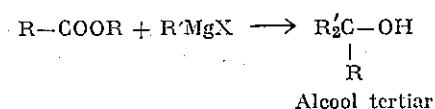
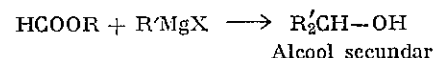
C. Reacții cu reactanți nucleofili cu azot



Esterele servesc pentru sinteze de alți derivați funcționali ai acizilor. Aceste reacții au mare valoare preparativă, mai ales în cazurile când utilizarea clorurilor acide nu este indicată.

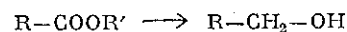


D. Reacția esterilor cu compuși organo-metalici



Esterele dau la tratare cu compuși organo-magnezieni sau organolitici, alcooli terțieri. Formații, în aceste condiții dau alcooli secundari. Reacția a fost discutată la § 18.3.1.H.

E. Reducerea cu hidruri și reducerea catalitică



Condiții: $LiAlH_4$ /eter; $H_2/CuO \cdot Cr_2O_3$, 250°, 250 at

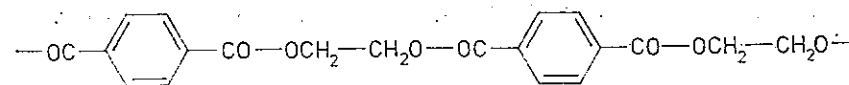
Reducerea esterilor duce la alcooli primari. Despre alte aspecte ale reacției, v. § 18.3.1.F.

27.3.7. POLIESTERI. ESTERI NATURALI.

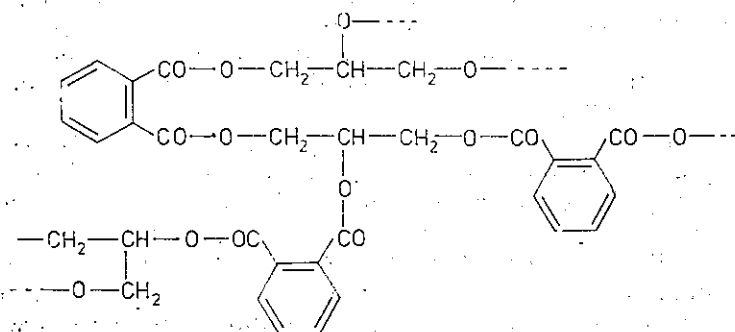
Poliesteri. Prin condensarea unui acid dicarboxilic cu un di- sau polioli rezultă poliesteri macromoleculari cu catene filiforme (fibre sintetice, W. A. Carothers, 1928) sau cu structură tridimensională (rășini).

Poliesterul acidului tereftalic cu etilenglicol (fibra terilen sau dacon) este un înlocuitor al lînii. Se obține din tereftalat de metil prin transesterificare cu glicol, în prezență de catalizator bazic, acetat de

calciu, la 200°; prin încălzirea β-hidroxitereftalatului astfel format la 250–280°, are loc policondensarea la esterul final, chiar în cursul filării.



Poliesterii obținuți prin condensarea acizilor maleic sau ftalic cu un glicol sau cu glicerina (rășini alchidice sau gliptali) servesc la fabricare de lacuri și vopsele rezistente. Uneori în cursul procesului de policondensare se adaugă și uleiuri sicative sau alte rășini naturale sau sintetice pentru a mări rezistența produsului final. Rășinile formate din acid ftalic și glicerina (gliptali) au structuri tridimensionale de felul:



Esteri naturali. În regnul vegetal și cel animal se găsesc esteri ai acizilor carboxilici superiori cu rol important în transformările biochimice din organismele vii, cuprinși sub numele de *lipide* (v. § 33.1.10).

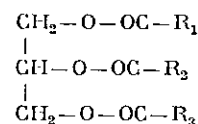
Cerurile sînt esteri ai acizilor monocarboxilici superiori ($C_{24}-C_{34}$) cu alcooli superiori ($C_{24}-C_{34}$) cu număr par de atomi de carbon, aflați amestecați cu alcooli superiori neesterificați și cu parafine avînd număr impar de atomi de carbon ($C_{25}-C_{35}$).

Cerurile apar pe suprafețele unor plante, fructe, frunze, avînd un rol protector. În unele ceruri vegetale procentul de alcani poate ajunge pînă la 95% (ceara de pe frunzele de tutun sau de pe frunzele de varză).

Ceara de albine conține în principal esteri ai acizilor $C_{24}-C_{34}$, alături de acizi liberi și alcani $C_{25}-C_{31}$. Aceași compoziție apare și la ceara montana, o ceară fosilă izolată în industrie la distilarea uscată a cărbunilor. O ceară de proveniență animală care se izolează din grăsimea unui mamifer marin, cașalotul (ceara de spermanceti sau walratul), conține esterul acidului palmitic (C_{16}) cu alcool cetilic (C_{16}) și mai ales cu alcoolul nesaturat cu o legătură dublă, alcoolul oleic (C_{18}).

Grăsimile sînt esteri ai glicerinei cu acizi monocarboxilici cu număr par de atomi de carbon de la C_4 la C_{18} , mai rar cu $C_{20}-C_{24}$. Grăsimile lichide se numesc uleiuri. Ele apar mai ales în plante și semințe. Grăsimile solide sînt componente ale organismului mamiferelor. Grăsimile din laptele mamiferelor conțin proporții mai mari din anumiți acizi inferiori (C_4 , laptele de vacă, C_6-C_{10} laptele de capră) alături de acizii $C_{12}-C_{18}$.

Grăsimile (solide) și uleiurile (lichide) sînt esteri ai glicerinei cu acizi monocarboxilici cu număr par de atomi de carbon, de obicei $C_{12}-C_{18}$; se numesc gliceride. Cele mai multe gliceride conțin doi sau trei acizi principali (conținut de aprox. 10 % fiecare) și ceilalți acizi în proporție mică (acizi secundari).



Acizii oleic, palmitic și stearic se găsesc în toate grăsimile. Ei predomină în grăsimile solide (seu, grăsimi de porc). Acidul oleic este componenta principală din uleiul de măsline. Acizi nesaturați cu două și cu trei legături duble neconjugate se găsesc în uleiul de in, rapiță (v. § 26.4). Uleiurile care conțin astfel de acizi nesaturați au proprietatea de a forma filme (uleiuri sicative). Uleiurile comestibile sînt nesicative (conțin acizi saturați și acid oleic).

Grăsimi din lapte conține acid palmitic și oleic alături de acizi cu 4—12 atomi de carbon, care variază după proveniență. Untul de vacă are un conținut caracteristic de acid butiric (Butter, unt în limba germană), laptele și untul de capră conțin acizii capronic (C_6), caprinic (C_8) și caprilic (C_{10}); laptele nucii de cocos conține predominant acid lauric (C_{12}).

Grăsimi animalelor acvatice conține acizi nesaturați; caracteristic este acidul palmitoleic (C_{16} cu o legătură dublă) alături de acizi cu mai multe legături duble. Aceste grăsimi sînt transformate în grăsimi comestibile prin hidrogenare catalitică.

Prin emulsionarea grăsimilor hidrogenate în lapte smîntînit se obține untul artificial (margarina) avînd caracteristicile untului natural (aroma specifică este dată de mici cantități de diacetil).

Saponificarea grăsimilor reprezintă reacția de hidroliză alcalină prin care se obțin, alături de glicerină, sărurile de sodiu ale acizilor carboxilici superiori cu proprietățile caracteristice ale săpunurilor (v. § 26.6.1.A).

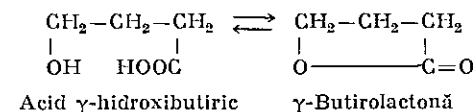
Rîncezirea grăsimilor constă într-o hidroliză parțială a lor prin care se pun în libertate acizii liberi. Acizii, mai ales cei nesaturați, suferă autoxidări și ruperi oxidative în cetone C_8-C_{12} cu miros extrem de neplăcut. Fenomenul autoxidării joacă rol important și în sicativizarea uleiurilor cu conținut mare de acizi nesaturați. În acest proces complex se formează radicali liberi care se dimerizează sau se polimerizează.

27.3.8. LACTONE

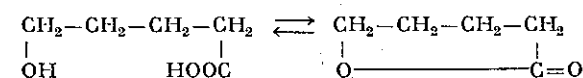
Lactonele sînt esteri intramoleculari ciclici, cu cicluri de diferite mărimi. Cele mai stabile sînt lactonele cu cicluri de cinci și de șase atomi. În natură se găsesc lactone macrociclice, fără tensiune.

γ - și δ -Lactonele se formează chiar la prepararea γ - și δ -hidroxiacizilor. Tendința de lactonizare este atît de mare încît γ -hidroxiacizii există în soluție apoasă în echilibru cu lactonele lor. La γ -butirolactonă

compoziția la echilibru (la 25°, în soluție apoasă 1 %) este de 90 % lactonă și 10 % hidroxiacid. (Lactonele se separă din soluția apoasă prin salifiere cu carbonat de potasiu).



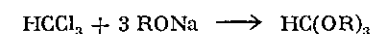
δ -Hidroxiacizii formează δ -lactone. La echilibru, în acest caz predomină hidroxiacidul: acidul δ -hidroxivalerianic (90 %) este în echilibru cu δ -valerolactona (10 %).



27.3.9. ESTERI AI ORTOACIZILOR. ORTOESTERI

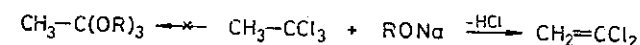
Compuși cu formula generală $R-C(OR)_3$ se numesc ortoesteri, fiind considerați ca esteri ai ortoacizilor, $R-C(OH)_3$, necunoscuți.

Esterii acidului ortoformic, ortoformiații, se obțin din cloroform și alcoxidul alcoolului respectiv.



Ortoformiații de metil și de etil servesc în reacții de cetalizare (v. § 24.6.1.A.c).

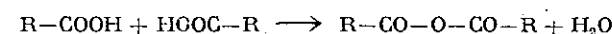
Reacția de preparare a ortoformiaților nu poate fi extinsă pentru obținerea termenilor alifatici superiori deoarece sub acțiunea alcoxizilor (baze puternice) compuși trihalogenați cu un atom de hidrogen în poziția α suferă dehidrohalogenare.



Ortoesterii superiori se obțin din nitrili pe o cale care va fi descrisă la § 27.6.6.B.

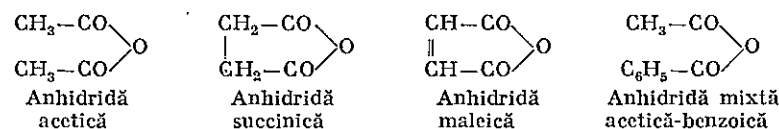
27.4. ANHIDRIDE ALE ACIZILOR CARBOXILICI

Anhidridele sînt combinații care rezultă prin eliminarea unei molecule de apă între două grupe carboxil.



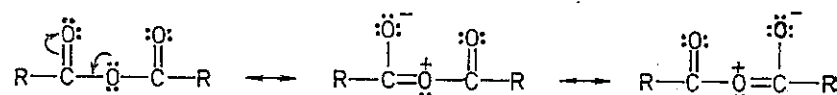
27.4.1. NOMENCLATURĂ

Anhidridele formate din aceiași acizi se denumesc prin adăugarea cuvântului anhidridă la numele acidului, folosit ca adjectiv. La anhidridele formate din acizi diferiți se face precizarea de „anhidridă mixtă”.



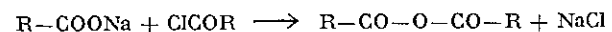
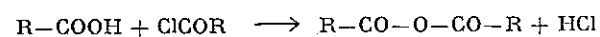
27.4.2. STRUCTURĂ

Conjugarea din gruparea funcțională a anhidridelor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:

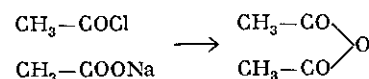


27.4.3. METODE DE SINTEZĂ

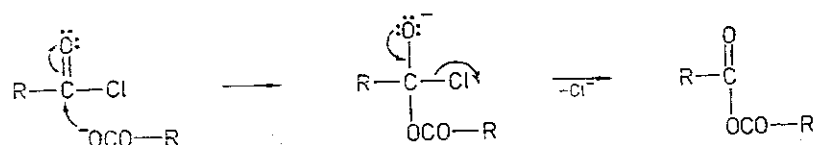
A. Din acizi (sau sărurile lor) și cloruri acide



Metoda generală de sinteză a anhidridelor acizilor carboxilici constă în tratarea sărurilor de sodiu ale acizilor cu cloruri acide.



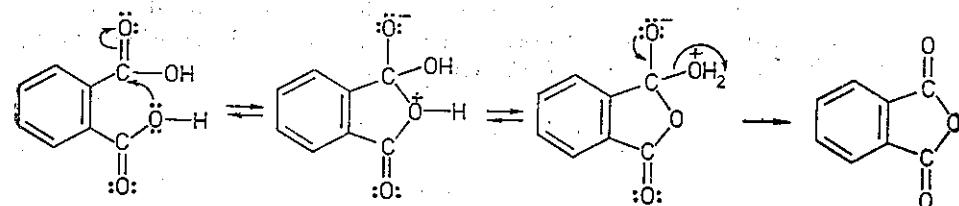
Reacția constă în adiția nucleofilă a anionului acetat la carbonilul clorurii acide urmată de eliminarea ionului de clorură. Reacția este probabil necatalizată și necesită încălzire.



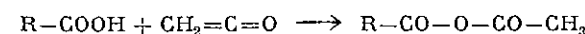
Anhidridele cu cicluri de cinci atomi ale acizilor 1,4-dicarboxilici se formează la simpla încălzire. În acest mod, din acid ftalic se obține

27. Derivați funcționali ai acizilor carboxilici

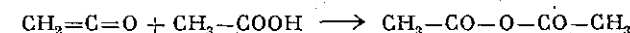
anhidrida ftalică, din acid maleic se obține anhidrida maleică. Vecinătatea grupelor carboxil ușurează reacția intramoleculară de eliminare de apă.



B. Anhidride mixte din acizi și cetena



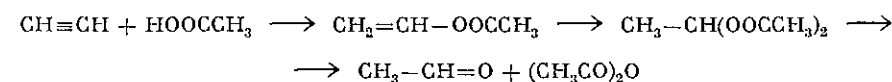
Prin adiția cetenei la acizi carboxilici se obțin anhidride mixte ale acidului carboxilic respectiv cu acidul acetic. Metoda are importanță industrială pentru sinteza anhidridei acetice.



Deoarece cetena se obține și din acid acetic prin piroliză (v. § 25.1.3.B), metoda este avantajoasă din punct de vedere economic.

27.4.4. METODE INDUSTRIALE PENTRU SINTEZA ANHIDRIDEI ACETICE

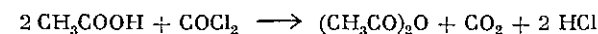
a. Descompunerea termică a acetatului de etiliden (format alături de acetat de vinil, prin adiția acidului acetic la acetilenă) duce la anhidridă acetică, alături de acetaldehidă.



Reacția se aplică industrial.

b. Prin oxidarea cu aer sau oxigen a acetaldehidei, în prezență de catalizatori (acetat de cobalt și de cupru) se obține un amestec de acid acetic și anhidridă acetică. După îndepărtarea apei, la temperatura joasă, prin distilare azeotropă cu benzen, se separă acidul acetic de anhidridă, prin distilare fracționată.

c. Prin trecere, peste catalizatori, a unui amestec de acid acetic și fosgen (raport 2 : 1), la temperatură înaltă, se formează anhidridă acetică.



Intermediar se formează clorura acidă care reacționează cu acidul (v. metoda de sinteză A).

Metoda se aplică industrial și pentru sinteze de alte anhidride.

27.4.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Anhidridele acizilor inferiori sînt lichide cu miros caracteristic; termenii superiori sînt solizi. Punctele de fierbere ale anhidridelor sînt mai ridicate decît ale acizilor corespunzători. Anhidrida acetică are p.f. 138° iar acidul acetic are p.f. 118,2° (tabela 27.5).

Tabela 27.5

Constante fizice ale unor anhidride

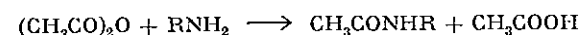
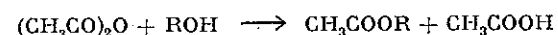
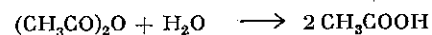
Anhidrida	P.f., °C	P.t., °C
Anhidridă acetică *	138	
" succinică *		120
" maleică	196	60
" ftalică	285	128

În spectrul IR anhidridele au două absorbții $\nu_{C=O}$ între 1 750 și 1 850 cm^{-1} , datorită vibrațiilor cuplate ale celor două grupe CO. Anhidrida acetică are $\nu_{C=O}$ la 1 750 și 1 825 cm^{-1} ; celelalte anhidride acielice sau ciclice au absorbții la 1 740—1 760 și 1 800—1 825 cm^{-1} .

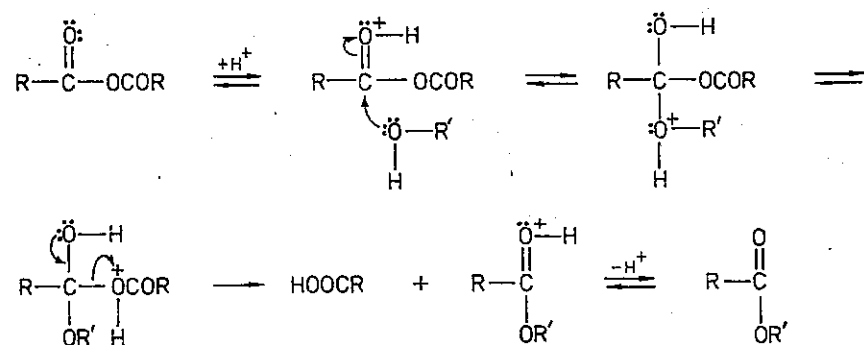
În spectrul RMN protonii din poziția α , puțin mai dezecrași decît protonii echivalenți din esteri, apar la un cîmp mai înalt. Protonii grupelor metil din anhidrida acetică dau un semnal la δ 2,20 ppm.

17.4.6. REACȚII ALE ANHIDRIDELOR

Anhidridele sînt agenți de acilare. Ele reacționează cu apa, alcoolii, aminele etc.

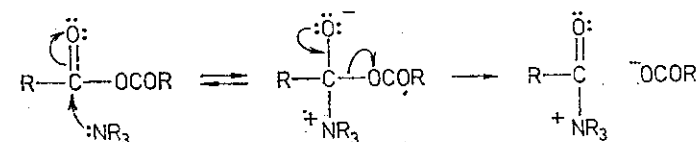


Reacțiile de acilare sînt catalizate de acizi sau de baze (amine terțiare). Rolul acidului este de a protona oxigenul carbonilic din anhidridă, favorizînd astfel atacul nucleofil asupra atomului de carbon.

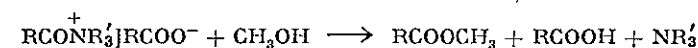


27. Derivați funcționali ai acizilor carboxilici

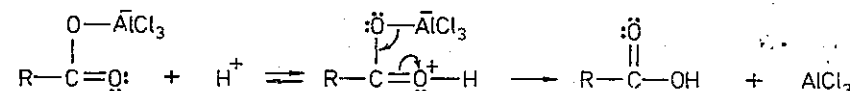
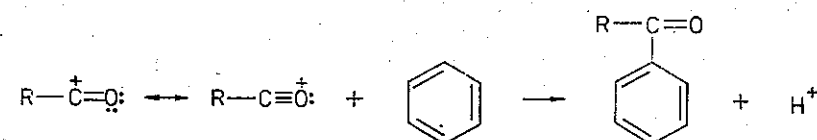
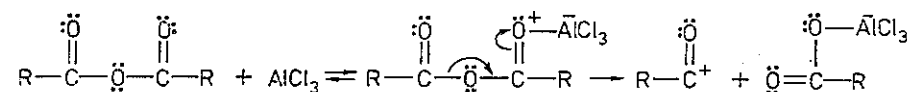
În cataliză bazică, în prima etapă se formează o sare cuaternară de acilamoniu, prin reacția anhidridei cu amina terțiară.



Această sare este un agent de acilare foarte puternic; ea reacționează cu apa, alcoolii, aminele etc.



Anhidridele reacționează cu hidrocarburile aromatice, în prezență de AlCl_3 , formînd cetone. Intermediar se formează ioni de aciliu, agenți electrofili puternici.



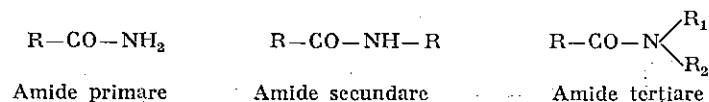
Grupa CH_3 din anhidrida acetică ia parte la reacții de condensare cu compuși carbonilici funcționînd drept componentă metilenică (v. reacția Perkin, § 24.6.1.C.g).

27.5. AMIDELE ACIZILOR CARBOXILICI ȘI COMPUȘI ÎNRUDIȚI

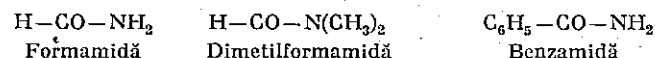
27.5.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Se numesc amide derivații funcționali ai acizilor carboxilici în care grupa hidroxil este înlocuită cu grupa amino, $\text{R}-\text{CONH}_2$. Amidele

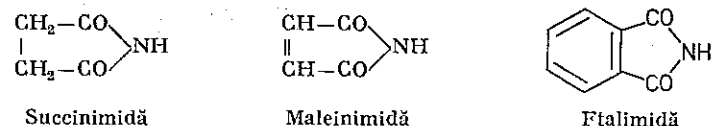
în care atomii de hidrogen din grupa amino sînt înlocuiți cu radicali organici se numesc amide substituie; ele pot fi amide secundare sau terțiare în funcție de numărul de substituenți de la azot.



Numele amidelor se formează prin înlocuirea sufixului ic sau oic din numele acidului cu termenul amidă, utilizat ca sufix.



Amidele ciclice se numesc imide. Numele lor se formează ca și al amidelor aciclice.



27.5.2. STRUCTURĂ

Prin conjugarea internă a electronilor neparticipanți ai azotului amidic cu electronii grupei carbonil gruparea amidică $CO-NH$ devine plană. Această conjugare $p-\pi$ a grupei amidice se reprezintă prin structurile limită dipolare a căror contribuție la starea reală este mai mare decît în cazul esterilor.



Geometria moleculei formamidei este redată în fig. 27.3.

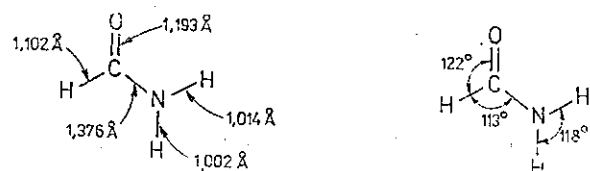
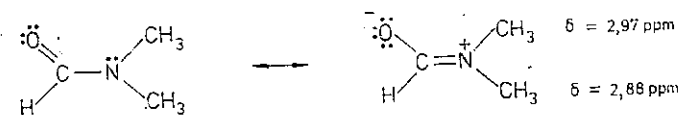


Fig. 27.3. — Structura formamidei.

Datorită caracterului de legătură dublă între C și N cei doi atomi de hidrogen legați de atomul de azot nu sînt echivalenți. Bariera de rotație în jurul legăturii C-N este de aprox. 18 kcal·mol⁻¹. Rotația restrînsă

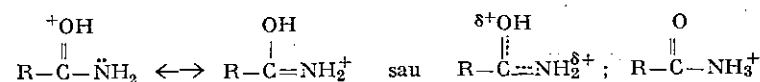
din dimetilformamidă este pusă în evidență în spectrul RMN în care apar două semnale pentru cele două grupe metil. Grupa CH_3 aflată *cis* față de oxigen are un semnal la δ 2,97 ppm iar grupa *cis* față de atomul de hidrogen are semnalul la δ 2,88 ppm.



La ridicarea temperaturii peste 100°, bariera de rotație este învinsă ușor, cele două semnale se contopesc într-un singur semnal (întîi mai lat apoi ascuțit), grupele metil devenind echivalente magnetic datorită rotației rapide în jurul legăturii C-N; în aceste condiții spectrul înregistrează cele două semnale suprapuse la o valoare intermediară celor două deplasări chimice.

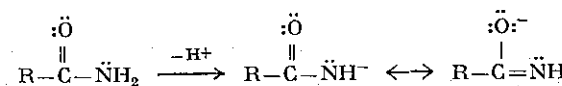
Bazicitatea amidelor. Datorită conjugării interne, grupa NH_2 din amide nu are caracterul bazic din amine. Amidele sînt baze slabe.

În reacția cu un acid, protonul se fixează la atomul de oxigen. Amida protonată la oxigen este stabilizată prin conjugare. Prin protonare la grupa NH_2 conjugarea ar fi suprimată. Trebuie remarcat faptul că amida protonată la oxigen este mai săracă în energie (mai stabilă, din cauza conjugării) decît amida liberă, cu structuri limită dipolare (v. înainte).

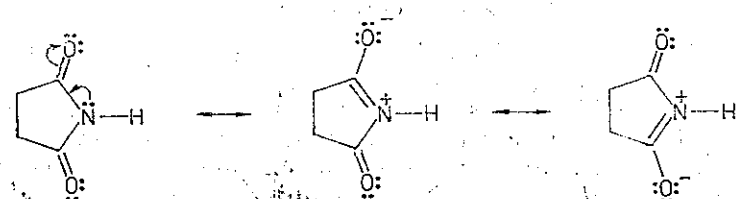


Constanta de aciditate a acidului conjugat al amidei pK_a este de ordinul -1; amida protonată este un acid mult mai slab decît H_3O^+ (pK_a -1,7), esterul protonat (pK_a -6,5) sau aldehydele și cetonele protonate (pK_a -7 și respectiv -8).

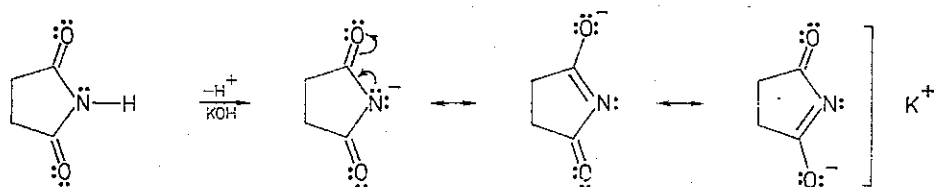
Aciditatea hidrogenului amidic. Grupa NH din amide este slab acidă (pK_a aprox. 15). Eliminarea protonului are loc numai în prezență de baze tari (NaH , $NaNH_2$). Anionul care ia naștere este stabilizat prin conjugare.



Imidele au grupa NH cuprinsă între două grupe carbonil. Atomul de azot devine mai pozitivat din cauza conjugării interne și atomul de hidrogen imidic devine acid.

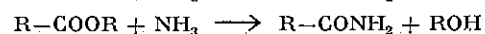
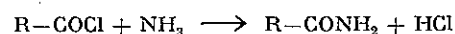


Imidele reacționează cu hidroxid alcalin (KOH) în soluție apoasă, formând săruri stabilizate prin conjugare.

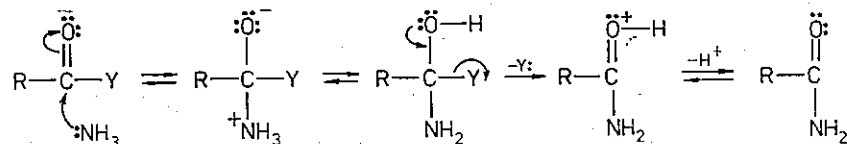


27.5.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din cloruri acide, anhidride sau esteri și amoniac



Reacția derivaților funcționali ai acizilor cu amoniacul constituie metoda de sinteză generală a amidelor. Ea este o reacție de substituție prin adădire-eliminare care poate fi exprimată prin reacția generală.

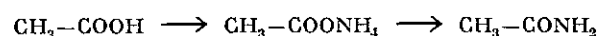


Halogenurile acide reacționează mai repede decât anhidridele și acestea mai repede decât esterii (v. § 27.1).

B. Din acizi carboxilici stabili termic și amoniac



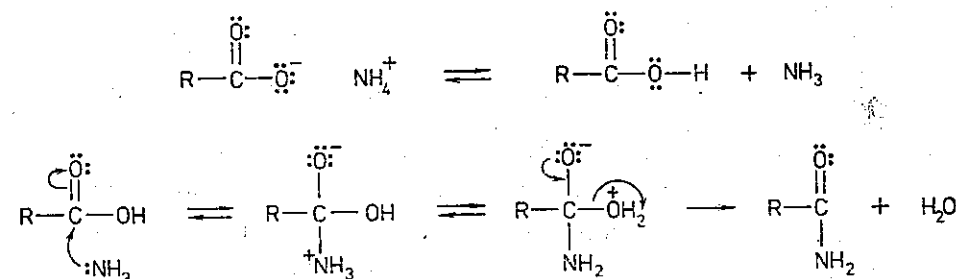
Acizii carboxilici dau la tratare cu amoniac săruri de amoniu. Prin încălzirea acestora peste 200°, în prezență de amoniac în exces, se obțin amide și se elimină apă. Reacția este aplicabilă numai la molecule stabile termic la această temperatură. Se obțin pe această cale amide ale acizilor carboxilici saturați. De ex. din acid acetic și amoniac se obține acetamida.



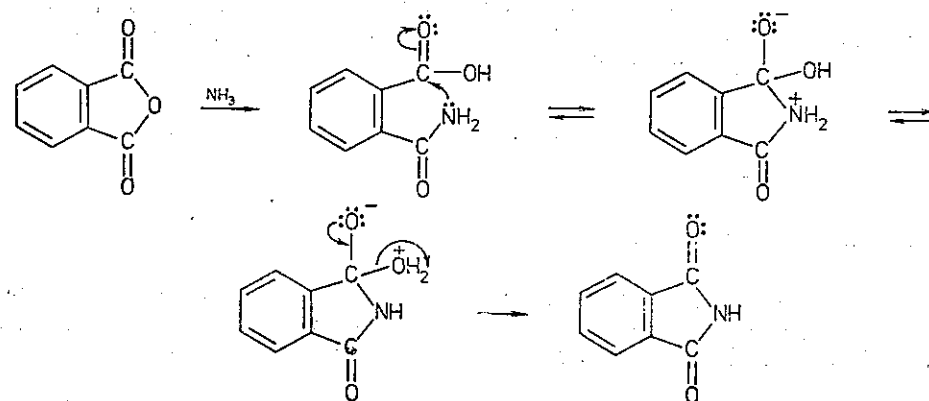
Dacă în locul amoniacului se utilizează amine, se obțin amide substituie (v. poliamide, § 27.5.4).

Formarea amidei din sarea de amoniu nu este un proces direct de eliminare de apă din această sare. Fiind săruri ale unor acizi slabi cu baze slabe (amoniac sau amine), sărurile de amoniu ale acizilor carboxilici disociază, la cald, în acid și amoniac (sau amine). Amoniacul (sau amina)

se adăunează apoi la grupa carbonil a acidului, dând intermediarul tetraedric de adădire, din care se elimină molecula de apă, în acord cu schema generală.



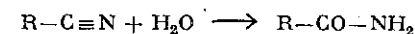
Imidele (amide ciclice), de exemplu succinimida sau ftalimida, se formează din acizi și amoniac sau amine, pe această cale.



Ftalimidă

Diamidele acizilor dicarboxilici se pot obține de asemenea prin această metodă.

C. Prin hidroliza parțială a nitrililor



Condiții: H_2SO_4 conc. la 0°; H_2O_2 și NaOH

Hidroliza parțială a nitrililor la amide are loc prin dizolvarea nitrilului în acid sulfuric conc. urmată de diluare cu apă sau prin încălzire ușoară cu apă oxigenată în mediu alcalin. Despre mecanismul acestei reacții v. § 27.5.3.C și 27.6.6.A.

27.5.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

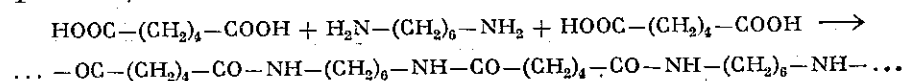
Formamida, $HCONH_2$, se obține din oxid de carbon și amoniac, la 200° și 125 at, în prezență de cantități catalitice de metoxid de sodiu drept catalizator.

Dimetilformamida, $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, utilizată ca dizolvant aprotic dipolar în reacții de substituție nucleofilă și la filarea fibrei de poliacrilonitril, se obține din oxid de carbon și dimetilamină, în condiții similare cu formamida.

Acetamida, CH_3CONH_2 , și derivații ei substituiți se obțin din acid acetic și amoniac sau amine.

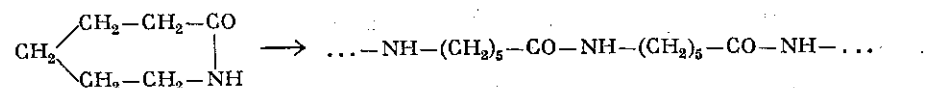
Ftalimida se obține din acid sau anhidridă ftalică și amoniac.

Fibre poliamidice. Fibra nylon se obține prin condensarea acidului adipic cu 1,6-hexandiamină la 220° (W. A. Carothers, 1932).



Macromoleculele filiforme rezultate sînt orientate paralel în fibră, printr-un proces de filare prin orificii fine și de alungire mecanică. Între macromolecule orientate paralel se stabilesc legături de hidrogen între grupele amidice CO și NH , fibra dobîndind astfel rezistență mecanică mare.

Fibra poliamidică capron sau relon se obține din caprolactamă (v. § 24.6.1.B.e) prin încălzire în prezență de cantități catalitice de donori de protoni (alcool, acid acetic).



27.5.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

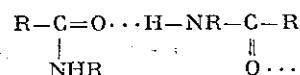
Amidele primare, cu excepția formamidei, sînt substanțe solide, frumos cristalizate. Cele inferioare sînt solubile în apă, termenii superiori sînt solubili în dizolvanți organici polari (cloroform).

Tabela 27.6

Constante fizice ale unor amide

		P.f., $^\circ\text{C}$	P.t., $^\circ\text{C}$
Formamidă	HCONH_2	210	2,5
Dimetilformamidă	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	153	-61
Acetamidă	CH_3CONH_2		82
Benzamidă	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$		128

Punctele de fierbere ridicate (tabela 27.6) ale amidelor se datorează asociației moleculare prin legături de hidrogen între grupe NH și grupe C=O . Aceste legături (slabe) au lungimi de 2,70–2,90 Å.



În spectrele IR ale amidelor sînt caracteristice absorbțiile grupelor NH și CO .

Vibrația $\nu_{\text{N-H}}$ dă absorbții în intervalul $3\,400-3\,550\text{ cm}^{-1}$. Amidele primare au două benzi iar cele secundare au o singură bandă. Vibrația $\nu_{\text{C=O}}$ apare în regiunea $1\,650-1\,715\text{ cm}^{-1}$ în amide; în imide ciclice se diferențiază $\nu_{\text{C=O}}$ sim. $1\,780-1\,790$ și $\nu_{\text{C=O}}$ asim. $1\,690-1\,720\text{ cm}^{-1}$.

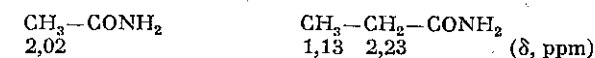
Caracteristicile pentru amide sînt trei benzi de absorbție din regiunea $1\,350-1\,720\text{ cm}^{-1}$, cunoscute sub numele de „bandă amidă I, II sau III” (tabela 27.7).

Tabela 27.7

Vibrații caracteristice în amide

	ν_{NH}	Amidă I $\nu_{\text{C=O}}$	Amidă II δ_{NH}	Amidă III
Amide primare	3 415–3 530	1 650–1 715	1 600–1 650	1 390–1 440
Amide secundare	3 400–3 470	1 650–1 715	1 550–1 600	1 300–1 320

În spectrul RMN sînt caracteristice deplasările chimice ale protonilor grupei amidice și ale protonilor din poziția α . Protonii grupei amidice sînt puternic dezecrași; ei dau benzi la δ 5,0–6,5 ppm (amide primare) și la δ 6,0–8,2 ppm (amide secundare). Protonii din poziția α sînt mai puțin dezecrași, după cum rezultă și din următoarele exemple:



27.5.6. REACȚII ALE AMIDELOR

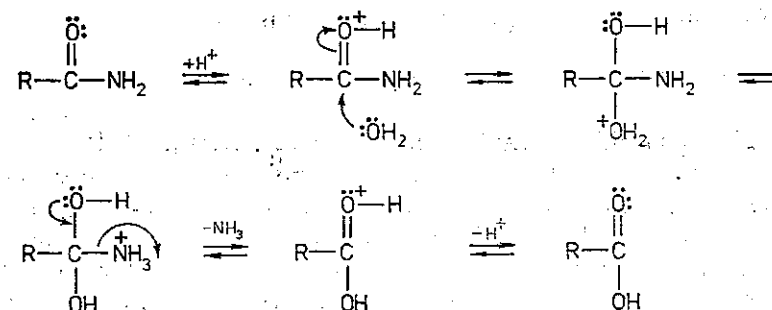
A. Hidroliza amidelor



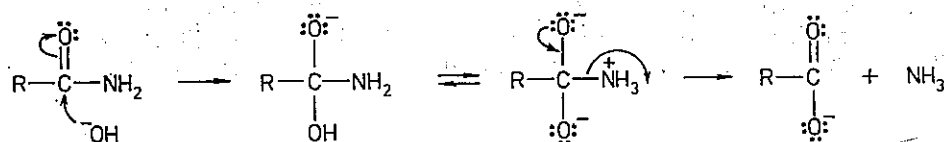
Condiții: încălzire cu acizi sau baze

Hidroliza amidelor duce la acizi carboxilici. Datorită conjugării mai avansate din grupa amidică, reacția de hidroliză decurge mai greu decît hidroliza esterilor.

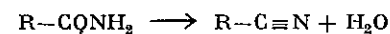
În cataliză acidă, adiția nucleofilă a apei are loc la grupa carbonil a amidei protonate (v. § 27.5.2).



În mediu bazic, reacția are loc prin aditia ionului HO^- la grupa carbonil din amidă; final se obține sarea acidului.

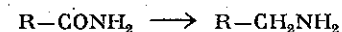


B. Deshidratarea amidelor la nitrili

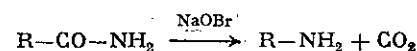


Transformarea amidelor în nitrili are loc la tratarea lor cu P_2O_5 , PCl_5 , SOCl_2 sau anhidridă acetică.

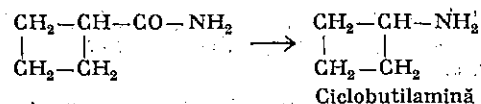
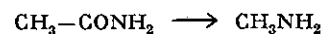
C. Reducerea amidelor cu hidruri sau catalitic duce la amine (v. § 22.3.D.b).



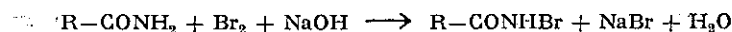
24.5.7 D. Reacții de degradare. Degradarea Hofmann a amidelor



Prin tratarea amidelor primare cu hipobromit sau cu hipoclorit de sodiu, în soluție apoasă alcalină, se obține o amină primară conținând un atom de carbon mai puțin în moleculă decât amida inițială (A. W. Hofmann, 1881).

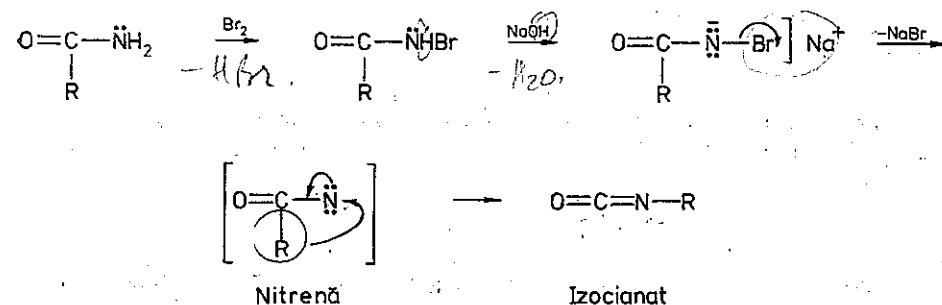


Mecanismul degradării Hofmann. Amida reacționează cu brom dând o N-bromamidă (reacție generală a amidelor).

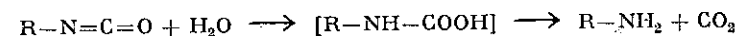


În N-bromamide atomul de hidrogen este mai acid decât în amide din cauza efectului $-I$ al bromului. În prezența hidroxidului de sodiu în exces, bromamida elimină un proton de la azot formând o sare instabilă. Prin eliminarea bromului sub formă de ion de bromură, Br^- , rezultă un compus neutru, cu azot monovalent, numit *nitrenă* prin analogie cu carbenă. Acesta se stabilizează prin migrarea intramoleculară a radicalului

alchil (cu electronii săi) și rearanjarea electronilor într-un sistem cu legături duble cumulate. Se formează astfel un ester al acidului izocianic (izocianat).



Esterii acidului izocianic adăunează apă (prezentă în mediul de reacție) dând acid carbamic nestabil, care elimină bioxid de carbon și trece în amină primară.



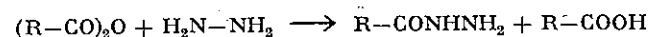
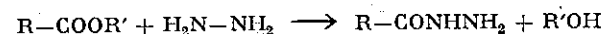
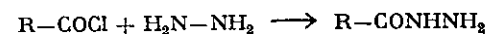
Degradarea Hofmann a amidelor este o transpoziție intramoleculară în care eliminarea bromului din bromamidă și migrarea grupei alchil au loc simultan.

Lucrând cu amide cu un atom de carbon chiral legat de grupa amidică se obțin amine în care radicalul păstrează activitatea optică. Dacă ar fi apărut un intermediar ionic ar fi avut loc obligatoriu racemizare.

27.5.7. HIDRAZIDE, AZIDE, ACIZI HIDROXAMICI

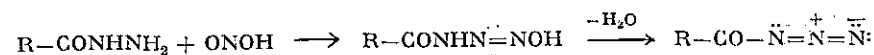
Hidrazidele sunt derivați funcționali ai acizilor în care grupa OH este înlocuită cu NHNH_2 ; în azide grupa OH este înlocuită cu restul N_3 .

Hidrazidele se obțin din cloruri acide, esteri sau anhidride și hidrazină.

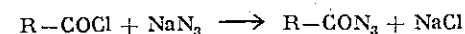


Hidrazidele sunt mai bazice decât amidele.

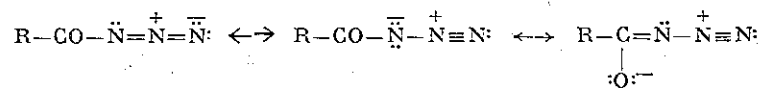
Prin tratare cu acid azotos, hidrazidele trec în azide.



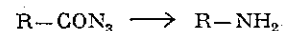
O altă metodă pentru sinteza azidelor constă în reacția clorurilor acide cu azidă de sodiu.



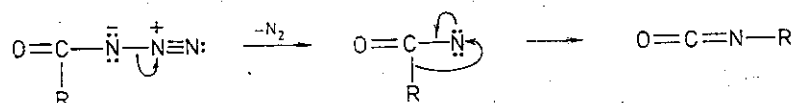
Structura azidelor poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită :



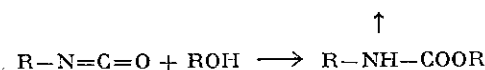
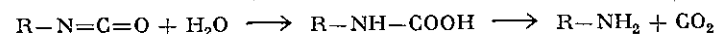
Azidele, la încălzire, trec în amine primare cu un atom de carbon mai puțin, printr-o reacție asemănătoare degradării Hoffmann (degradarea T. Curtius, 1894).



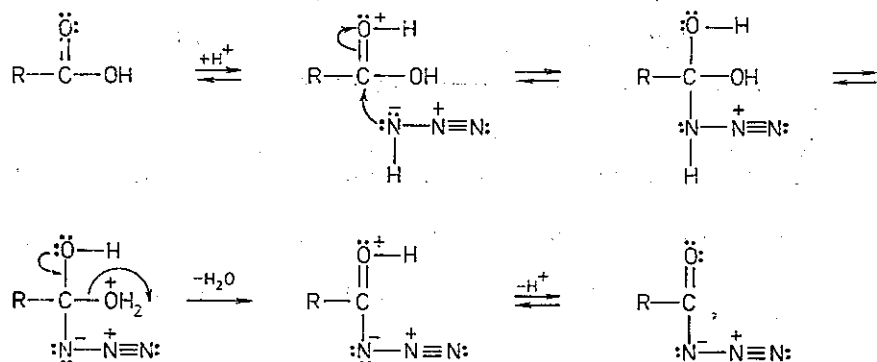
Mersul reacției poate fi formulat astfel : prin eliminarea unei molecule de azot din azidă se formează o nitrenă care se stabilizează prin migrarea radicalului R împreună cu electronii de legătură ; se formează un izocianat.



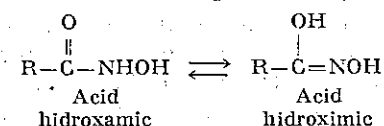
Izocianatul reacționează cu apa (v. înainte) dând amina primară, prin intermediul acidului carbamic. Dacă reacția se efectuează în alcool, din izocianat se formează un carbamat, care prin hidroliză trece în amina primară.



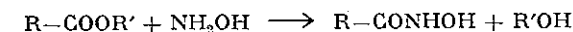
O variantă a degradării Curtius nu necesită izolarea azidei. Reacția se efectuează prin tratarea acidului carboxilic cu azidă de sodiu și cu acid sulfuric în exces, urmată de diluare cu apă și neutralizare. Reacția (K. F. Schmidt, 1923) de formare a azidei decurge astfel :



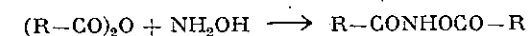
Acizii hidroxamici sînt derivați funcționali ai acizilor în care grupa OH este înlocuită cu grupa NHOH. Acizii hidroxamici prezintă tautomerie :



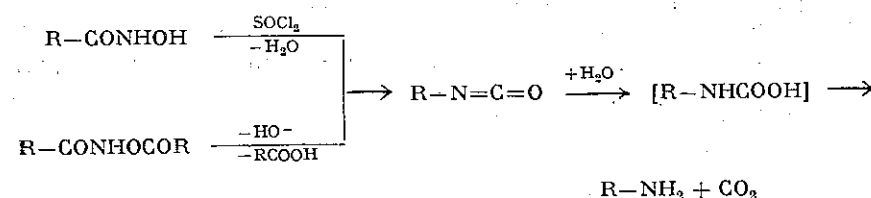
Acizii hidroxamici se obțin din esteri și hidroxilamină.



Reacția hidroxilaminei cu agenți de acilare mai energici (cloruri acide sau anhidride) conduce la produși acilați și la oxigen.



Prin tratarea acizilor hidroxamici cu clorură de tionil sau a derivaților acilați cu baze, se obțin izocianați (Lossen, 1875), ușor de transformat în amine primare printr-una din metodele descrise mai sus.

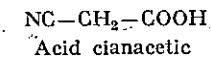
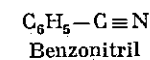
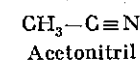


27.6. NITRILI

27.6.1. NOMENCLATURĂ

Nitrili conțin gruparea funcțională $-\text{C}\equiv\text{N}$ legată de un radical alifatic sau aromatic, $\text{R}-\text{CN}$ sau $\text{Ar}-\text{CN}$.

Numele nitrililor se formează din numele acizilor carboxilici în care se transformă prin hidroliză, prin înlocuirea sufixului ie sau oie din acid cu sufixul nitril.



În compuși cu mai multe grupe funcționale grupa nitril se consideră ca substituent și se desemnează prin prefixul cian.

27.6.2. STRUCTURĂ

Legătura triplă din nitrili este analoagă cu cea din acetilene. Ea este formată dintr-un atom de carbon hibridizat sp legat de un atom de azot hibridizat sp printr-o legătură σ $\text{C}_{sp}-\text{N}_{sp}$. Cei doi orbitali p ai carbo-

nului se întrepătrund cu orbitalii *p* ai azotului spre a forma orbitalii legăturii triple. Perechea de electroni neparticipanti ai azotului se află într-un orbital hibrid *sp*. Legătura $-C-C\equiv N$ este liniară (fig. 27.4). Grupa cian este polară avînd polul pozitiv al vectorului la carbon și cel negativ la azot. Momentul electric al acetonitrilului este de 3,51 D iar al benzonitrilului de 3,94 D.

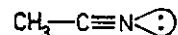
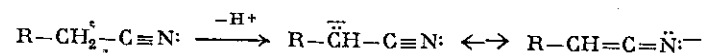


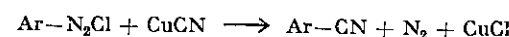
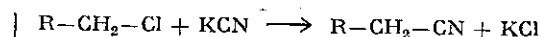
Fig. 27.4. — Structura grupei nitril.

Grupa cian este atrăgătoare de electroni și acidifică protonii aflați la atomul de carbon din poziția α . În carbanionul rezultat prin eliminarea protonului există posibilitatea unei stabilizări prin conjugare. În nitrili de tipul $R-CH_2-CN$ constanta de aciditate pK_a este în medie 25; în acetonitril pK_a este 29.



27.6.3. METODE DE SINTEZĂ

Nitrili din seria alifatică se obțin din compuși halogenați și cianuri alcaline, prin reacții de substituție SN_2 . Nitrili din seria aromatică se obțin din săruri de diazoniu și cianură cuproasă, prin reacție Sandmeyer.



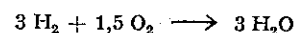
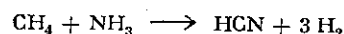
Condiții: v. § 17.6.2.A, respectiv 22.8.3.1.C.

O altă cale de a obține nitrili constă în deshidratarea amidelor (v. § 27.5.6.B) și a aldoximelor (v. § 24.6.1.B.e).

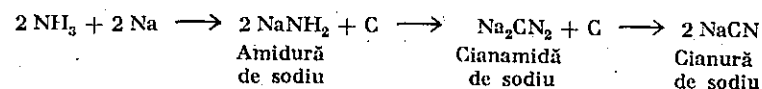
27.6.4. SINTEZE INDUSTRIALE ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

Nitrilul acidului formic, acidul cianhidric, $HC\equiv N$, a fost descoperit de Scheele (1782) și obținut pur de Gay-Lussac (1811), ca lichid cu p.f. $25,7^\circ$ și p.t. $-14,7^\circ$.

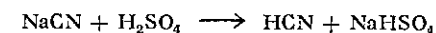
Acidul cianhidric se obține industrial din metan și amoniac în prezența unui catalizator de platină depusă pe suport inert (procedeu Andrusov), la 1000° . Temperatura este menținută prin arderea hidrogenului format în reacție.



Cianura de sodiu se obține prin încălzirea sodiului cu amoniac în prezență de cărbune de lemn (procedeu Castner). Au loc următoarele reacții, dependente de temperatură:

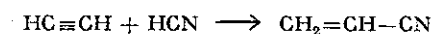


Din cianura de sodiu se obține acid cianhidric prin tratare cu acid sulfuric.

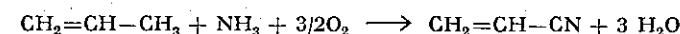


Acidul cianhidric este un acid slab (pK_a 9,22). Are un miros caracteristic de migdale amare. În concentrații mari este un toxic puternic paralizînd centrul respirator central la nivelul fiecărei celule. Este utilizat ca insecticid și la fabricarea de mase plastice precum și în numeroase sinteze organice. Cianurile alcaline se utilizează la extragerea aurului din minereuri.

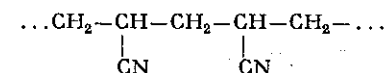
Nitrilul acidului acrilic, acrilonitrilul, $CH_2=CH-CN$, lichid cu p.f. 78° , se obține prin adiția acidului cianhidric la acetilenă în prezență de catalizator de clorură cuproasă și clorură de amoniu.



Un procedeu industrial pornește de la propenă și amoniac în prezență de catalizator de platină.



Acrilonitrilul este monomerul pentru fabricarea fibrei sintetice orlon sau melana.



27.6.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Nitrili sînt substanțe lichide sau solide. Primul termen al seriei, acidul cianhidric, are punct de fierbere ridicat ($+25,7^\circ$) fără îndoială din cauza asocierii prin legături de hidrogen (tabela 27.8).

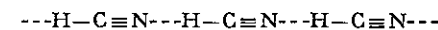


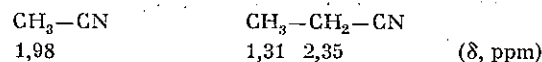
Tabela 27.8

Constante fizice ale unor nitrili

		P.f., $^\circ C$
Acid cianhidric	HCN	25,7
Acetonitril	CH_3CN	82
Benzonitril	C_6H_5CN	191
Fenilacetnitril	$C_6H_5CH_2CN$	233
Acrilonitril	$CH_2=CHCN$	78
Cian	$NC-CN$	-21

În spectrul IR vibrația $\nu_{C\equiv N}$ dă o bandă intensă în intervalul $2220-2260\text{ cm}^{-1}$, foarte puțin influențată de natura radicalului organic.

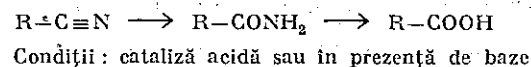
În spectrul RMN, sărac în benzi caracteristice, se remarcă o dezechanare a protonilor din poziția α .



27.6.6. REACȚIILE NITRILILOR

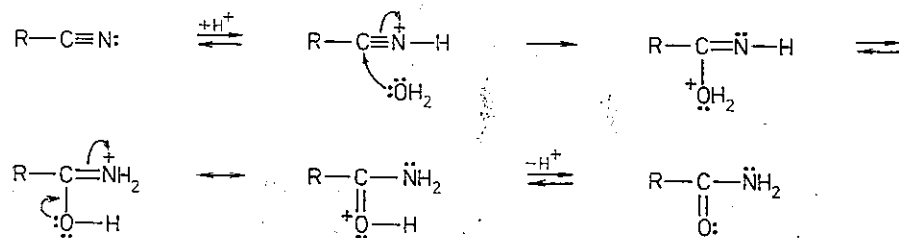
Grupa $\text{C}\equiv\text{N}$ din nitrili dă reacții de adiție prin care iau naștere numeroși alți compuși organici.

A. Hidroliza nitrililor

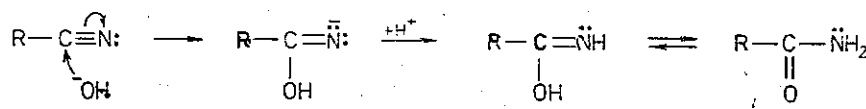


Prin hidroliza nitrililor în cataliză acidă sau în prezență de baze se obțin acizi carboxilici. Intermediar, în această reacție se formează amide; acestea se pot izola dacă hidroliza se efectuează cu acid sulfuric conc. sau apă oxigenată și hidroxid de sodiu apos (v. § 27.5.3.C).

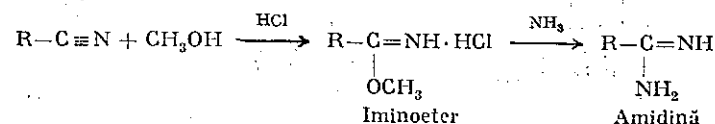
Hidroliza nitrililor în mediu acid implică adiția apei la nitrilul protonat. Intermediarul de adiție este tautomerul amidei.



Hidroliza în mediu bazic constă în adiția ionului hidroxil la grupa nitril. Prin protonarea intermediarului rezultă tautomerul amidei.

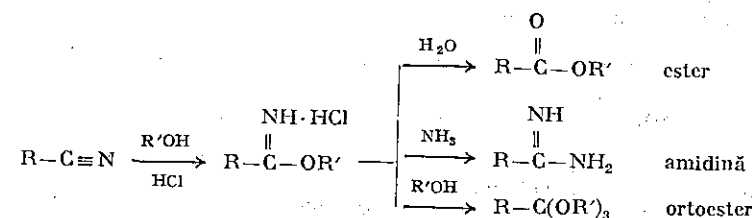


B. Reacția cu alcooli. Imino-eteri. Amidine

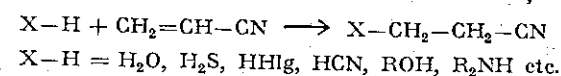


Nitrili reacționează cu alcooli, în prezență de acid clorhidric anhidru, formând imino-eteri, sub formă de clorhidrați. Imino-eterii sînt sen-

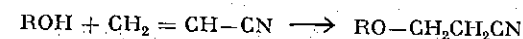
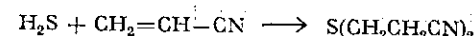
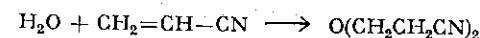
sibili la apă, în prezența căreia se transformă în esteri. Prin tratare cu amoniac, iminoeterii trec în amidine; cu alcooli dau ortoestere.



C. Reacții specifice acrilonitrilului. Reacția de cianoetilare



Acrlonitrilul adăunează ușor reactanți nucleofili formind β -cianoetiliderivați; reacția poartă numele de reacție de cianoetilare.

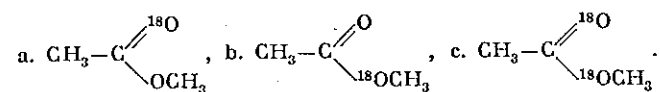


Întrebări

- 27.1. Scrieți structurile electronice ale următorilor derivați funcționali ai grupei carboxil: a. clorură acidă, b. anhidridă, c. ester, d. amidă, e. hidrazidă, f. azidă, g. nitril.
- 27.2. Arătați metodele generale pentru sinteza derivaților funcționali de la întrebarea 27.1.
- 27.3. Reactivitatea față de apă a derivaților funcționali descrește în ordinea: cloruri acide > anhidride > esteri > amide. Explicați motivele acestei comportări.
- 27.4. Scrieți mecanismul reacției clorurii de benzoil cu următorii reactivi: a. CH_3OH , b. CH_3NH_2 , c. $\text{C}_6\text{H}_5\text{ONa}$, d. $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{AlCl}_3$.
- 27.5. Scrieți mecanismul general al esterificării cu metanol (și acid sulfuric) al acidului benzoic și al acidului mezoic. Există vreo diferență? Explicați.
- 27.6. Arătați reacția care are loc la încălzirea stearatului de metil cu exces de etanol în prezență de cantități catalitice de etoxid de sodiu. Scrieți mecanismul acestei reacții.
- 27.7. Ce se obține la încălzirea tereftalatului de metil cu glicol și cantități catalitice de alcool? De ce se distilă din amestecul de reacție componentul cel mai volatil? Care este acesta?
- 27.8. Scrieți mecanismul hidrolizei acide și al celei bazice a benzoatului de metil.
 - a. Trasați coordonatele reacțiilor în cele două cazuri.
 - b. Arătați natura intermediarilor.
 - c. Explicați reversibilitatea reacției în unul din cazuri și nereversibilitatea în celălalt caz.

● 27.9. Hidroliza esterilor poate avea loc prin rupere alchil-oxigen și prin rupere acil-oxigen. Arătați cum decurge hidroliza acidă a următorilor esteri: a. acetat de metil, b. acetat de terț-butil.

● 27.10. Având la dispoziție CO_2 și H_2O marcați cu ^{18}O propuneți metode potrivite pentru sinteza următorilor esteri marcați izotopic:



● 27.11. Dacă la hidroliza unui ester în apă marcată izotopic (H_2^{18}O) se obține alcool marcat izotopic, arătați care este mecanismul acestei hidrolize.

● 27.12. La esterificarea unui acid carboxilic constanta de echilibru, K , este 4. Calculați cantitatea de alcool necesară (exprimată în moli pentru un mol de acid) pentru a esterifica 95% din acidul prezent. Se consideră ambii reactivi perfect anhidri și din reacție nu se îndepărtează apa formată.

● 27.13. Esterul terț-butilic al acidului 2,4,6-trimetilbenzoic (mezitoic) este hidrolizat mai repede cu hidroxid de sodiu decât esterul metilic al aceluiași acid. Viteza reacției de hidroliză nu variază cu concentrația bazei. Arătați care este mecanismul acestei hidrolize.

● 27.14. La hidroliza acetatului 3,5-dimetil-3-hexil optic activ, cu apă în cataliză acidă, se obține 3,5-dimetil-3-hexanol racemic sau optic activ?

● 27.15. Cum se obține industrial anhidrida acetică? Ce reacții au loc la tratarea anhidridului acetic cu următorii compuși:

a. $\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$, b. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, c. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, d. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{H}^+$, e. NaH , f. $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{AlCl}_3$.

● 27.16. Cum se obține industrial anhidrida ftalică?

Ce reacții au loc la tratarea ei cu următorii compuși:

a. toluen + AlCl_3 , b. CH_3OH , c. $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}^+$, d. NH_3 la 25° și 150° , e. glicerină, f. fenol + H^+ la cald.

● 27.17. Arătați cum se obțin următoarele amide:

a. formamidă, b. dimetilformamidă, c. acetamidă, d. benzamină, e. succinimidă, f. ftalimidă, g. maleinimidă.

● 27.18. Scrieți mecanismul formării unei amide din: a. clorură acidă, b. ester, c. acid carboxilic (la ce acizi este aplicabilă această metodă?).

● 27.19. Amida acidului stearic se obține din acid și amoniac în exces numai la temperatură înaltă (circa 200°). Scrieți mecanismul reacției și explicați.

● 27.20. Arătați etapele sintezei fibrei Nylon pornind de la ciclohexan. Discutați mecanismul de reacție la fiecare etapă.

● 27.21. Arătați etapele sintezei fibrei Capron pornind de la ciclohexan.

● 27.22. Prin condensarea acidului sebacic cu 1,6-diaminohexan se obține fibra sintetică Nylon (6, 10). Scrieți un fragment din această fibră.

● 27.23. Acidul ricinoleic $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, servește ca materie primă pentru următorii compuși: heptanal (oenantol) + acid undecilenic ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$) și 2-octanol + acid sebacic ($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$).

a. Prin piroliza lentă (in vid) a acidului ricinoleic se obține heptanal și acid undecilenic.

b. Prin piroliza ricinoleatului de sodiu se obține acid sebacic și 2-octanol.

Explicați mecanismul celor două reacții.

● 27.24. Enumerați metodele generale pentru obținere de nitrili în seria alifatică și cea aromatică.

Propuneți metode pentru sinteza următorilor nitrili:

a. acetonitril, b. butironitril, c. nitrilul acidului ciclobutanocarboxilic, d. dinitrilul acidului succinic, e. benzonitril, f. dinitrilul acidului ftalic, g. α -naftonitril.

● 27.25. Arătați reacțiile propionitrilului cu următorii reactivi:

a. $\text{H}_2\text{O} + \text{NaOH}$, b. $\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$, c. HCl apoi CH_3OH , d. CH_3MgBr apoi H_2O .

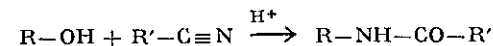
● 27.26. Cum se obține industrial acrilonitril? Arătați reacțiile acrilonitrilului cu următorii reactivi:

a. HCl , b. NaNH_2 , c. LiAlH_4 , d. ciclopentadienă.

● 27.27. Cum se obține industrial următorii compuși:

a. HCN , b. NaCN , c. NaNH_2 , d. Na_2CN_2 .

● 27.28. Din nitrili și alcooli, prin refluxare în soluție apoasă de acid sulfuric, se obțin amide substituite (reacție Ritter).



Propuneți un mecanism pentru această reacție ținând seama de faptul că în locul alcoolilor terțari se pot utiliza alchenele corespunzătoare (izobutenă în loc de alcool butilic terțiar).

● 27.29. La reducerea cu LiAlH_4 a derivaților funcționali ai carboxilului se formează un intermediar de adăiere tetraedric al ionului de hidrură la grupa $\text{C}=\text{O}$.

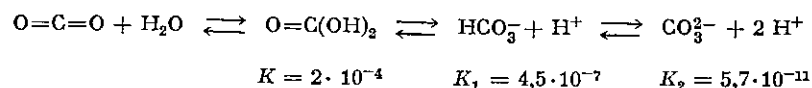
Scrieți intermediarii tetraedrici de la reducerea următorilor derivați funcționali: a. clorură acidă, b. ester, c. amidă. Explicați de ce se reduc mai ușor clorurile acide decât esterii iar aceștia mai ușor decât acizii. Explicați de ce amidele se reduc la amine primare și nu la alcooli și amoniac.

● 27.30. Explicați puterea de spălare a săpunurilor și a detergentilor. Cite tipuri de detergenți cunoașteți? Dați exemple.

● 27.31. Zaharina ($\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5\text{NSNa}$) este un compus cu gust dulce, utilizat în locul zahărului la bolnavii de diabet. Ea este sarea de sodiu a imidei acidului *orto*-sulfobenzoic. Scrieți formula zaharinei și propuneți o sinteză a acestui compus pornind de la toluen.

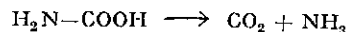
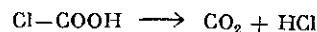
28. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

Acidul carbonic, H_2CO_3 , nu poate fi izolat în stare pură. El există în soluția apoasă de bioxid de carbon, în echilibru cu CO_2 și ionii de bicarbonat și de carbonat.



Acidul carbonic formează săruri (bicarbonați și carbonați), cu caracterul chimic al substanțelor anorganice, și derivați funcționali covalenți, cu caracterul chimic al substanțelor organice.

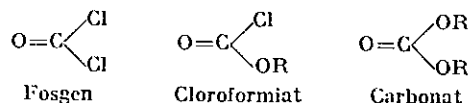
Derivații monofuncționali ai acidului carbonic nu sînt stabili; ei se descompun cu degajare de CO_2 . Astfel, nu există în stare liberă o monoclorură, $ClCOOH$ (acid cloroformic), o monoamidă H_2NCOOH (acid carbamic).



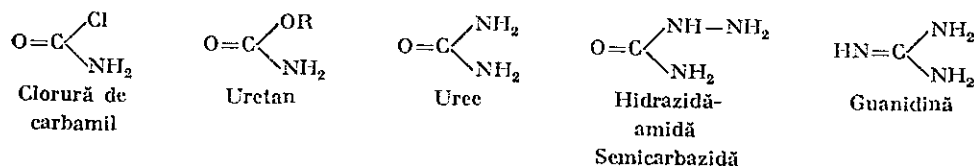
Sînt stabile unele săruri ale acidului carbamic (carbamați de ex. carbamatul de amoniu, $H_2N-COO^-NH_4^+$).

Derivați difuncționali ai acidului carbonic și tiocarbonic (cloruri, esteri, amide, nitrili) sînt substanțe stabile.

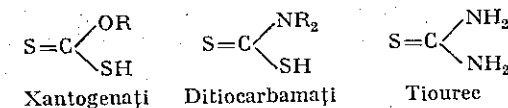
Derivați ai acidului carbonic:



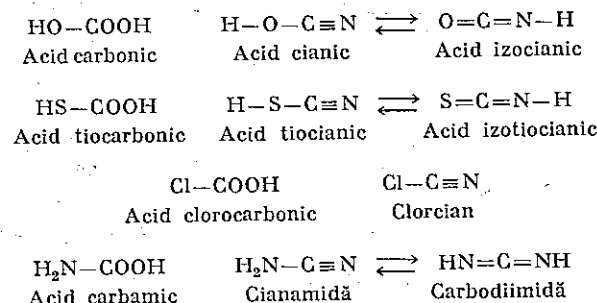
Derivați ai acidului carbamic:



Derivați ai acizilor tio- și ditiocarbonici:

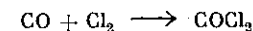


Nitrili ai acizilor carbonici și tiocarbonici și ai derivaților lor:



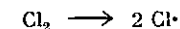
28.1. CLORURI, ESTERI ȘI AMIDE ALE ACIDULUI CARBONIC

A. Clorura acidului carbonic. Fosgenul, $COCl_2$, diclorura acidului carbonic, se obține din oxid de carbon și clor la lumină sau la întuneric, la 125° , în prezență de cărbune activ.

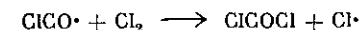
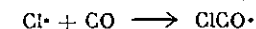


Reacția oxidului de carbon cu clorul are mecanism homolitic înălțuit.

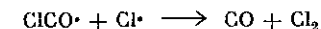
Reacția de inițiere



Reacții de propagare



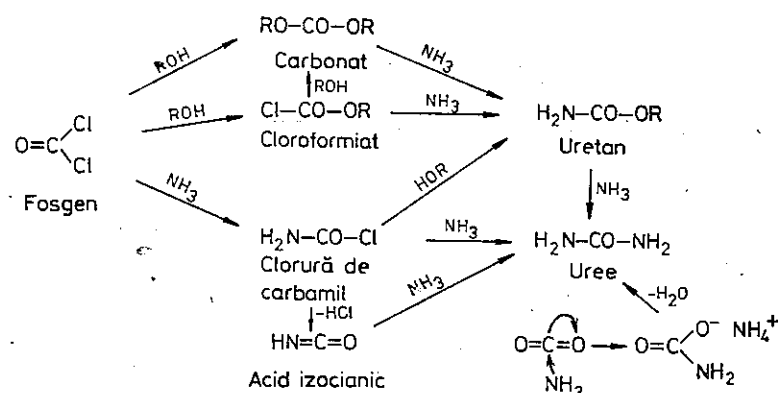
Reacții de întrerupere



Fosgenul este gaz la temperatura ambiantă, p.f. $7,6^\circ$ și p.t. -128° , ușor lichefiabil; are miros slab de fin umed.

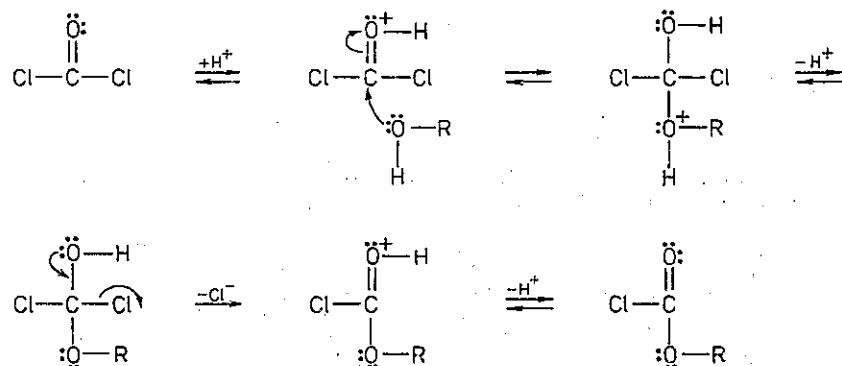
Fosgenul este toxic cu acțiune cumulativă. Efectul produs prin inhalare de cantități mici timp îndelungat este același ca la inhalarea unei concentrații mari, timp scurt. El atacă mucoasele plămînului făcîndu-le permeabile pentru serul sanguin, provocînd edem pulmonar. Toxicele resorbitive de tipul HCN , CO au efect fulgerător în anumite concentrații (prin blocarea centrilor respiratori centrali și celulari); organismul poate însă suporta timp îndelungat concentrații mici (deoarece organismul are putere de detoxifiere).

Fosgenul are caracterul chimic general al clorurilor acide. Reacționează cu reactanți nucleofili (H_2O , ROH , NH_3 , amine) dând derivați funcționali ai acidului carbonic (v. schema de mai jos).

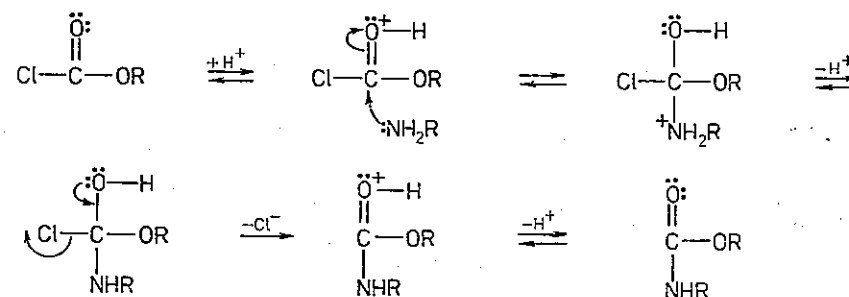


Substituția atomilor de clor din fosgen are loc în două etape succesive. Prin înlocuirea primului atom de clor rezultă compuși cu caracter de cloruri acide (cloruri ale unor acizi ipotetici). De ex. la tratare cu alcooli se obțin cloroformiați, iar prin reacție cu amoniac sau amine rezultă cloruri de carbamil. Substituția celui de-al doilea atom de clor din fosgen, la tratarea cu exces de reactant, este de fapt reacția clorurilor acide formate în prima etapă. Deoarece aceste cloruri sînt stabile și izolabile, prin alegerea condițiilor de reacție și a reactanților se pot obține compuși în care cei doi atomi de clor din fosgen sînt înlocuiți cu nucleofili diferiți.

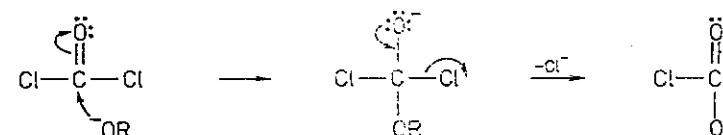
Mecanismul general al substituției este analog cu cel al substituției S_N prin adăugare-eliminare, caracteristic derivaților grupei carboxil. Adăugarea nucleofilului (H_2O , ROH , NH_3 , RNH_2 , R_2NH) are loc în cataliză acidă; acidul este adăugat ca atare sub forma de clorhidrați de amine terțiare, sau provine prin hidroliza fosgenului, în prezența urmelor de umezeală. În aceste condiții reactantul nucleofil atacă grupa carbonil protonată; eliminarea de hidracid (respectiv de ioni Cl^- și H^+) are loc în intermediarul de adăugare.



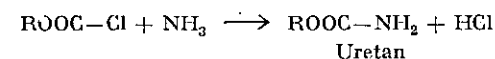
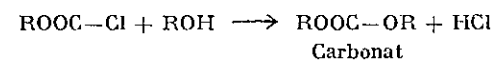
Din cloroformiat și amine se obțin uretani. Substituția halogenului are loc tot prin adăugare-eliminare, în cataliză acidă.



În prezență de baze (HO^- , RO^- , ArO^-) substituția nucleofilă are loc prin atacul direct al bazei, nucleofil puternic, asupra grupei carbonil din fosgen.

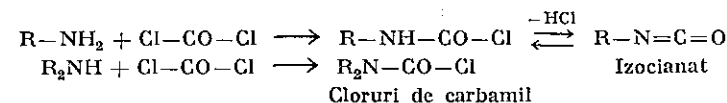


B. *Cloroformiați*. Esterii acidului cloroformic (ipotetic) se obțin din fosgen și alcooli. Ei sînt substanțe stabile, distilabile, cu caracter de cloruri acide. Reacționează cu reactanți nucleofili dînd derivați funcționali ai acidului carbonic.



C. *Cloruri ale acidului carbamic*. Cloruri de carbamil și izocianați.

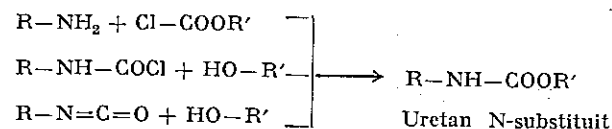
În reacția fosgenului cu amine primare sau secundare se obțin cloruri de carbamil. Clorurile de carbamil monosubstituite elimină, la cald, acid clorhidric trecînd în izocianați (esteri ai acidului izocianic, v. § 28.3.A). La rece izocianații adăunează acidul clorhidric dînd clorura de carbamil respectivă.



Clorurile de carbamil disubstituite sînt stabile (lichide distilabile sau substanțe solide).

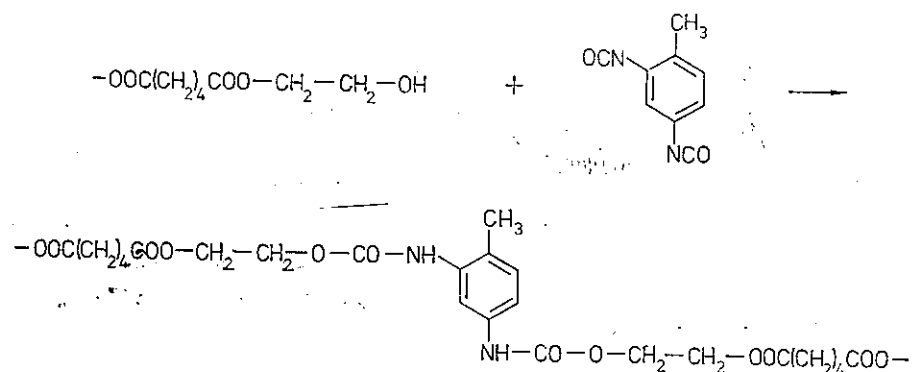
Clorurile de carbamil dau reacțiile caracteristice clorurilor acide (cu alcooli dau uretani, cu amine dau derivați ai ureei; v. mai departe).

D. *Esteri ai acidului carbamic. Uretani.* Uretanii se pot obține pornind de la fosgen prin următoarele variante:



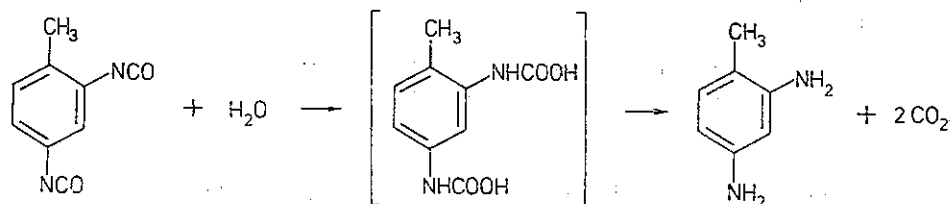
Uretanii au proprietățile amidelor. Ei au caracter neutru din punct de vedere chimic. Numeroși uretani sînt substanțe cristalizate; unii reprezentanți sînt utilizați ca medicamente hipnotice.

Poliuretani. Poliesterii macromoleculari ai acidului adipic cu glicol (cu mase moleculare 1000–2000) dau la tratare cu cantități controlate de diizocianati aromatici compuși macromoleculari cu structuri de uretani. Diizocianatul utilizat cel mai frecvent este 2,4-tolildiizocianatul.



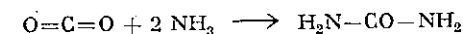
O caracteristică a acestor compuși macromoleculari este structura spongioasă (spumă de poliuretan); se utilizează, între altele, ca material izolant termic.

Structura de „spumă” se realizează prin adăugarea unei cantități controlate de apă în masa supusă polimerizării. Apa reacționează cu diizocianatul dînd acidul carbamic, instabil care se descompune cu degajare de CO₂; acesta rămîne în masa de reacție producînd goluri și creînd astfel masa spongioasă.

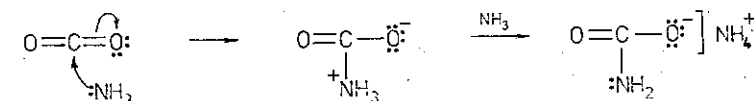


E. *Amidele acidului carbamic.* Diamida acidului carbonic, ureea sau carbamida, H₂N-CO-NH₂, este reprezentantul fundamental al clasei.

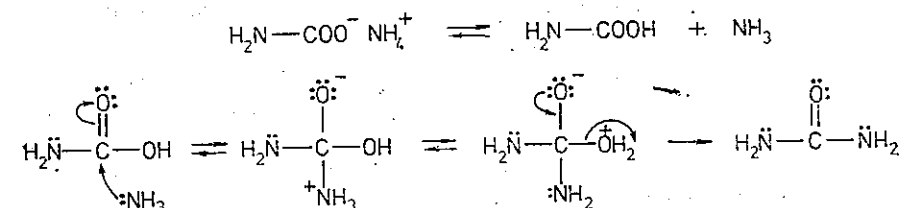
Ureea se obține industrial în cantități mari, pe o singură cale și anume prin reacția bioxidului de carbon cu amoniacul, la 125°, în vas închis sub presiune.



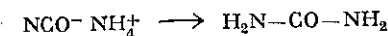
Formarea ureei din bioxid de carbon și amoniac are ca intermediar carbamatul de amoniu. Acesta ia naștere prin aditia amoniacului la grupa carbonil a moleculei de bioxid de carbon.



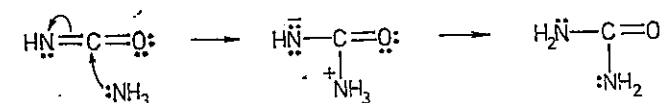
Eliminarea apei din carbamatul de amoniu implică o nouă aditie de NH₃ și eliminarea apei din intermediarul de aditie.



Ureea se obține și prin izomerizarea cianatului de amoniu la încălzire în soluție apoasă (Wöhler, 1828).

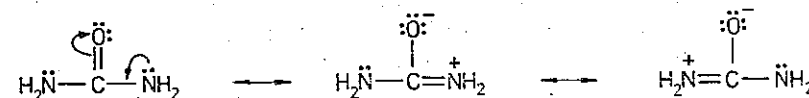


Echilibrul în această reacție este deplasat spre dreapta (95%). Reacția are loc între acidul izocianic, NH=C=O, și amoniacul rezultat prin disocierea cianatului de amoniu.



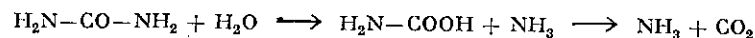
Structură. Proprietăți. Ureea formează cristale incolore, cu p.t. 133°, solubile în apă, insolubile în dizolvanți organici.

Ureea are o moleculă plană, cu distanța C—O de 1,26 Å iar distanțele C—N egale între ele, de 1,33 Å; unghiurile NCO și NCN sînt apropiate de 120°. Ca și în amidele acizilor carboxilici, în uree există o conjugare între electronii neparticipanți ai atomului de oxigen și electronii atomilor de azot. Datorită simetriei moleculei structurile limită cu sarcini despărțite sînt echivalente. Contribuția acestor structuri dipolare la starea reală este semnificativă (dipolmomentul ureei este mare, de 4,56 D).



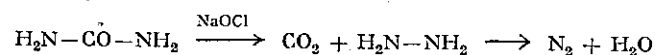
Caracterul chimic al ureei este, ca și a altor amide, de bază extrem de slabă (practic neutră); formează săruri cu un echivalent de acid.

Prin hidroliza ureei (cu acizi sau cu baze) se formează bioxid de carbon și amoniac.

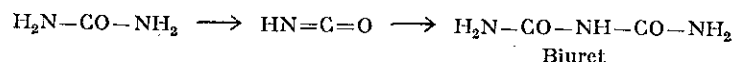


Hidroliza ureei în prezența unei enzime ureeaza, servește la dozarea ureei în singe (se dozează amoniacul format prin metode colorimetrice).

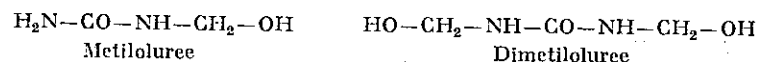
Prin tratare cu hipoclorit se formează CO_2 , N_2 și H_2O . În același mod reacționează cu oxizi de azot.



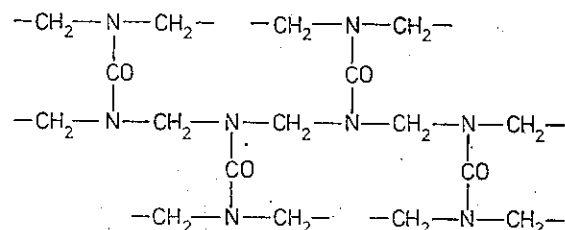
Prin încălzirea ureei peste punctul ei de topire (133°) se formează acid cianic; acesta poate polimeriza la acid cianuric (v. mai departe) sau reacționează cu ureea dînd biuret (diimida acidului imidodicarboxilic).



Rășini de uree. Prin condensarea ureei cu formaldehidă, în soluție apoasă, se obține metilol și dimetiloluree.



În cataliză bazică sau acidă se obțin rășini macromoleculare (rășini de uree sau rășini carbamidice) cu macromolecule tridimensionale, de tipul bachelitei.

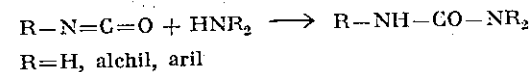


Aducți ai hidrocarburilor cu uree. n-Alcanii superiori și acizii cu catene alifatice dau cu ureea produși de adiție cristalizați (clatrați).

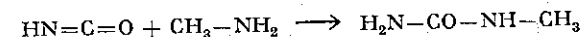
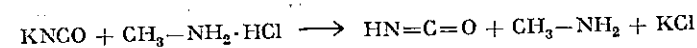
În rețeaua cristalină a ureei există canale de formă hexagonală în care pot pătrunde catene liniare de hidrocarburi, acizi, alcooli superiori, dar nu pot pătrunde catene ramificate. Aducții cu uree se utilizează pentru separarea compușilor cu catene liniare de cei cu catene ramificate. După separarea cristalelor de clatrați de componentele ramificate, prin filtrare, clatrații se descompun prin dizolvarea ureei în apă.

Derivații substituiți ai ureei sint intermediari importanți în numeroase sinteze de laborator sau industriale. Ei se obțin astfel:

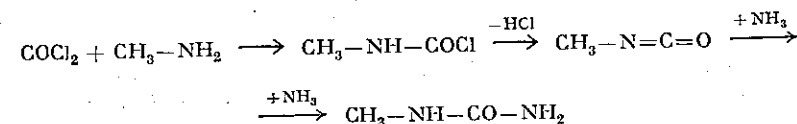
a. Din acid cianic sau izocianați și amine



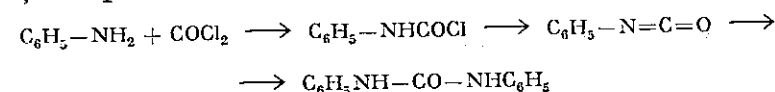
Acidul cianic, alchil- și aril izocianații adăunează amoniac sau amine primare și secundare dînd derivați substituiți ai ureei. Pentru generarea acidului cianic, $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$, instabil, se tratează cianatul de potasiu sau de amoniu cu clorhidratul aminei.



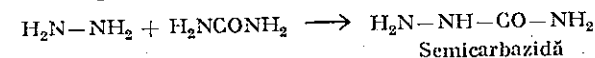
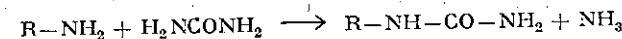
Același produs se poate obține și din metilizocianat și amoniac. În acest caz sinteza pornește de la fosgen.



Derivați disubstituiți simetric ai ureei se obțin direct din fosgen și aminele respective (intermediar se formează clorurile de carbamil sau izocianații respectivi).

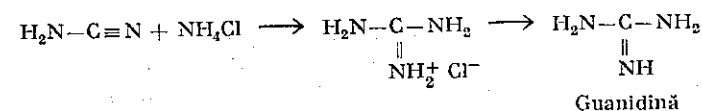


b. Prin reacții de transaminare



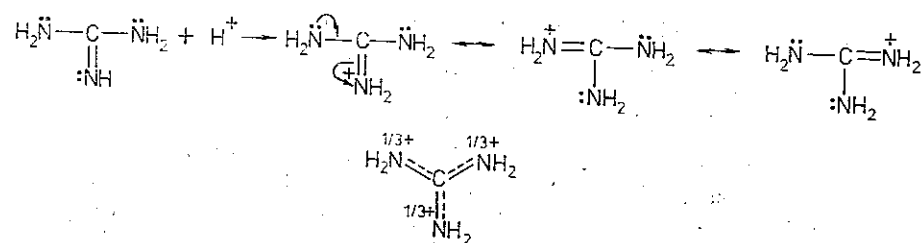
Reacția se efectuează prin încălzirea ureei cu clorhidratul aminei, în soluție apoasă, la 100° .

Guanidina este amidina acidului carbamic. Ea se obține, sub formă de săruri, prin tratarea cianamidei cu săruri de amoniu.



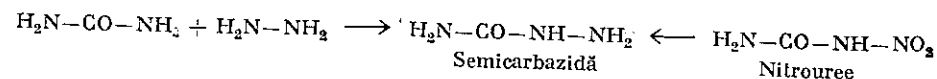
Guanidina este o bază monoacidă foarte tare (pK_a 14,29), de tăria hidroxizilor alcalini. Aceasta se datorează faptului că la fixarea unui proton

rezultă un cation conjugat simetric, cu conjugare izovalentă, deci extrem de stabil.

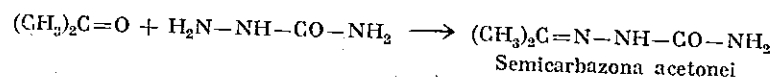


Din cauza aceasta fixarea unui al doilea proton nu mai este posibilă.

Semicarbazida este hidrazida acidului carbamic sau amidahidrazidă a acidului carbonic, $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$. Semicarbazida se obține din uree și hidrazină sau din nitrouree prin reducere electrolică.

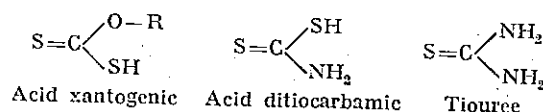


Aldehidele și cetonele dau cu semicarbazida compuși frumos cristalizați care servesc la caracterizarea lor și uneori la izolarea lor.

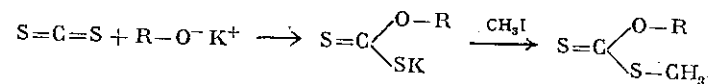


28.2. DERIVAȚI AI ACIZILOR TIOCARBONICI

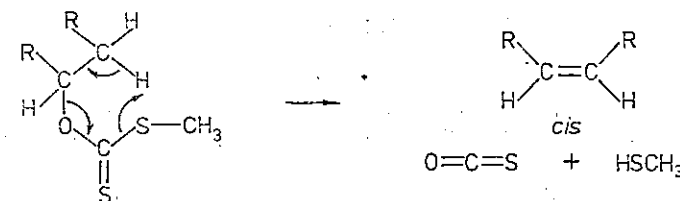
Analogii acidului carbonic în care atomii de oxigen sînt înlocuiți cu atomi de sulf sînt, ca și acidul carbonic, substanțe nestabile în stare liberă. Se cunosc derivați organici ai acestor acizi. Vor fi menționate numai două clase: esterii acidului ditiocarbonic numit și acid xantogenic (xantos, galben, de la culoarea galbenă a sărurilor) și derivații acidului ditiocarbamic (ditiocarbamații); tioureea poate fi considerată ca diamida acestor acizi.



A. *Xantogenati*. Esterii acidului ditiocarbonic (acid xantogenic) se obțin din sulfură de carbon și alcoxid de sodiu sau de potasiu, sub formă de săruri. Prin tratarea sărurilor cu halogenuri de alchil se obțin diesteri

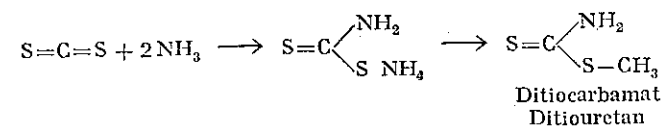


(xantogenati de alchil). Descompunerea termică a xantogenatilor de alchil constituie o metodă preparativă pentru a obține *cis*-alchene (metoda Ciugaev). Reacția decurge printr-un intermediar ciclic.

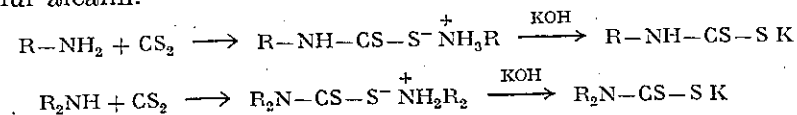


Xantogenatul de etil, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCSSK}$, ca sare de potasiu, servește la flotarea minereurilor; xantogenatul de celuloză (v. § 34.4.1) este un intermediar la fabricarea mătăsii artificiale.

B. *Ditiocarbamați*. Monoamida acidului ditiocarbamic, acidul ditiocarbamic, se poate izola la temperaturi sub 20° . Se obține din sulfură de carbon și amoniac (sub forma sării de amoniu).

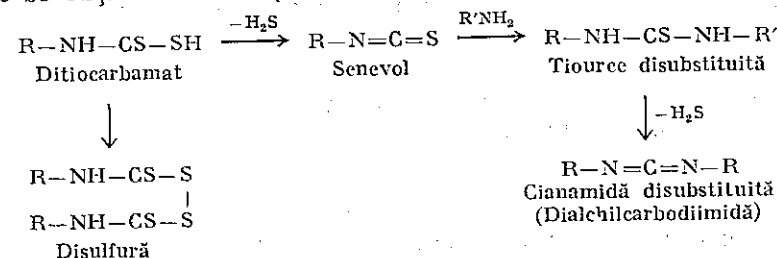


Prin reacția sulfurii de carbon cu amine primare și secundare se obțin ditiocarbamați N-substituiți sub forma de săruri cu amina respectivă; în prezența unui mol de hidroxid alcalin se obțin sărurile cu metalul alcalin.



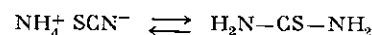
Sărurile de zinc sau de fereale ditiocarbamaților au proprietăți fungicide. Dimetilditiocarbamatul de zinc este utilizat la combaterea bolilor pomilor fructiferi, provocate de ciuperci parazite (la meri), sau la combaterea manei la vița de vie (ca înlocuitor al sulfatului de cupru).

N-Alchilditiocarbamații dau prin eliminare de H_2S (în prezență de săruri de plumb) esterii ai acidului izotiocianic numiți senevoli. Prin oxidare se obțin disulfuri (tiuram disulfuri).



Disulfura de tetrametiltiuram, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CS}-\text{S}-\text{S}-\text{CS}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, servește ca accelerator la vulcanizarea cauciucului.

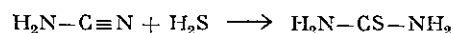
C. *Tioureea*. Tioureea sau tiocarbamida, $\text{H}_2\text{N}-\text{CS}-\text{NH}_2$, se obține prin izomerizarea tiocianatului de amoniu.



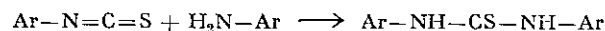
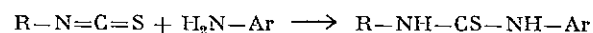
Spre deosebire de sinteza Wöhler a ureei din cianat de amoniu, în cazul tiocianatului de amoniu, echilibrul reacției este deplasat spre stînga; se formează numai 25% tiouree în amestec. Pentru deplasarea echilibrului și izolarea tioureei (care are aceeași solubilitate în apă ca și tiocianatul) se tratează amestecul cu tetraclorură de carbon. Tioureea formează cu tetraclorura un aduct insolubil în apă (E. Ciorănescu, A. Bucur, M. Măxim, 1950).

Tioureea formează aducți cu molecule mici și hidrocarburi ramificate, spre deosebire de uree care formează compuși de incluziune cu catene liniare lungi.

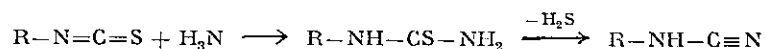
Tioureea se mai obține din cianamidă și hidrogen sulfurat.



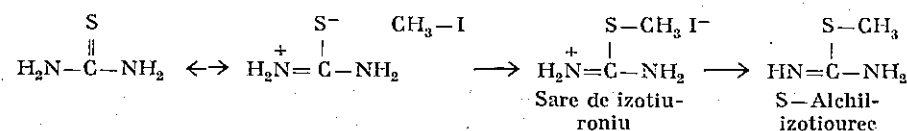
Derivați substituiți ai tioureei se obțin, ca și cei ai ureei, prin adădirea aminelor la izotiocianați.



Prin eliminare de H_2S (cu oxid de plumb sau mercur) se obține cianamidă substituită.



Tioureea reacționează cu halogenuri de alchil primar (reacție $\text{S}_{\text{N}}2$) la atomul de sulf dînd săruri de S-alkilizotiuroniu. Structurile limită cu sarcini despărțite ale tioureei au o pondere mai pronunțată (spre deosebire de uree).

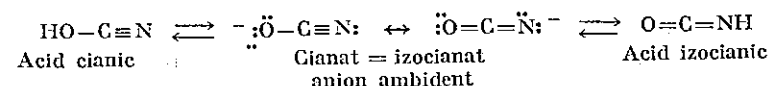


Despre reacția sărurilor de izotiuroniu cu baze v. § 21.2.2.C.

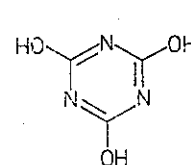
28.3. NITRILI ȘI IMIDE ALE ACIZILOR CARBONIC, TIOCARBONIC ȘI CARBAMIC

Acidul cianic și izocianic sînt cele două forme tautomere ale nitrilului acidului carbonic. Transformarea unui tautomer în celălalt are loc,

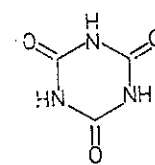
ca și în alte cazuri, prin intermediul anionului ambident comun celor două forme.



Acidul cianic, respectiv izocianic, se formează la descompunerea termică a ureei. În absență de substanțe cu care să reacționeze, acidul cianic se polimerizează. La temperatură joasă (zero grade) se obține un polimer liniar, ciamelida (pulbere amorfă), iar la temperatură mai ridicată (aprox. 133°, la punctul de topire al ureei) se obține un trimer ciclic, acidul cianuric, tautomer cu acidul izocianuric (cele două forme tautomere nu sînt izolabile ca atare dar se cunosc derivați).



Acid cianuric

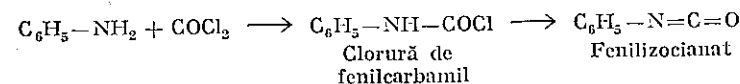


Acid izocianuric

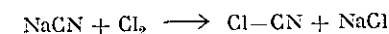
Derivații O-alcilați ai acidului cianic se obțin din clorcian și alcool de sodiu.



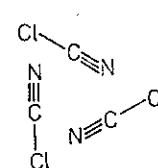
Derivații N-alcilați și N-arilați se obțin din amine primare și fosgen.



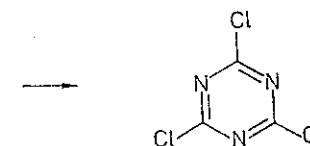
Clorcianul, ClCN , poate fi considerat ca fiind clorura acidului cianic. El se obține din cianură (sau acid cianhidric) și clor.



Clorcianul este un gaz (p.f. +15°), toxic și lacrimogen, care la păstrare la rece se trimerizează formînd clorura de cianuril (2,4,6-triclor-triazina), utilizată în sinteze de medicamente, ierbicide și coloranți. Atomii de clor din clorura de cianuril pot fi înlocuiți pe rînd cu nucleofili (grupe amino, alcoxi, azido, mercapto).

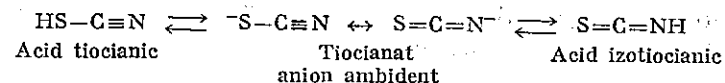


Clorcian

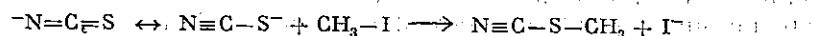


Clorură de cianuril

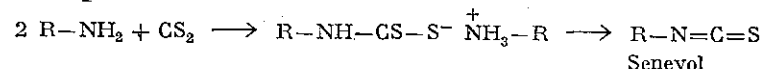
Acidul tiocianic (sulfocianic sau rodanhidric) este tautomer cu acidul izotiocianic.



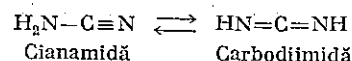
Cei doi tautomeri nu sînt izolabili dar se cunosc derivați ai ambelor forme. Esterii acidului tiocianic se obțin la tratarea tiocianatului de potasiu cu halogenuri de alchil primar (reacție SN2 a ionului ambident de tiocianat cu compusul halogenat; reacționează atomul de sulf, mai nucleofil decît atomul de azot).



Esterii acidului izotiocianic, numiți senevoli, se obțin din amine primare și sulfură de carbon și descompunerea ditiocarbamatului format în prima etapă.

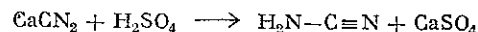


Cianamida, ca toți compușii din această serie, prezintă fenomenul de tautomerie.

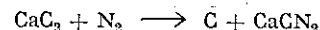


Tautomerii nu se pot izola dar se cunosc derivați substituiți ai ambelor forme.

Cianamida se obține din cianamidă de calciu sau de sodiu prin tratare cu acizi minerali.

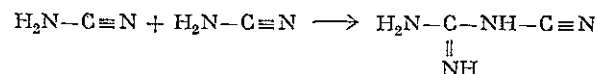


Cianamida de calciu se obține industrial din carbură de calciu și azotul din aer, la 800° (procedeul Frank și Caro, 1898).

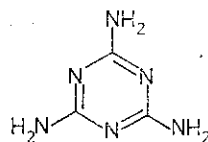


Despre obținerea cianamidei de sodiu v. § 27.6.4.

Cianamida se dimerizează, la punctul de topire, formînd cianguanidină sau diciandiamidă; la temperatură înaltă, cianamida trece în trimerul ciclic, melamina.

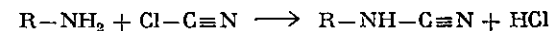


Cianguanidină

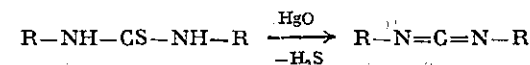


Melamină

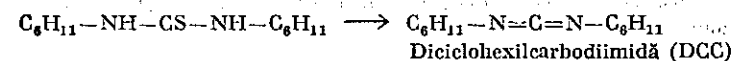
Derivații alchilați ai cianamidei se obțin din clorcian și amine.



Derivații dialchilați simetric (carbodiimide) se obțin din derivați ai tioureei, prin eliminare de H₂S.



Pe această cale se obține din diciohexiltiouree, diciohexilcarbodiimida, reactiv utilizat în sinteze organice variate ca agent de condensare pentru eliminarea apei (v. sinteze de peptide, § 33.2.3).



Întrebări

• 28.1. Dați denumirile următorilor derivați ai acidului carbonic:

a. $\text{ClCOOCH}(\text{CH}_3)_2$, b. $\text{ClCOOC}_6\text{H}_5$, c. $\text{CO}(\text{OCH}_3)_2$, d. $\text{H}_2\text{NCONHCH}_3$, e. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, f. H_2NCOCl , g. $(\text{CH}_3)_2\text{NCOCl}$, h. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{O}$, i. NH_4NCO , j. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{S}$, k. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCNHC}_6\text{H}_5$, l. H_2NCSNH_2 , m. NH_4SCN , n. H_2NCN , o. $\text{CH}_3\text{N}=\text{C}=\text{NCH}_3$, p. CH_3OCN , r. $\text{H}_2\text{NC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, s. $\text{NH}=\text{C}=\text{NH}$, t. $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$.

a. Scrieți formulele electronice ale compușilor de mai sus. Arătați conjugarea din grupările respective.

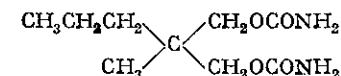
b. Arătați care din compușii de mai sus sînt derivați ai unor compuși cu forme tautomere; scrieți formulele tautomere și anionii lor.

• 28.2. Arătați cum se obțin din fosgen următorii compuși:

a. CH_3OCOCl , b. $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CO}$, c. $\text{CH}_3\text{OCONH}_2$, d. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONHC}_6\text{H}_5$, e. H_2NCONH_2 , f. $(\text{CH}_3)_2\text{NCOCl}$, g. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{O}$, h. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCONHC}_6\text{H}_5$.

• 28.3. Din clasa carbamaților fac parte insecticide importante. Unul din insecticidele carbamice este N-metilcarbamatul de α-naftil, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OCONHCH}_3$. Propuneți două variante pentru sinteza acestui compus, utilizînd α-naftol, fosgen și metilamină.

• 28.4. Un medicament (meprobamat) cu acțiune sedativă și tranchilizantă este carbamatul cu următoarea formulă:



Propuneți o sinteză a acestui compus pornind de la ester malonic și reactivii necesari. Arătați etapele sintezei și mecanismul reacțiilor implicate.

• 28.5. Care este metoda industrială pentru sinteza ureei? Discutați mecanismul ei. Care este metoda istorică de sinteză a ureei?

• 28.6. Arătați care este metoda de sinteză a tioureei.

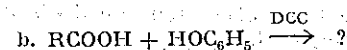
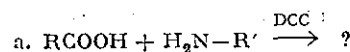
• 28.7. Scrieți formula unui poliuretanic. Prin ce proprietăți diferă de alți compuși macromoleculari?

• 28.8. Arătați reacțiile izocianatului de fenil cu următorii compuși: a. metilamina, b. anilina, c. alcoolul benzilic, d. ciclohexanolul.

• 28.9. Scrieți produșii celor două etape ale reacției sulfurii de carbon cu următorii compuși: a. CH_3ONa , $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, b. 2-butanol + NaOH, CH_3I , încălzire, c. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (doi moli), d. $(\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{NaOH}$, e. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ (doi moli), încălzire cu PbO.

• 28.10. Arătați de ce este guanidina mai bazică decît metilguanidina.

● 28.11. Cum se obține dicitlohexilcarbodiimida? Scrieți produșii următoarelor reacții efectuate în prezență de dicitlohexilcarbodiimidă (DCC):

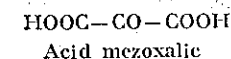
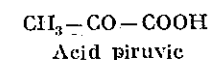
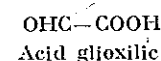


- 28.12. Scrieți formele tautomere ale acizilor a. cianic, b. tiocianic, c. cianuric.
 ● 28.13. Cum se obține clorocian? Care este formula trimerului? Cum se numește trimerul și cum reacționează cu etilamina?
 ● 28.14. Scrieți tautomerii cianamidelor. Care este formula dimerului cianamidelor și cum se numește? Ce caracter chimic are dimerul?
 ● 28.15. Arătați cum se distinge prin spectre IR și RMN între următorii compuși:
 a. $CH_3NHCOOC_2H_5$ și $C_2H_5NHCOOCH_3$, b. $CH_3N=C=O$ și $CH_3OC\equiv N$, c. N-metiluree și O-metilizoură.

29. ACIZI CARBONILICI

29.1. ACIZI α -CARBONILICI

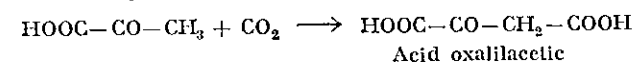
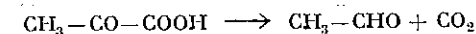
Cei mai simpli reprezentanți ai clasei se numesc:



Acidul glioxilic se găsește în natură în fructe necoapte (mere, struguri etc.). Este stabil sub formă de hidrat (p.t. 98°), $HOOC-CH(OH)_2$.

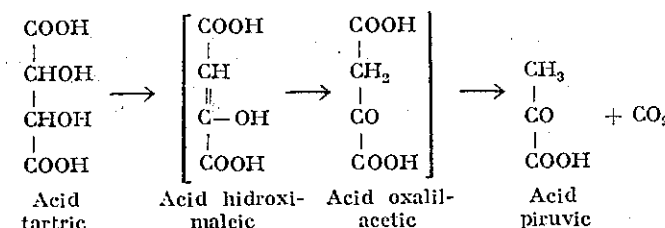
Acidul piruvic (p.t. 13,5°, p.f. 165°/760 mm) se găsește în toate celulele vii, deoarece este un intermediar cheie în transformările biochimice ale hidraților de carbon și în sintezele biochimice ale acizilor grași și ale aminoacizilor.

Cele mai importante reacții ale acidului piruvic sînt reacțiile enzimice. Astfel, sub influența carboxilazei din drojdia de bere, acidul piruvic se decarboxilează și trece în acetaldehidă; sub influența altei carboxilaze, din țesuturile animale, acidul piruvic se carboxilează dînd acid oxalilacetic.



Despre transformarea enzimatică a acidului piruvic în acid acetic activat, respectiv în acetilcoenzimă A, v. § 29.4.

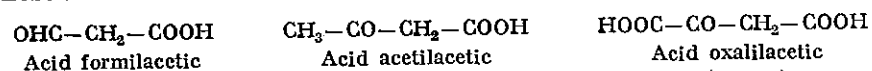
Acidul piruvic se obține în laborator din acid tartric prin deshidratare în prezență de sulfat acid de potasiu.



Acidul α -cetoglutaric, $HOOC-CO-CH_2-CH_2-COOH$, este o componentă esențială în ciclul de oxidare al hidraților de carbon (v. ciclul acidului citric, § 34.2.5) și în sinteza de aminoacizi (v. § 33.1.6).

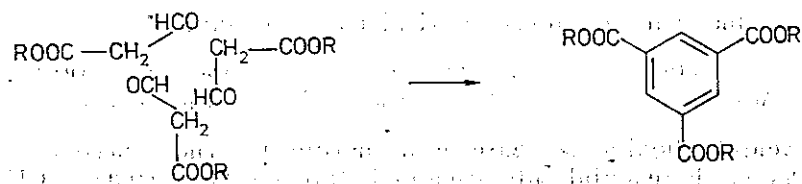
29.2. ACIZI β -CARBONILICI

Cei mai simpli reprezentanți din clasa acizilor β -carbonilici se numesc:

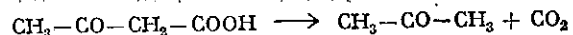


Spre deosebire de acizii α -carbonilici care sînt compuși izolabili, relativ stabili, acizii β -cetonici sînt instabili, uneori neizolabili.

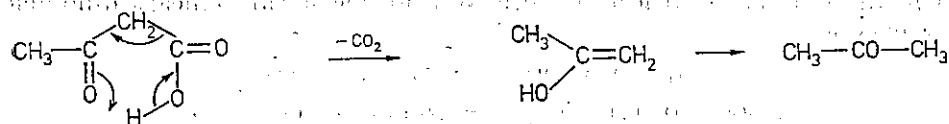
Acidul formilacetic nu este izolabil. Grupele CH_2 și CHO foarte reactive se condensează între ele dînd acid trimesic.



Acidul acetilacetic (cristale cu p.t. $36-37^\circ$) se descompune, spontan sau la ușoară încălzire, în acetonă și bioxid de carbon.



Decarboxilarea decurge printr-un proces intramolecular ducînd la enolul acetonei care, evident, trece rapid în forma carbonilică.



Acidul oxalilacetic și alți acizi β -cetonici sînt mai stabili, izolabili.

Acizii β -cetonici apar în natură în cursul transformărilor biochimice din organisme vii. Acidul acetilacetic este un intermediar normal în degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi (sub formă de acetoacetyl-coenzimă A) precum și în etapele de sinteză ale acestor acizi (v. mai departe).

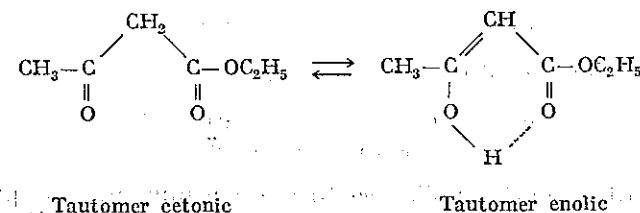
În boala numită diabet se acumulează în sînge acid acetilacetic (care se decarboxilează și se elimină prin urină sub formă de acetonă, acetonurie) și glucoză (glucozurie). Acidul acetilacetic provine în acest caz printr-o dereglare a procesului de oxidare a acizilor grași combinată cu dereglarea procesului de degradare a glicogenului (polizaharida de rezervă a organismului animal, v. § 34.4.3), care provoacă acumularea de glucoză.

29.3. ESTERI β -CETONICI

Spre deosebire de acizi, esterii β -cetonici sînt substanțe stabile, izolabile.

29.3.1. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Esterul acetilacetic (esterul etilic al acidului 3-butanonoic), termenul reprezentativ al clasei esterilor β -cetonici, este un amestec, la echilibru, al formei cetonice (93 %) cu forma enolică (7 %).



Forma enolică este stabilizată prin conjugarea legăturii duble $\text{C}=\text{C}$ cu grupa $\text{C}=\text{O}$ din COOR precum și prin legătura de hidrogen dintre grupa OH enolică și carbonilul grupei COOR .

Cei doi tautomeri se disting prin semnale diferite în spectrul RMN și absorbții caracteristice în spectrul IR. În cazul esterului acetilacetic tautomerul cetonice prezintă în spectrul RMN semnalul protonilor $\alpha\text{-CH}_2$ la $\delta 3,32$ ppm, dezecranati din cauza vecinătății celor două grupe acidifiante CO și COOR . În spectrul infraroșu apar două absorbții $\nu_{\text{C=O}}$ la 1738 cm^{-1} (COOR) și 1717 (CO din poziția β). Tautomerul enolic prezintă în spectrul RMN un semnal caracteristic protonului olefinic la $\delta 4,88$ ppm; în spectrul IR frecvența $\nu_{\text{C=O}}$ a carbonilului esterice asociat scade la 1668 cm^{-1} și $\nu_{\text{C=C}}$ dă absorbție la 1640 cm^{-1} . În spectrul UV, tautomerul enolic are o absorbție la 270 nm ($\epsilon 12000$).

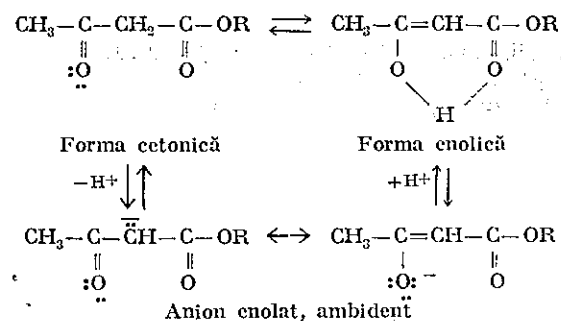
Esterul acetilacetic are caracter acid ($pK_a 11$) mai pronunțat decît esterul malonic ($pK_a 13$) dar mai slab decît 1,3-dicetonele ($pK_a 9$). Forma cetonică, cu hidrogenul α acidifiat de grupele CO și COOR , este un pseudo-acid. Ea ionizează mai încet decît forma enolică, în care hidrogenul enolic are caracter de acid adevărat. În schimb, forma cetonică este termodinamic mai stabilă decît cea enolică.

Cele două forme pot fi obținute în stare pură. Forma cetonică (cristale, p.t. -39° , p.f. $40-41/2\text{ mm}$) se separă din amestecul de echilibru prin răcire la -78° ; în stare pură se poate conserva un timp relativ lung. Forma enolică (lichid, p.f. $39-40/2\text{ mm}$) se formează la punerea în libertate a esterului acetilacetic din combinația sa sodată, prin tratare cu acid clorhidric gazos, la -78° .

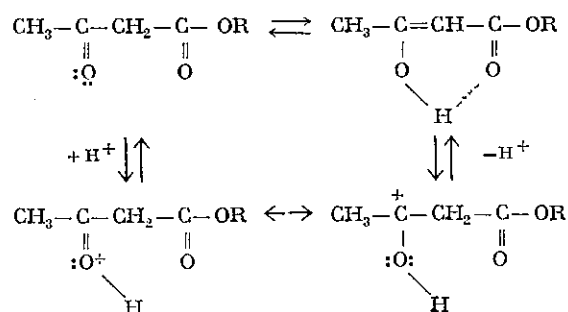
Cei doi tautomeri se transformă în amestecul de echilibru cu mare înțeață, în prezență de catalizatori bazici și în mai mică măsură, de catalizatori acizi. Pentru a se produce izomerizarea este suficientă bazicitatea sticlei de sodiu în care se face distilarea; sticla de cuarț nu izomerizează.

În cataliză bazică atît forma cetonică cît și forma enolică funcționează ca acizi, cedînd un proton și formînd ionul enolat conjugat, ambi-

dent, comun celor doi tautomeri. Anionul enolat poate reprimi protonul de la acidul conjugat al bazei, fie la oxigen fie la carbon.



În cataliză acidă, enolizarea formei cetonice are loc prin protonarea grupei carbonil și eliminarea unui proton din grupa CH_2 . Prin adăugarea unui proton la legătura dublă din enol și expulzarea unui proton de la grupa OH rezultă tautomerul cetonice.



Conform unei reguli generale, la protonarea anionilor ambidenți se formează întotdeauna cu viteză mai mare tautomerul mai nestabil (reacție controlată cinetic); trecerea în tautomerul mai stabil, până la stabilirea unui echilibru (reacție de control termodinamic), are loc mai lent, în timp.

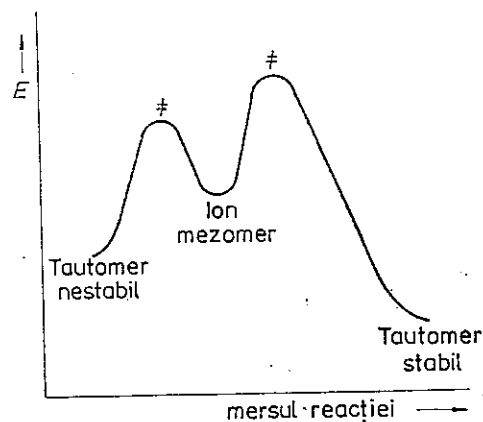


Fig. 29.1. — Coordonatele reacției de interconversie a doi tautomeri.

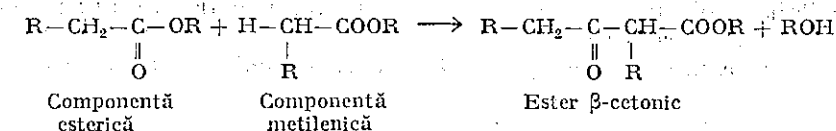
Faptul se explică prin diferențele ce există între energiile libere de activare (ΔG) ale stărilor de tranziție la trecerea anionului enolat în tautomerul enolic (nestabil) și cel cetonice (stabil) (fig. 29.1).

Forma enolică, din cauza legăturii de hidrogen chelatice, este mai puțin polară decât forma carbonilică. Deoarece solvenții nepolari favorizează formele nepolare, iar cei polari pe cele polare, procentul de enol, la echilibru, al esterului acetilacetic variază cu natura dizolvantului. Astfel, în soluție apoasă conținutul în enol este de 0,4 %, în metanol 7 %, în etanol 10,5 %; în benzen procentul de enol crește la 16 % iar în hexan la 46 %.

β -Dicetonele (v. § 24.7.2) se comportă asemănător cu esterii β -cetonici; de aceea în cele ce urmează acești compuși vor fi tratați împreună.

29.3.2. SINTEZE DE ESTERI β -CETONICI

Condensarea Claisen

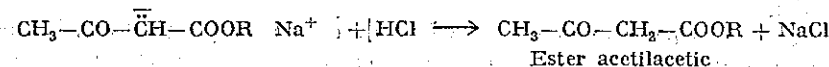
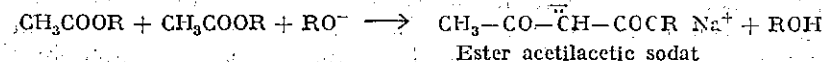


Condiții: un mol etoxid de sodiu, RONa

În forma generală, simplificată, condensarea Claisen constă în eliminarea unui mol de alcool între grupa COOR a unei molecule de ester (componenta esterică) și un atom de hidrogen $\alpha\text{-CH}_2$ al celeilalte molecule de ester (componentă metilenică) cu formarea unui ester β -cetonice (Geuther, 1863; L. Claisen, 1877).

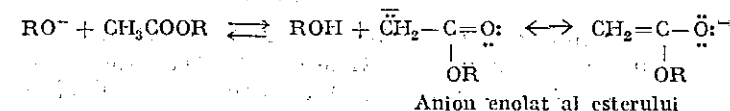
Participă la condensare Claisen esterii ai acizilor monocarboxilici și ai acizilor dicarboxilici care au grupe $\alpha\text{-CH}_2$.

a. *Condensarea esterului acetic. Sinteza esterului acetilacetic.* Prin tratarea acetatului de etil (2 moli) cu etoxid de sodiu (1 mol) se obține combinația sodată a esterului acetilacetic (esterul acetilacetic sodat) din care, prin acidulare, se pune în libertate esterul acetilacetic (amestec de formă cetonică și formă enolică, în echilibru) ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$):



Mecanismul condensării Claisen implică patru etape:

1. Deprotonarea componentei metilenice



Hidrogenul α din esteri este slab acid (pK_a 25). Pentru extragerea acestui proton sînt necesare baze tari. Se utilizează, de obicei, alcoxidul de sodiu corespunzător esterului acetic utilizat în reacție. Reacția este reversibilă.

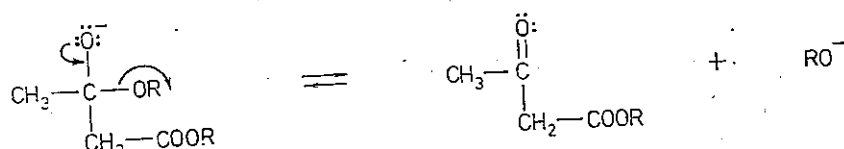
Ionul HO^- din hidroxidul de sodiu nu poate fi utilizat deoarece reacționează cu grupa ester ireversibil (v. hidroliza bazică a esterilor, § 27.3.6.A). Ionul alcoxid, RO^- , reacționează și el cu grupa $COOR$ (transesterificare), dar R fiind același nu se produce modificarea esterului.

2. Adiția nucleofilă a anionului enolat la grupa $COOR$



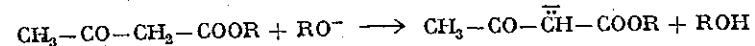
Anionul enolat al esterului are caracter bazic și nucleofil. Ca reactant nucleofil el se adionează la grupa carbonil din gruparea $COOR$ a celeilalte molecule de ester, formînd un intermediar de adiție tetraedric. Reacția este reversibilă.

3. Eliminarea grupei RO^- din intermediarul de adiție



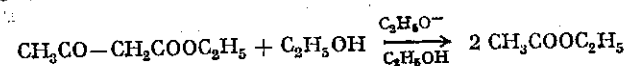
În intermediarul tetraedric al adiției este deplasabilă grupa enolat adiționată (reacție reversibilă) sau grupa RO^- din gruparea $COOR$. Prin deplasarea grupei RO^- (motorul reacției fiind formarea grupei $C=O$) se formează esterul acetilacetic (forma carbonilică). Reacția este reversibilă.

4. Formarea combinației sodate



Esterul acetilacetic (pK_a 11) este un acid mai tare decît etanolul sau alt alcool (pK_a 16–17). Anionul RO^- ce ia naștere în etapa 3 (bază tare) deprotonază esterul acetilacetic format dînd naștere la esterul acetilacetic sodat și alcool (acid mai slab decît esterul acetilacetic). Această etapă a reacției nu este reversibilă. Ea explică mersul procesului în sensul formării esterului β -cetonc sodat (bază mai slabă) și a alcoolului (acid mai slab).

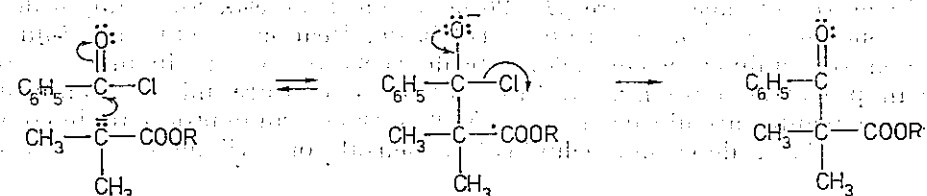
Reversibilitatea condensării Claisen. În prezență de cantități catalitice de alcoxid, în soluții diluate de etanol, esterul acetilacetic suferă o decondensare ducînd la două molecule de ester acetic.



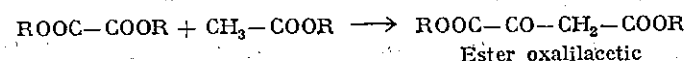
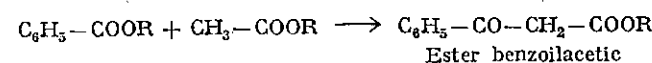
În acest caz au loc reacțiile în sens invers, începînd de la etapa 3. Datorită excesului de etanol echilibrul este deplasat spre stînga. Această reacție, nedorită la condensarea de esteri, este evitată dacă se îndepăr-

tează alcoolul prin distilare sau se deplasează echilibrul prin transformarea esterului acetilacetic în combinația sa sodată, lucrîndu-se evident cu cantitatea stoechiometrică de sodiu metalic.

Esterii care conțin un singur atom de hidrogen în poziția α nepunînd trece în esterul β -cetonc sodat nu dau reacție de condensare Claisen din motivele de mai sus, deși formează anion enolat cu baze tari (de ex. $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^- \text{Na}^+$) practic cantitativ. Acești anioni se pot condensa cu cloruri acide (reacție ireversibilă), formînd esteri β -cetonici α -disubstituiți.

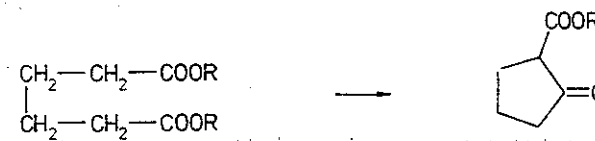


b. *Condensare Claisen mixtă.* Condensarea între esteri diferiți dă randamente bune numai în cazul în care unul din esteri nu conține grupe α -metilenice și funcționează deci numai drept componentă esterică. În această categorie se încadrează esterii aromatici, esterul oxalic, esterul formic, esteri ai acizilor terțiari ($\text{R}_3\text{C}-\text{COOR}$).



În condensarea esterului formic cu ester acetic se poate izola numai combinația sodată; esterul formilacetic se trimerizează dînd ester trimetic (v. § 29.1).

c. *Condensări ale esterilor acizilor dicarboxilici. Condensare Dieckmann.* Esterii acizilor dicarboxilici cu catene de 6 atomi de carbon (ester adipic) și 7 atomi (ester pimelic) se condensează intramolecular formînd esteri β -cetonici cu cicluri de cinci respectiv de șase atomi. Din dietiladipat se obține 2-carbetoxi-ciclopentanona.

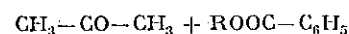
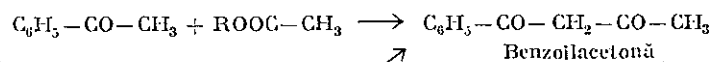


Esterii acizilor dicarboxilici cu număr mai mare de 12 atomi de carbon se ciclizează de asemenea cu randamente bune dacă se lucrează la diluții mari (metoda ultradiluției). Pe această cale se obțin cetone macrociclice (după hidroliză și decarboxilare). Reacția nu este satisfăcătoare, din punctul de vedere al randamentului, în cazul diesterilor cu 8–12 atomi în catenă, din motive sterice, conformaționale. Reacția de ciclizare intramoleculară favorizată de factorul entropic față de reacția

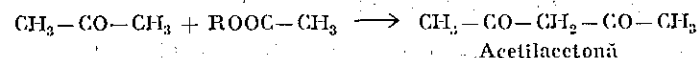
de condensare intermoleculară, (v. § 29.3.2) poate fi suprimată dacă factori sterici fac imposibilă apropierea capetelor catenei la care se află centrul de reacție.

d. *Condensări de esteri cu cetone.* Condensarea mixtă între esteri și cetone, în prezență de alcoxi, NaH sau NaNH₂, este utilizată pentru sinteze de β-dicetone.

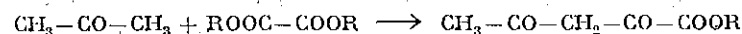
În reacțiile de condensare între esteri și cetone, cetona are întotdeauna rolul componentei metilenice deoarece cetonele au hidrogenul α mai acid (de ex. acetona are pK_a 20 iar acetatul de etil, pK_a 24,5) și deci reacționează mai ușor cu catalizatorul bazic. Reacția concurentă, anume condensarea aldolică a cetonei este defavorizată termodinamic și are loc în proporție neînsemnată. Produsul de condensare mixtă, compusul 1,3-dicarbonilic, are hidrogen acid (pK_a 9) și trece prin deprotonare în combinație sodată, deplasând echilibrul în sensul formării acestui compus.



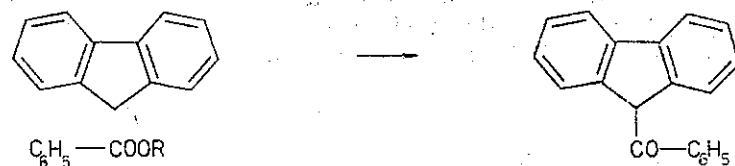
Acetilacetona se obține din acetona și acetat de etil.



Din acetona și ester oxalic se obține oxalilacetona.



e. *Condensări de esteri cu hidrocarburi cu metilen activ.* Ciclopentadiena, indenul și fluorenil, care formează la tratare cu etoxid de sodiu anioni stabiliți prin conjugare, reacționează cu esteri în calitate de componente metilenice. Din fluoren și benzoat de etil se obține 9-benzoilfluoren.

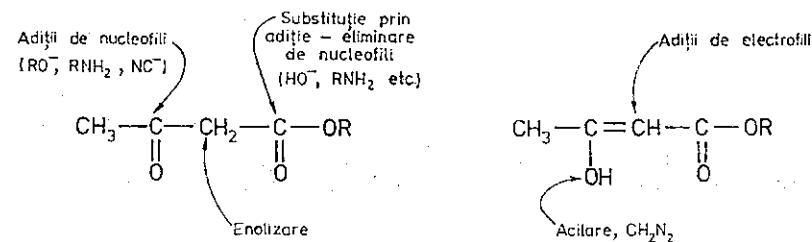


29.3.3. METODE INDUSTRIALE PENTRU SINTEZA ESTERULUI ACETILACETIC

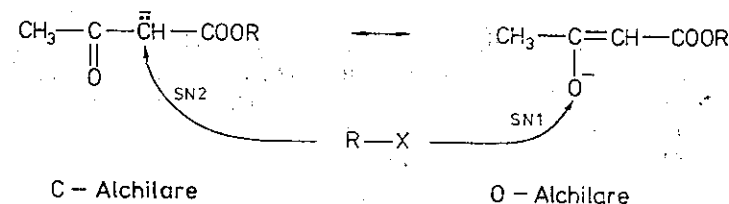
Esterul acetilacetic este reprezentantul cel mai important al clasei esterilor β-cetonici; el este utilizat în numeroase sinteze de compuși heterociclici (v. § 29.3.4 și cap. 31 și 32). Esterul acetilacetic se fabrică prin condensarea esterului acetic în prezență de alcoxi de sodiu sau prin reacția dicetenei cu alcooli (v. § 25.1.6.C).

29.3.4. REACȚIILE ESTERILOR β-CETONICI

Esterii β-cetonici dau reacții ale anionului comun ambelor forme tautomere și reacții specifice tautomerului ceton, respectiv enol.



A. Reacții ale anionului combinației sodate

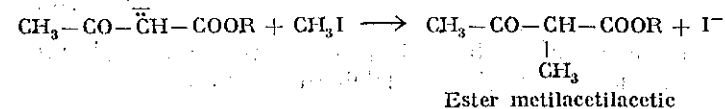


Anionul combinației sodate a esterilor β-cetonici, comun celor două forme tautomere, este un ion ambident cu caracter bazic și nucleofil.

Combinația sodată se formează prin tratarea esterului β-cetonc cu un mol de etoxid de sodiu (RONa). Esterii α-substituiți au hidrogenul α mai puțin acidificat și pentru formarea combinației sodate necesită baze mai tari, de ex. tert-butoxid de potasiu.

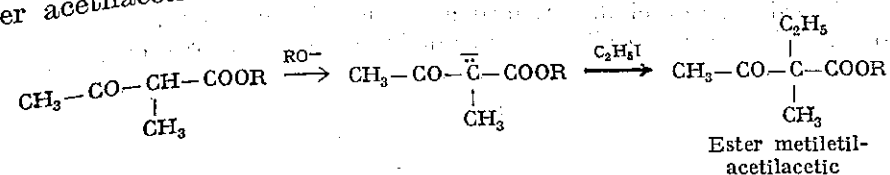
a. *Reacții cu acizi.* În reacția cu acizi, anionul combinației sodate se comportă ca o bază. El fixează protonul la oxigen cu viteză mai mare (reacție controlată cinetic, v. și § 29.3.1) decât la carbon. Ulterior se stabilește echilibrul cu forma cetonică (reacție controlată termodinamic).

b. *Reacții de C-alchilare.* Anionul ambident al combinației sodate a esterilor β-cetonici este un reactant nucleofil. El reacționează cu halogenurile de alchil primar dînd produși de C-alchilare.

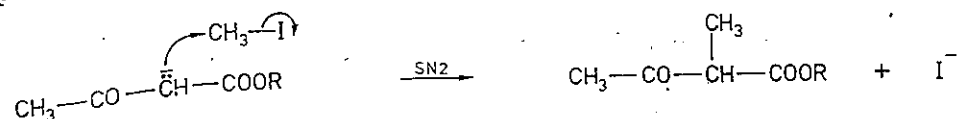


Produsul de monoalchilare, esterul metilacetilacetic, din exemplul ales mai sus, are un atom de hidrogen α enolizabil. Prin tratare cu un mol de alcoxid (etoxid sau mai bine tert-butoxid) poate fi transformat într-o nouă combinație sodată. La tratarea acestui anion cu un compus haloge-

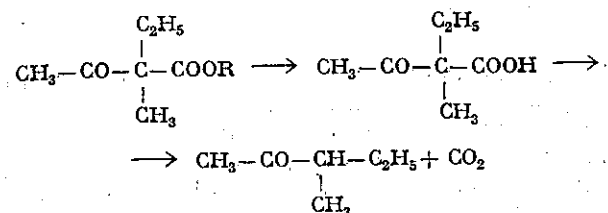
nat primar, identic cu primul sau cu un radical alchil diferit, se obține ester acetilacetic α -dialchilat.



În reacția de C-alkilare anionul enolat al combinației sodate se manifestă ca un carbanion care deplasează halogenul din compusul halogenat prin mecanism SN2. De aceea alchilarea are loc numai cu halogenuri primare.

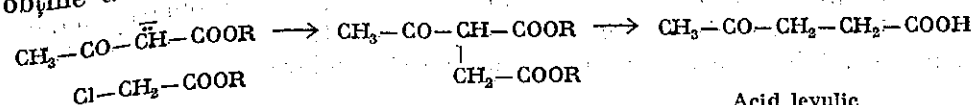


Reacția de C-alkilare are vaste aplicații sintetice. Ea este combinată de multe ori cu reacția de hidroliză a grupei ester și decarboxilarea acidului β -cetonie format (scindare cetonică). Pe această cale se pot obține monocetone substituie în poziția α față de grupa carbonil, dicetone, acizi cetonici cu grupa CO în poziția γ etc.

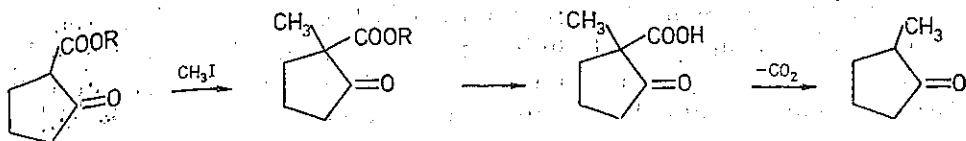


În cazul acizilor acetilacetici α -disubstituiți decarboxilarea are loc spontan.

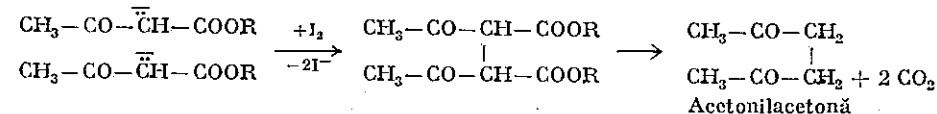
Prin condensarea esterului acetilacetic sodat cu ester monocloracetic, urmată de scindarea cetonică a esterului acetilsuccinic format, se obține acid levulic, un acid γ -cetonie.



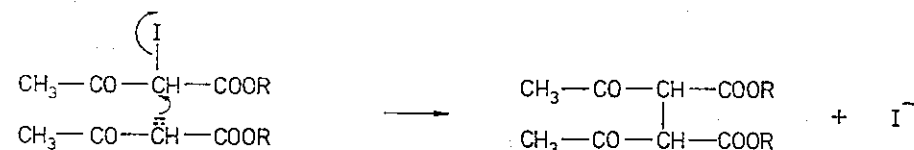
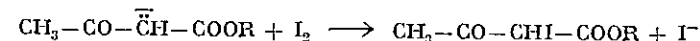
Prin alchilarea esterului acidului ciclopentanonecarboxilic, urmată de scindare cetonică, se obține metilciclopentanona.



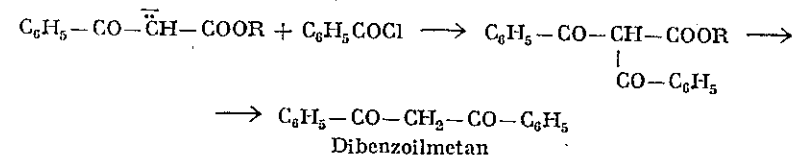
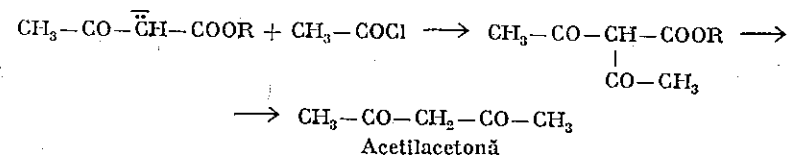
Prin tratarea esterului acetilacetic sodat cu iod se obține ester diacetilsuccinic. Prin scindare cetonică se elimină ambele grupe carboxil și se obține acetonilacetona (1,4-dicetonă).



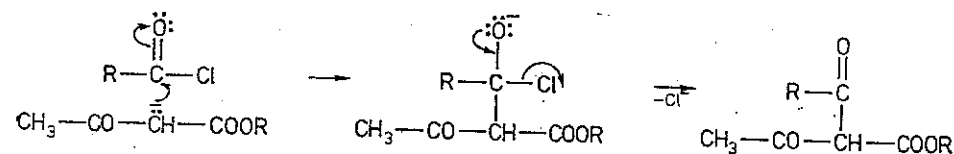
La formarea esterului diacetilsuccinic participă o moleculă de ester iodacetilacetic (format în prima etapă) care suferă o substituție SN2 a iodului cu o moleculă de anion enolat al esterului acetilacetic prezent.



c. Reacții de C-acilare. Anionul esterului acetilacetic reacționează cu cloruri acide formând produși de acilare la carbon. Prin scindarea cetonică a acestor compuși se obțin 1,3-dicetone. Metoda are valoare preparativă deosebită.



Reacția anionului enolat al compusului β -cetonie cu clorura acidă are loc prin mecanismul general de adiție-eliminare.

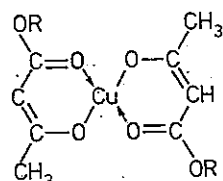


β -Dicetonele au hidrogeni enolizabili la grupa CH_2 (v. § 24.7.2.B). Combinațiile sodate ale acestor compuși pot fi alchilate sau acilate întocmai ca și esterii β -cetonici. Se pot astfel sintetiza numeroși compuși

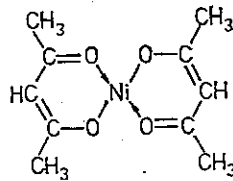
Reacția formelor enolice cu bromul a fost utilizată pentru dozarea formei enolice în amestecul de echilibru cu forma cetonică (metoda K. H. Meyer, 1911). Pentru a se împiedica restabilirea echilibrului s-a lucrat la temperatură scăzută, la care reacția de echilibrare decurge cu viteză mică; excesul de brom s-a îndepărtat prin tratare cu o alchenă sau cu β -naftol. Esterul brom-cetonic are bromul foarte reactiv; la tratare cu acid iodhidric, bromul se reduce, punând în libertate iod, care se titrează în mod obișnuit. Operațiile până la faza de titrare durează numai câteva zeci de secunde.

b. *Complecși chelatici*. Esterii β -cetonici și β -dicetonele formează cu metale bi- și trivalente combinații complexe (*complecși chelatici*) în care metalul este legat printr-o legătură covalentă cu atomul de oxigen hidroxilic și printr-o legătură coordinativă de oxigenul carbonilic (din ester sau al doilea carbonil din β -dicetone).

Complecșii chelatici se obțin prin tratarea esterului β -cetonc (sau a β -dicetonei) cu soluția apoasă a unei sări a metalului respectiv, în prezență de hidroxid de sodiu.



Acetilacetat de cupru



Acetilacetat de nichel

Complecșii chelatici sînt solubili în dizolvanți organici.

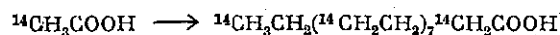
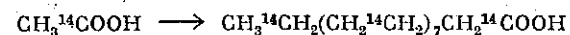
Acetilacetat de nichel este catalizator în sinteza ciclooctatetraenei din acetilenă (W. Reppe, 1945).

c. *Reacția cu clorură ferică*. Formele enolice dau cu clorura ferică o colorație roșie, caracteristică.

29.4. SINTEZE ȘI DEGRADĂRI BIOCHIMICE ALE ACIZILOR DIN ORGANISM

Există dovezi experimentale că sinteza și degradarea acizilor superiori din grăsimi au loc în etape succesive prin unități de câte doi atomi de carbon ale unui rest de acid acetic.

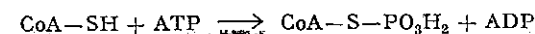
a. *Biosinteza acizilor*. Dacă se introduce în organismul unui animal acetat marcat izotopic la grupa carboxil, $\text{CH}_3^{14}\text{COOH}$, se obține un acid stearic avînd fiecare al doilea atom de carbon marcat, începînd de la grupa carboxil. Dacă se mărează acetatul la grupa metil, se obține acid stearic marcat din doi în doi atomi, începînd de la grupa metil.



La sinteza acizilor din grăsimi participă un complex de enzime și coenzime formînd un ansamblu enzimatic numit *sintetaza acizilor grași*. Un rol esențial în acest proces îl are coenzima A (simbol CoA-SH), numită și coenzima acetilării (v. § 32.5.1).

Prima fază a procesului constă în formarea acetilcoenzimei A (simbol $\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$). În organismele vii acetilcoenzima A se formează pe mai multe căi: din ioni acetat, din acid piruvic (provenit din biodegradarea zaharurilor sau a proteinelor) sau din acidul acetilacetic rezultat în biodegradarea acizilor grași.

Reacția coenzimei A la gruparea tiolică, SH , din moleculă are loc în prezența unei coenzime a fosforilării, acidul adenosintrifosforic (simbol ATP). Acesta transferă coenzimei A un rest de fosfat formînd coenzima A fosforilată, $\text{CoA-S-PO}_3\text{H}_2$ iar acidul adenosintrifosforic (ATP) trece în acid adenosindifosforic (ADP).

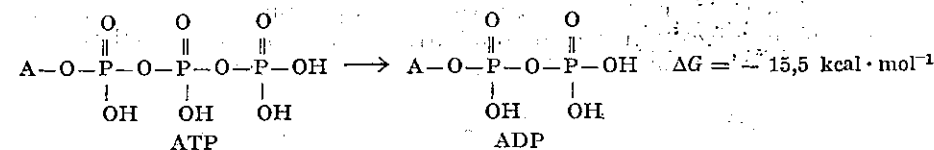


Coenzima fosforilată reacționează apoi cu ionul acetat.

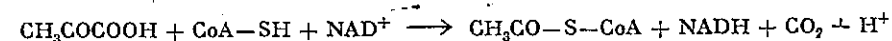


Ansamblul enzimatic al acetilării (fosfotransacetilaza) eliberează la fiecare transfer de rest fosfat o energie de aprox. $15 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ care se transferă legăturii $\text{S-PO}_3\text{H}_2$ și de aici legăturii S-COCH_3 care dobîndește o energie de $8,2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

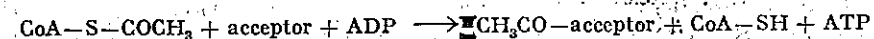
Acidul adenosintrifosforic joacă un rol important în toate schimburile energetice din organismele vii. Acidul adenosintrifosforic, ATP, și acidul adenosindifosforic, ADP, se formulează schematic prin formule simplificate (în care A reprezintă molecula mai complicată de adenosină; v. § 32.5.1).



Acetilcoenzima A se formează din acid piruvic în prezența unei dehidrogenaze răsplatită în toate organismele vii (codehidraza I, simbol NAD^+ , cu semnificația nicotinamid-adenin-dinucleotidă). În cursul acestui proces mai complex, care va fi discutat mai departe, NAD^+ trece în hidroderivatul respectiv (hidrocodehidraza I, simbol NADH ; despre structura acestor hidraze-dehidraze, v. § 32.5.1). Reacția are loc în prezența carboxilazei. Se elimină CO_2 .

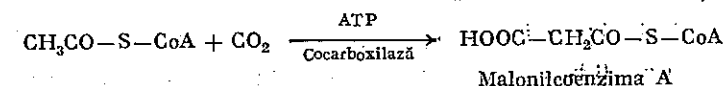


Coenzima A acetilată pe una din căile de mai sus transferă restul acetil unui acceptor care se acetilează și se regenerează coenzima A. Energia care a fost înmagazinată în legătura S-COCH_3 , bogată în energie, nu se pierde deoarece acest transfer este cuplat cu formarea unei molecule de ATP din ADP.



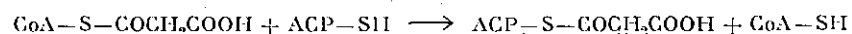
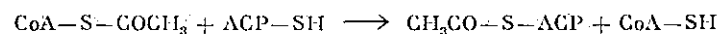
Acetilcoenzima A are grupa CH_3 activată de restul de tiolester, întocmai ca în esterii acizilor carboxilici; ea este capabilă să dea reacții de condensare.

În sinteza acizilor carboxilici, sistemul enzimatic conține o cocarboxilază care în prezență de ATP fixează o moleculă de CO_2 formînd malonilcoenzima A.



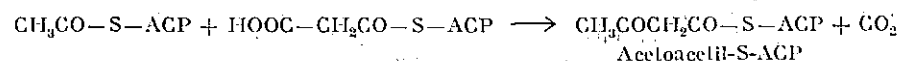
Acetilcoenzima A și malonilcoenzima A transferă grupele acetil, respectiv malonil, la grupa SH a unei coenzime formînd enzima de acilare (simbol ACP-SH).

ACP-SH are o catenă de fosfopanteteină (v. § 32.5.1) fixată printr-un rest de acid pirofosforic pe o proteină cu masă moleculară de aprox. 2,5 milioane; în CoA-SH acest rest este fixat pe adenosină (v. acolo).



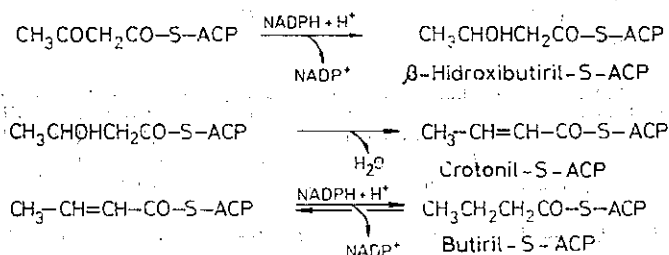
Pe acest sistem enzimatic are loc un ciclu de reacții de condensare, hidrogenări, dehidrogenări, deshidratări, al căror rezultat este formarea restului butiril (cu 4 atomi de carbon) din două resturi acetil ale coenzimei A inițiale. Etapele proceselor pot fi prezentate schematic astfel:

1. Condensarea



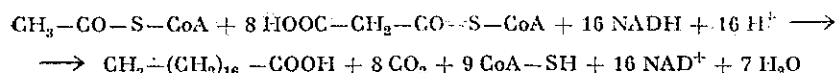
Această etapă este exotermă; se formează o moleculă stabilă, bioxidul de carbon, și procesul este favorizat termodinamic.

2. Reducerea grupei acetoacetil la grupa butiril comportă mai multe etape, catalizate de hidrocodehidrază fosforilată (NADPH) care la rîndul ei trece în codehidrază (NADP⁺) (v. § 32.5.1).



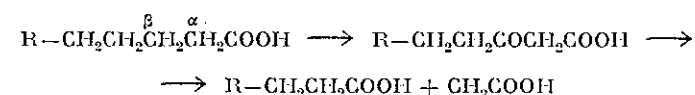
În sintezele de acizi superiori, butiril-S-ACP preia locul ocupat inițial de acetil-S-ACP și se condensează cu o moleculă de malonil-S-ACP formînd o catenă de șase atomi de carbon. Compusul β-cetonic, astfel format, suferă aceleași transformări ca și catena anterioară trecînd final în hexanoil-S-ACP; s-a realizat astfel lungirea catenei cu încă doi atomi de carbon. La sinteza acidului stearic (cu 18 atomi de carbon) ciclul se repetă de 8 ori, după care are loc desprinderea de pe sistemul enzimatic al sintetazei acizilor (ACP). Se apreciază că la temperatura, camerei sistemul transformă peste 2 500 de resturi de malonilcoenzimă A pe secundă.

Pentru sinteza acidului stearic se utilizează 8 molecule de malonilcoenzimă A (care furnizează 16 atomi de carbon) și una de acetil-S-CoA ca atare, la începutul procesului.



b. *Degradarea acizilor din grăsimi.* Grăsimile sînt folosite de organisme vii ca surse de energie. Prin degradarea lor pînă la bioxid de carbon și apă ele furnizează, pe unitate de masă, o cantitate de energie calorică de două ori mai mare decît hidrații de carbon sau proteinele.

Schematic degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi poate fi prezentată ca o oxidare în poziția β față de gruparea carboxil, prin care se formează un acid β-cetonic care suferă o scindare acidă dînd o moleculă de acid acetic și un acid cu catenă mai scurtă cu doi atomi decît acidul inițial. Prin repetarea procesului de degradare, cu cîte doi atomi de carbon în fiecare etapă, în cazul acizilor cu număr par de atomi de carbon, din grăsimile naturale, se ajunge la acid acetilacetic, care la rîndul său trece în două molecule de acid acetic.



În realitate degradarea oxidativă a acizilor din grăsimi este un proces enzimatic complex, care urmează în sens invers etapele sintezei lor, toate etapele fiind reversibile pînă la acetoacetilcoenzimă A. Aceasta trece printr-o decondensare enzimatică în acetilcoenzimă A servind în alte sinteze în organism, sau prin procesul de degradare la CO₂ și apă, furnizează energia necesară organismului (v. ciclul lui Krebs, § 34.2.5).

Acizii nenaturali, cu număr impar de atomi de carbon, se degradează pînă la acid propionic. Acesta este transformat în organism în acid lactic și acid piruvic.

Întrebări

● 29.1. Scrieți formulele următorilor acizi carbonilici:

a. acid glioxilic, b. acid piruvic, c. acid fenilglioxilic, d. acid oxalilacetic, e. acid acetilacetic, f. acid formilacetic, g. acid benzilacetic, h. acid ciclopentanon-2-carboxilic.

● 29.2. Propuneți metode pentru sinteza acidului piruvic din următoarele materii prime: a. acetonă, b. acid acetic, c. acid tartric. Arătați etapele reacțiilor și discutați mecanismul lor.

● 29.3. Cum se poate obține acid mezoxalic? dar acid fenilglioxilic?

● 29.4. Scrieți formulele formelor tautomere ale următorilor esteri β-cetonici și β-dicetone: a. ester acetilacetic, b. ester formilacetic, c. acetilacetonă, d. benzoilacetonă, e. dibenzilmetan, f. ester ciclopentanon-2-carboxilic.

Explicați motivele stabilizării formelor enolice. Arătați mecanismul trecerii unei forme tautomere în cealaltă, în cataliză bazică și în cataliză acidă.

● 29.5. Arătați mecanismul decarboxilării acizilor β-cetonici.

● 29.6. Arătați etapele condensării Claisen în cazul acetatului de etil.

a. Explicați de ce se utilizează drept agent de condensare alcoolul de sodiu și nu se poate folosi hidroxid de sodiu.

b. Explicați de ce formează în reacție o combinație sodată și nu se obține esterul liber. c. Este necesară o cantitate stoechiometrică de alcool de sodiu sau numai un echivalent de sodiu metalic și o cantitate catalitică de alcool?

● 29.7. Arătați produșii următoarelor reacții de condensare Claisen:

a. C₆H₅COOR + CH₃COOR, b. CH₃COOR + HCOOR, c. CH₃CH₂COOR + CH₃CH₂COOR,

d. CH₃COOR + ROOC-COOR, e. CH₃COOR + ftalat de metil, f. CH₃COOR + C₆H₅COCH₃,

g. C₆H₅COOR + CH₃COCH₃, h. C₆H₅COOR + C₆H₅COCH₃, i. ciclopentanonă + HCOOR.

j. HCOOR + C₆H₅CH₂COOR, k. C₆H₅CH₂CN + CH₃NO₂.

Scrieți mecanismul fiecărei reacții. Arătați ionul ambident al combinației sodate.

• 29.8. Arătați reacțiile esterului acetilacetic sodat cu următorii reactivi:

a. HCl, b. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, c. ClCH_2COOR , d. CH_3COCl , e. $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, f. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, g. I_2 .

Pentru fiecare din compuşii rezultați din reacțiile de mai sus arătați produșii rezultați prin scindare acidă și prin scindare cetonică.

• 29.9. Arătați cum se pot obține pornind de la ester acetilacetic următorii compuși:

a. $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, b. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_3$, c. $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{COOH}$.

CH_3

CH_3

d. $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COCH}_3$, e. $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOH}$.

H_3C

CH_3

CH_3

30. HIDROXIACIZI

Acizii carboxilici care conțin în moleculele lor grupe hidroxil se numesc hidroxiacizi. În funcție de natura radicalului hidrocarbonat de care sint legate cele două grupe funcționale se disting hidroxiacizi alifatici (cu grupele OH și COOH legate de atomi de carbon sp^3 din catene saturate) și hidroxiacizi aromatici sau acizi fenolici (cu grupele HO și COOH legate direct de un inel aromatic).

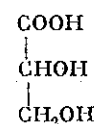
30.1. HIDROXIACIZI ALIFATICI

30.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Hidroxiacizii alifatici (acizi-alcooli) pot fi mono sau polihidroxilici sau, respectiv, carboxilici. Hidroxiacizii își formează numele din numele acidului carboxilic saturat prin adăugarea, ca prefix, a particulei hidroxi; poziția grupei hidroxil față de grupa carboxil se notează prin cifre sau prin literele alfabetului grecesc, începând de la grupa carboxil. Majoritatea hidroxiacizilor naturali au denumiri comune, intrate în uz.



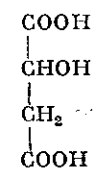
Acid hidroxiacetic
Acid glicolic



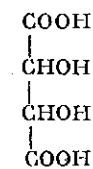
Acid glicerici



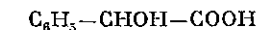
Acid α -hidroxipropionic
Acid lactic



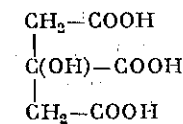
Acid malic



Acid tartric



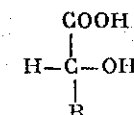
Acid α -hidroxifenilacetic
Acid mandelic



Acid citric

30.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

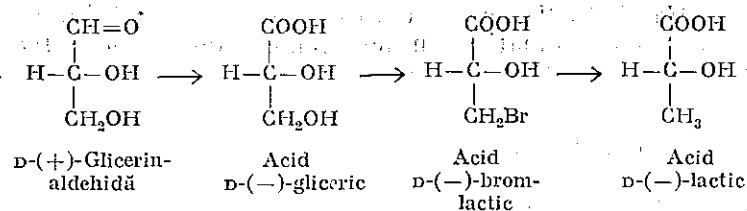
Cu excepția acidului glicolic, hidroxiacizii alifatici au un atom de carbon chiral. Prin sinteze se obțin forme racemice. În natură se găsesc fie forme optic active, fie racemice, în funcție de proveniență.



Determinarea configurațiilor relative ale hidroxiacizilor. Deoarece sensul rotației optice nu constituie un criteriu pentru determinarea configurației atomului de carbon chiral din compuși optic activi, chimia clasică a utilizat metode pentru deducerea configurațiilor prin corelarea lor cu un standard, glicerinaldehida (v. § 16.4.A).

Principiul metodei constă în transformarea celor două substanțe una în alta, prin reacții în care nu se substituie atomul de carbon asimetric (pentru a evita inversia configurației acestuia). Procedind astfel, compuși optic activi au fost încadrați în două serii: seria D, înrudită configurativ cu D-(+)-glicerinaldehida (R-(+)-glicerinaldehida) și seria L, înrudită cu L-(–)-glicerinaldehida (S-(–)-glicerinaldehida).

Determinarea configurației relative a acidului lactic levogir și apartenența la seria D se bazează pe următoarele reacții:

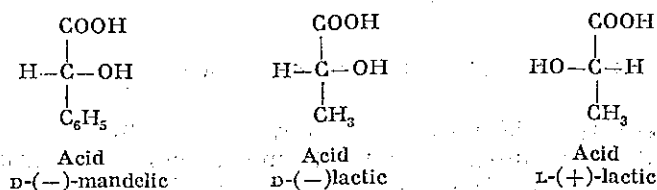


Evident, acidul (+)-lactic face parte din seria L-glicerinaldehidei.

Conform convenției Cahn, Ingold, Prelog (v. § 16.4.C) configurația absolută a carbonului asimetric din acidul lactic levogir, (–)-lactic, este R, iar a acidului lactic dextrogir, (+)-lactic, este S.

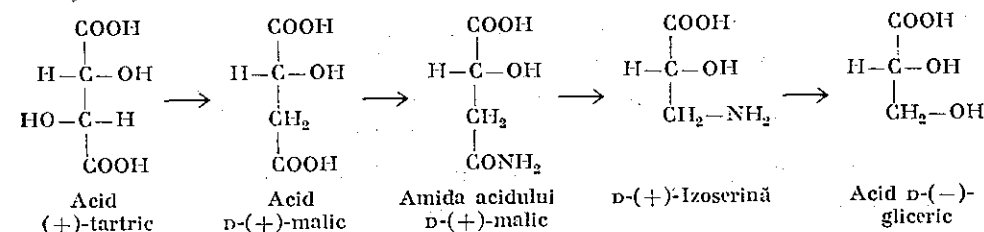
O altă metodă utilizată în vederea determinării înrudirilor configurative este metoda comparației optice. Ea are la bază principiul comparării sensului rotațiilor optice ale derivaților funcționali ai acizilor. Dacă la transformarea a doi acizi în esteri sau amide rotațiile optice ale acestor derivați funcționali variază în același sens, compuși respectivi se consideră ca având aceeași configurație (K. Freudenberg, 1923).

Astfel, D-α-hidroxiacizii suferă o deplasare a rotației spre dreapta când sînt transformați în esteri sau în amide. Pe această cale se stabilește că acidul mandelic natural levogir (din amigdalina) are aceeași configurație cu acidul (–)-lactic și cu acidul (–)-glicerinic, și face parte, ca și aceștia din seria D.



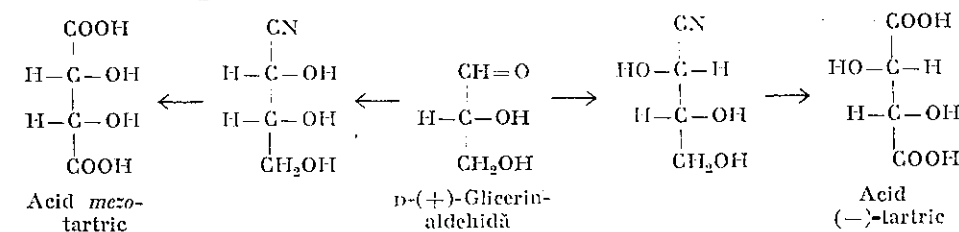
După cum se știe, configurația absolută a acidului (+)-tartric a fost determinată experimental (Bijvoet, v. § 16.4.B) ca fiind acid 2(R), 3(R)-dihidroxisuccinic. Conform acestei convenții acidul (+)-tartric se înrudește cu R-(+)-glicerinaldehida.

Apartenența acidului (+)-tartric la seria D a fost stabilită și prin reacțiile următoare (K. Freudenberg, 1932):



Deoarece acidul D-(+)-glicerinic se formează prin oxidarea D-(+)-glicerinaldehidei, încadrarea acidului (+)-tartric în seria D s-a considerat justificată. Cei doi atomi de carbon asimetrici cu aceeași configurație.

Stabilirea înrudirilor configurative are la bază convenții, de aceea are caracter arbitrar. Un exemplu îl oferă chiar acizii tartrici. Astfel, mult timp, acidul (–)-tartric a fost încadrat în seria D și acidul (+)-tartric în seria L pe baza următoarelor reacții de înrudire cu glicerinaldehida:



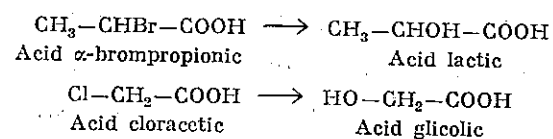
Această interpretare are la bază convenția Fischer (v. § 16.4.A) valabilă, în seria monozaharidelor, potrivit căreia încadrarea zaharurilor în seria D sau L se face în raport cu configurația atomului de carbon chiral învecinat cu grupa de alcool primar, cel mai îndepărtat de grupa carbonil (v. § 34.2.1). La acizii naturali optic activi, de ex. hidroxiacizi, încadrarea în seria D sau L se face însă pe baza atomului de carbon chiral direct legat de grupa carboxil (v. § 33.1.2). Dacă se ține seama de convenția valabilă în seria acizilor, configurația atomilor de carbon din acidul (–)-tartric (ambii avînd aceeași configurație) se raportează la configurația atomului de carbon chiral al grupei CHOHC(=O)OH și nu la configurația grupei CHOHC(=O)OH, stabilită convențional pentru zaharuri. În această interpretare, acidul (–)-tartric se încadrează în seria L. Din cele de mai sus rezultă că simbolurile D și L au semnificații diferite în seria monozaharidelor și în seria acizilor și utilizarea necorespunzătoare a convențiilor poate duce la confuzii.

30.1.3. METODE DE SINTEZĂ ALE HIDROXIACIZILOR

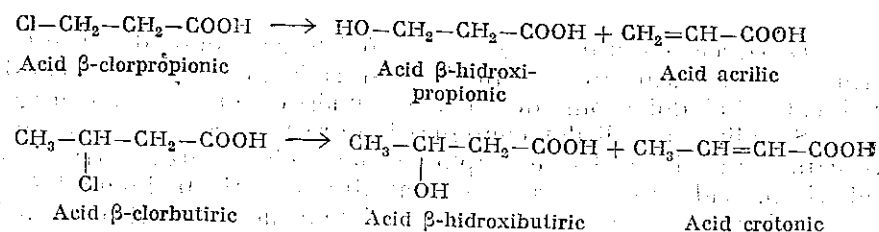
A. Metode cu caracter general

a. *Hidroliza acizilor halogenați.* Hidroliza alcalină a acizilor halogenați duce în general la hidroxiacizi. Reacția decurge caracteristic în funcție de poziția halogenului față de grupa carboxil.

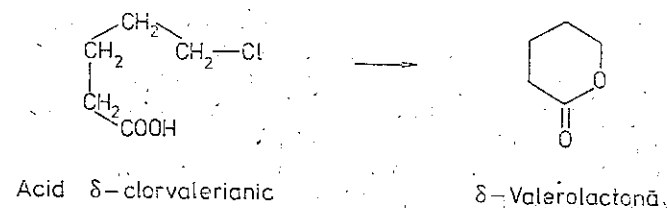
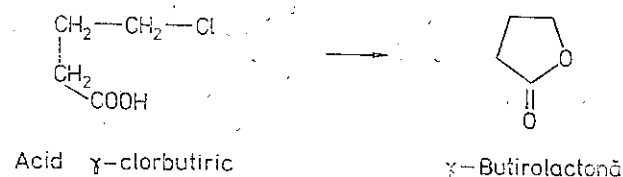
Acizii α -halogenați se hidrolizează ușor, uneori numai la încălzire cu apă, și dau α -hidroxiacizi.



Acizii β -halogenați dau, alături de β -hidroxiacid, și cantități variabile (după tăria bazei) de acizi nesaturați.

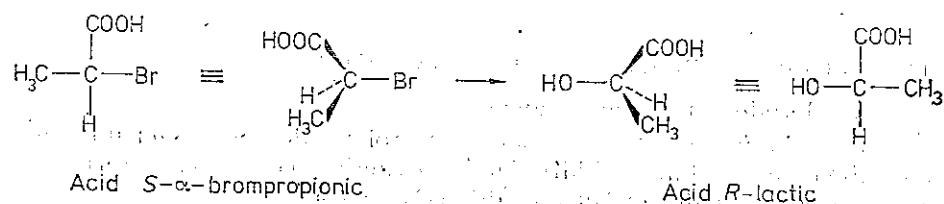


Acizii γ și δ -halogenați dau, la hidroliză cu alcalii, lactone.

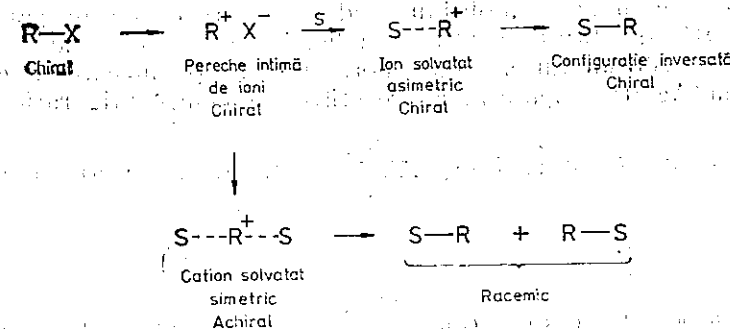


Hidroliza halogenului din acizii halogenați este o reacție de substituție nucleofilă. Ea poate avea loc prin mecanism SN2, în prezență de baze concentrate, sau mecanism SN1, în mediu slab bazic, neutru și acid.

La hidroliza acidului α -brompropionic optic activ s-a observat că în mediu puternic bazic (mecanism SN2) reacția decurge conform așteptărilor, cu inversia totală a configurației atomului de carbon asimetric.



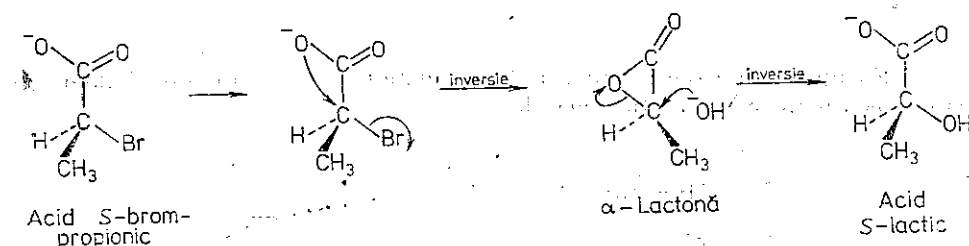
În mediu slab acid sau neutru (în care grupa COOH este slab ionizată) reacția decurge prin mecanism SN1 având ca intermediar un carbocation. În aceste condiții substituția are loc cu inversia configurației și cu racemizare parțială. Reacția carbocationului cu solventul nucleofil, S, are loc în ionul solvatat asimetric (chiral) și în ionul solvatat simetric (achiral). Reacția ionului solvatat asimetric duce la inversia configurației în produsul final de reacție iar a ionului solvatat simetric duce la amestecul racemic.



Proporția de racemic depinde de gradul în care s-a depășit stadiul de pereche de ioni din care se formează ionul solvatat simetric.

În mediu slab bazic (în care grupa carboxil este ionizată) reacția de hidroliză are loc cu păstrarea configurației atomului de carbon asimetric. Conservarea configurației se datorează unor efecte de vecinătate exercitate de grupa COO⁻ asupra centrului de reacție.

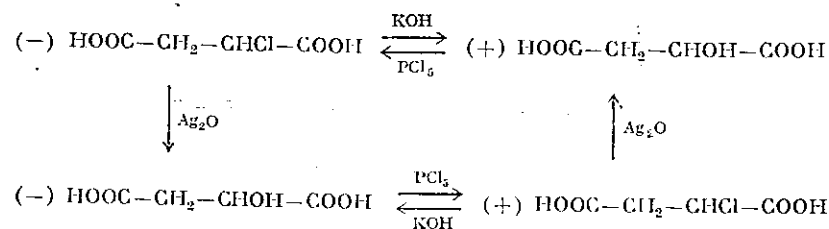
Există dovezi că reținerea configurației este o consecință a două reacții consecutive, ambele decurgând cu inversie (S. Winstein, 1939). Se admite că grupa COO⁻ atacă pe la spate carbonul legăturii C---X formând, printr-o reacție SN2 intramoleculară, o α -lactonă. În cursul acestui proces are loc o primă inversie a configurației atomului de carbon. În reacția inelului α -lactonic cu molecula de apă are loc o a doua inversie a configurației atomului de carbon. În urma celor două inversii consecutive atomul de carbon din hidroxiacid va avea configurația inițială din compusul halogenat.



Într-o altă interpretare, care diferă doar gradual de precedenta, se consideră că grupa carboxilat exercită un efect de ecranare împiedicând,

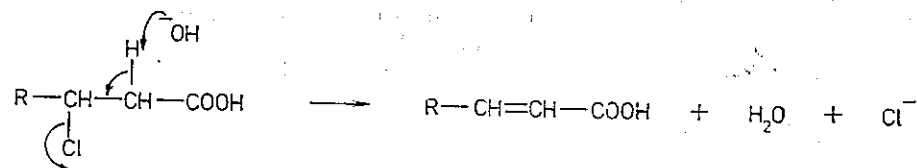
printr-un efect electrostatic, apropierea solventului nucleofil din direcția opusă atomului de halogeni care ionizează. În consecință nu are loc atac pe la spate (inversie) ci atacul are loc prin față (conservarea configurației; C.K. Ingold, 1937).

Inversia configurației (cunoscută sub numele de *inversia Walden*) și conservarea configurației la hidroliza acizilor α -halogenați a fost observată prima oară la acidul clorsuccinic (P. Walden, 1895). S-a observat că la tratarea acidului (-)-clorsuccinic cu hidroxid de potasiu se formează acid (+)-malic iar la tratare cu AgOH, acid (-)-malic. Prin tratarea acidului (-)-malic cu PCl_5 s-a obținut acid (+)-clorsuccinic din care la tratare cu KOH s-a obținut acid (-)-malic, iar cu AgOH acid (+)-malic. Teoriile vechi considerau ca fiind „normală” reacția în care se conservă configurația (AgOH) și „anormală” reacția cu inversia configurației (KOH).



Cercetarea acestei reacții și a altora asemănătoare a dus la descoperirea caracterului general al inversiei configurației atomului de carbon în cursul reacțiilor SN_2 (v. mecanism SN_2 , § 17.7.1.A).

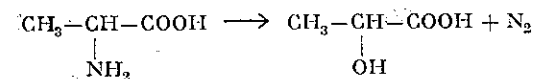
Reacția acizilor β -halogenați, cu baze, are loc cu inversia configurației (SN_2). Concurrent cu această reacție are loc și o reacție de eliminare E_2 , posibilă datorită acidifierii atomului de hidrogen din poziția α a acizilor carboxilici, ceea ce explică formarea acidului nesaturat (v. și reacții SN_2 față de E_2 , § 17.7.2.b).



Formarea lactonelor în reacțiile acizilor γ și δ -halogenați decurge prin mecanism SN_2 intramolecular.

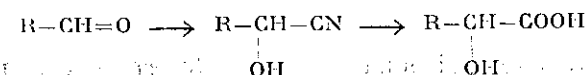


b. *Reacția aminoacizilor cu acid azotos* duce la hidroxiacizi. Diazo-derivatul alifatic format intermediar se descompune cu degajare de azot, iar carbocationul rezultat reacționează cu apa (v. § 22.6.1.D).

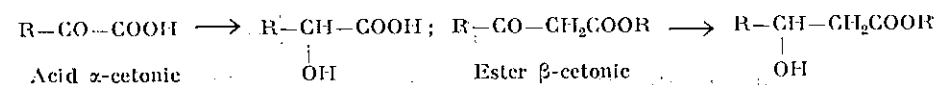


c. *Sinteze de hidroxiacizi din compuși carbonilici*. Hidroxiacizii se pot obține din compuși carbonilici pe numeroase căi. Unele au fost deja discutate înainte și de aceea se vor aminti numai rezumativ.

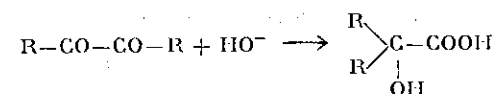
Hidroliza cianhidrinelor (v. § 24.6.1.A.f)



Reducerea acizilor carbonilici (v. § 29.1)

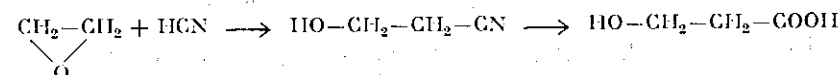


B. Sinteze specifice pentru α -hidroxiacizi. Transpoziția benzilică (v. § 24.7.1.D.e) a α -dicetonelor

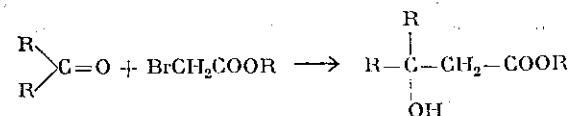


C. Sinteze specifice pentru β -hidroxiacizi

a. Adiția acidului cianhidric la epozizi (v. § 20.2.6.E.b)

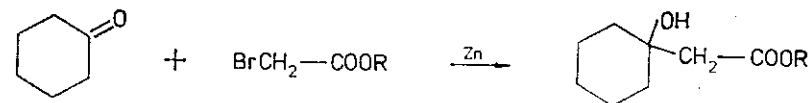


b. Reacția Reformatzky



Condiții: Zn, Mg

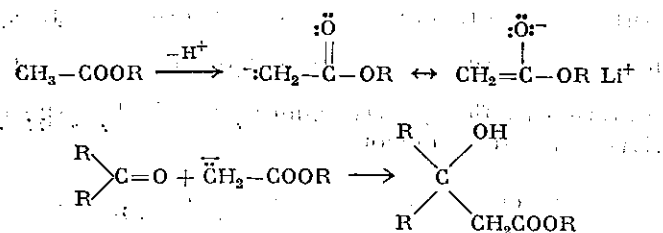
Esterii acizilor α -halogenați se condensează cu aldehide și cu cetone, în prezență de zinc (amalgamat) sau de magneziu, dând β -hidroxiacizi. Reacția are aplicații generale.



Reacția decurge prin intermediul unui compus organic al zincului, care se adăunează la grupa carbonil.



Într-o variantă mai nouă a reacției Reformatzky, un ester se tratează cu o bază tare, de ex. cu dietilamin-litiu ($\text{R}_2\text{N}^-\text{Li}^+$); se formează sarea de litiu a ionului enolat al esterului, care reacționează cu grupa carbonil.



30.1.4. PROPRIETĂȚI FIZICE

Hidroxiacizii sînt substanțe lichide sau solide; în general sînt ușor solubili în apă.

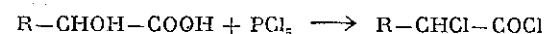
În spectrul IR, grupa OH din poziția α provoacă o creștere a frecvenței $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ din grupa carboxil; în acidul lactic banda vibrației $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ apare la 1725 cm^{-1} .

În spectrul RMN, protonul α din α -hidroxiacizi are o deplasare chimică (δ) de $5,30-5,80 \text{ ppm}$, în funcție de natura restului hidrocarbonat.

30.1.5. REACȚII CHIMICE CARACTERISTICE

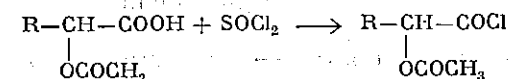
a. *Derivați funcționali.* Hidroxiacizii formează derivați funcționali normali atât la grupa carboxil (esteri, amide) cît și la grupa hidroxil (acetilderivați, eteri).

Prin tratare cu hidracizi se obțin acizi halogenați iar cu PCl_5 , cloruri ale acizilor α -clorurați.



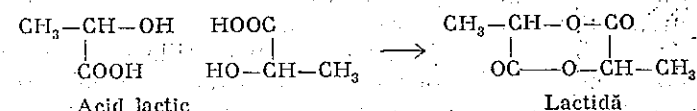
30. Hidroxiacizi

Pentru a obține clorurile acide se blochează întâi grupa hidroxil prin acetilare.



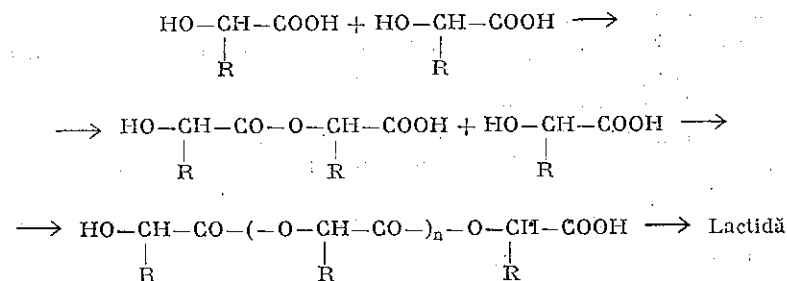
b. *Eliminarea de apă.* Hidroxiacizii elimină apă în mod caracteristic în funcție de poziția grupei hidroxil față de grupa carboxil. Comportarea la încălzire constituie un criteriu pentru stabilirea poziției grupei hidroxil în moleculă.

α -Hidroxiacizii elimină apă extrem de ușor, uneori chiar la conservare în exicator, dînd poliesteri care la distilare lentă în vid, trec în esteri ciclici numiți lactide.

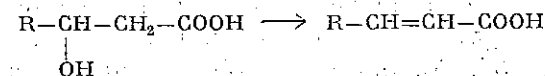


Din acid glicolic se formează lactida acidului glicolic sau glicolida. Lactidele sînt substanțe bine definite, cristalizate.

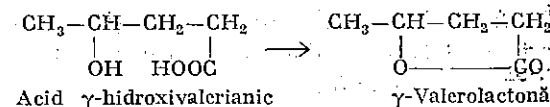
Formarea lactidelor nu este o reacție primară. α -Hidroxiacizii dau întâi un monoester format prin reacția grupei carboxil a unei molecule cu grupa hidroxil a celeilalte. Din acidul lactic se formează acidul lactil-lactic. Acesta se transformă, prin policondensare în acid polilactic. La încălzire, acidul polilactic trece în lactidă.



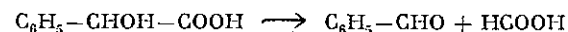
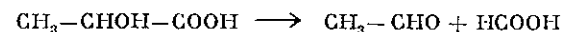
β -Hidroxiacizii elimină ușor apă la încălzire sau la tratare cu acid sulfuric, dînd acizi α , β -nesaturați.



γ -Hidroxiacizii și δ -hidroxiacizii dau lactone. Tendința de esterificare intramoleculară este atât de pronunțată încît γ - și δ -hidroxiacizii nu pot fi obținuți în stare liberă decît sub formă de săruri.



c. *Eliminarea de acid formic.* La tratarea α -hidroxiacizilor cu acid sulfuric are loc eliminarea de acid formic (sau produși săi de descompunere, oxid de carbon și apă) și se obțin aldehyde.



30.1.6. HIDROXIACIZI NATURALI MAI IMPORTANȚI

Acidul glicolic, HOCH_2COOH , se găsește în fructe necoapte, mai ales în struguri.

Acidul lactic racemic ($\pm$) sau acidul lactic de fermentație se obține prin fermentarea zaharurilor în prezență de bacterii de acid lactic (*Bacillus lacti acidii* și *B. delbrückii*). Deoarece bacteriile de acid lactic sînt sensibile la acizi, acidul lactic format în cursul fermentației este neutralizat cu carbonat de calciu. De remarcat este faptul că în fermentația lactică apare acid racemic; în general, în procese biochimice se formează un singur enantiomer.

Acidul lactic se izolează sub forma unui sirop cu 80–90 % acid lactic. Este utilizat în industria alimentară, textilă, tăbăcărie, ca înlocuitor al acidului tartric.

Acidul (+)-lactic se găsește în zeama de carne. El apare în mușchi ca produs al degradărilor biochimice ale hidraților de carbon (v. § 34.2.5). Acidul (–)-lactic este rar.

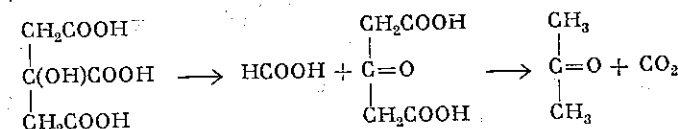
Acidul mandelic, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOHCOOH}$, se obține sintetic sub formă de racemic. Acidul (–)-mandelic se obține la hidroliza blindă, cu acid clorhidric, a glicozidei amigdalina din simburii de migdale amare (o combinație a unei dizaharide, gentiobioza, cu cianhidrina benzaldehydei, nitrilul acidului mandelic). Acidul (+)-mandelic se obține dintr-o glicozidă, sambunigrina.

Acidul ricinoleic, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHOHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, este singurul hidroxiacid din grăsimile vegetale; se obține prin hidroliza uleiului de ricin.

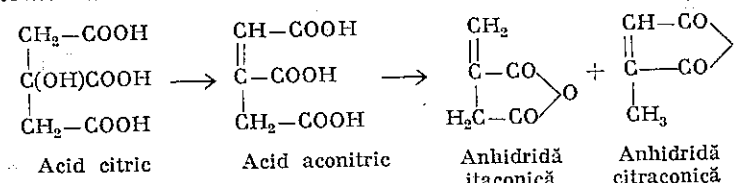
Acidul malic, acidul hidroxisuccinic, $\text{HOOC---CHOHCH}_2\text{---COOH}$ (descoperit de Scheele, 1785) se găsește sub forma levogiră, (–)-malic, în fructe necoapte. Acidul malic se formează la degradarea oxidativă a hidraților de carbon prin hidratarea acidului fumaric sub influența enzimii fumaraza (v. § 34.2.5). Sintetic se obține, sub formă racemică, prin una din metodele descrise înainte (v. metode generale).

Acidul citric, acidul hidroxitricarbalilic, este un monohidroxiacid tricarboxilic. Se găsește în natură în proporție mare în zeama de lămâie, din care se izolează la scară industrială. Se mai obține prin fermentația citrică a zaharozei sau a amestecului de glucoză și fructoză format prin invertirea zahărului (v. § 34.3.1). Este un intermediar în metabolismul hidraților de carbon (v. § 34.2.5).

Acidul citric are comportarea unui α -hidroxiacid. Prin încălzire cu acid sulfuric trece în acid acetodicarboxilic care se decarboxilează ușor (acid β -cetonic).



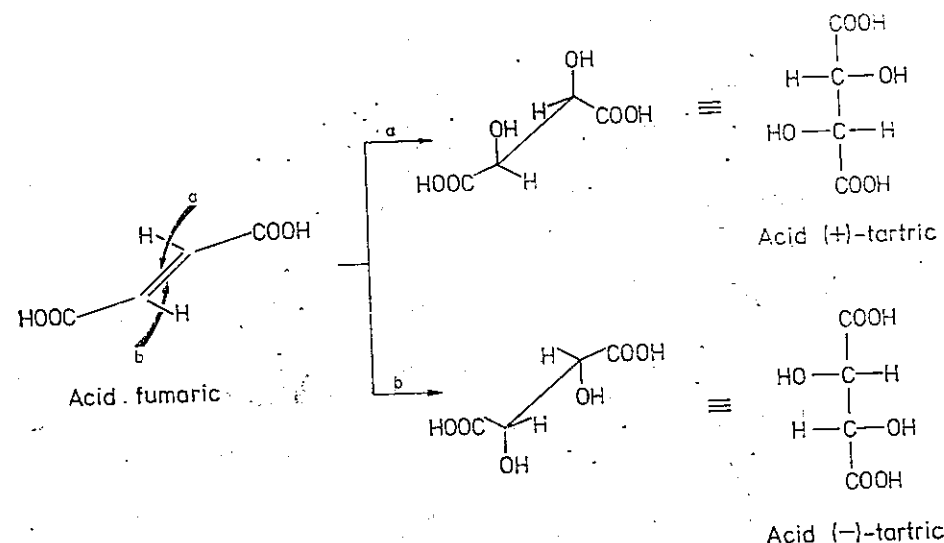
La încălzire, acidul citric, dă două anhidride; intermediar se formează acidul aconitic.

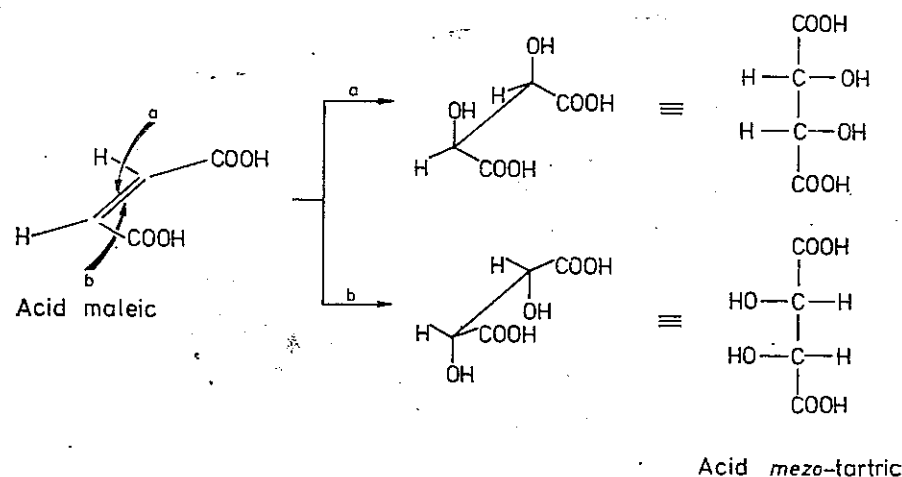


Acidul citric se utilizează în industria alimentară.

Acizii tartrici. Acidul (+)-tartric a fost izolat de Secheele (1769) ca sare acidă de potasiu (tartru) din drojdia care se depune din vinul nou, după încetarea fermentației. Acidul ($\pm$)-tartric (acid racemic) se găsește, în cantități mici, în vin. El se obține prin racemizarea acidului (+)-tartric. Acidul (–)-tartric se obține din acidul racemic, prin scindare cu baze optice active. Acizii tartrici au jucat un rol important în stereochemie (v. § 16.3.A).

Prin oxidarea acidului fumaric, cu permanganat de potasiu, se obține acid ($\pm$)-tartric; prin oxidarea acidului maleic se formează acid mezo-tartric.

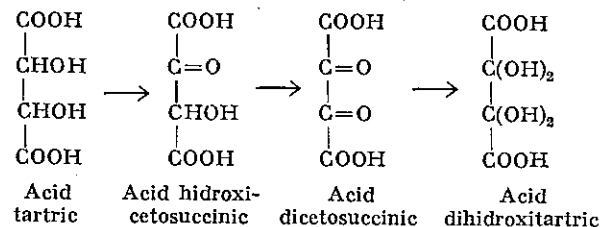




Racemizarea acidului tartric. Prin încălzirea acidului (+)-tartric, în soluție apoasă, în prezență de acizi sau de baze are loc racemizare. La echilibru se formează acid *mezo*-tartric alături de acid racemic.

În mediu bazic reacția decurge prin intermediul unor carbanioni; în mediu acid intermediarul este un carbocation.

Prin oxidarea acidului tartric cu apă oxigenată în prezența unei sări feroase, la lumină, sau cu apă de brom, se obține acidul dicetosuccinic, stabil sub forma dihidratului său, numit acid dihidroxitartric.



Acidul dihidroxitartric se utilizează la fabricarea unui colorant azoic (tartrazina) de culoare galbenă, pentru lână.

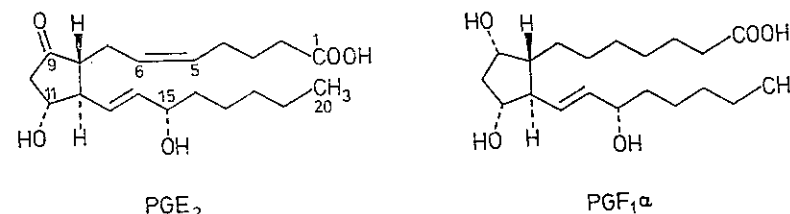
30.1.7. HIDROXIACIZI CU ACȚIUNI FIZIOLOGICE. PROSTAGLANDINE

Prostaglandinele sînt hidroxi- și ceto-acizi cu 20 de atomi de carbon, avînd un inel cicloalcanic substituit cu catene de acizi carboxilici cu una sau mai multe legături duble.

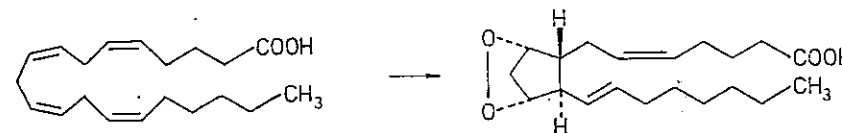
Prostaglandinele (cunoscute astăzi în număr de 20) au fost descoperite în anul 1930.

Prostaglandinele din seria E_2 (PGE_2) conțin un inel ciclopentanic cu o grupă cetonă (C_9) și o grupă hidroxil (C_{11}) pe care sînt grefate catene

nesaturate. Prostaglandinele din seria $F_1\alpha$ ($PGF_1\alpha$) au una din catene saturată.



Biosinteza prostaglandinelor are loc pornind de la acidul arachidonic sub influența unei enzime, ciclooxigenaza; se formează un peroxid care prin mai multe etape trece în prostaglandine.



Rolul prostaglandinelor în organism este multiplu. Ele intervin în alergii, inflamații, controlează presiunea arterială, contractia uterului, secreția stomacală, bătăile inimii, formarea de tromboze etc.

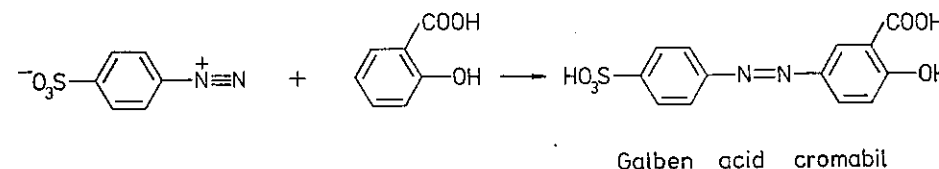
Aspirina (acid acetilsalicilic), cu activitate antiinflamatorie și febrifug, blochează formarea prostaglandinelor, prin reacție cu ciclooxigenaza.

30.2. HIDROXIACIZI AROMATICI

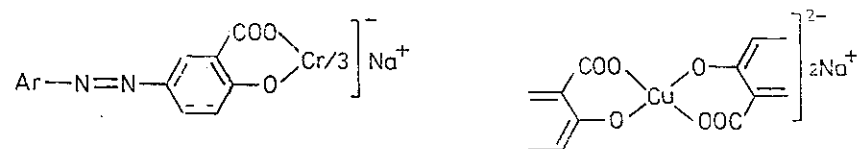
Hidroxiacizii aromatici intră în compoziția mai multor produși naturali sau sînt intermediari de sinteză în industria de medicamente și coloranți.

Acidul salicilic (acid *orto*-hidroxibenzoic) se găsește în natură în florile de mușetel, de siminichie, în uleiul de cuișoare etc., sub formă liberă sau ca glicozidă. Se obține sintetic din fenol prin reacție Kolbe (v. § 19.6.2.H).

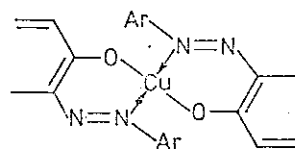
Acidul salicilic are utilizări multiple. În industria alimentară este utilizat drept conservant, în industria de medicamente este utilizat pentru obținerea acidului acetilsalicilic (aspirina, febrifug); în industria de coloranți servește ca agent de cuplare în sinteza coloranților azoici de mordant (coloranți azo-salicilici).



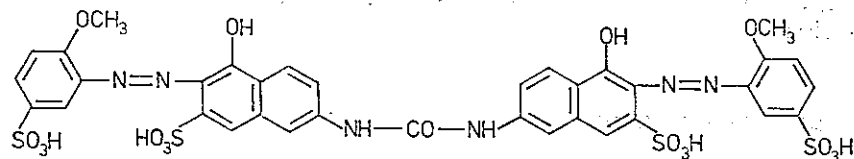
Coloranții de mordant au proprietatea de a forma cu metale tranziționale (Cr, Cu, Al) complecși chelatici colorați, insolubili și deosebit de rezistenți. Complexul chelatic se formează pe fibră concomitent cu vopsirea sau printr-o tratare ulterioară cu dicromat, în mediu acid (la lână), sau cu o sare de cupru, în mediu bazic (la bumbac). Coloranții azo-salicilici complexează la restul de acid salicilic.



Un alt tip de coloranți azoici de mordant au o grupă hidroxil în poziția *orto* față de grupa azo.



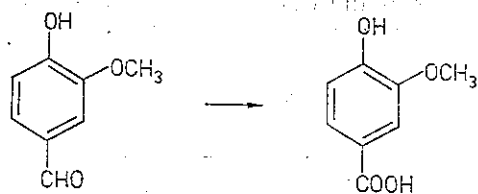
Coloranți azoici de mordant complexați cu crom sau cupru, având grupe sulfonice, pentru solubilizare în apă (coloranți de tip Sirius), sunt deosebit de rezistenți și utilizați în vopsitoria modernă.



Sirius rubin rezistent

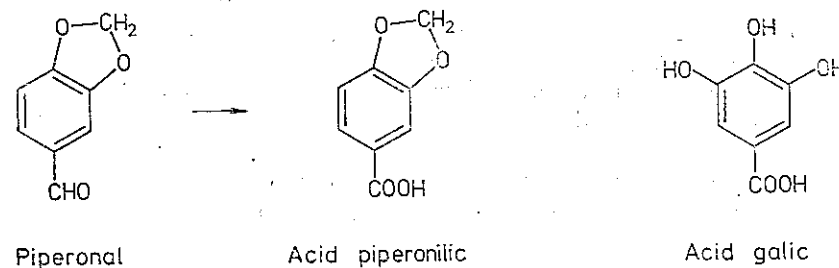
Despre alte tipuri de coloranți de mordant v. § 32.6.3.

Între acizii di- și trihidroxibenzoici merită menționați acidul vanilic (format prin oxidarea vanilinei), acidul piperonilic (format prin oxidarea piperonalului) și acidul galic (acidul pirogalolcarboxilic) conținut în taninuri.



Vanilină

Acid vanilic

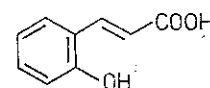


Piperonal

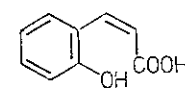
Acid piperonilic

Acid galic

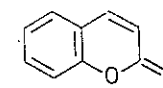
Între acizii hidroxicinamici numai acidul cumaric (forma *trans*) există sub formă liberă. Acidul cumarinic (forma *cis*) se găsește sub forma lactonei sale, *cumarina*, în sulfina și alte plante. Cumarina are miros de fin proaspăt cosit și servește în parfumerie ca fixator al mirosului.



Acid cumaric

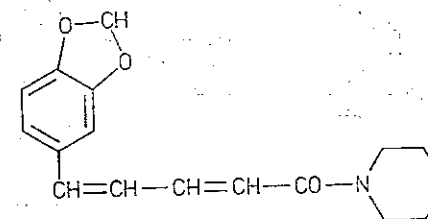


Acid cumarinic



Cumarină

Piperina, principiul cu gust arzător din piper, este piperidida acidului piperic.



Piperină

30.3. DESPRE TANINURI NATURALE ȘI SINTETICE

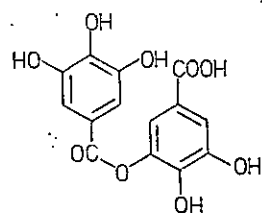
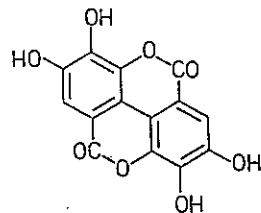
Sub numele de taninuri se cuprind substanțe de origine vegetală utilizate în practică pentru tăbăcirea pieilor. Procesul de tăbăcire are scopul de a transforma pielea crudă (imbibată cu apă) într-un material impermeabil și rezistent la degradări biochimice. Materiile tanante sau taninurile înlocuiesc apa din proteinele pielii fixându-se prin legături de hidrogen sau chimice de grupele reactive din proteine. Pielea tăbăcită devine impermeabilă și rezistentă.

Substanțe cu proprietăți tanante se găsesc în coaja, frunzele și fructele multor plante. În plantele din regiunile temperate se găsesc tani-

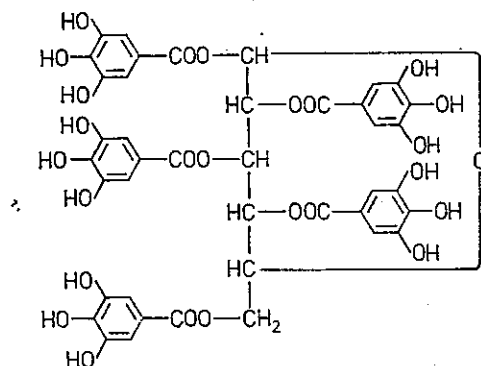
nuri în coaja de stejar, salcîm, molid, mesteacăn. În plante din regiunile calde, exotice, se găsesc în specii de accacia, eucalipt etc. Cantități mari de tanin se găsesc în ghindele unor stejari și mai ales în unele excrescențe formate pe frunzele anumitor stejari, produse de înțepătura unei viespi (gogoșile de ristic, nucile de Alep, cunoscute sub numele de tanin turcesc sau tanin chinezesc).

Din punct de vedere structural, taninurile se pot împărți în două categorii: taninuri hidrolizabile și taninuri nehidrolizabile sau taninuri catehinice.

Taninurile hidrolizabile numite galotaninuri și elagotaninuri sînt formate dintr-un zahăr, (de obicei glucoza) esterificat cu acid galic și derivați ai acestuia (acid *meta*-galoilgalic și acid elagic).

Acid *m*-galoilgalic

Acid elagic



Taninurile nehidrolizabile aparțin clasei compușilor heterociclici benzopiraniei (v. § 31.5.4); ei dau la topire cu hidroxid de sodiu, pirocatehină.

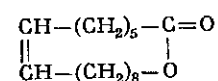
Galotaninurile (între care se numără taninul turcesc și taninul chinezesc) au fost cercetate de E. Fischer și K. Freudenberg (1908); cercetările au fost continuate de M. Bergmann, O. Th. Schmidt, R. D. Haworth etc.

Taninuri sintetice. Unele taninuri sintetice înlocuiesc parțial (taninuri auxiliare), iar altele înlocuiesc total (taninuri de înlocuire) taninurile naturale. În principiu, taninurile sintetice sînt rășini sintetice de tip novolac sulfonat (v. § 24.6.1.F.e). Taninurile auxiliare conțin grupe $-\text{SO}_3\text{H}$ libere

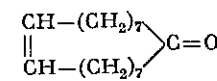
iar cele de înlocuire au aceste grupări transformate în grupe $-\text{SO}_2-$ (sulfone). Fixarea pe proteinele din piele are loc prin legături de hidrogen.

30.4. LACTONE NATURALE

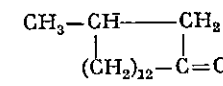
În natură se găsesc lactone macrociclice cu proprietăți fiziologice variate. Unele lactone macrociclice au proprietăți odorante. Astfel ambretolida, o lactonă nesaturată cu 16 atomi de carbon, dintr-o plantă crescînd în India (*Hibiscus abelmoschus*), are mirosul cetonelor macrociclice, cibetona și muscona, din moscul natural, produs de animalul de mosc (*Moschus moschiferus*).



Ambretolida

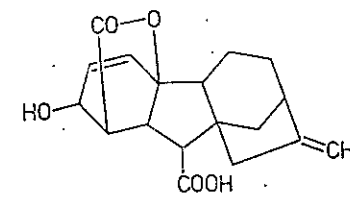
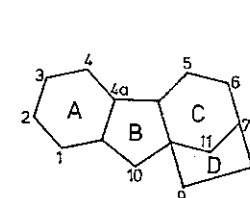


Cibetona



Muscona

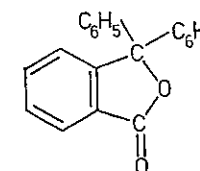
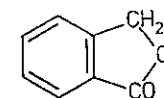
Giberelinele sînt lactone policiclice cu acțiune de stimulatori de creștere a plantelor (hormoni vegetali). Inițial giberelinele au fost izolate din ciuperca *Giberella fujicuroi* (Kurosawa, 1926) și mai târziu și din alte plante ca fasolea, dovleci etc. Există numeroase gibereline cu utilizări practice în agricultură. Toate giberelinele au un inel lactonic grefat pe un inel hidrocarbonat policiclic (în pozițiile 1,4).



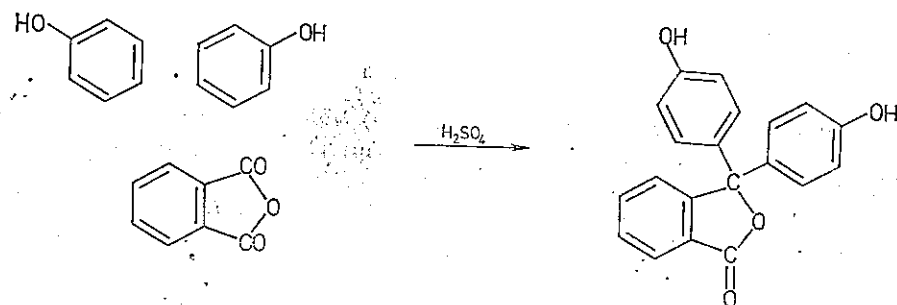
Giberelină A7

30.5. FTALIDE. FTALEINE. COLORANȚI FTALEINICI

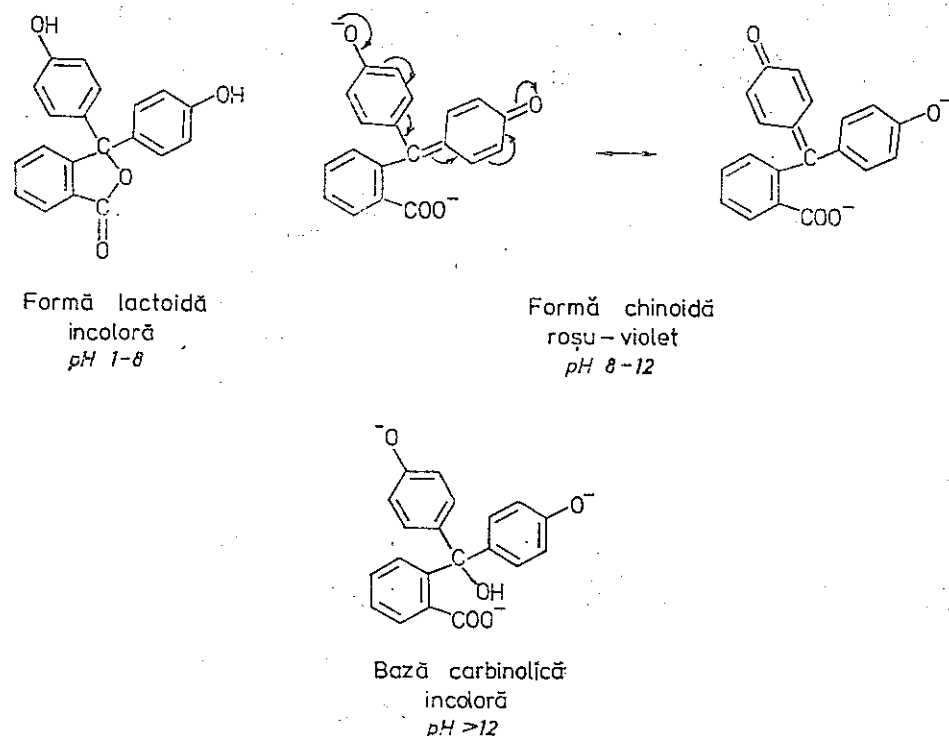
Ftalida, lactona acidului *orto*-hidroximetilbenzoic, și difenilftalida, lactona acidului trifenilmetanol-*orto*-carboxilic, sînt substanțele de bază ale unei clase însemnate de coloranți, ftaleinele.



Termenul cel mai reprezentativ al clasei, fenolftaleina, se obține prin condensarea fenolului cu anhidrida ftalică, în prezență de acid sulfuric.



Culoarea fenolftaleinei variază cu pH -ul soluției, de aceea fenolftaleina se utilizează ca indicator. În mediu acid și până la pH 8 soluția de fenolftaleină este incoloră. La pH 8 culoarea virează în roșu-violet intens și se menține până la pH 12 după care soluția se decolorează iar.



Schimbarea culorii fenolftaleinei se datorează unor modificări structurale. În forma incoloră (pH 1-8) fenolftaleina are structura unei

lactone (ftalidă) cu hidroxili fenolici. În mediu bazic (pH 8-12) fenolftaleina are structura unui dianion, colorat roșu-violet. Decolorarea soluției în mediu puternic bazic (hidroxid concentrat) se datorează formării unei baze carbinolice.

Închiderea și intensificarea culorii în dianionul fenolftaleinei se datorează formării unui sistem electronic cu conjugare extinsă între atomii de oxigen din pozițiile *para* ale celor două inele benzenice prin intermediul sistemului de electroni π din aceste două nuclee. Cele două structuri limită echivalente formulate cu un inel fenolic și un inel *para*-chinoid, simbolizează faptul că în starea reală a moleculei electronii sistemului conjugat sînt delocalizați. Grupele hidroxil (sub formă de anion) au rolul de a contribui la intensificarea conjugării; ele se numesc grupe auxochrome (v. § 32.7). Întregul sistem conjugat care determină culoarea se numește *sistem cromofoar* (chroma phoros, cu semnificația de purtător de culoare).

Întrebări

- 30.1. Scrieți formulele următorilor hidroxiacizi.
 - a. acid glicolic, b. acid lactic, d. acid mandelic, e. acid malic, f. acid tartric, g. acid citric, h. acid aconitic.
- 30.2. Arătați care din hidroxiacizii de la întrebarea 30.1 prezintă enantimerie. Scrieți enantimerii cu configurația *R* ai acestor hidroxiacizi.
- 30.3. Demonstrați înrudirea cu *D*-(+)-gliceraldehida a acidului *D*-(+)-lactic. Explicați ce se înțelege prin configurație relativă.
- 30.4. Demonstrați înrudirea acidului *D*-(+)-tartric cu acidul *D*-(+)-glicerici și *D*-(+)-gliceraldehida.
- Arătați convențiile pentru stabilirea înruderilor configurative la zaharuri și la acizii α -substituiți.
- 30.5. Propuneți metode de sinteză pentru acidul lactic și acidul mandelic.
- 30.6. Hidroliza acidului α -brompropionic poate avea loc SN_2 și SN_1 . Arătați în ce condiții decurge reacția de hidroliză cu inversie, racemizare, reținerea configurației. Explicați.
- 30.7. Inversia Walden a fost observată la acidul clorsuccinic. Arătați reacțiile care au dus la această observație. Discutați interpretarea reacțiilor.
- 30.8. Arătați metode pentru a obține următorii α -hidroxiacizi:
 - a. α -hidroxipropionic, b. 1-hidroxiciclohexil-1-acetic, c. α -hidroxizovalerianic.
- 30.9. Cum distingeți între un α , β sau γ -hidroxiacid pe baza comportării la încălzire?
- 30.10. α -Hidroxiacizii suferă o transformare caracteristică la încălzire cu acid sulfuric. Arătați care este această reacție.
- 30.11. Arătați modul în care se poate obține acid (-)-malic (natural) din a. acid fumaric, b. acid (-)-clorsuccinic, c. acid (+)-clorsuccinic.
- 30.12. Arătați formarea acizilor *mezo*-tartric și tartrici racemici din acizii fumaric și maleic.
- 30.13. Cum reacționează acidul citric și acidul tartric în prezență de acid sulfuric?
- 30.14. Unii coloranți de mordant conțin restul de acid salicilic.
 - a. Arătați o metodă de obținere a acidului salicilic cu aplicație industrială.
 - b. Dați un exemplu de colorant de mordant și arătați rolul metalului tranzițional.
- 30.15. Scrieți formulele fenolftaleinei în mediu bazic și în mediu acid. Arătați sistemul cromofoar.
- 30.16. Ce se obține la tratarea γ -butirolactonei cu următorii reactivi: a. HBr în CH_3OH , b. NH_3 în soluție apoasă concentrată, c. $C_6H_5NHNH_2$.
- 30.17. Ce se obține la reducerea acidului benzofenon-*orto*-carboxilic cu zinc în acid acetic?
- 30.18. Cum se poate distinge o γ -lactonă de o δ -lactonă? Care hidrolizează mai repede?

Pozițiile din ciclu se notează cu cifre începând de la heteroatom. Pozițiile 2 și 5 se numesc poziții α , iar 3 și 4 poziții β .

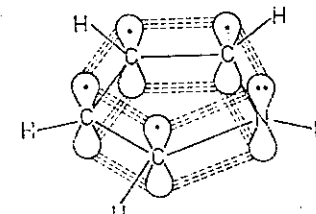
31.1.2. STRUCTURĂ. CARACTER AROMATIC

Furanul, tiofenul și pirolul, cele trei sisteme heterociclice fundamentale cu inel de cinci atomi cu un heteroatom în ciclu, conțin un sistem de șase electroni, corespunzând regulii aromaticității lui Hückel ($4n + 2$ electroni π ; v. § 10.8). La formarea sextetului aromatic participă 4 electroni π ai celor două legături duble și o pereche de electroni neparticipanți de la heteroatom.



X = O, S, NH

Structura mecanic cuantică a sistemului poate fi descrisă prin patru atomi de carbon hibridizați sp^2 , uniți prin legături σ sp^2-sp^2 , și fiecare din ei legat de un atom de hidrogen prin legături σ sp^2-s . Orbitalii p nehibridizați ai celor patru atomi de carbon conțin fiecare câte un electron; heteroatomul are în orbitalul p doi electroni. Prin întrepătrunderea orbitalului p al heteroatomului cu cei patru orbitali ai atomilor de carbon rezultă orbitali moleculari extinși în care se află delocalizați cei șase electroni. Prin această delocalizare (conjugare) sistemul se stabilizează.



Energia de conjugare, E_{conj} , este mai mică la furan (22 kcal·mol⁻¹) decât la pirol (24 kcal·mol⁻¹) și tiofen (28 kcal·mol⁻¹). Din aceste date rezultă că tiofenul are caracterul cel mai aromatic iar furanul este cel mai puțin aromatic. Tendința mai redusă a oxigenului față de azot sau sulf de a participa la conjugare se datorează caracterului mai electronegativ al acestui atom față de ceilalți. Oxigenul își reține mai strâns electronii săi decât sulful care are o atracție mai slabă asupra electronilor din învelișul exterior. Azotul reprezintă o situație intermediară.

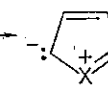
Structura electronică a sistemelor heterociclice cu cinci atomi poate fi reprezentată prin structurile limită I—III; structurile II, cu arcini apropiate, contribuie cu o pondere mai mare decât structurile III.



I



IIa



IIb



IIIa



IIIb

31. COMPUȘI HETEROCICLICI CU CARACTER AROMATIC CU UN HETEROATOM

Compuși heterociclici care conțin în ciclu unul sau mai mulți heteroatomii (O, N, S sau alte elemente) legați de atomi de carbon sp^3 (saturați) au proprietățile chimice generale cu totul asemănătoare cu cele ale compuşilor aciclici având aceleași grupe funcționale. În această categorie se încadrează eterii ciclici, aminele ciclice, anhidridele și imidele ciclice, lactonele și lactamele etc. Din acest motiv acești compuși au fost tratați împreună cu cei aciclici.

Există compuși heterociclici în care heteroatomul este cuprins într-un sistem ciclic format din atomi de carbon sp^2 (nesaturați). Acești compuși diferă însă de compușii analogi din seria aciclică. Ei nu au caracterul nesaturat al acestora, ci se disting prin stabilitate asemănătoare cu cea întâlnită la compușii aromatici. Această categorie de compuși heterociclici formează o clasă aparte denumită *compușii heterociclici cu caracter aromatic*.

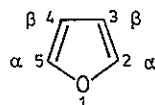
Există un număr mare și variat de compuși heterociclici cu caracter aromatic având cicluri de diferite mărimi, cu unul sau mai mulți heteroatomii identici sau diferiți între ei (cei mai importanți cu O, S, N). Numeroși compuși heterociclici intră în compoziția produșilor naturali cu importanță vitală (proteine, acizi nucleici, vitamine etc.). De asemenea, numeroase medicamente naturale sau sintetice, alcaloizi, coloranți naturali și sintetici, antidăunători etc., sînt compuși heterociclici cu caracter aromatic.

În cele ce urmează vor fi tratate numai câteva sisteme heterociclice fundamentale cu inele de cinci și de șase atomi, mono- și poliheteroatomice cu O, N, S, și derivații lor anelați cu inele benzenice.

31.1. FURAN. TIOFEN. PIROL

31.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

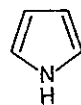
Sistemele heterociclice fundamentale cu inel de cinci atomi avînd un singur heteroatom în ciclu se numesc:



Furan



Tiofen



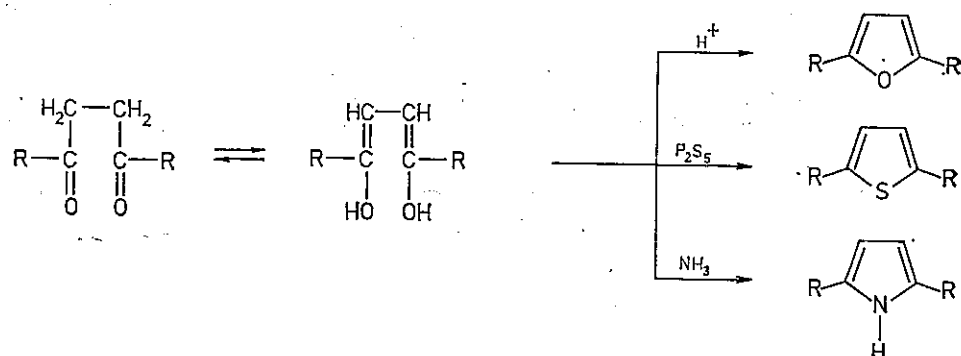
Pirol

Prin implicarea electronilor neparticipanți ai heteroatomului la conjugarea cu electronii π ai inelului, heteroatomul este săracit în electroni și capătă o polaritate pozitivă. Atomii de carbon ai ciclului devin, în schimb, mai îmbogățiți în electroni și ciclul dobîndește o polaritate negativă (compară cu anilina sau fenolul din seria benzenului). Aceasta se manifestă în reactivitatea mai mare a acestor nuclee în comparație cu benzenul.

Substituenții pot diminua sau mări densitatea de electroni din nucleu prin efecte inductive și de conjugare. Substituenții atrăgători și acceptori de electroni (efect $-I$ și $-E$), de ex. grupele COOH , COOR , CHO , NO_2 , micșorează densitatea de electroni din nucleu, stabilizînd sistemul față de reactanți electrofili.

31.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Din compuși 1,4-dicarbonilici (sinteza Paal-Knorr)

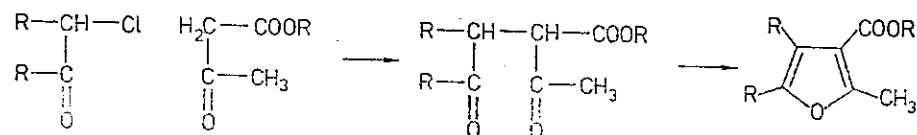


Prin ciclizarea 1,4-dialdehidelor și a 1,4-dicetonelor, în cataliză acidă, se obțin compuși cu inel furanic. În prezență de pentasulfură de fosfor se formează derivați de tiofen; iar în prezență de amoniac sau de carbonat de amoniu se obțin derivați ai pirolului.

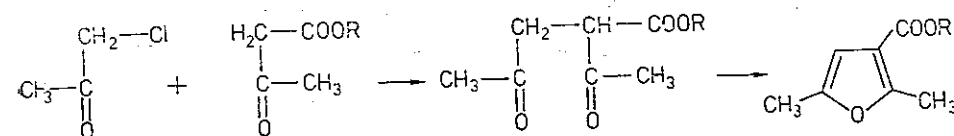
B. Din esteri β -cetonici sau β -dicetone

Din aldehyde sau cetone α -substituite și esteri β -cetonici sau 1,3-dicetone se obțin derivați substituiți ai furanului și ai pirolului prin mai multe variante experimentale.

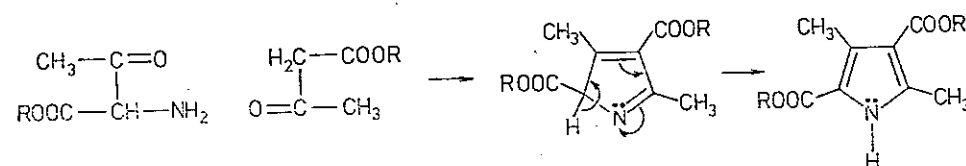
a. Derivați ai furanului se obțin din esteri β -cetonici și α -clorcetone (Feist, 1902).



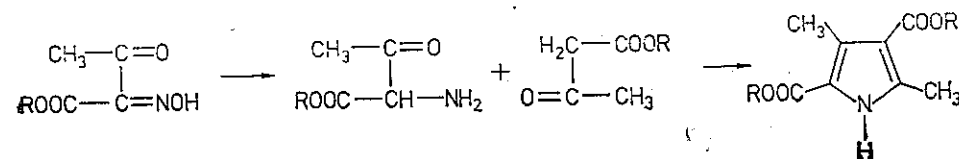
Din ester acetilacetic și monocloracetona se obține 2,5-dimetil-3-carbetoxi-furan.



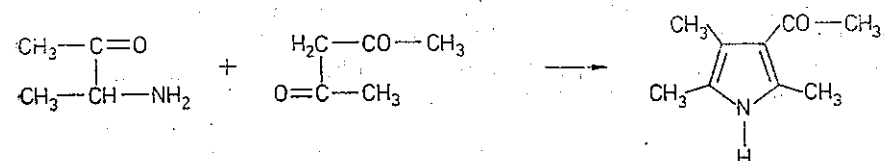
b. Derivații pirolului se obțin din esteri β -cetonici și α -aminocetone (sinteza Knorr, 1911).



În locul aminocetone se poate lucra cu izonitrozocetone care se reduce cu zinc în soluție acidă (acid acetic) în prezența esterului β -cetonici. Se obțin pe această cale esteri ai metilpirolilor din care prin hidroliză și decarboxilare se obțin metilpiroli. Astfel, din esterul izonitrozo-acetilacetic și ester acetilacetic se obține 2,4-dimetil pirol.

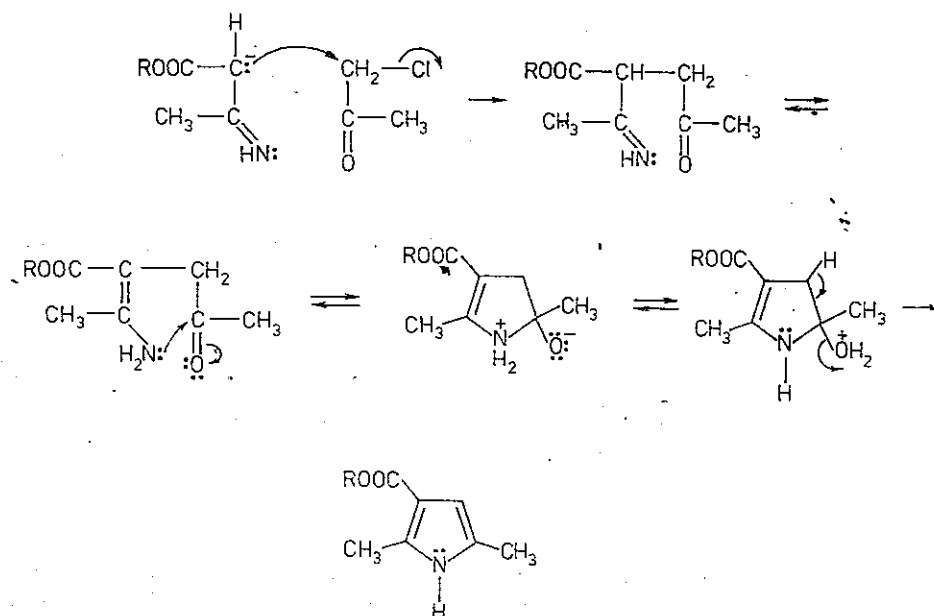


Din β -dicetone se obțin cetone ale metilpirolilor.

C. Sinteze de piroli cu ester β -aminocrotonic

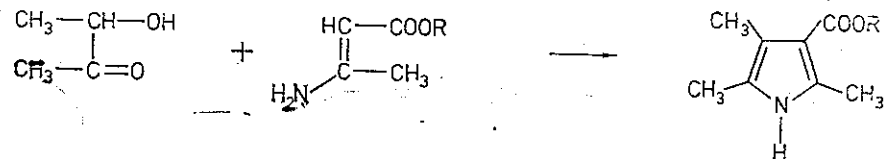
Esterul β -aminocrotonic este utilizat în sinteze de compuși cu inel pirolic în două variante.

a. Condensare cu clorcetone (metoda Hantsch, 1911)



Conform metodei Hantsch, esterul β -cetonic se tratează cu cloracetone și amoniac. Intermediar se formează esterul β -aminocrotonic care reacționează apoi cu clorcetona.

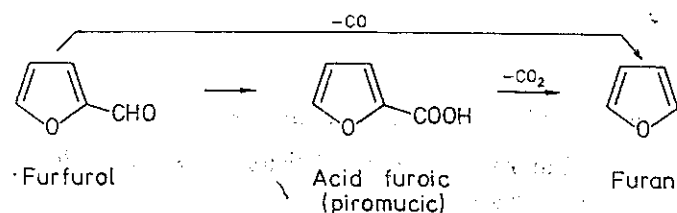
b. Condensarea cu hidroxiketone (metoda Nenitescu, 1956)



Condensarea hidroxiketonelelor cu ester β -aminocrotonic duce la alchil pirolu cu grupe diferite în pozițiile 4 și 5 (C. D. Nenitescu, I. Necșoiu, M. Zalman).

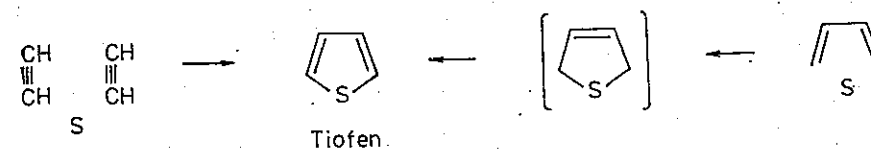
D. Metode speciale de sinteză pentru termenii fundamentali

a. Furanul se obține din furfural (produs comercial) prin două variante: oxidarea grupei alchidice din furfural la acidul 2-furoic și decarboxilarea acestuia, sau prin decarbonilarea alchidei prin încălzire la 400° în prezență de cromit de zinc.



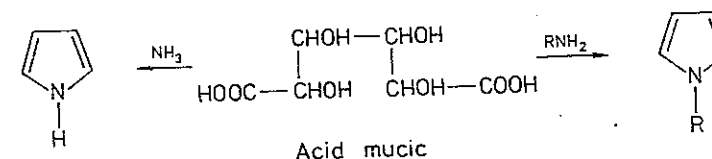
31. Compuși heterociclici cu caracter aromatic I

b. Tiofenul se obține din acetilenă și sulf la 300°.



Se mai obține tiofen și prin încălzirea butanului cu sulf la 500–700°. În aceste condiții butanul este dehidrogenat întâi la butadienă care reacționează apoi cu sulf.

c. Pirolul se obține prin distilarea uscată a sării de amoniu a acidului mucic (obținut prin oxidarea cu acid azotic a galactozei, v. § 34.2.3.B.b).



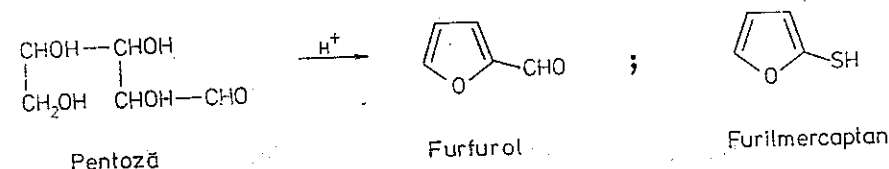
Din sarea acidului mucic cu o amină primară se obțin pirolu N-substituiți.

31.1.4. SURSE NATURALE. METODE INDUSTRIALE

Furanul, tiofenul, pirolul și unii derivați ai lor se găsesc în natură ca atare. Ei intră de asemenea în compoziția a numeroși produși răspîndiți în natură.

Furanul și α -metilfuranul (silvanul) se găsesc în cantități mici în fracțiunile volatile de la distilarea uscată a lemnului.

Furfurul, alchida furanului, se obține industrial prin încălzirea cu acizi diluați a unor materiale bogate în pentoze (tărîțe, coceni, coji de semințe de floarea soarelui etc.; de la numele de furfur, tărîțe în limba latină, provine numele clasei). Furfurul este cu totul asemănător în reacțiile sale cu benzaldehida. El constituie materia primă principală, ușor accesibilă, pentru sinteza altor compuși cu inel furanic (v. § 31.1.6).

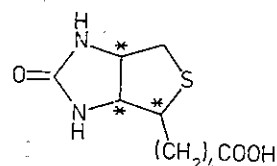


Furfurilmercaptanul este una din componentele care dau aroma cafelei prăjite.

Tiofenul se găsește în gudroanele de la distilarea cărbunilor de pămînt de unde se separă împreună cu benzenul. Separarea benzenului

(p.f. 80,4°) de tiofen (p.f. 84,1°) nu se poate face prin distilare. De aceea benzenul provenind de la distilarea gudroanelor conține tiofen. Separarea tiofenului de benzen se face pe cale chimică, prin rafinare cu acid sulfuric; tiofenul fiind mai reactiv decât benzenul, se sulfonează mai repede. Din acidul tiosulfonic se pune în libertate tiofen prin îndepărtarea grupei sulfonice cu acid diluat.

Biotina (vitamina H), cu rol de factor de creștere care controlează diviziunea celulară la unele microorganisme, este un derivat redus al tiofenului. Biotina are și rol de coenzimă în reacții de carboxilare bioclimică, de ex. în sinteza acizilor grași din organismul animal (v. § 29.4).



Biotină

Pirolul se găsește în cantități mici în gudroanele cărbunilor de pământ de unde a fost izolat de F. Runge în 1834. Apare în cantități mai mari în gudroanele de oase și coarne, materiale bogate în proteine.

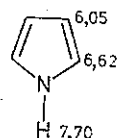
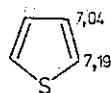
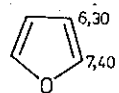
Inelul pirolic se găsește în natură în compuși cu mare importanță vitală: proteine, colorantul singelui (hemul), colorantul verde din frunze (clorofila) (v. § 31.1.7).

31.1.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Furanul (p.f. 31°), tiofenul (p.f. 84,1°) și pirolul (p.f. 130°) sînt lichide insolubile în apă, solubile în solvenți organici, cu mirosuri caracteristice.

Spectrele IR ale acestor compuși nu sînt caracteristice.

Spectrele RMN prezintă următoarele deplasări chimice (δ , ppm):



Se remarcă faptul că numai protonii din tiofen au deplasări tipic aromatice; protonii din furan și pirol apar în domeniul protonilor olefinici (protonii α din furan sînt dezecranati de oxigenul vecin).

Spectrele UV ale furanului, tiofenului și pirolului sînt asemănătoare și prezintă o bandă de intensitate mare ($\lambda < 220$ nm, $\epsilon > 10\,000$; $\pi \rightarrow \pi^*$) și o bandă caracteristică, atribuită unei tranziții $n \rightarrow \pi^*$ (furan: λ 250 nm, $\epsilon = 1$; pirol: λ 350 nm, $\epsilon = 300$; tiofen: λ 235 nm, $\epsilon = 4\,500$).

31.1.6. PROPRIETĂȚI CHIMICE

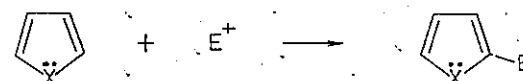
Cele trei sisteme heterociclice monoheteroatomice cu inel de cinci atomi dau reacții de substituție electrofilă (caracteristice stării aromatice) și reacții de adiție 1,4 (caracteristice sistemului dienic). În funcție de ponderea conjugării predomină caracterul aromatic sau cel nesaturat.

Tiofenul, cu energia de conjugare cea mai mare (28 kcal·mol⁻¹), are caracterul aromatic cel mai pronunțat, asemănător cu cel al benzenului. El este stabil termic, stabil față de acizi și dă reacții de substituție electrofilă. Tiofenul nu dă reacții de adiție în pozițiile 2,5.

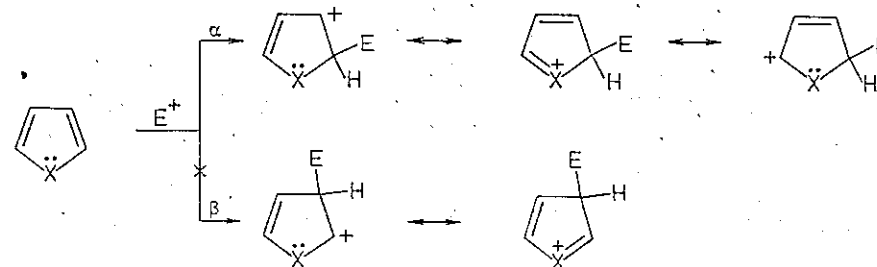
Furanul, cu energia de conjugare cea mai mică (22 kcal·mol⁻¹), are caracter nesaturat pronunțat. El este instabil față de acizi, dă reacții de adiție în pozițiile 2,5 urmate de deschidere de ciclu. Furanul dă reacții de substituție electrofilă, dar din cauza instabilității față de acizi, reacțiile au loc numai în condiții experimentale speciale (v. mai departe).

Pirolul, cu energia de conjugare (24 kcal·mol⁻¹) intermediară între furan și tiofen, are un caracter chimic mai asemănător cu cel al furanului decât cu cel al tiofenului. Pirolul este instabil față de acizi, ca și furanul dînd polimeri nedefiniți.

A. Substituția electrofilă



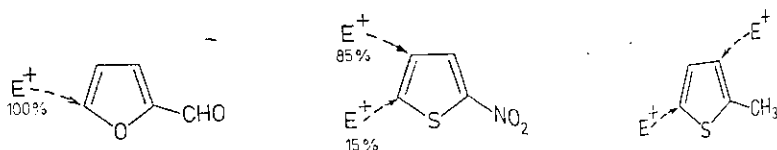
Substituția electrofilă are loc în poziția 2 și 5 (pozițiile α) deoarece intermediarul cationic al substituției în aceste poziții este mai stabilizat prin conjugare decât intermediarul substituției în β .



Reactivitatea celor trei sisteme față de reactanți electrofili scade în ordinea: pirol > furan > tiofen > benzen. Reactivitatea furanului și a pirolului este comparabilă cu a anilinei sau a fenolului; tiofenul este asemănător cu benzenul. Densitatea mărită de electroni la atomii de carbon ai ciclului, datorită conjugării cu electronii heteroatomului, explică mărirea reactivității; contribuția majoră a structurilor limită II explică orientarea substituției în poziția α .

Derivații monosubstituiți ai furanului, tiofenului și pirolului, avînd substituenți atrăgători și acceptori de electroni (grupe CHO, COOH, COOR, NO₂), cu efect $-I$ și $-E$, au inelul heterociclic dezactivat. Ei

sint mai stabili, mai puțin sensibili față de acizi. Poziția pe care o va ocupa cel de-al doilea substituent este determinată de efectul de orientare al substituentului (poziția *meta* din benzen este echivalentă cu poziția 4 din sistemul heterociclic de cinci), peste care se suprapune efectul de orientare în poziția α a heteroatomului. La furan domină cel din urmă, la tiofen (mai aromatic) cel dintii.

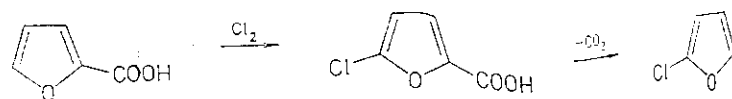


Furfurolul, acidul furoic, 2-nitrofuranul, se substituie în poziția 5 ($E = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$). 2-Nitrotiofenul dă la nitrare un amestec în care predomină 2,4-dinitrotiofenul (85%), alături de puțin 2,5-dinitrotiofen (15%). În tiofen grupele metil, cu efect electronic de orientare *ortho-para*, dirijează substituția spre pozițiile 3 și 5.

Din cauza sensibilității inelului furanic și pirolic față de acizi, sint puține reacții de substituție directă cu valoare preparativă. Face excepție tiofenul, stabil față de acizi.

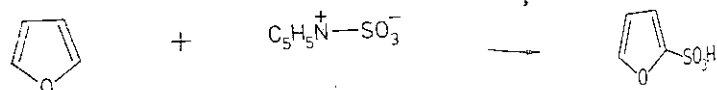
Comportarea în câteva reacții fundamentale de substituție electrofilă variază de la un sistem heterociclic la altul.

Halogenarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează (prin substituție) cu clorul, bromul și cu iodul, la temperatură scăzută (-40° la $+20^\circ$), formind amestecuri de compuși mono-, di-(2,5), tri-(2,4,5) și tetrasubstituiți. De aceea, α -halogenofuranul se obține prin halogenarea acidului piromucic și decarboxilarea acestuia.

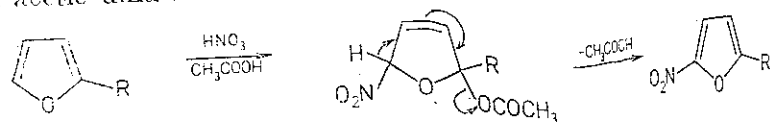


Sulfonarea și nitrarea. Tiofenul se sulfonează la tratare cu acid sulfuric. Grupa sulfonică intră în poziția α . El se sulfonează mai ușor decât benzenul (v. § 31.1.4).

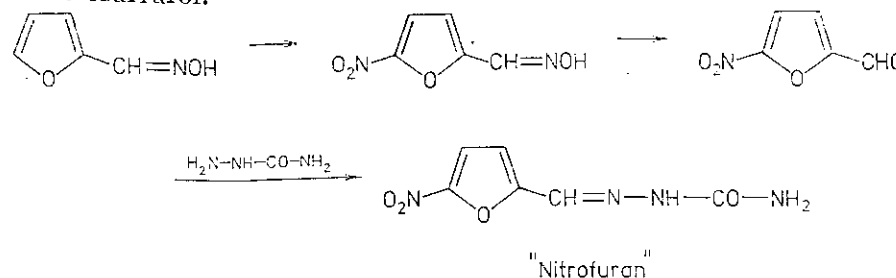
Furanul se rezinifică la tratare cu acid sulfuric. Sulfonarea se face prin tratare cu aductul piridină- SO_3 ; se obține acid furan-2-sulfonic.



Nitrarea furanului și a furfurolului se face cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică (nitrat de acetil), la -10° . Se obține un produs de adiție, 2-nitro-5-acetoxifuranul, care prin tratare cu piridină elimină acid acetic dînd 2-nitrofuran.



În condițiile de mai sus reacția decurge prin adiție și eliminare. Oxima furfurolului poate fi nitrată cu amestec nitrant (C. D. Nenitescu, C. Bucur, 1949). Se obține 5-nitrofurfuraldoxima care trece la hidroliză în 5-nitrofurfurol.



Semicarbazona 5-nitrofurfurolului este un medicament bacteriostatice utilizat sub numele de nitrofuran.

Pirolul se rezinifică în prezența de acid sulfuric sau azotic.

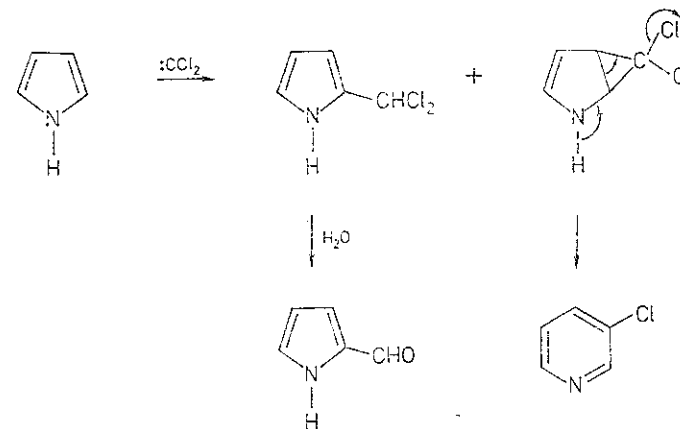
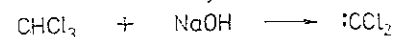
Acilarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează cu anhidrida acetică în prezența de catalizatori electrofili slabi dînd 2-acetil derivați. Pirolul, foarte reactiv, nu necesită catalizator.



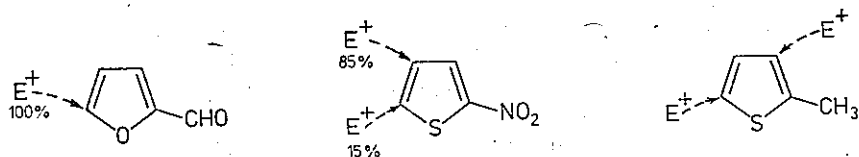
$X = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$

Reacția Friedel-Crafts în forma ei clasică, utilizînd cloruri acide și clorură de aluminiu, nu se poate aplica din cauza rezinificării sistemelor heterociclice de cinci atomi în prezența reactanților acizi.

Aldehida furanului, furfurolul, este produs comercial. Pentru sinteza alchidelor din clasa pirolului se utilizează metodele pentru sinteza de aldehide fenolice (v. § 19.6.2.F). Metoda Reimer-Tiemann constînd în tratarea pirolului cu cloroform și hidroxid de sodiu dă randamente mici în α -pirolaldehidă din cauza reacției secundare de lărgire de ciclu.



sint mai stabili, mai puțin sensibili față de acizi. Poziția pe care o va ocupa cel de-al doilea substituent este determinată de efectul de orientare al substituentului (poziția *meta* din benzen este echivalentă cu poziția 4 din sistemul heterociclic de cinci), peste care se suprapune efectul de orientare în poziția α a heteroatomului. La furan domină cel din urmă, la tiofen (mai aromatic) cel dintâi.

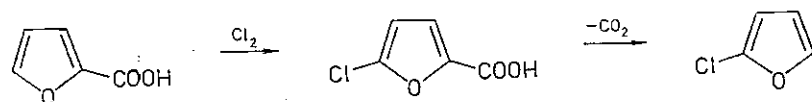


Furfurolul, acidul furoic, 2-nitrofuranul, se substituie în poziția 5 ($E = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$). 2-Nitrotiofenul dă la nitrare un amestec în care predomină 2,4-dinitrotiofenul (85%), alături de puțin 2,5-dinitrotiofen (15%). În tiofen grupele metil, cu efect electronic de orientare *orto-para*, dirijează substituția spre pozițiile 3 și 5.

Din cauza sensibilității inelului furanic și pirolic față de acizi, sint puține reacții de substituție directă cu valoare preparativă. Face excepție tiofenul, stabil față de acizi.

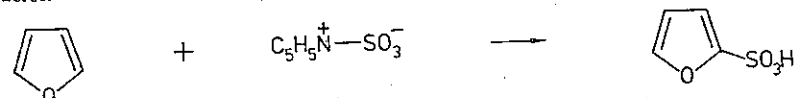
Comportarea în câteva reacții fundamentale de substituție electrofilă variază de la un sistem heterociclic la altul.

Halogenarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează (prin substituție) cu clorul, bromul și cu iodul, la temperatură scăzută (-40° la $+20^\circ$), formind amestecuri de compuși mono-, di-(2,5), tri-(2,4,5) și tetrasubstituiți. De aceea, α -halogenofuranul se obține prin halogenarea acidului piromucic și decarboxilarea acestuia.

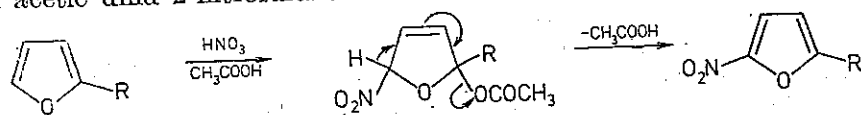


Sulfonarea și nitrarea. Tiofenul se sulfonează la tratare cu acid sulfuric. Grupa sulfonică intră în poziția α . El se sulfonează mai ușor decât benzenul (v. § 31.1.4).

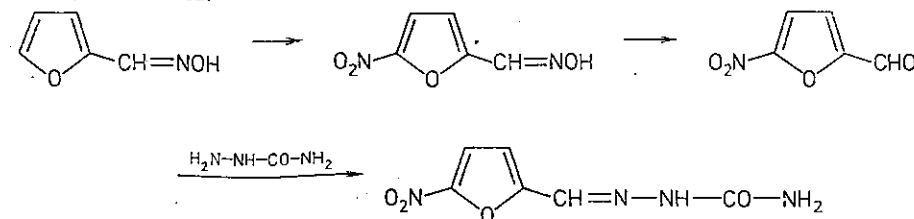
Furanul se rezinifică la tratare cu acid sulfuric. Sulfonarea se face prin tratare cu aductul piridină- SO_3 ; se obține acid furan-2-sulfonic.



Nitrarea furanului și a furfurolului se face cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică (nitrat de acetyl), la -10° . Se obține un produs de aditie, 2-nitro-5-acetoxifuranul, care prin tratare cu piridină elimină acid acetic dind 2-nitrofuran.



În condițiile de mai sus reacția decurge prin aditie și eliminare. Oxima furfurolului poate fi nitrată cu amestec nitrant (C. D. Nenitescu, O. Bucur, 1949). Se obține 5-nitrofurfuraldoxima care trece la hidroliză în 5-nitrofurfurol.



"Nitrofuran"

Semicarbazona 5-nitrofurfurolului este un medicament bacteriostatice utilizat sub numele de nitrofuran.

Pirolul se rezinifică în prezența de acid sulfuric sau azotic.

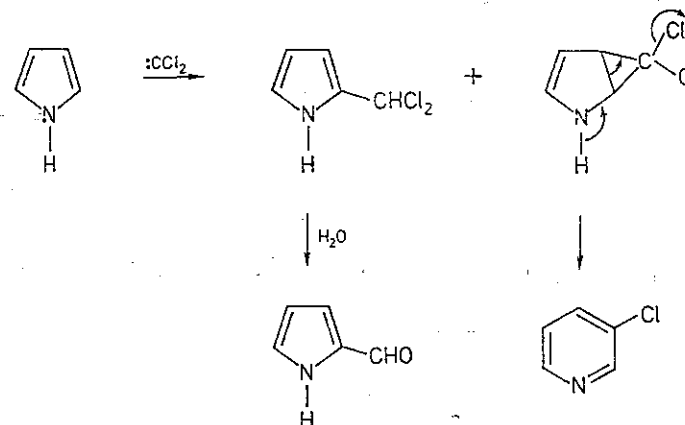
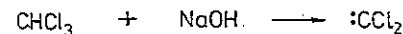
Acilarea. Furanul, tiofenul și pirolul reacționează cu anhidrida acetică în prezență de catalizatori electrofili slabi dind 2-acetil derivați. Pirolul, foarte reactiv, nu necesită catalizator.



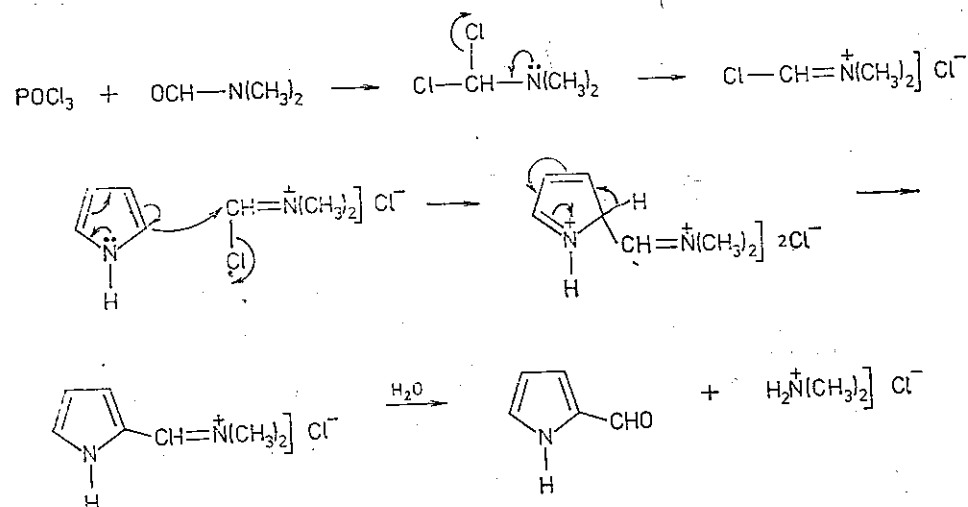
$X = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$

Reacția Friedel-Crafts în forma ei clasică, utilizind cloruri acide și clorură de aluminiu, nu se poate aplica din cauza rezinificării sistemelor heterociclice de cinci atomi în prezența reactanților acizi.

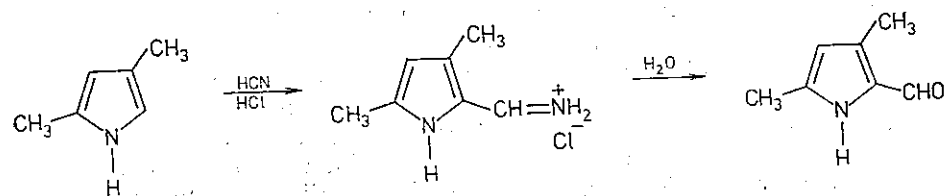
Aldehida furanului, furfurolul, este produs comercial. Pentru sinteza alchidelor din clasa pirolului se utilizează metodele pentru sinteze de alchide fenolice (v. § 19.6.2.F). Metoda Reimer-Tiemann constind în tratarea pirolului cu cloroform și hidroxid de sodiu dă randamente mici în α -pirolaldehidă din cauza reacției secundare de lărgire de ciclu.



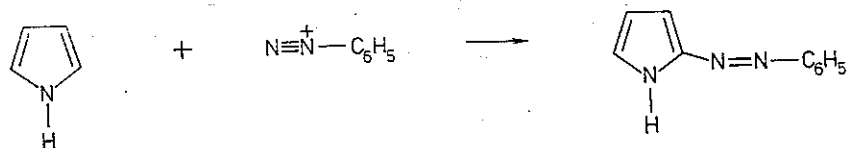
Se obțin randamente bune în α -pirolaldehidă prin tratarea pirolului cu dimetilformamidă și oxichelură de fosfor (reacție Vilsmeier).



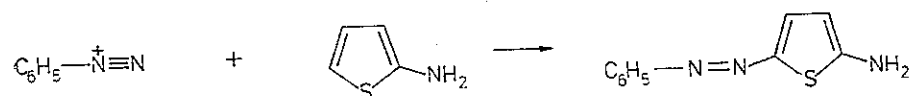
Alchilpirolui, stabili față de acizi, dau aldehide la tratare cu acid cianhidric și acid clorhidric uscat (metoda Gattermann).



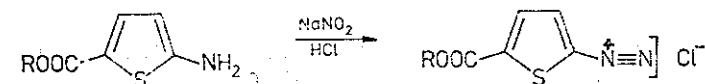
Cuplarea. Pirolul se comportă față de derivații diazoici aromatici ca și fenolul. El dă reacții de cuplare în poziția α .



2-Aminotiofenul cuplează cu clorura de benzendiazoniu în poziția 5.



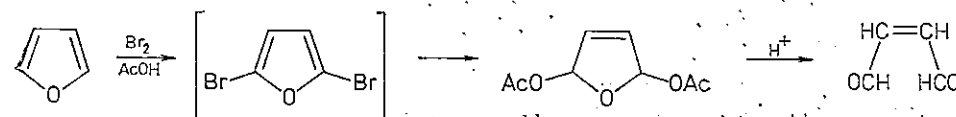
2-Aminotiofenii substituiți în poziția 5 cu grupe atrăgătoare de electroni pot fi diazotați normal ca și aminele aromatice. Sărurile de diazoniu astfel formate dau reacții de cuplare cu fenoli sau alte componente de cuplare.



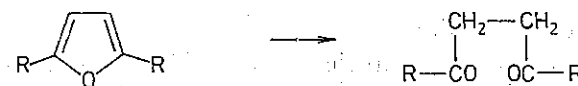
B. Reacții de adiție. Deschideri de ciclu în clasa furanului

Furanul este sistemul cel mai nesaturat. El dă reacții de adiție în pozițiile 2,5 comportându-se ca o dienă ciclică.

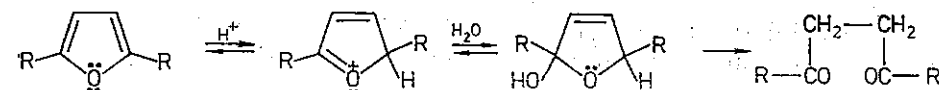
La tratarea cu brom în metanol sau acid acetic, în prezență de acetat de sodiu, se obține un produs de adiție stabil, de ex. 2,5-diacetoxi-2,5-dihidrofuran. Prin hidroliza acidă a acestuia se formează dialdehida maleică.



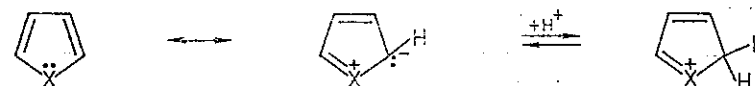
Deschiderea inelului furanic, în cataliză acidă, are loc și la tratarea compușilor cu inel furanic cu metanol în prezență de acid sulfuric. Reacția este inversul reacției de formare a inelului furanic din compuși 1,4-dicarbonylici (v. sinteza Knorr-Paal, § 31.1.3).



Mecanismul acestei reacții are ca etapă inițială protonarea inelului furanic urmată de reacția cationului format cu metanolul (sau cu apa în cazul în care se lucrează în acest solvent).

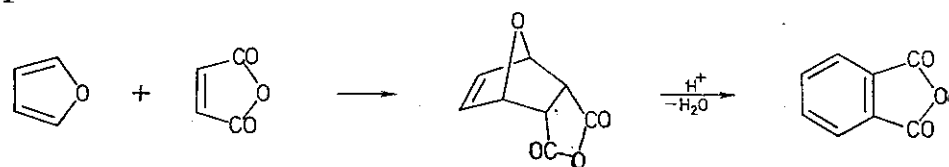


Protonarea inelului furanic și pirolic la unul din atomii de carbon ai ciclului distruge starea aromatică. Aceasta explică ușurința cu care au loc reacțiile de polimerizare și rezinificare ale acestor compuși în prezență de acizi.



Tiofenul, mai puțin nesaturat, se protonează numai cu acid sulfuric concentrat, de aceea este mai stabil.

Sinteza dien. Furanul dă reacții de cicloadiție 4 + 2, prezentînd o reactivitate comparabilă cu a ciclopentadienei. Din aducții formați se poate elimina atomul de oxigen în cataliză acidă.



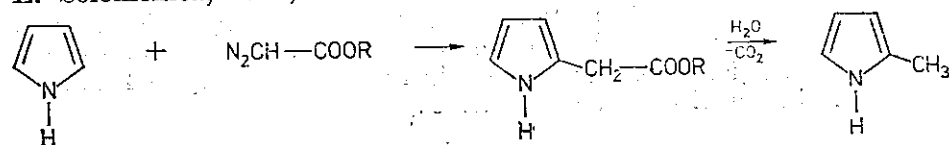
C. Reacția cu ester diazoacetic

Esterul diazoacetic reacționează cu furanul și tiofenul dînd produși cu inel ciclopropanic, rezultați prin aditie la o dublă legătură.



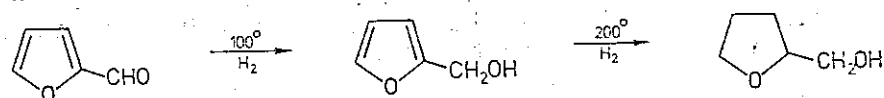
X = O, S

Pirolul tratat cu ester diazoacetic dă ester α -pirilacetic, din care prin hidroliză și decarboxilare se obține α -metilpirol (C. D. Nenișescu și E. Solomoniciă, 1932).

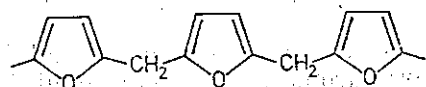


D. Reducere. Oxidare

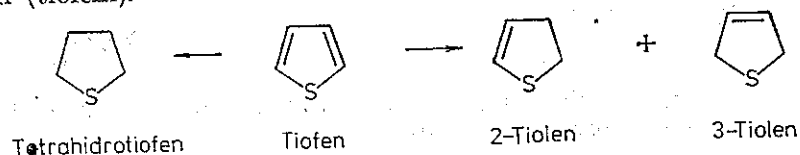
Furanul se reduce catalitic la tetrahidrofuran (THF). Furfurotul dă prin reducere alcool furfurilic sau, în condiții mai energice, alcool tetrahidrofurfurilic.



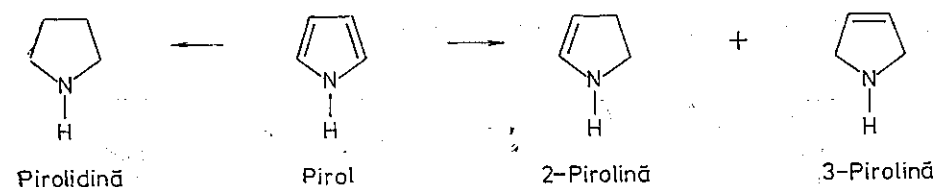
Alcoolul furfurilic se utilizează la fabricare de rășini rezistente la coroziune, formate din catene policondensate de tip novolac.



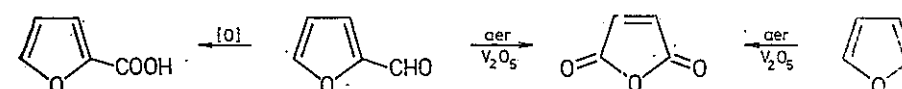
Reducerea tiofenului în prezență de catalizatori rezistenți la compuși cu sulf duce la tetrahidrotiofen; cu sodiu și amoniac se obțin dihidrotiofeni (tioleni).



Pirolul se reduce în mod asemănător la di- și tetrahidroderivați.



Oxidarea furanului și a furfurotulului cu aer în prezență de V_2O_5 duce la anhidrida maleică.



Prin oxidarea furfurotulului cu agenți oxidanți se obține acid piro-mucic (acid furoic).

Tiofenul este stabil la oxidare. Acidul tiofencarboxilic se obține din α -acetiltiofen prin reacție haloformă.

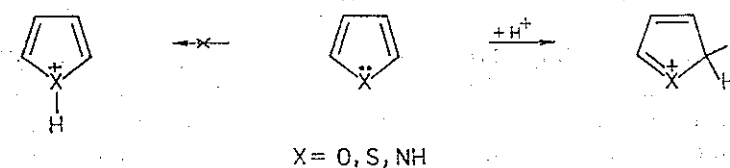


Oxidarea pirolului duce la maleinimidă.

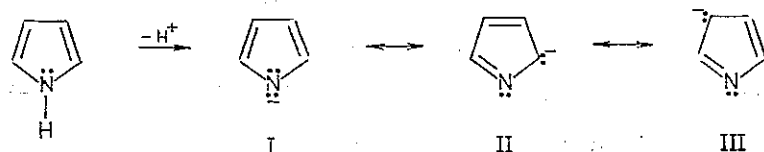


E. Comportarea heteroatomilor din furan, tiofen și pirol

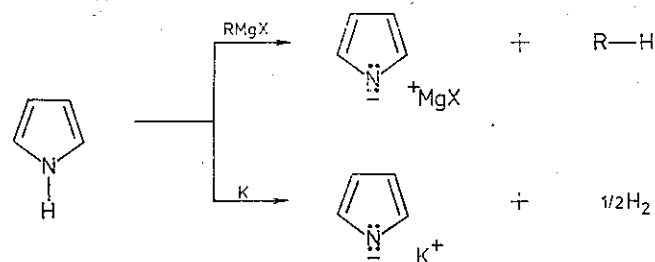
Din cauza implicării electronilor neparticipanți la conjugarea înelului heterociclic, heteroatomul pozitivat pierde caracterul chimic caracteristic din eteri, tioeteri sau amine. Furanul, tiofenul și pirolul nu formează săruri de oxoniu, sulfoniu sau amoniu la tratare cu acizi tari sau cu halogenuri de alchil, reacții caracteristice eterilor, tioeterilor și aminelor alifatice.



Atomul de azot pozitivat cedează în schimb ușor un proton, formând un anion cu sextet de electroni, ca și anionul ciclopentadienei, stabilizat prin conjugare. Pirolul are caracter acid.

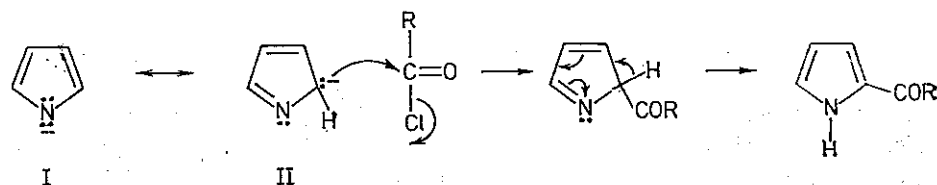


La tratarea pirolului cu potasiu metalic se obține pirolatul de potasiu, sare stabilă în absența apei.



Ca orice compus cu „hidrogen activ”, pirolul descompune derivații organo-magnezieni.

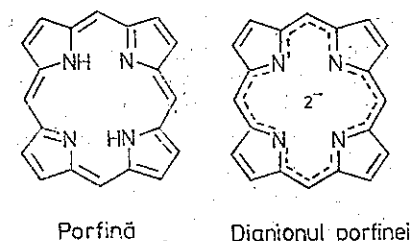
Anionul pirolat se comportă ca un reactant nucleofil. Cu cloruri acide dă un acilderivat în care grupa acil se fixează de atomul de carbon din poziția α . Este o indicație că structura limită II din anionul pirolat are ponderea cea mai mare.



31.1.7. PRODUȘI NATURALI CU INELE PIROLICE

Coloranții din sânge și din frunze conțin un sistem macrociclic format din patru inele pirolice. Sistemul heterociclic de bază, *porfina*, îndeplinește condiția aromaticității ($4n + 2$ electroni π) având un sistem de 18 electroni π delocalizați și două perechi de electroni localizați în două legături N—H.

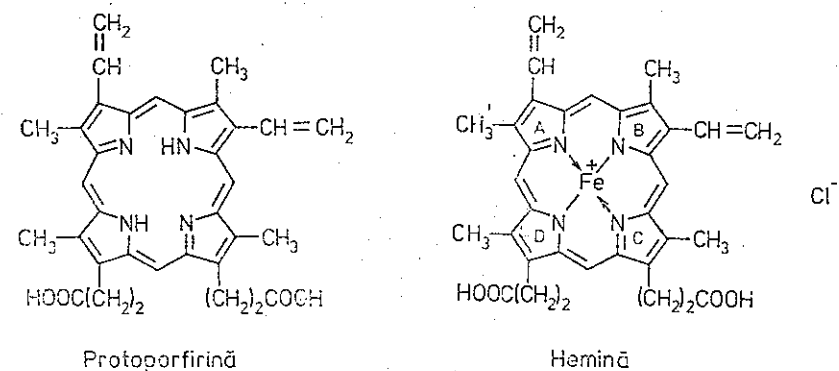
Structura porfinei este redată mai jos prin două structuri limită. Dianionul porfinei, din complexii metalici, are sistemul de 18 electroni π .



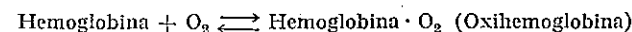
Alchil porfinele substituite la atomii de carbon ai inelelor pirolice (numerotate 1—8) se numesc *porfirine*.

Porfina și porfirinele sînt colorate roșu închis. Ele formează complexi cu metale (Fe, Mg, Cu), în care metalul înlocuiește atomii de hidrogen ai azotului. În complexi ca și în dianionul porfinei sistemul este plan și cei 18 electroni implicați în conjugare conferă stabilitate aromatică.

Hemul și hemina. Colorantul roșu din singele vertebratelor hemoglobina, este o cromoproteidă (v. § 33.2.5). Ea se compune dintr-o proteină, globina, și un colorant pirolic, hemul, cu structură macrociclică, din clasa porfirinelor ($C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$). Hemul este o combinație a protoporfirinei cu fer bivalent legat complex. În cursul operațiilor de separare și de purificare pentru îndepărtarea globinei (prin tratare cu acid acetic și clorură de sodiu) are loc oxidarea ferului bivalent la fer trivalent și se obține hemina avînd un atom de clor ionizat ($C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$). Prin eliminarea reductivă a ferului (la tratare cu zinc în acid acetic) se obține protoporfirina.

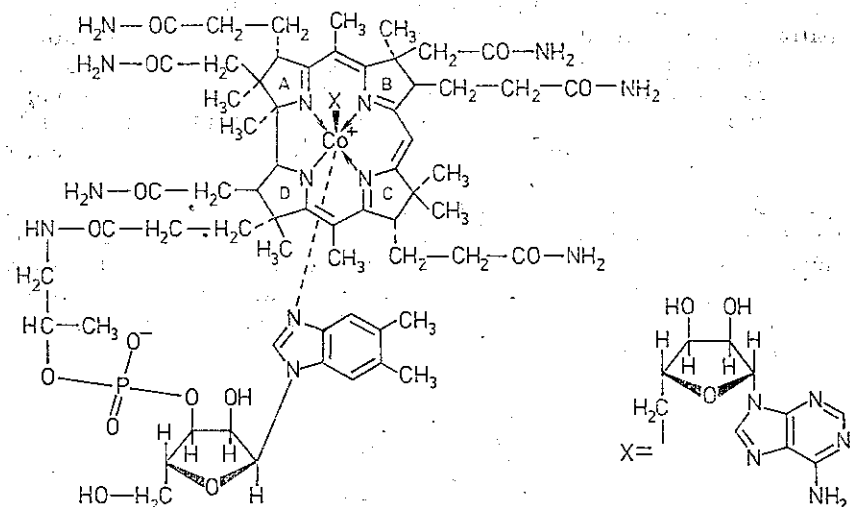


Hemoglobina are rolul de transportor al oxigenului din plămîni în celulele organismului, prin circuitul sanguin.



În oxihemoglobină oxigenul este legat de atomul de fer. Oxidul de carbon se leagă la ferul din hemoglobină mult mai strîns formînd carboxihemoglobina. Ca și oxihemoglobina, carboxihemoglobina este o combinație reversibilă. La concentrații parțiale mari de oxigen grupa CO poate fi deplasată astfel că hemoglobina își poate relua funcțiunea normală.

Vitamina B₁₂. Sistemul macrociclic al vitaminei B₁₂, numit corină, conține ca metal complexat, cobaltul. Acesta este strâns legat de atomii de azot și de o grupă cian.

X=CN, Vitamina B₁₂Coenzimă-Vitamina B₁₂

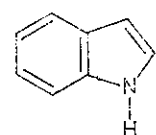
Vitamina B₁₂ joacă un rol esențial în hematopoeză. Lipsa ei produce anemie pernicioasă. Ea a fost izolată din ficat (K. Folkers, 1948; E. L. Smith, 1960) și a fost obținută sintetic de R. B. Woodward și A. Eschenmoser în anul 1972.

Vitamina B₁₂ cu un rest de adenosină în locul grupei cian este o coenzimă care participă (fixată pe enzime specifice) în numeroase reacții biologice, de ex. sinteza metioninei.

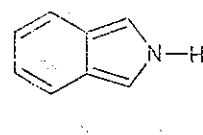
31.2. INDOLUL ȘI COMPUȘI CU INEL INDOLIC

31.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

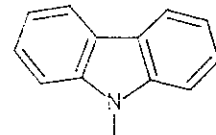
Indolul este 2,3-benzopirrol. Un izomer al indolului, 3,4-benzopirrolul, se numește izoindol. Dibenzopirrolul se numește carbazol.



Indol



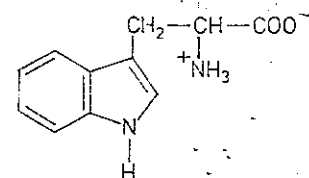
Izoindol



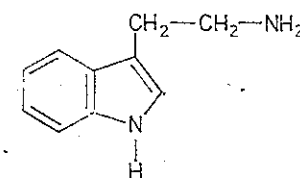
Carbazol

31. Compuși heterociclici cu caracter aromatic I

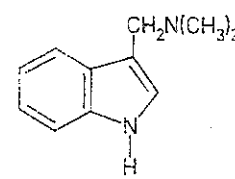
Numeroși produși naturali cu inel indolic au numiri comune.



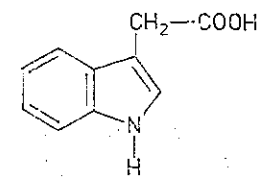
Triptofan



Triptamină



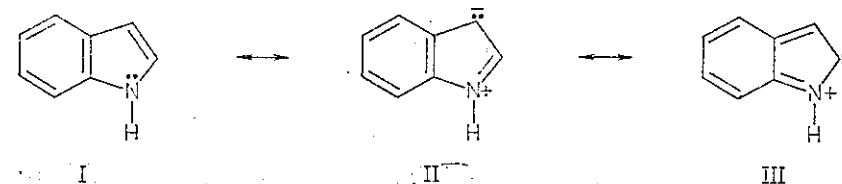
Gramină



Acid indolilacetic

31.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Structura electronică a indolului poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:

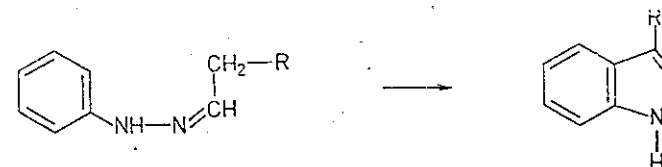


Structurile limită I și II, în care inelul benzenic conservă starea aromatică, contribuie cu o pondere mai mare decât structura limită III, în care conjugarea aromatică a benzenului este afectată.

Energia de conjugare a indolului este de 47 kcal · mol⁻¹.

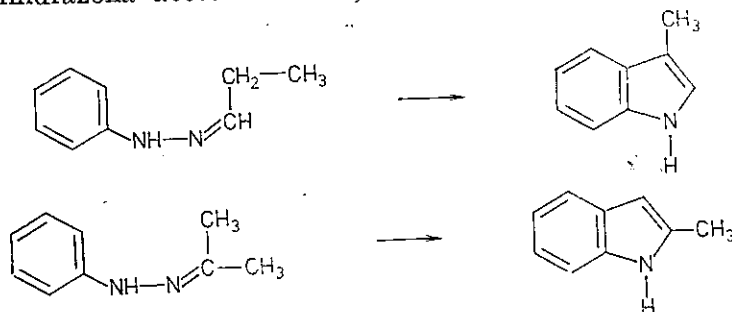
31.2.3. METODE DE SINTEZĂ ÎN CLASA INDOLULUI

A. Din fenilhidrazonile compușilor carbonilici (sinteza Fischer)



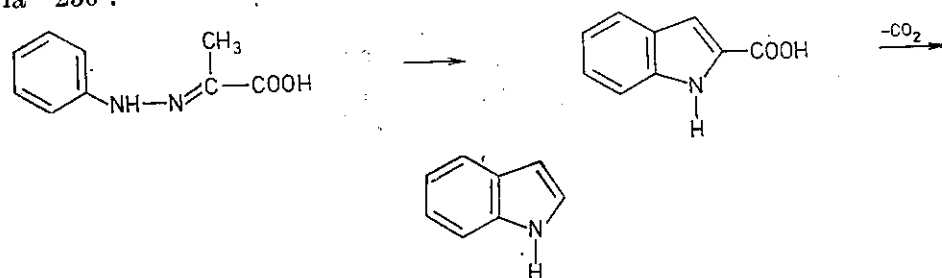
O metodă generală pentru sinteze de derivați ai indolului substituiți cu grupe alchil sau aril în nucleul pirolic constă în ciclizarea fenilhidrazonelor aldehidelor și cetonelor prin încălzire cu clorură de zinc la aprox. 200° sau cu acid polifosforic la 100° (E. Fischer, 1886).

Din fenilhidrazona aldehidei propionice se obține β -metil-indol.
Din fenilhidrazona acetonei se obține α -metil-indol.

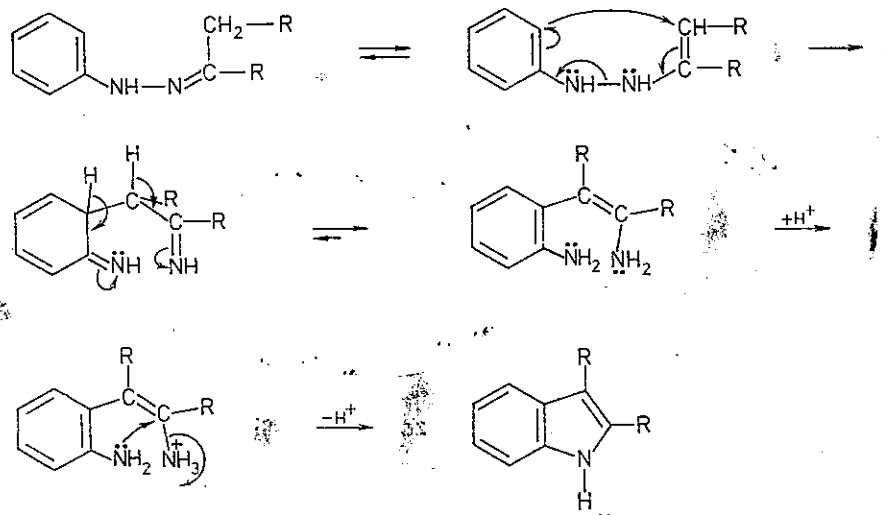


Sinteza indolului din fenilhidrazona acetaldehidei reușește numai în cataliză heterogenă (Al_2O_3) la 300° (N. Suvorov, 1967).

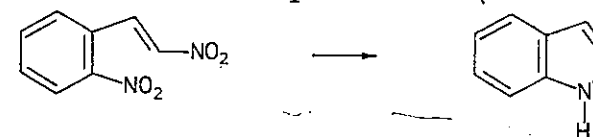
Se poate obține însă indol din fenilhidrazona acidului piruvic, prin ciclizare în prezență de PCl_5 și decarboxilarea acidului indol carboxilic, la 250° .



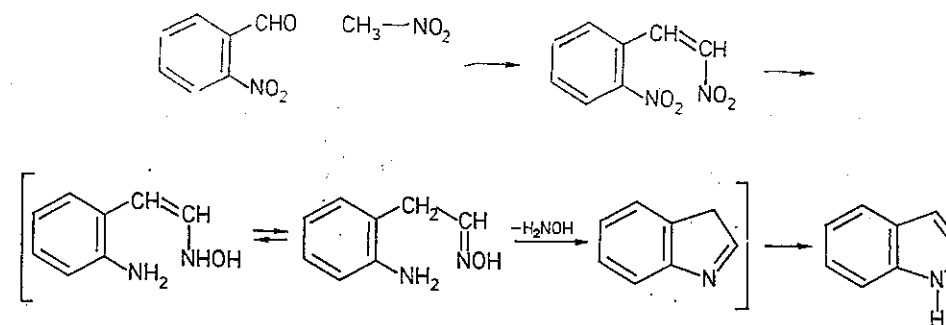
Mecanismul sintezei Fischer implică izomerizarea fenilhidrazonului la hidrazoderivat urmată de o transpoziție *orto*-benzidinică (v. § 23.4.1).



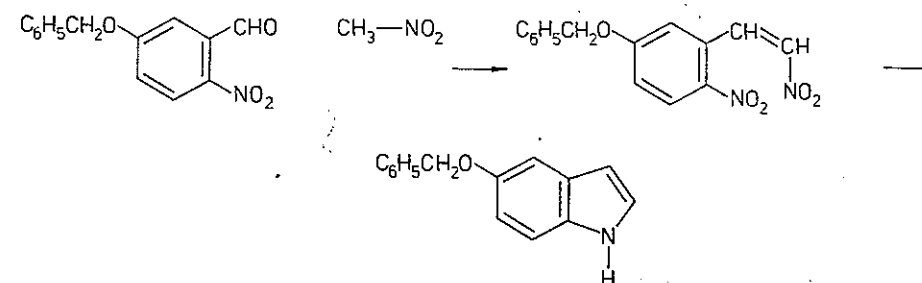
B. Din *orto*- ω -dinitrostiren prin reducere (sinteza Nenițescu).



o, ω -Dinitrostirenul, obținut prin condensarea *o*-nitrobenzaldehydei cu nitrometan, dă la reducere cu fer în acid acetic un compus hidroxilaminic nestabil care trece în tautomerul cu structura oximei *o*-amino-fenilacetaldehidei; aceasta se ciclizează eliminând hidroxilamină (C. D. Nenițescu, 1925). Etapele sintezei sînt următoarele:

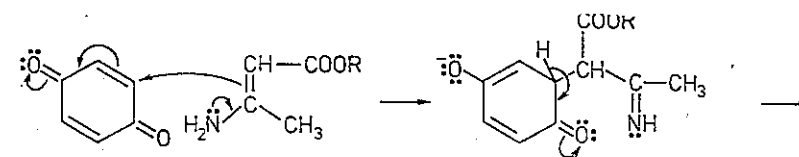


Metoda are aplicații vaste pentru sinteze de derivați ai indolului substituiți în inelul benzenic. Din 5-benziloxi-2-nitrobenzaldehydă se obține 5-benziloxiindol (C. D. Nenițescu și D. Răileanu, 1958).



5-Benziloxiindolul a fost utilizat pentru sinteza Serotoninei (5-hidroxitriptamina, v. mai departe).

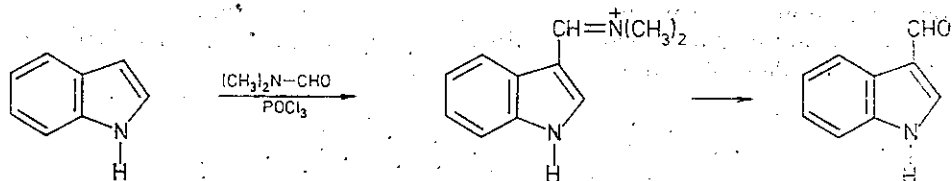
C. Derivați de indol din chinonă și ester β -aminocrotonic (sinteza Nenițescu)



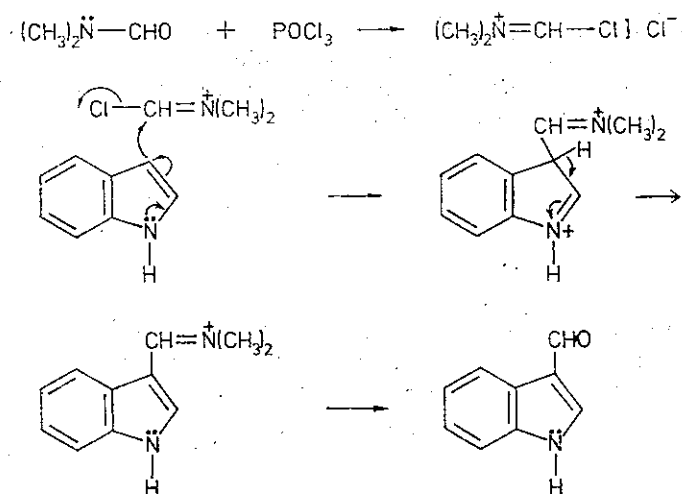
În intermediarul substituției în poziția β structurile limită importante păstrează inelul benzenic intact (deci și energia de conjugare a acestuia). Intermediarul substituției în poziția α ar implica pierderea energiei de conjugare a benzenului prin participarea unei perechi de electroni la conjugare cu inelul pirol. Astfel de structuri, cu sistem dienic cu conjugare deschisă, sînt defavorizate energetic.

Reacțiile de substituție clasice (nitrare, halogenare, sulfonare) nu prezintă interes în chimia indolului. Mult mai importante din punct de vedere sintetic sînt reacțiile în care indolul se comportă ca un reactant nucleofil la carbonul din poziția β (o enamină ciclică, v. § 24.6.1.B.g).

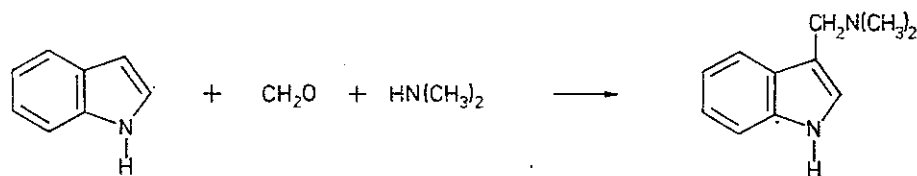
a. Aldehida indolului, ca și la pirol, se obține prin metoda Vilsmeier (prin tratare cu dimetilformamidă și POCl_3).



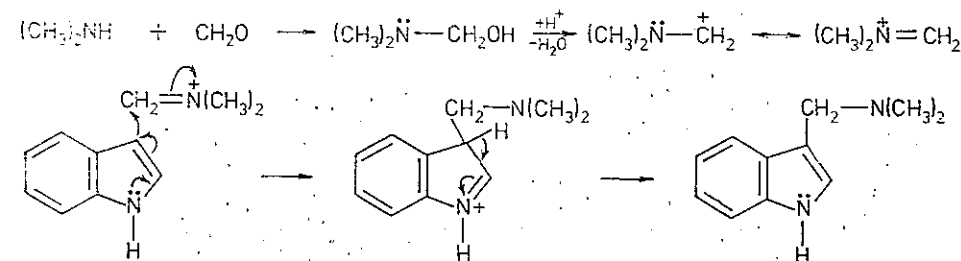
Atomul de carbon din poziția β reacționează cu cationul clorurii de imidoil.



b. Condensarea indolului cu formaldehidă și dimetilamină (reacție Mannich, v. § 24.6.1.B.f) duce la β -dimetilaminometilindol cunoscut sub numele de gramină.



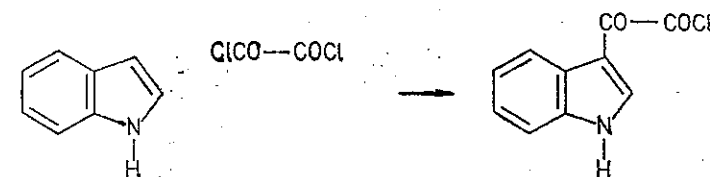
În această reacție carbonul din poziția β a indolului atacă ionul de imoniu format în reacția formaldehidei cu dimetilamina.



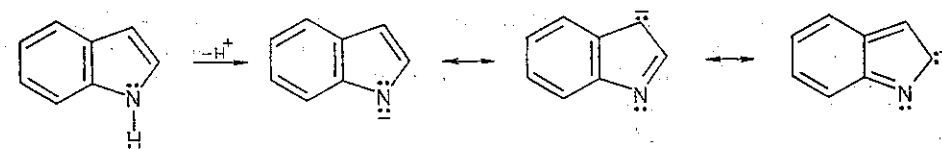
Gramina este un alcaloid care se găsește în orzul încolțit și alte graminee. Grupa $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ din gramină este reactivă. Ca atare sau sub formă sării cuaternare de amoniu, gramină este utilizată în numeroase sinteze de compuși cu inel indolic (v. mai departe).

c. Condensarea indolului cu cloruri acide are loc în poziția β .

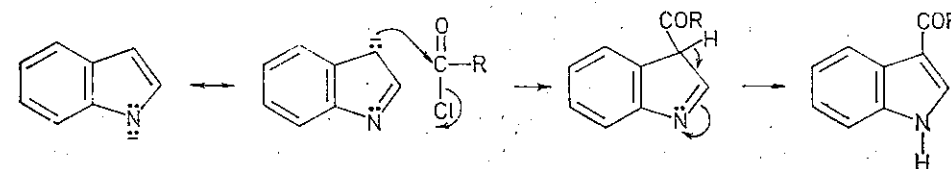
Din indol și clorură de oxalil se obține clorura acidului indolilgloxilic, intermediar în sinteze de alți derivați ai indolului cu importanță biologică (v. mai departe).



d. Reacții ale grupei $\text{N}-\text{H}$ din indol. Indolul, ca și pirolul, are caracter acid. Prin tratare cu metale alcaline sau cu compuși organo-magnezieni cedează un proton formînd un anion stabilizat prin conjugare.



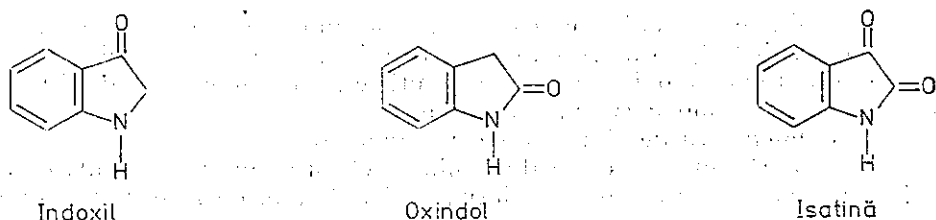
Anionul indolului reacționează cu cloruri acide în poziția β .



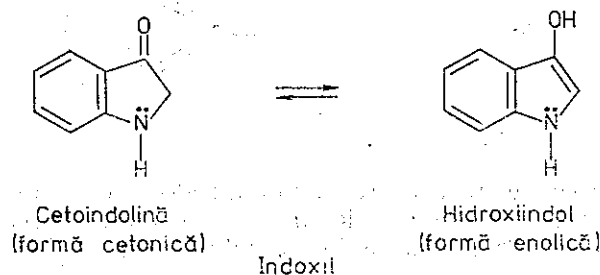
Prin reducerea grupei carbonil din acilindoli se obțin alchilindoli.



e. Compuși oxigenați ai indolului. Se cunosc trei compuși oxigenați ai indolului.



Dintre aceștia, indoxilul este cel mai important. Indoxilul, 3-hidroxiindolul, reacționează în două forme tautomere.



Datele spectrale arată că indoxilul se află sub forma de cetoindolină. Prin acetilarea indoxilului se poate obține, în funcție de condițiile de lucru, N-acetil-, O-acetil- sau O,N-diacetilindoxil.

Grupa CH_2 din indoxil este puternic activată. Prin oxidare, indoxilul trece în indigo (v. § 31.2.7).

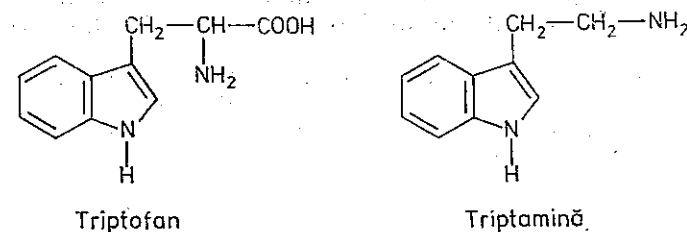
Există numeroase metode pentru prepararea indoxilului, elaborate în vederea sintezei indigoului; cele mai importante vor fi menționate în § 31.2.7.

31.2.7. UNII PRODUSI NATURALI CU INEL INDOLIC

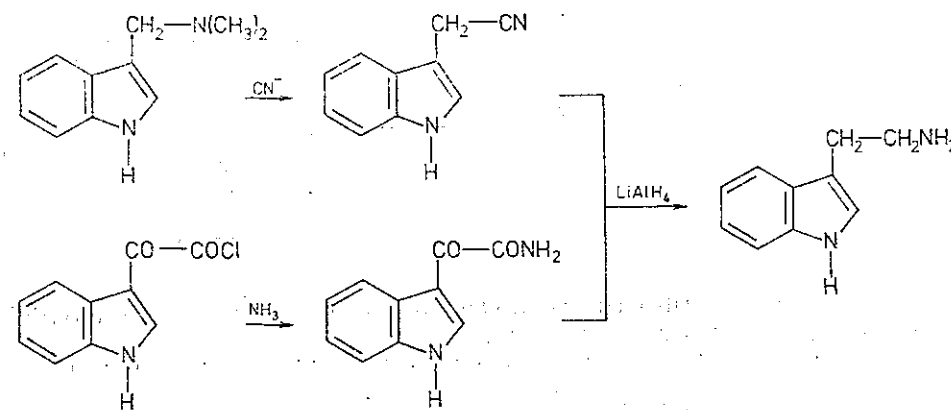
Numeroși produși naturali cu importanță deosebită pentru fiziologia animală și vegetală sînt derivați ai indolului.

Triptofanul, acidul 3- β -indolil-2-aminopropionic, intră în compoziția proteinelor. Transformările enzimactice ale acestui aminoacid stau la baza

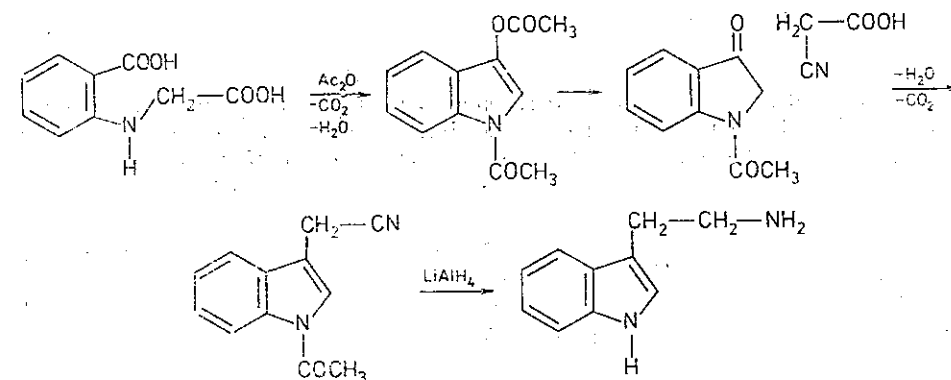
sintezelor biochimice ale majorității compușilor cu inel indolic ce se găsesc în natură.



Triptamina, 3-(2-aminoetil)-indolul, se formează prin degradarea biochimică a triptofanului. Se obține sintetic prin reducerea cu hidru de litiu-aluminiu a nitrilului acidului β -indolilacetic (Sneyder, Pilgrim) sau a amidei acidului β -indolilgloxilic (Specter, Antony, 1954).



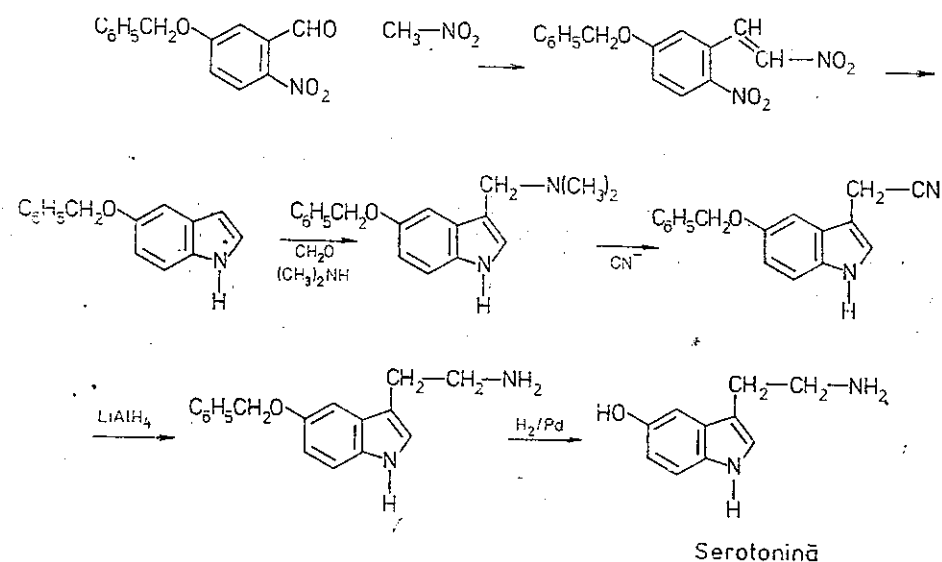
Se poate obține de asemenea pornind de la acidul antranilic printr-o succesiune de reacții implicînd sinteza N-acetilindoxilului și reacția acestuia cu acidul cianacetic (C. D. Nenișescu, D. Răileanu, 1958).



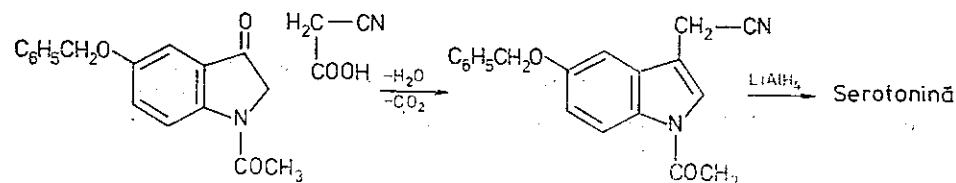
Serotonina, 5-hidroxitriptamina, este agentul vasoconstrictor din serul sanguin, cu acțiune asupra mișcărilor peristaltice ale intestinului;

are efect important asupra sistemului nervos central. Se obține sintetic pe mai multe căi, utilizând reacțiile descrise înainte.

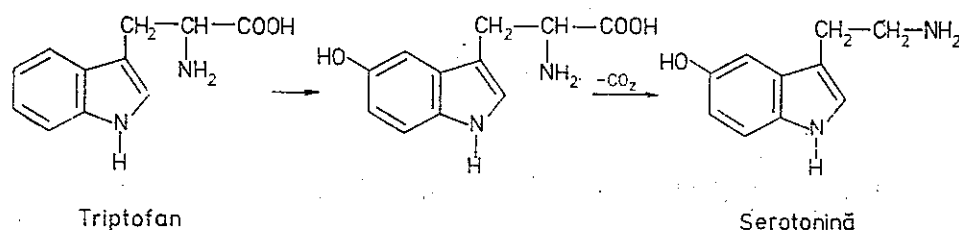
O cale pornește de la 5-benziloxiindol în care se introduce catena de etilamină prin intermediul graminei respective (B. Witkop, 1954).



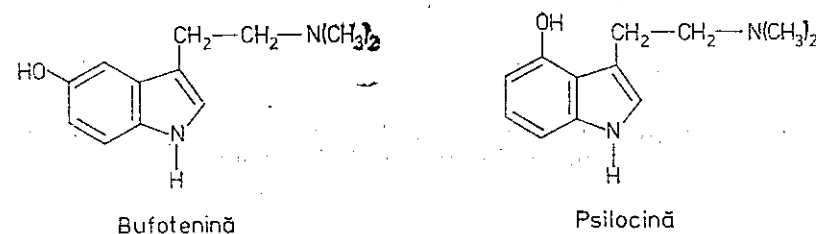
Altă metodă utilizează ca intermediar 5-benziloxi-N-acetilindoxilul (C. D. Nenițescu, D. Răileanu, 1958).



În natură serotonină se formează din triptofan prin oxidare enzimatică la 5-hidroxitriptofan și decarboxilarea enzimatică a acestuia (v. și aminoacizi, § 33.1.6.B).

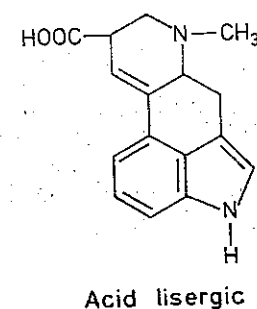


Dimetil derivatul serotoninei, bufotenina, și izomerul 4-hidroxiat, psilocina, au acțiune halucinogenă.

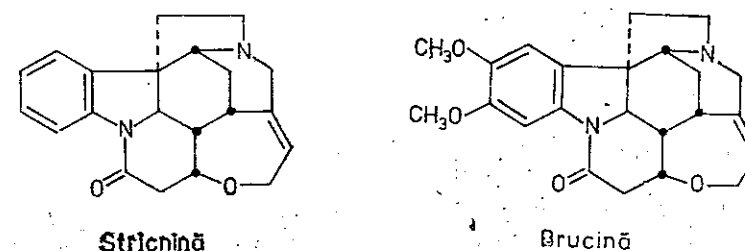


Alcaloizi policiclici cu inel indolic. Sub numele de alcaloizi se înțeleg compuși azotați de origine vegetală, cu structură heterociclică și cu acțiune fiziologică.

Acidul lisergic natural și în special dietilamida acidului lisergic, cunoscută sub numele de LSD, care se obține sintetic din acidul natural, au acțiuni halucinogene din cele mai puternice cunoscute.



Strienina și brucina sînt toxice puternice.



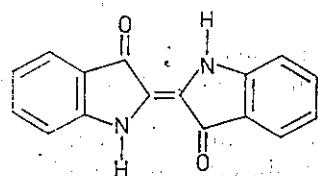
Structura strieninei a fost stabilită chimic de R. Robinson (1946) și prin analiză cristalografică cu raze X de Bijvoet și Robertson (1950); sinteza strieninei, realizată de R. B. Woodward (1954), a confirmat structura propusă.

Acidul indolilacetic se formează în natură din triptofan. Este un stimulator al creșterii plantelor (ramuri, rădăcini), avînd rolul unui hormon vegetal (auxină, de la *auxin*, a crește).

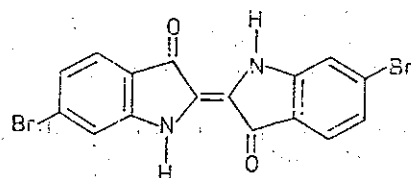
Acidul indolilacetic se obține sintetic din nitrilul său prin hidroliză. Pentru sinteza nitrilului au fost descrise înainte mai multe variante, el fiind intermediar și în sintezele triptaminei.

31.2.8. COLORANȚI DERIVAȚI DE LA INDOL

Doi coloranți, cunoscuți în antichitate și utilizați la vopsirea țesăturilor, având schelet indolic sint indigoul și purpura antică.

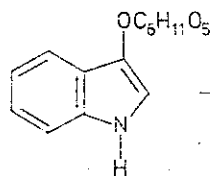


Indigo

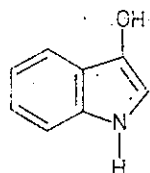


Purpura antică

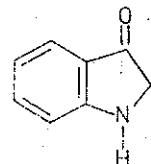
Indigoul nu se găsește ca atare în plantele producătoare de indigo (genul *Indigofera tinctoria*; *I. anil* sau *Isatis tinctoria*) crescând în India, Egipt și cultivate în Europa începând din secolul al XVIII-lea. El se găsește sub forma glicozidei indoxilului, numit indican vegetal, din care se formează în cursul prelucrării plantelor prin macerare cu apă. Sub influența unei enzime conținută în plantă, are loc hidroliza glicozidei și punerea în libertate a indoxilului, care se oxidează la aer dând indigo.



Indican vegetal



Indoxil



Indigo

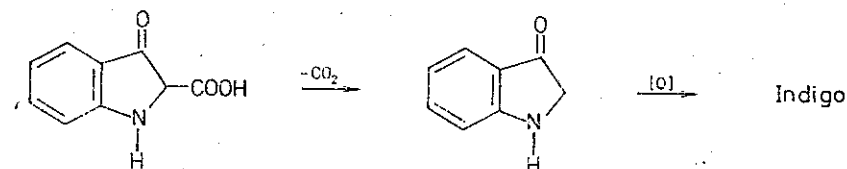
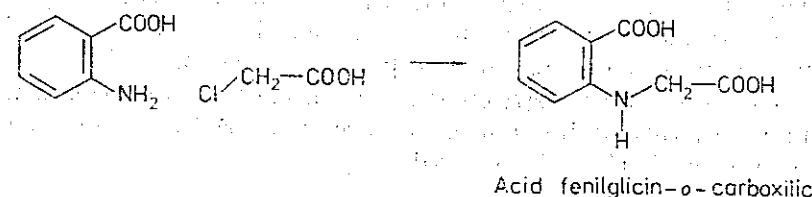
Purpura antică, este 6,6'-dibromindigo. În antichitate se izola dintr-o moluscă, *Murex brandaris*, ce trăiește în Mediterana orientală.

Studiul structurii indigoului a început în 1826 când s-a izolat pentru prima oară anilina prin distilarea destructivă a indigoului (F. Runge). Structura a fost stabilită de A. v. Baeyer (1865–1883); ulterior s-au dezvoltat numeroase metode pentru sinteza acestui colorant albastru deosebit de rezistent.

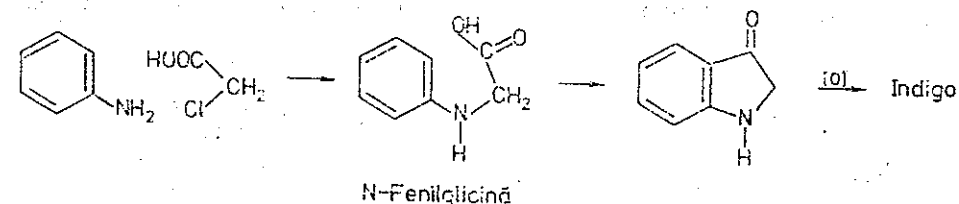
La baza sintezelor indigoului stă sinteza indoxilului care prin oxidare cu aer sau agenți oxidanți, trece în indigo.

O sinteză clasică a indigoului pornește de la acid antranilic. Prin condensare cu acid monocloracetic se obține acidul fenilglicin-orto-carboxilic. Acesta se ciclizează, prin topire cu hidroxid de sodiu, la acid indoxilic (acid

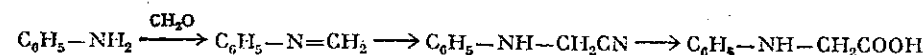
indoxil- α -carboxilic). Acesta fiind un acid β -cetonic se decarboxilează ușor dând indoxil care se oxidează la indigo (F. Heumann, 1897).



O altă sinteză, de asemenea industrială, pornește de la anilină, care se condensează cu acid monocloracetic și se ciclizează la indoxil prin topire cu hidroxid și amidură de sodiu (hidroxidul de sodiu singur nu dă rezultate bune) (F. Heumann, H. Pfleger, 1901).

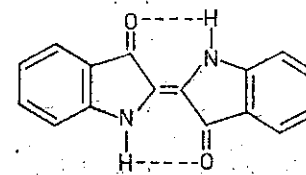


Fenilglicocolul se obține, în altă variantă, din anilină, formaldehidă și acid cianhidric.

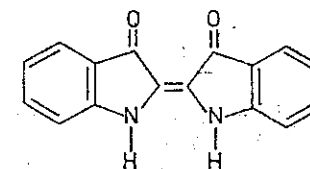


Structura și unele proprietăți ale indigoului. Indigoul, pulbere de culoare albastră, cu p.t. 390°, are culoare roșie în stare topită sau în stare de vapori.

Existența legăturii duble între cele două nuclee indoxilice determină existența a doi izomeri *cis-trans*.



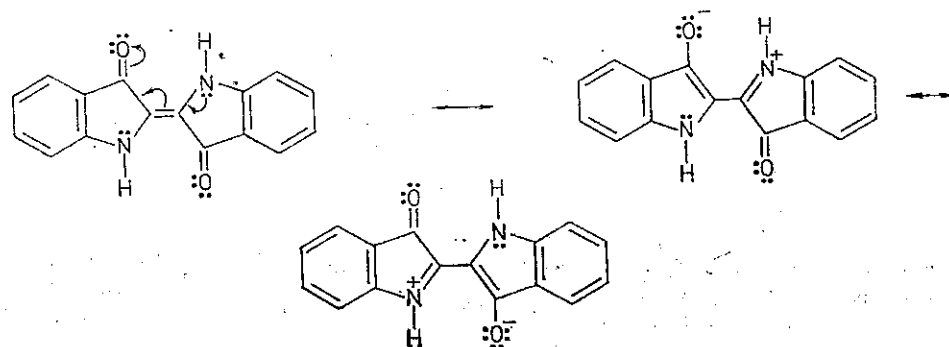
trans - Indigo



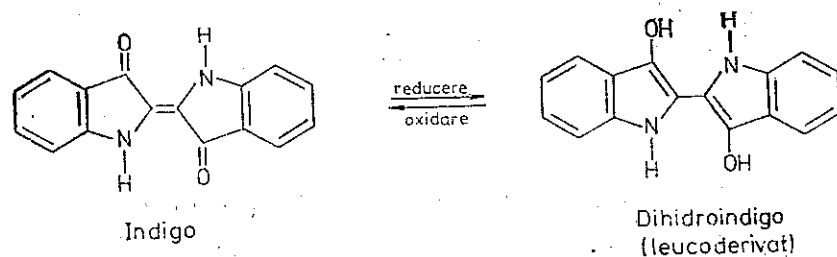
cis - Indigo

trans-Indigoul este stabilizat prin legături de hidrogen intramoleculare. Forma *cis*, extrem de instabilă, a fost pusă în evidență spectral, la unii derivați ai indigoului. Instabilitatea formei *cis* demonstrează posibilitatea rotației libere în jurul legăturii între cele două nuclee indoxilice și deci caracterul parțial de legătură simplă al acestei legături.

Aceasta se datorește participării apreciabile la starca reală a moleculei a unor structuri limită ionice, cu sarcini despărțite, și cu legătură simplă între cele două inele indoxilice.



Reducerea indigoului conduce la dihidroindigo, solubil în baze.

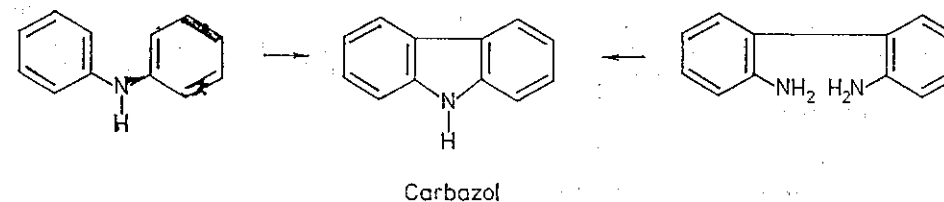


Pe această reacție se bazează vopsirea cu indigo. Indigoul, insolubil, este redus cu ditionit de sodiu, în mediu alcalin, și soluția de culoare galbenă, numită cadă de indigo, servește în vopsitorie. Prin oxidarea dihidroindigoului pe fibră (la tratare cu bicromat sau chiar la expunere la aer) se reface indigoul, albastru.

31.2.9. CARBAZOLUL

Carbazolul sau dibenzopirrolul se găsește în gudroanele cărbunilor de pământ, în cantități mari, în fracțiunea de ulei de antracen. Separarea carbazolului se face prin dizolvarea lui în hidroxid de potasiu. Carbazolul ca și pirrolul și indolul are caracter slab acid, formând sare de potasiu chiar cu hidroxid.

Carbazolul se obține sintetic din difenilamină prin trecere în tuburi încălzite sau din diaminobifenil în prezență de acizi.



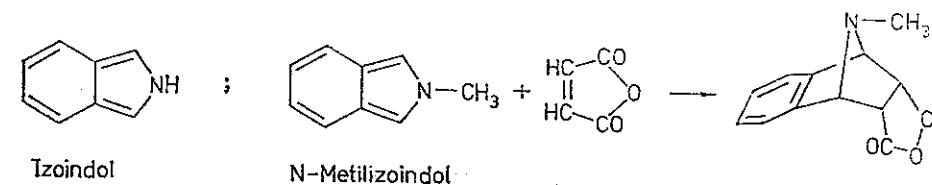
Prin încălzirea carbazolului la 150°, în prezență de acetilenă și catalizatori bazei (KOH), se obține vinilcarbazol (W. Reppe).



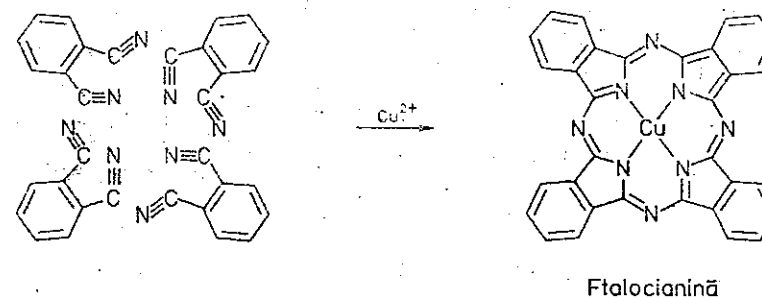
Vinilcarbazolul poate fi polimerizat formind o masă transparentă, utilizată ca izolator electric.

31.2.10. IZOINDOLUL

Izoindolul are structură *orto*-chinoidă. Se cunosc derivați ai izoindolului care dau sinteze dien.



Inelul izoindolic intră în compoziția unor coloranți numiți ftalocianine, a căror structură amintește porfirinele. Se obțin din dinitril italic și ioni de metale, de ex. cupru. Servește ca pigmenți (albaștri și verzi).

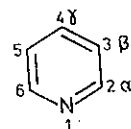


31.3. PIRIDINA ȘI COMPUȘI CU INEL PIRIDINIC

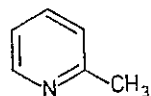
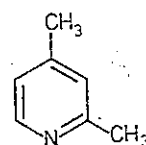
Piridina este termenul reprezentativ al clasei compușilor heterociclici monoheteroatomici cu inel de șase atomi, cu caracter aromatic. Piridina se aseamănă cu benzenul, din care rezultă formal prin înlocuirea unei grupe CH cu un atom de azot.

31.3.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

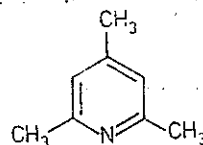
Numerotarea pozițiilor din inelul piridinei începe de la atomul de azot. Pozițiile 2 și 6 se mai notează cu litera α , 3 și 5 cu β , iar poziția 4 cu γ .



Cele trei metilpiridine se numesc picoline (α , β și γ), dimetilpiridinele se numesc lutidine și trimetilpiridinele se numesc colidine.

 α -Picolină

2,4-Lutidină



Colidină

31.3.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Inelul piridinei este compus din cinci atomi de carbon și un atom de azot, hibridizați sp^2 și uniți între ei prin legături σ sp^2-sp^2 . Fiecare atom de carbon este legat de un atom de hidrogen prin legături σ sp^2-s . La atomul de azot al treilea orbital hibridizat sp^2 este ocupat cu perechea de electroni neparticipanți. Între orbitalii p nehibridizați de la fiecare atom de carbon și orbitalul p al azotului are loc o întrepătrundere (întocmai ca la benzen) prin care rezultă șase orbitali moleculari extinși, cu energii inegale. În trei din acești orbitali, și anume acei cu energia mai joasă, se află delocalizați cei șase electroni π , formînd un nor electronic deasupra și dedesubtul planului inelului (fig. 31.1).

Prin delocalizarea electronilor molecula se stabilizează. Energia de conjugare a piridinei este mai mare decît a benzenului. După unele date

31. Compuși heterociclici cu caracter aromatic I

ea este de 45 kcal $\cdot$ mol $^{-1}$. Piridina este „mai aromatică” decît benzenul (v. reacții de oxidare).

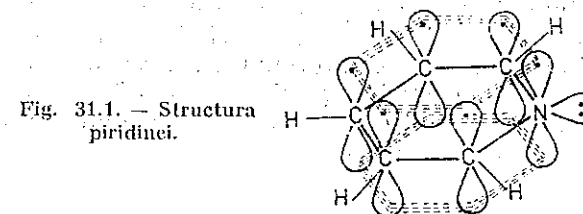
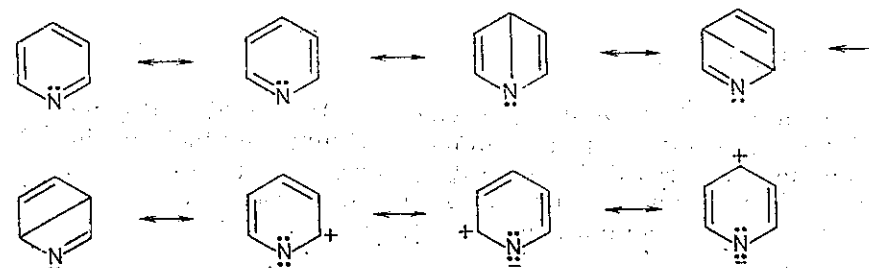


Fig. 31.1. — Structura piridinei.

Repartiția electronilor din piridină poate fi reprezentată prin două structuri limită Kekulé, trei structuri Dewar și trei structuri cu sarcini despărțite.



Spre deosebire de benzen, în care structurile cu sarcini despărțite nu au pondere semnificativă la starea reală a moleculei, în piridină structurile cu sarcini despărțite au pondere însemnată în starea fundamentală. În aceste structuri atomul de azot are polaritate negativă iar pozițiile α și γ sint săracite în electroni (polaritate pozitivă). Prezența azotului produce o dezactivare generală a nucleului față de reactanți electrofili și preferențial în pozițiile α și γ . Aceste poziții au în schimb afinitate pentru reactanți nucleofili, proprietate care domină chimia piridinelor.

Molecula piridinei este plană. Distanțele interatomice C—C sint egale între ele și corespund cu cele din benzen (1,39 Å). Distanțele C—N sint de 1,34 Å, valoare intermediară între o legătură simplă C—N (1,47 Å) și o legătură dublă C=N (1,27 Å) (fig. 31.2). Atomul de azot fiind mai electronegativ decît carbonul, molecula piridinei este polară; momentul electric este de 2,2 D, cu semnul negativ al vectorului la azot.

Bazicitatea piridinei. Piridina are o pereche de electroni neparticipanți la azot care nu ia parte la conjugare și deci capabilă să fixeze un proton; de aceea piridina are caracter bazic. Bazicitatea piridinei (pK_a 5,29) este redusă considerabil (de ordinul 10^4) față de o amină terțiară alifatică (pK_a 10).

Această diferență se datorează naturii diferite a orbitalului care conține perechea de electroni neparticipanți. În piridină electronii neparticipanți se află într-un orbital hibridizat sp^2 pe cînd în aminele terțiare acești electroni ocupă un orbital hibridizat sp^3 . Este știut că bazicitatea perechii

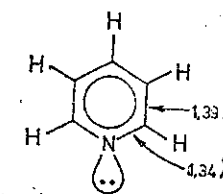
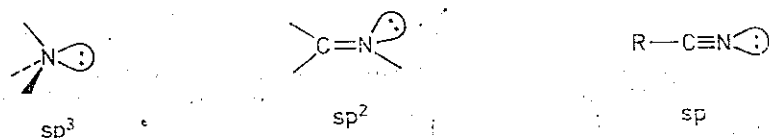


Fig. 31.2. — Geometria piridinei.

de electroni dintr-un orbital hibridizat scade cu mărirea procentului de componentă s în ordinea : $sp^3 > sp^2 > sp$.

Orbitalul sp^2 cu 1/3 componentă s este mai stabil, are nivel energetic mai scăzut, iar electronii sunt mai atrași de nucleu și în consecință mai puțin disponibili pentru a fixa protonul. Orbitalii sp^3 au numai 1/4 componentă s , electronii neparticipanți din acești orbitali sunt mai disponibili pentru a fixa un proton, deci mai bazici. Electronii din orbitali sp (de ex. în nitrili) nu au caracter bazic.



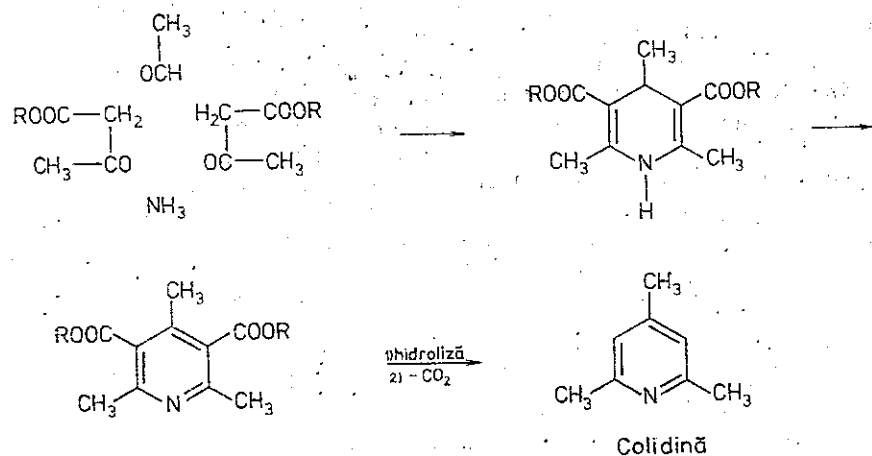
31.3.3. METODE DE SINTEZĂ

Piridina se izolează din gudroane (v. § 31.3.4). Ea constituie materia primă de bază pentru sinteze de numeroși compuși cu inel piridinic. Metodele de sinteză pornind de la piridină vor fi tratate în cadrul reacțiilor piridinei. Există puține reacții prin care se construiește inelul piridinic pornind de la alți compuși aciclici sau ciclici.

A. Metoda Hantsch de sinteză a inelului piridinic

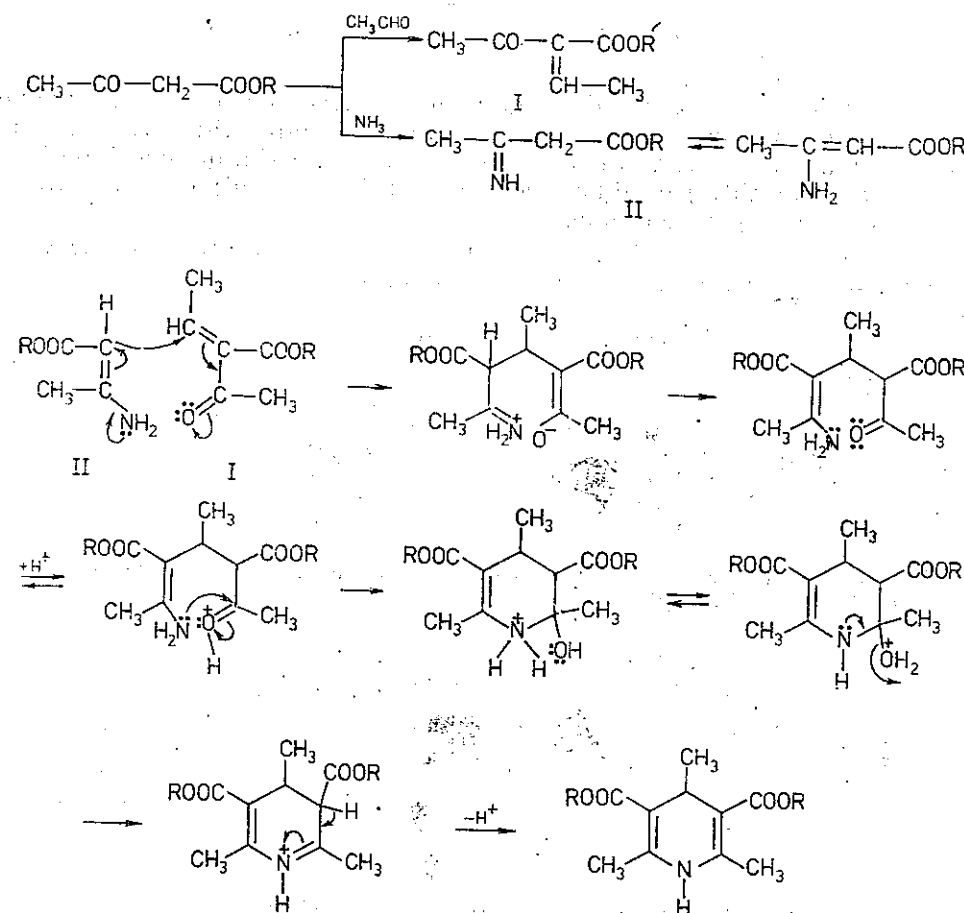
Esterii β -cetonici și β -dicetonele se condensează cu aldehide și amoniac dând 1,4-dihidropiridine din care prin dehidrogenare (aromatizare) se formează derivați substituiți ai piridinei.

Din ester acetilacetic, acetaldehidă și amoniac se obține ester dihidrocolidin-dicarboxilic. Prin aromatizare, hidroliză și decarboxilarea acidului colidin-dicarboxilic rezultat se formează colidina.

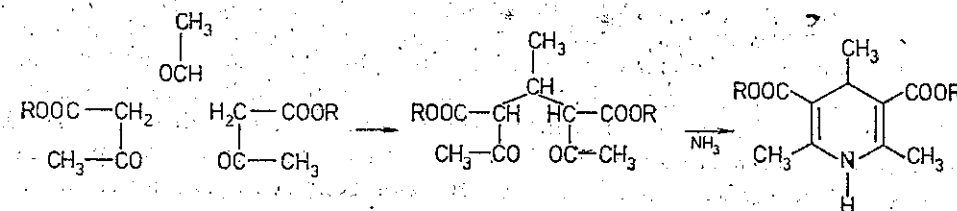


Utilizând formaldehida în locul acetaldehidei se obține final 2,6-dimetilpiridină (2,6-lutidină).

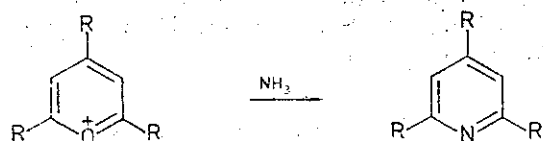
Mecanismul reacției Hantsch implică formarea esterului β -amino-crotonic dintr-o moleculă de ester β -cetonice și amoniac și formarea unui ester α,β -nesaturat prin condensarea celei de a doua molecule de ester acetilacetic cu aldehida (A. Streitwieser, H. Heathcock, 1976). Etapele sintezei pot fi formulate astfel :



În altă interpretare se formează întâi ester bis-etilidenacetilacetic care reacționează apoi cu amoniacul :

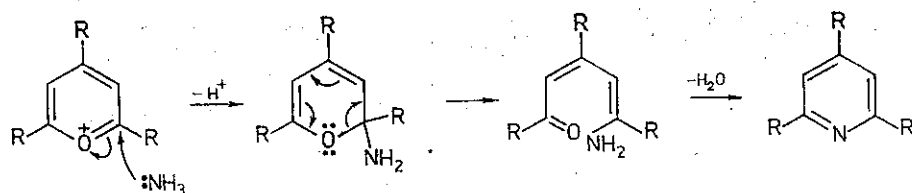


B. Sinteze de derivați ai piridinei din săruri de piriliu

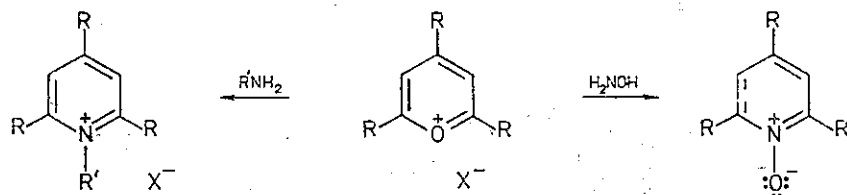


Înlocuirea atomului de oxigen din sărurile de piriliu, ușor accesibile, cu un atom de azot, are loc cu ușurință la tratarea sării respective cu amoniac (A. v. Baeyer, 1910). Pe această cale se obțin, de obicei, derivați 2,4,6-trisubstituiți ai piridinei deoarece sărurile de piriliu corespunzătoare sînt cele mai ușor accesibile.

Formarea inelului piridinic din sarea de piriliu are ca intermediar aciclic o aminocetonă nesaturată (v. § 31.5.4).



Prin tratarea sărurilor de piriliu cu amine primare se formează săruri de N-alkil-piridiniu.



În reacția cu hidroxilamina se formează piridin N-oxizi.

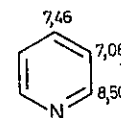
31.3.4. SURSE NATURALE

Piridina se găsește în fracțiunea de ulei ușor (p.f. 80–170°) de la distilarea gudroanelor cărbunilor de pământ, alături de metilpiridine (picoline), dimetilpiridine (lutidine) și trimetilpiridine (colidine). Acest amestec este separat din ulei ușor prin tratare cu acid sulfuric diluat. Din amestecul de „baze piridinice” obținut prin alcalinizarea soluției sulfurice, piridina și 2-picolina se separă prin distilare. Celelalte componente se separă mai greu, de obicei prin distilări azeotrope în prezență de apă sau acid acetic. Piridina este produs comercial.

31.3.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Piridina este lichidă (p.f. 115°, p.t. –42°); este solubilă în apă și în dizolvanți organici.

În spectrul RMN protonii piridinei prezintă următoarele deplasări chimice (δ , ppm), tipice aromatice:

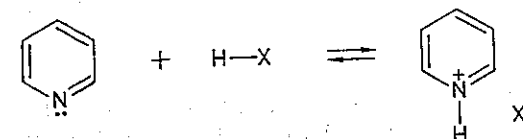


De remarcă că protonii piridinei dau semnale la un δ cu atât mai mare cu cât atomii de carbon de care sînt legați sînt mai săraciți în electroni, mai pozitiviți.

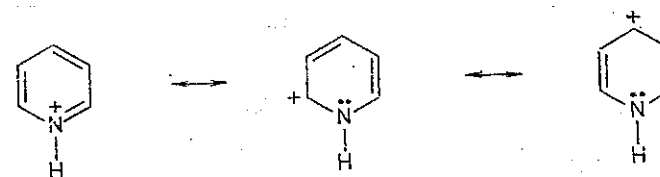
Spectrul UV prezintă absorbție maximă la 256 nm ($\epsilon = 1860$); banda de absorbție are un umăr la 281 nm.

31.3.6. REACȚII CARACTERISTICE ALE COMPUȘILOR CU INEL PIRIDINIC

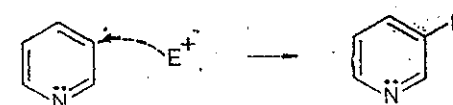
A. Bazicitate. Săruri de piridiniu



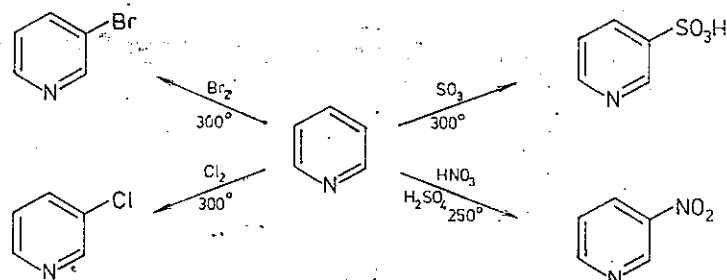
Piridina are caracter bazic și nucleofil datorită electronilor neparticipanți de la azot, neimplicați în conjugarea aromatică. Cu acizii minerali tari, piridina formează săruri în care ionul de piridiniu este stabilizat prin conjugare.



B. Substituția electrofilă

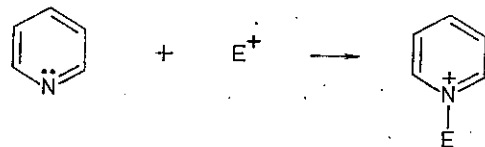


Substituția electrofilă, SE, la piridină are loc în poziția β , cu viteză mică, și numai în condiții energice. Bromurarea, clorurarea, nitrarea, sulfonarea au loc la temperaturi înalte (între 200–300°).

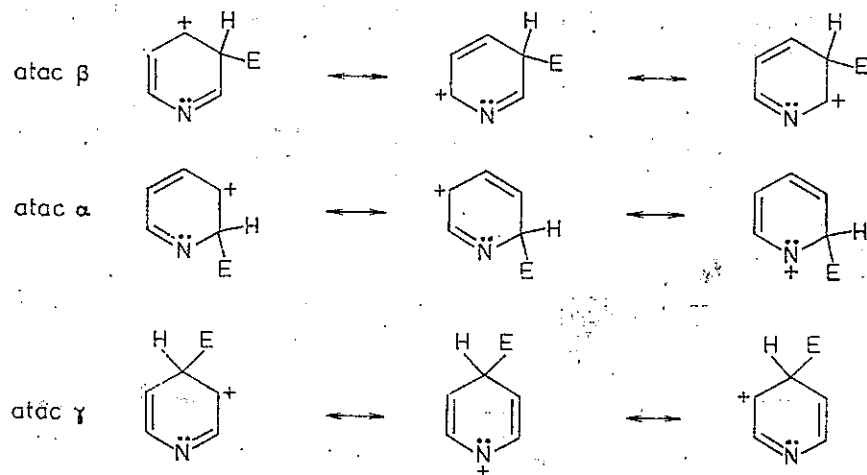


Dezactivarea inelului piridinic în reacțiile de substituție electrofilă se datorează atomului de azot care micșorează densitatea de electroni din nucleu, prin efect $-I$, și selectiv în pozițiile α și γ , prin efect de conjugare. Substituția electrofilă are loc în poziția β mai puțin sărăcită în electroni decât pozițiile α și γ .

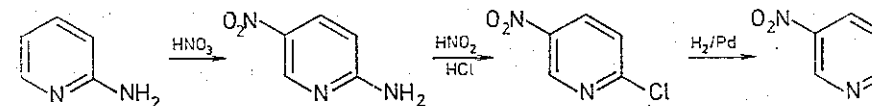
Reacțanții electrofili sînt acizi (Brönsted sau Lewis) care reacționează cu azotul piridinei formînd ioni de piridiniu cu sarcină pozitivă. Opoziția de a accepta o nouă sarcină este și ea o cauză a reactivității reduse față de electrofili.



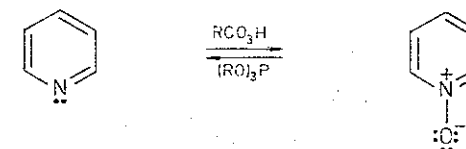
Prin reactivitate și efecte de orientare, piridina prezintă analogie cu nitrobenzenul care orientează în poziția *meta*. Intermediarul substituției electrofile în poziția β a piridinei este mai stabilizat, prin structuri limită cu sarcini pozitive la carbon, decât intermediarii unei substituții în poziția α sau γ , în care unele structuri limită conțin sextet la azot.



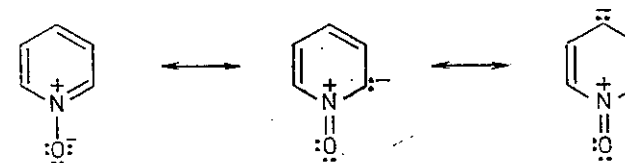
Substituenții donori de electroni, de ex. grupele amino, măresc reactivitatea inelului piridinic și orientează substituția în *orto-para* față de acesta. De aceea α -aminopiridina, ușor accesibilă (v. mai departe), este utilizată ca materie primă pentru sinteze de derivați β -substituiți ai piridinei.



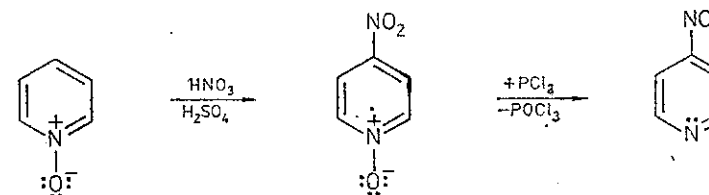
Piridinoxidul este un alt derivat al piridinei care dă ușor substituții electrofile. Piridinoxidul se prepară prin reacția piridinei cu peracizi; prin reducere blindă (de ex. cu fosfiți) regenerează piridina.



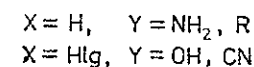
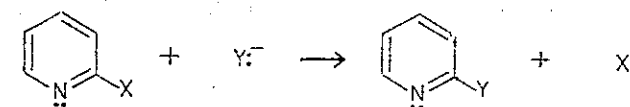
Piridinoxidul are o structură dipolară, dar atomul de oxigen ia parte la conjugare contribuind la mărirea densității de electroni în nucleu, în special în poziția γ .



Substituția electrofilă în poziția γ are loc în condiții blinde de reacție, conducînd, după reducere, la piridine substituie, greu accesibile prin alte metode.



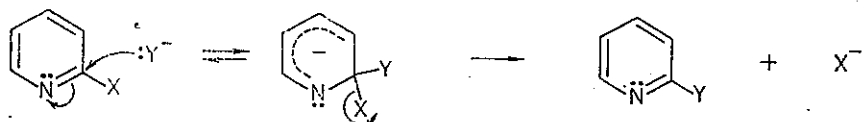
C. Substituția nucleofilă a piridinei



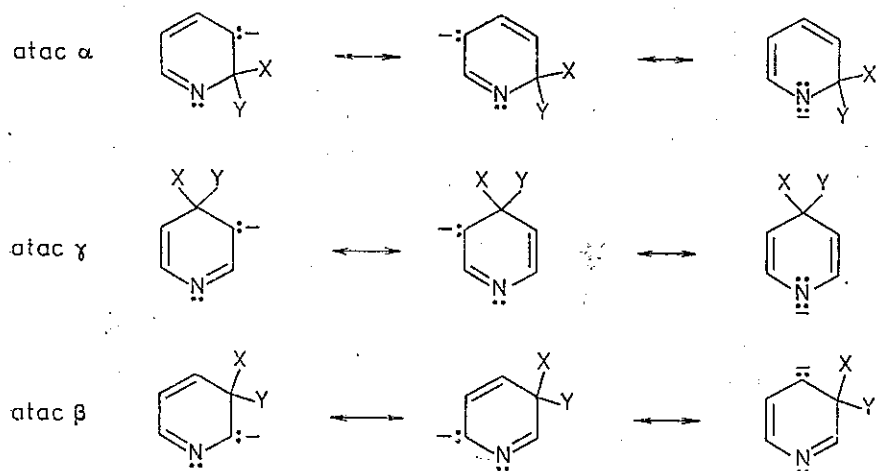
Caracteristică pentru chimia piridinei este ușurința cu care se produc reacțiile de substituție nucleofilă. Prin aceasta piridina se deosebește de benzen și pirol care nu dau astfel de reacții. Substituția nucleofilă are loc de preferință în poziția α și în măsură mai mică în poziția γ ; nu se produce SN în poziția β .

Tendința piridinei de a da SN se datorează densității de electroni micșorate în general și preferențial în poziția α și γ , datorită electro-negativității și conjugării atomului de azot (efecte care se opun substituției electrophile discutate înainte).

Substituția nucleofilă a piridinei are loc prin adăție-eliminare (v. § 17.7.3.B), având ca intermediar un anion conjugat.

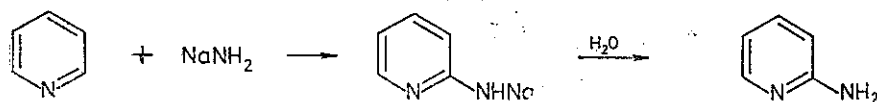


Preferința pentru substituția nucleofilă în poziția α și γ este explicată prin stabilizarea mai mare a intermediarilor substituției în α și γ față de intermediarul substituției în β . În atacul α și γ , una din structurile limită ale intermediarului conține sarcină negativă (pereche de electroni) la azot, mai electronegativ, care stabilizează intermediarul de adăție.



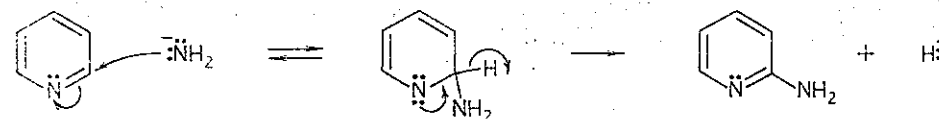
În intermediarul substituției β sarcinile negative sînt repartizate la carbon, mai puțin electronegativ decît azotul.

a. Reacția Cicibabin. 2-Amino-piridina

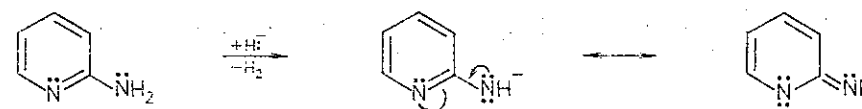


Prin încălzirea piridinei cu amidură de sodiu la 100°, se obține 2-aminopiridină sub forma sării de sodiu, care la tratare cu apă pune amina în libertate (A. E. Cicibabin, 1914).

Reacția Cicibabin este o substituție nucleofilă în care reactantul este anionul de amidură, H_2N^- , puternic nucleofil.

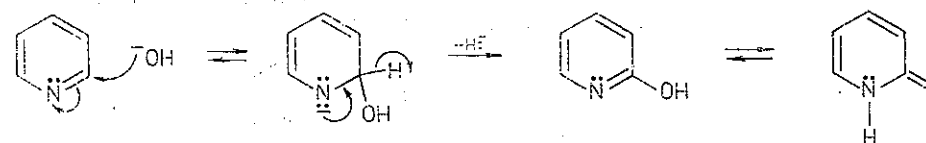


Intermediarul de adăție are tendință mai mare de a elimina ionul de amidură (reversibil) decît ionul de hidrură. Prin eliminarea ionului de hidrură rezultă hidrura de sodiu care reacționează cu 2-aminopiridina formînd sarea de sodiu a 2-aminopiridinei, stabilizată prin conjugare, și hidrogen.

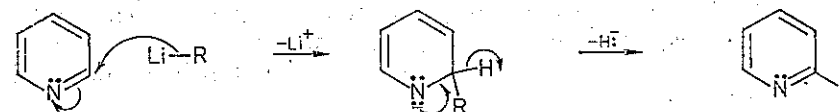


Astfel echilibrul se deplasează spre dreapta prin dispariția hidrurii de sodiu din mediul de reacție.

Piridina reacționează în mod asemănător cu hidroxidul de potasiu dînd 2-hidroxipiridina.

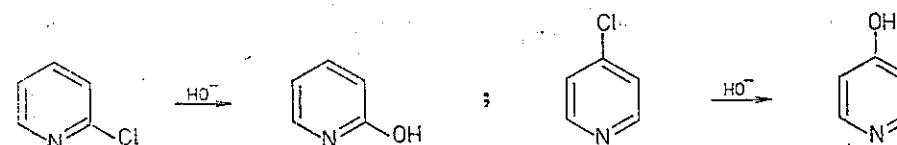


b. Reacția piridinei cu compuși organo-metalici



Fenil-litiul (și compuși organo-magnezieni) substituie piridina în poziția 2. Reacția este analogă reacției Cicibabin.

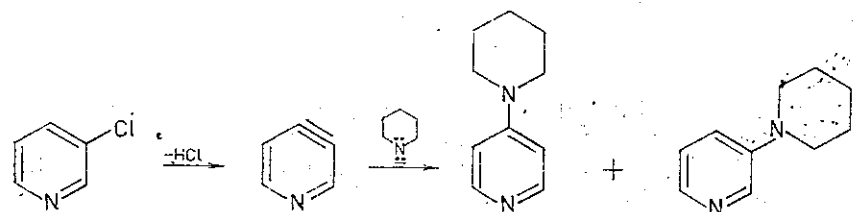
c. Substituția nucleofilă a halogenului din nucleul piridinic



Substituția nucleofilă a α și γ -halogenopiridinei are loc după mecanismul general de adădire-eliminare.

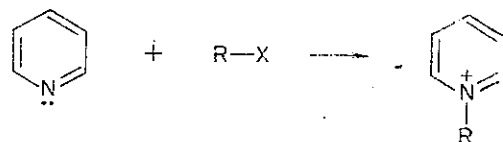
3-Clorpiridina nu dă reacție de substituție nucleofilă, ci se comportă ca un compus halogenat aromatic. Prin tratare cu baze foarte tari, piperidin litiu, dă un amestec de 3 și 4-piperidin-piridină în proporții egale.

Formarea celor doi produși de substituție în acest caz are un mecanism diferit. Ea are loc prin eliminare-adădire, având ca intermediar 3,4-dehidropiridina, o arină (v. § 17.7.3.A).

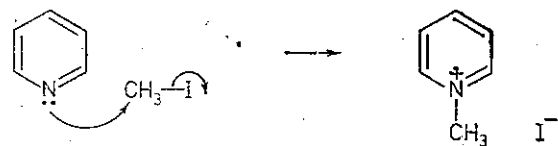


D. Săruri cuaternare de piridiniu

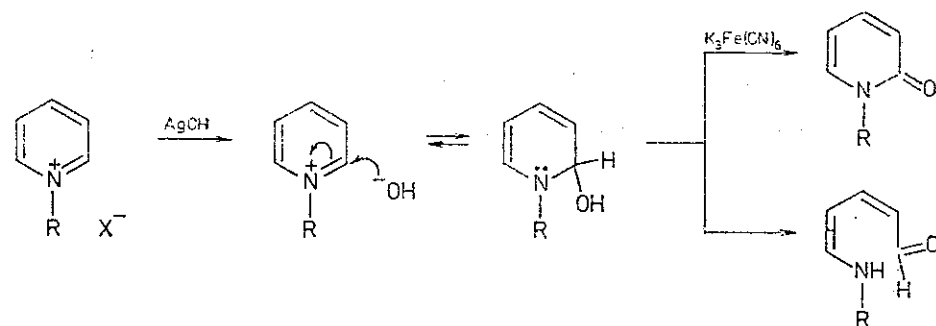
Piridina poate fi alchilată la azot cu halogenuri primare, formând ioni de alchilpiridiniu.



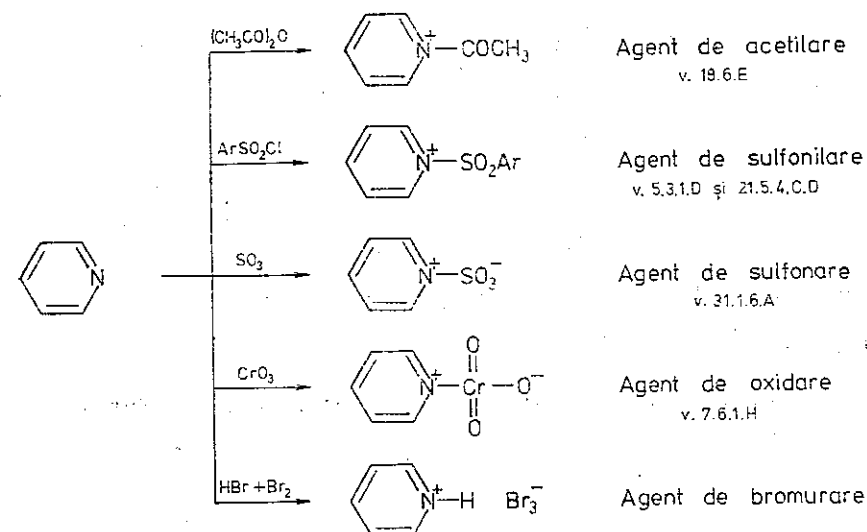
În această reacție piridina se comportă ca un reactant nucleofil care deslocaiește, prin mecanism SN_2 , ionul de halogenură din compusul halogenat, de preferință, o iodură, mai reactivă.



Sărurile cuaternare de piridină dau la tratare cu Ag_2O o bază cuaternară, în echilibru cu o combinație hidroxică în care grupa OH este legată de atomul de carbon din poziția α a piridinei. Aceste combinații, numite *pseudobaze*, suferă ușor deschideri de ciclu; prin oxidare trec în N-alkil- α -piridone.



Numeroase săruri cuaternare de piridiniu sînt intermediari reactivi în diferite reacții. Ele acționează ca agenți de transfer de grupe electrophile, în condiții de reacție blinde.

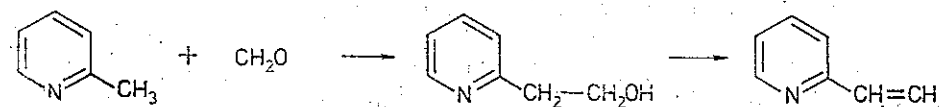


Prin reducerea sărurilor cuaternare se obțin derivați de 1,4-dihidropiridină.

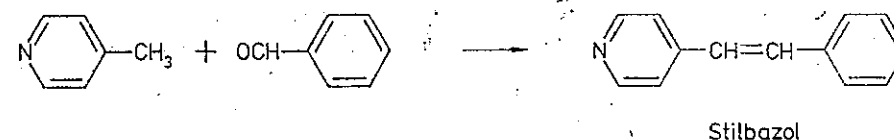


E. Reacții ale alchil-piridinelor

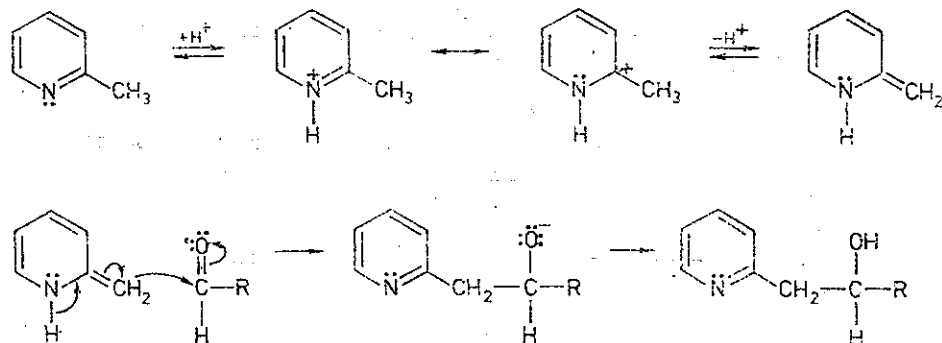
Grupa CH_3 din poziția α și γ are comportarea unui metilen activ. În cataliză acidă se condensează cu aldehide. De ex. α -picolina prin condensare cu formaldehida dă piridiletanol din care se obține 2-vinilpiridina.



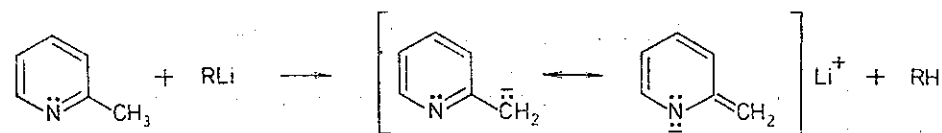
Din γ -picolină și benzaldehidă se obține, prin condensare crotonică, stilbazol.



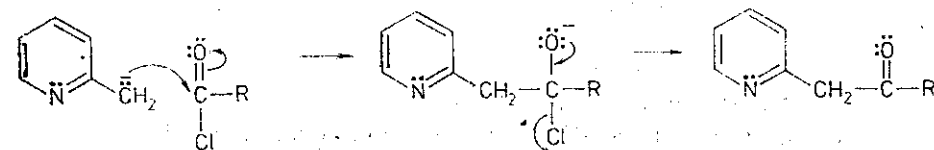
Condensarea catalizată de acizi are loc în cationul de piridiniu care elimină un proton de la grupa CH_3 . Se formează o piridinmetidă cu caracter de enol care se condensează cu compusul carbonilic.



Grupa metil din poziția α formează carbanioni la tratare cu compuși organolitici.

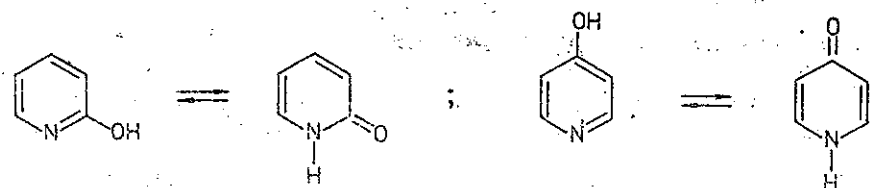


Stabilitatea carbanionilor se datorează stabilizării anionului prin structura limită cu sarcină negativă la azot. Carbanionii astfel formați reacționează cu cloruri acide.



31.3.7. COMPUȘI PIRIDINICI CU GRUPE FUNCȚIONALE

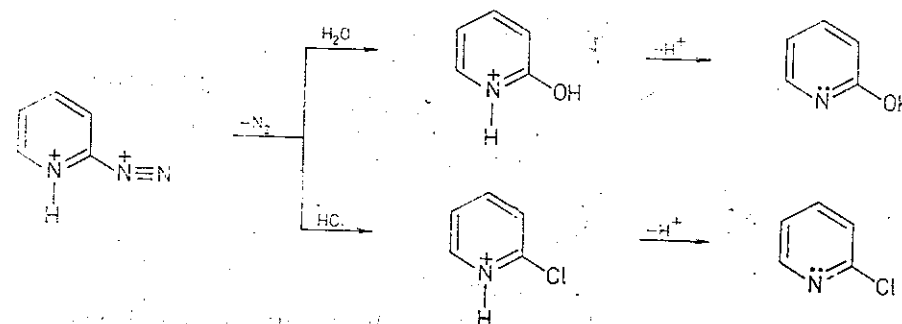
a. *Hidroxipiridine*. α - și γ -Hidroxipiridinele, ușor accesibile din piridină și hidroxid de potasiu (v. § 31.3.6.C.e), prezintă tautomerie cu formele cetonice (lactamice).



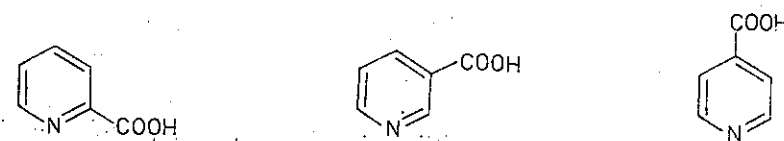
Se cunosc derivați substituiți ai ambelor forme.

b. *Aminopiridine*. α - și γ -Aminopiridinele se deosebesc în comportarea lor de izomerii β .

α - și γ -Aminopiridinele nu pot fi diazotate în prezența apei deoarece sarea de diazoniu, neizolabilă, se descompune dând produși de reacție cu nucleofili prezenți (H_2O , Cl^- etc.).



β -Aminopiridina se comportă ca aminele aromatice obișnuite.
c. *Acizi piridincarboxilici*. Se cunosc următorii acizi carboxilici:

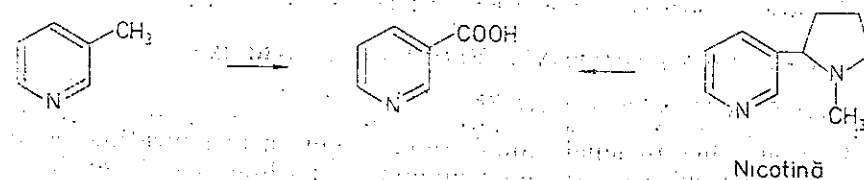


Acid picolinic

Acid nicotinic

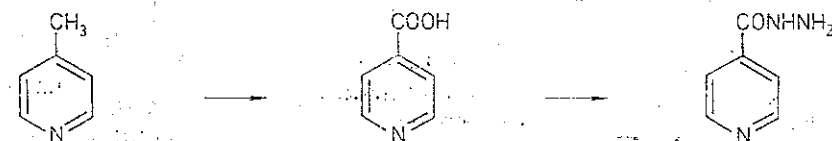
Acid izonicotinic

Dintre aceștia cel mai important este acidul nicotinic, deoarece amida sa, vitamina antipelagrosă (factor PP; Elvehjem, 1937) intră în compoziția codehidrazelor I și II. Acidul nicotinic se obține sintetic (în vederea preparării amidei sale, medicament) prin oxidarea β -picolinei și a nicotinei sau prin decarboxilarea acidului chinolinic, format prin oxidarea chinolinei.

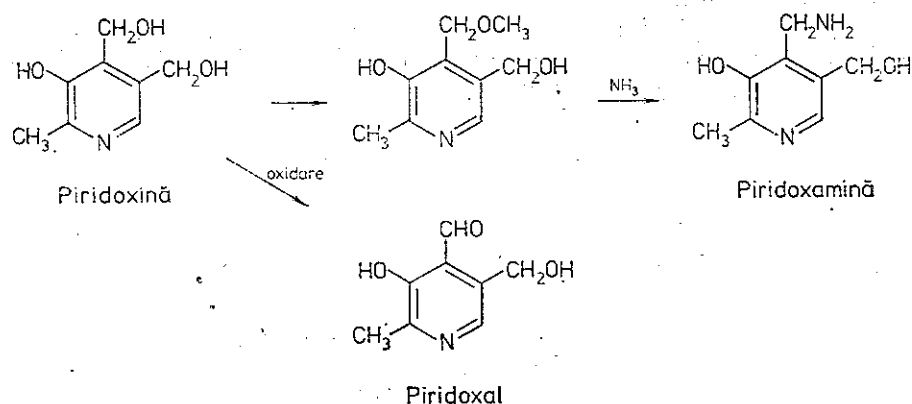


Nicotină

Acidul izonicotinic, obținut prin oxidarea γ -picolinei, servește la fabricarea hidrazidei sale, medicament antituberculos.

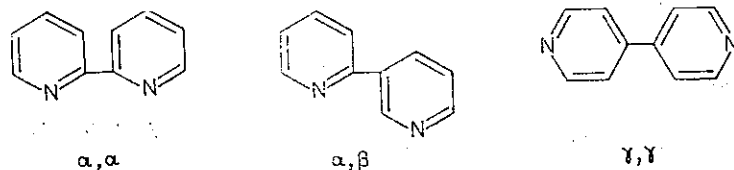


d. *Piridoxină. Piridoxal.* Piridoxina (vitamina B₆ sau adermina) se găsește în natură în tărița orzului; a fost izolată de Ohdake în 1932.

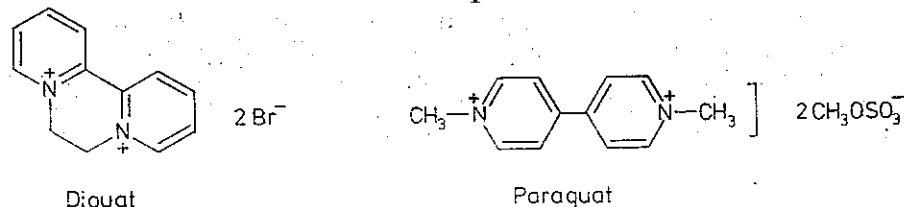


Piridoxamina și piridoxalul, sub formă de fosfați, au în organism rol de enzime (cotransaminază, codecarboxilază etc.).

e. *Dipiridilii.* Sînt importanți următorii dipiridili, obținuți prin încălzirea piridinei în prezență de catalizatori.



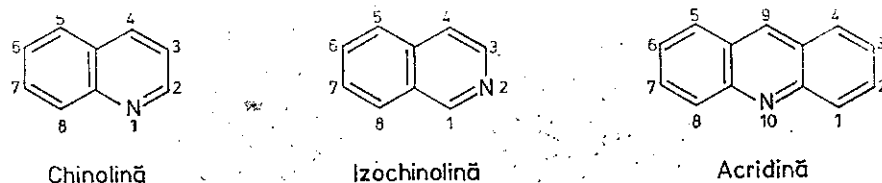
Unele săruri cuaternare ale dipiridililor se utilizează ca ierbicide.



31.4. BENZOPIRIDINE: CHINOLINĂ. IZOCHINOLINĂ. ACRIDINĂ

31.4.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

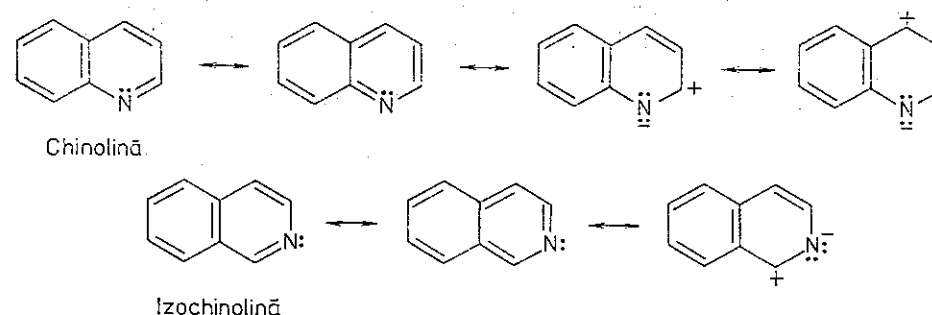
Compuși heterociclici monoheteroatomici cu inel piridinic condensat cu inele benzenice se numesc: chinolină, izochinolină și acridină.



Metilchinolinele se numesc chinaldină (2-metil) și lepidină (4-metil).

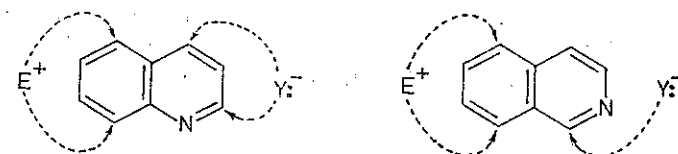
31.4.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Chinolina, termenul reprezentativ al clasei, are structura electronică asemănătoare cu a piridinei.



Atomul de azot are electronii neparticipanți în orbitalul hibridizat sp^2 și de aceea, ca și piridina, are caracter bazic slab.

Inelul benzenic din chinolină este mai reactiv decît inelul piridinic în reacții de substituție electrofilă sau de oxidare. Substituția electrofilă are loc în pozițiile 5 și 8. Inelul piridinic dă reacții de substituție nucleofilă în poziția 2.



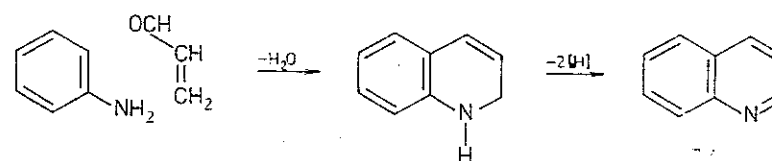
Izochinolina reacționează cu reactanți nucleofili în poziția 1; reacțiile de substituție electrofilă decurg greu și numai în inelul benzenic (poziția 5).

Chinolina și izochinolina formează săruri cuaternare de chinolinu respectiv de izochinolinu (v. § 31.4.6.d).

31.4.3. METODE DE SINTEZĂ ÎN SERIA BENZOPIRIDINELOR

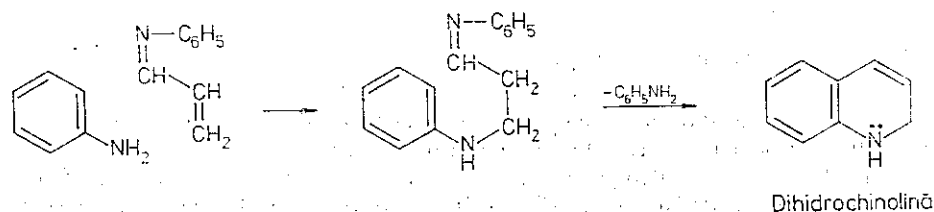
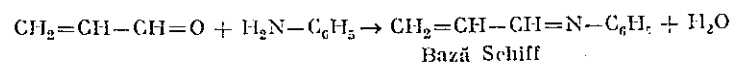
A. Sinteze ale inelului chinolinic

a. Sinteza Skraup

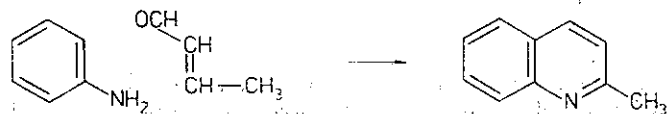


Sinteza Skraup (1880) constă în încălzirea anilinei cu glicerina și acid sulfuric concentrat în prezența unui oxidant slab (nitrobenzen, As_2O_5 sau FeCl_3). În cursul reacției glicerina este transformată în acroleină; aceasta ia efectiv parte la reacția cu anilina sub forma unei baze Schiff. Produsul primar de ciclizare este dihidrochinolina. Aceasta se dehidroge-nează la chinolină sub influența agentului oxidant (de ex. nitrobenzenul, care trece în anilină).

Mecanismul reacției Skraup poate fi reprezentat astfel:

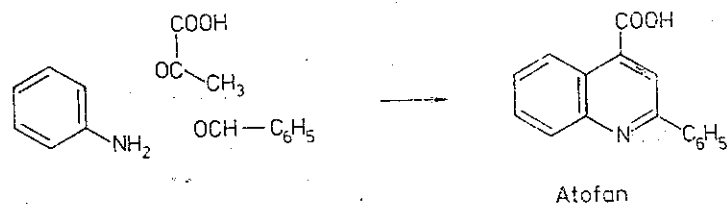


b. Sinteza Doebner-Miller (1881) este o variantă a sintezei Skraup, care duce la derivați substituiți ai chinolinei. Reacția constă în tratarea unui compus carbonilic α,β -nesaturat cu anilină, în prezență de un catalizator acid (acid clorhidric cu adaos de clorură de zinc). Astfel, din aldehida crotonică și anilină se obține chinaldină.

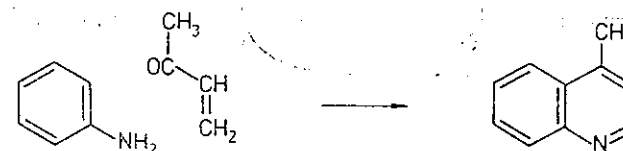


În locul aldehydei crotonice se poate utiliza acetaldehida care sub influența catalizatorului acid trece prin condensare crotonică în aldehida crotonică.

Sinteza Doebner-Miller se pretează la utilizarea de amestecuri de compuși carbonilici. Din anilină, benzaldehidă și acid piruvic se obține acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic utilizat ca medicament împotriva gutei sub numele de Atofan.



Condensarea anilinei cu metilvinilketonă duce la γ -lepidină.

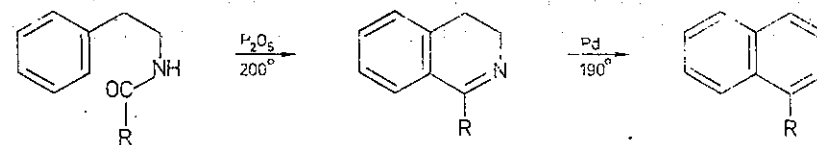


c. Sinteza Friedländer a chinolinei constă în condensarea acetaldehidei cu *orto*-aminobenzaldehidă în prezență de hidroxid de sodiu. Reacția este limitată la aplicații restrinse din cauza instabilității amino-benzaldehidei.



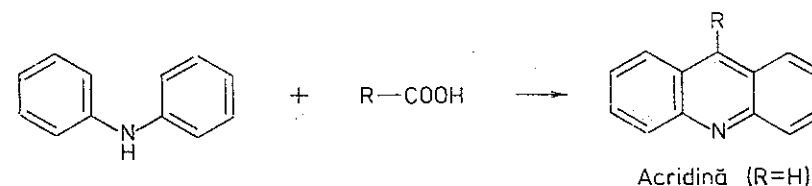
B. Sinteze ale inelului izochinolinic

Izochinolina se obține prin ciclizarea β -fenil-etilaminelor N-acilate (Pictet, 1909; Bischler, Napieralski, 1893).



C. Sinteze ale inelului acridinic

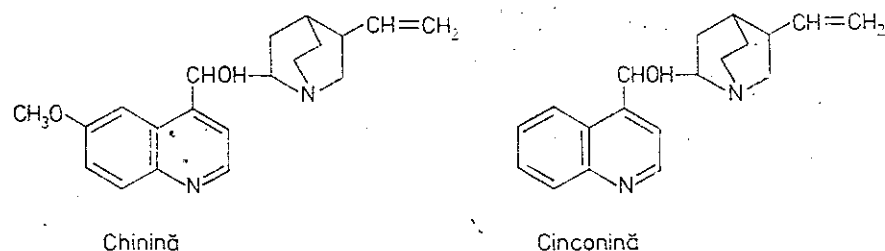
Acridina se obține din difenilamină prin încălzire cu acizi carboxilici, în prezență de clorură de zinc. Există numeroase metode pentru sinteze de derivați ai acridinei.



31.4.4. SURSE NATURALE: METODE DE SINTEZĂ ALE UNOR TERMENI REPREZENTATIVI

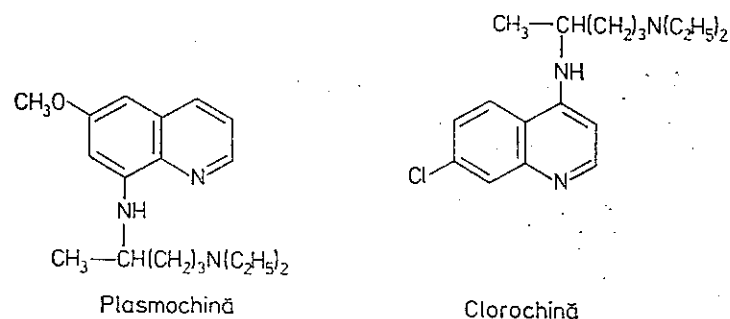
Chinolina se găsește în fracțiunea de ulei mediu (p.f. 170–240°) de la distilarea gudroanelor cărbunilor de pământ. În fracțiunea de ulei greu (p.f. 240–270°) se găsesc metilchinoline. Chinolina constituie scheletul

de bază al unor alcaloizi între care cei mai importanți sînt chinina și cinconina. Chinina, chinidina (un izomer steric al chininei) și cinconina se găsesc, sub formă de săruri cu acid chinic, în coaja unor arbori crescînd în America de Sud.



Chinina a fost izolată de Pelletier și Caventou în 1820 iar structura ei a fost stabilită de Koenigs și Rabe (1880—1910); în 1945 s-a realizat sinteza totală a chininei de R. B. Woodward și W. v. E. Doering.

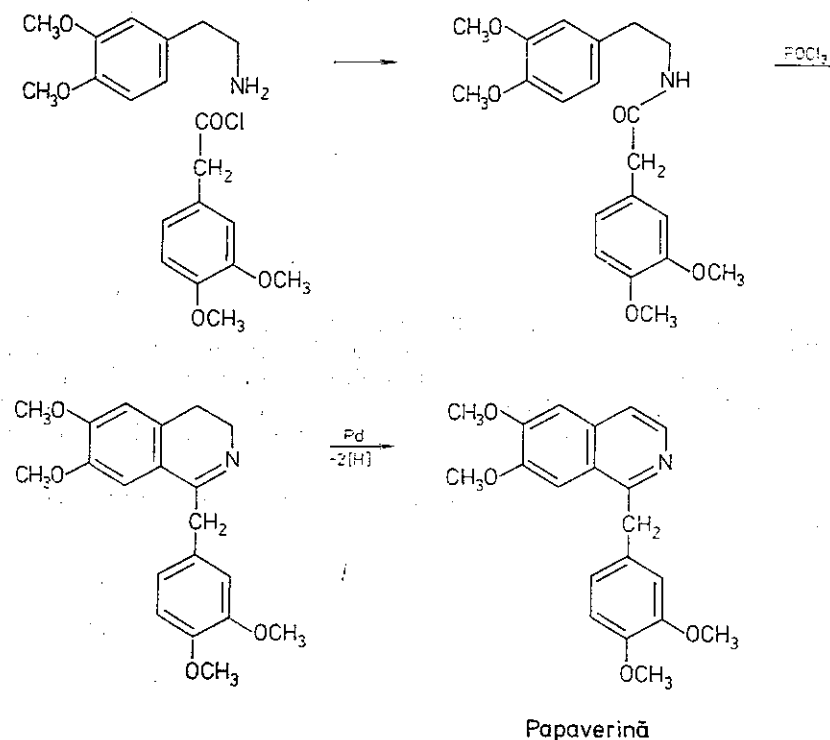
Chinina se utilizează ca antimalaric. Numeroase medicamente antimalarice sintetice conțin un inel chinolinic (de ex. plasmochina, clorochina)



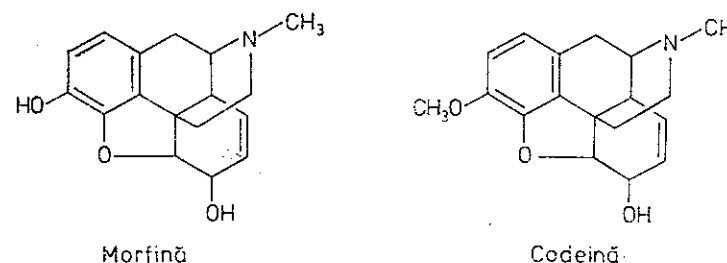
Izochinolina reprezintă scheletul papaverinei și morfinei, alcaloizi din opiu. Aceștia se izolează din *Papaver somniferum* care conține 0,5—1 % papaverină și 10 % morfină, alături de alți alcaloizi. Papaverina a fost izolată de Merck (1848) și sintetizată de Pietet (1909).

Papaverina se obține industrial prin reacția homoveratrilaminei cu clorura acidului homoveratric, urmată de ciclizare în prezență de POCl_3 .

Dihidropapaverina astfel obținută se dehidrogenează în prezență de Pd și un acceptor de hidrogen.

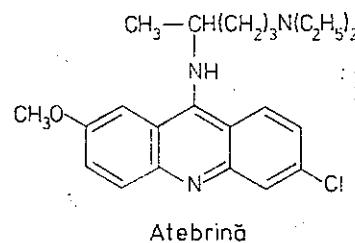


Papaverina are acțiune antispastică; se utilizează în medicină. Morfina și derivatul său metoxilat, codeina, au fost izolate în 1820.



Structura morfinei a fost stabilită de R. Robinson (1925) și confirmată prin sinteză totală de M. Gates și G. Tschudi (1956).

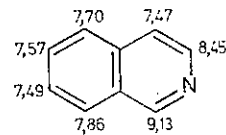
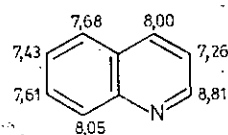
Acridina se găsește în gudroane în cantitate mică. Există numeroase medicamente și coloranți cu schelet acridinic. Atebrina este un medicament antimalaric.



31.4.5. PROPRIETĂȚI FIZICE

Chinolina (p.f. 238°, p.t. -22°) este un lichid cu miros caracteristic, nemiscibil cu apa, solubil în dizolvanți organici. Izochinolina are p.f. 240° și p.t. +24°. Acridina este o substanță solidă, de culoare galbenă, cu p.t. 110° (sublimabilă) și p.f. 345°; este solubilă în dizolvanți organici. Soluțiile de acridină au fluorescență albastră, caracteristică întregii clase a acridinelor.

Spectrul RMN al chinolinei și izochinolinei prezintă următoarele semnale (δ , ppm):



De remarcă că protonii legați de atomii de carbon pozitiviți sint puternic dezechilbrați; efectul este mai pronunțat ca la piridină.

Spectrele UV prezintă absorbții maxime la următoarele lungimi de undă:

Chinolinală: 225 nm ($\epsilon = 35\,000$), 278 (3 500), 300 (2 600), 314 (3 000).

Izochinolinală: 267 (3 700), 308 (2 500), 320 (2 700).

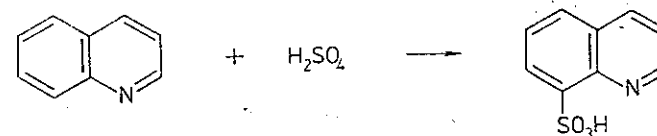
31.4.6. REACȚII ALE COMPUȘILOR BENZOPYRIDINICI

a. *Bazicitatea.* Chinolina este o bază mai slabă decât piridina iar izochinolina este o bază puțin mai tare (pK_a pentru acizii conjugați: chinolinală 4,8, piridină 5,3, izochinolinală 5,4).

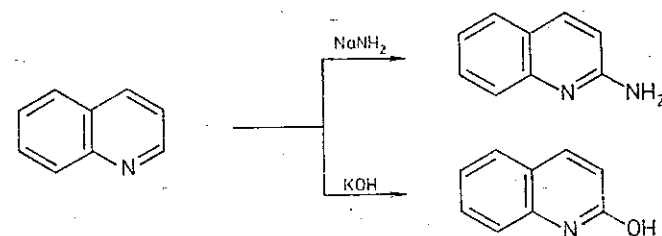
Acridina este o bază mai slabă decât chinolina.

b. *Substituția electofilă.* Chinolina, izochinolina și acridina reacționează cu reactanți electrofili numai în condiții energice, la temperaturi ridicate (200–300°), dând produși de substituție electofilă în inelele ben-

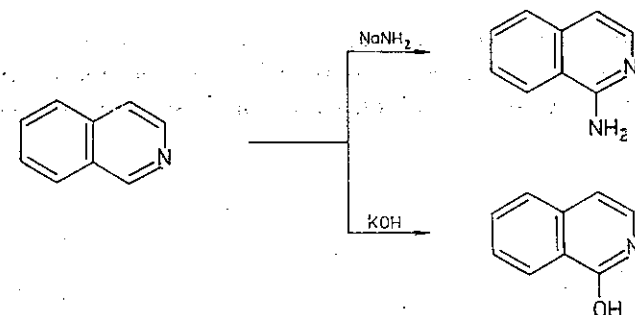
zenice. Astfel, prin sulfonarea chinolinei se formează acidul chinolin-8-sulfonic; izochinolina se sulfonează în poziția 5:



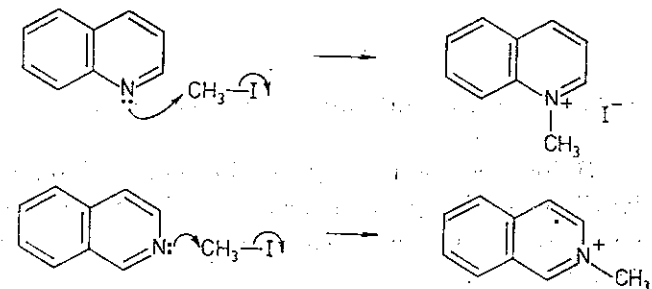
c. *Substituția nucleofilă.* Substituția nucleofilă decurge ușor, întocmai ca la piridină. Chinolina reacționează cu nucleofili puternici în pozițiile 2 și 4, iar izochinolina în poziția 1. De ex. chinolina reacționează cu amidura de sodiu dând 2-aminochinolinală (reacție Cicibabin); cu hidroxid de potasiu se formează 2-hidroxiizochinolinală.



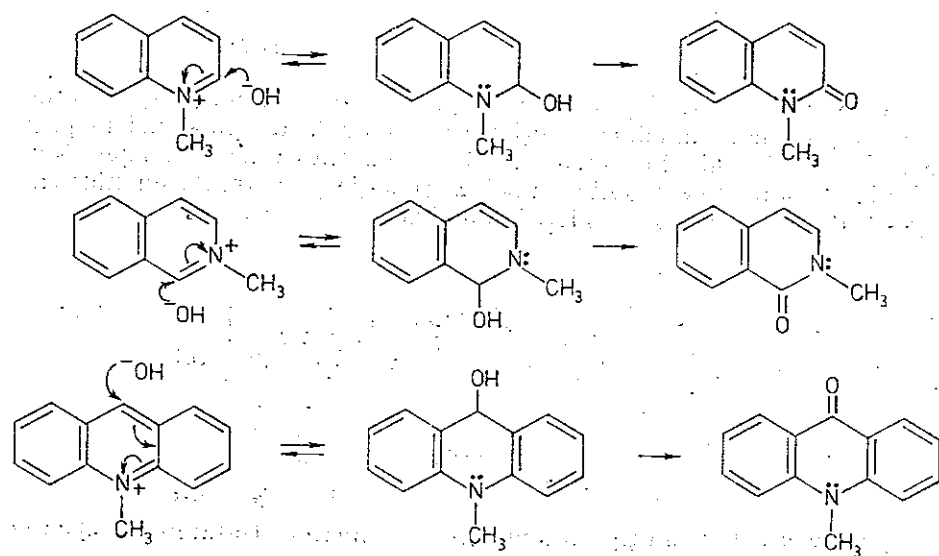
În aceleași condiții, izochinolina formează 1-amino- respectiv 1-hidroxi-izochinolinală.



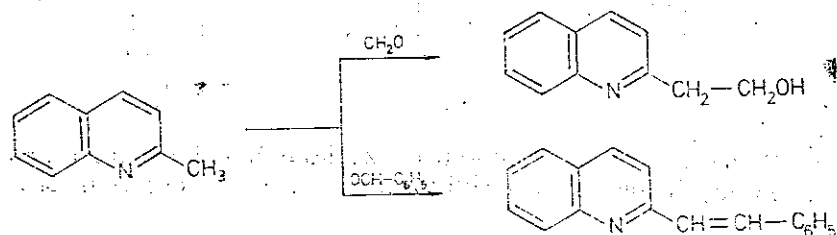
d. *Săruri cuaternare.* Chinolina, izochinolina și acridina reacționează cu compuși halogenați reactivi formând săruri cuaternare de amoniu.



La tratare cu oxid umed de argint se formează bazele respective, nestabile, în echilibru cu pseudobazele lor; acestea la oxidare cu fericianură dau compuși carbonilici.



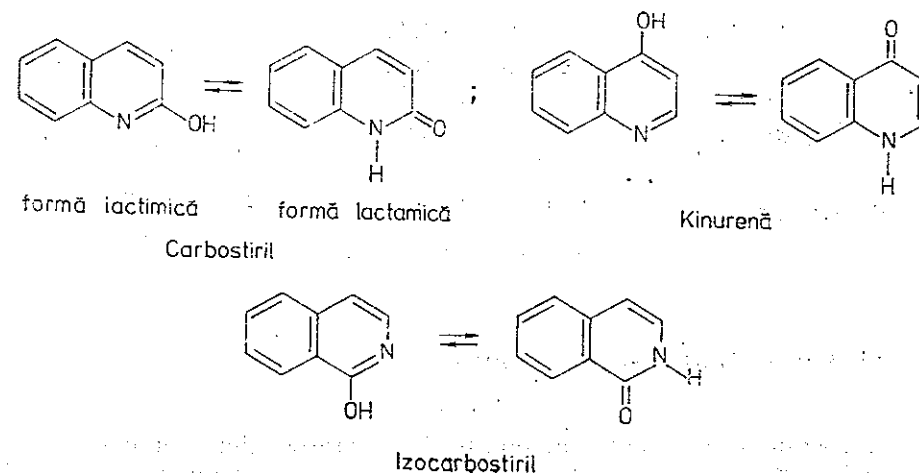
e. *Reacția grupelor metil.* Grupele metil din pozițiile 2 și 4 ale chinolinei și 1 și 3-ale izochinolinei au o reactivitate deosebită. Astfel, ele se condensează cu compuși carbonilici, dând compuși de condensare aldolică sau crotonică.



31.4.7. COMPUȘI BENZOPIRIDINICI CU GRUPE FUNCȚIONALE

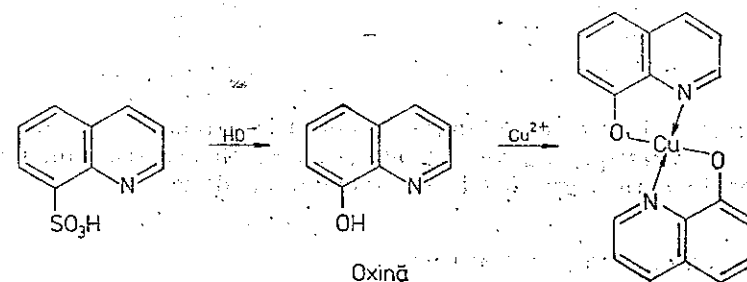
a. 2- sau 4-Halogenochinolinele și 1-halogenoizochinolina se obțin din hidroxi derivații respectivi (v. mai departe) prin tratare cu PCl_2 sau PBr_3 . În acești compuși, atomul de halogen este reactiv și poate fi înlocuit cu nucleofili (HO^- , NH_3 etc.).

b. 2- sau 4-Hidroxi chinolinele și 1-hidroxiizochinolina prezintă tautomerie lactam-lactinică (fenol-cetonă).



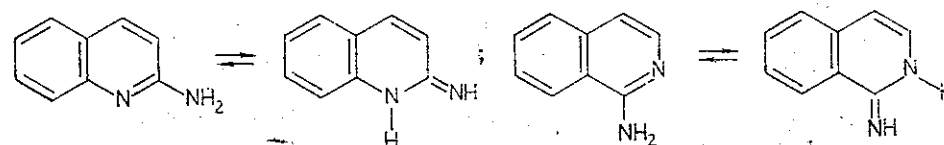
Cele două forme nu sînt izolabile, dar se cunosc derivați substituiți provenind din ambele forme.

Compuși cu grupe OH în inelul benzenic au comportare de fenoli. 8-Hidroxi chinolina (oxina) se obține prin topirea alcalină a acidului chinolin-8-sulfonic.

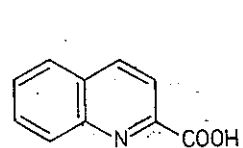


Oxina formează complecși chelatici stabili cu unele metale tranziționale (Cu, Mg, Zn); în acești complecși metalul este legat covalent de oxigenul fenolic și coordonativ de azot. Oxina se utilizează în chimia analitică.

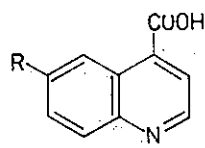
c. 2- și 4-Aminochinolinele, ușor accesibile prin reacția Cicibabin (v. § 31.4.6.e), prezintă o comportare asemănătoare aminopiridinelor. Astfel, acești aminoderivați nu pot fi transformați în săruri de diazoniu și prezintă fenomenul de tautomerie între următoarele structuri:



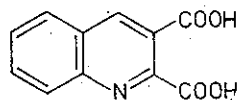
d. Acizii chinolincarboxilici se obțin prin oxidarea, în anumite condiții, a grupelor metil.



Acid chinaldinic



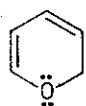
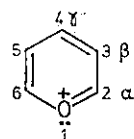
R=H, Acid cinconinic

R=CH₃O, Acid chinic

Acid acridinic

31.5. SĂRURI DE PIRILIU ȘI BENZOPIRILIU

Sistemul fundamental al compușilor heterociclici monoheteroatomici cu inel de șase atomi având drept heterogen oxigenul este cationul de piriliu. El rezultă formal din α - sau γ -pirani (sisteme nearomate, cu caracter nesaturat) prin eliminarea unui ion de hidrură.

 α -Piran γ -Piran

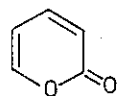
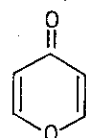
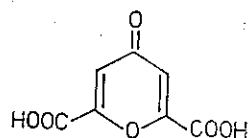
Sare de piriliu

Cationul de piriliu îndeplinește condiția aromaticității de ciclu cu conjugare neîntreruptă cu $4n + 2$ electroni π . El are sistemul electronic din benzen în care o grupă CH s-a înlocuit cu oxigen.

31.5.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

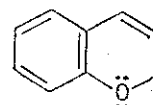
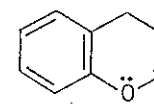
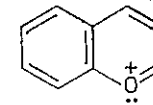
Numerotarea pozițiilor din ciclu începe de la atomul de oxigen. Ca și alte clase de compuși heterociclici numirile comune sînt puternic intrate în uz.

Cetonele corespunzătoare α - și γ -piranului se numesc pirone. α -Pirona se mai numește și cumalină. Acidul 4-piron-2,6-dicarboxilic se numește acid chelidonic.

 α -Pironă γ -Pironă

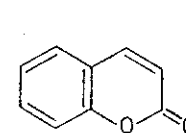
Acid chelidonic

De la benzo- α -piran (α -cromenă) și benzo- γ -piran (γ -cromenă) derivă sărurile de benzopiriliu.

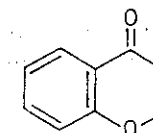
Benzo- α -piran α -CromenăBenzo- γ -piran γ -Cromenă

Sare de benzopiriliu

Benzo- α -pirona se numește cumarină iar benzo- γ -pirona se numește cromonă.

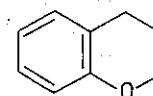
Benzo- α -pironă

Cumină

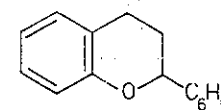
Benzo- γ -pironă

Cromonă

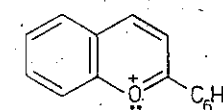
Dihidrobenezopiranul se numește croman, 2-fenil derivatul său se numește flavan. Sarea de 2-fenilbenzopiriliu se numește sare de flaviniu.



Croman



Flavan

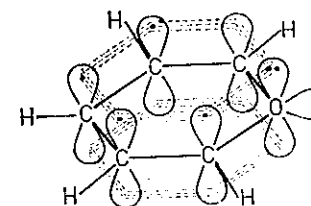


Sare de flaviniu

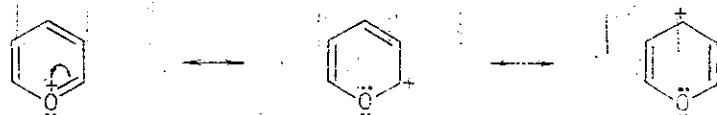
Derivați hidroxilați ai sărurilor de flaviniu se numesc antocianidine; v. § 31.5.5.

31.5.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

La formarea sextetului aromatic din ionul de piriliu participă patru electroni aflați în orbitali p nehibridizați ai atomilor de carbon sp^2 . Deficitul de electroni din orbitalul vacant p al celui de al cincilea atom de carbon este completat de electronii atomului de oxigen care contribuie cu o pereche de electroni; se creează astfel norul caracteristic de electroni π .



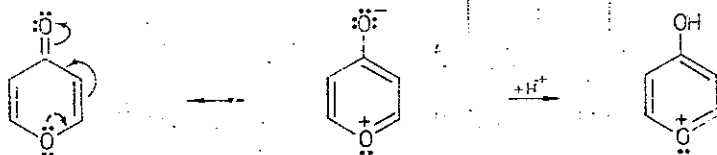
Conjugarea din cationul de piriliu micșorează densitatea de electroni în pozițiile α și γ .



Ca urmare, proprietatea caracteristică a sărurilor de piriliu este ușurința deosebită cu care reacționează cu nucleofilii în pozițiile α și γ formând produși de aditie în care reactantul nucleofil este legat covalent de carbon (v. mai departe).

Datorită sarcinii pozitive sărurile de piriliu nu dau reacții de substituție electrofilă.

În pirone există o conjugare între electronii oxigenului din ciclu și ai oxigenului grupei carbonil.

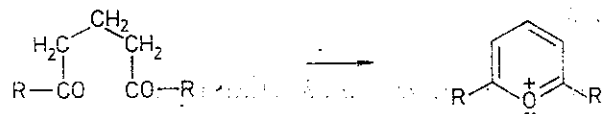


La tratare cu acid mineral γ -pirona nu formează o sare de oxoniu ci o sare de piriliu.

Pentru interpretarea acestei comportări F. Arndt (1924) a propus pentru prima dată existența unei repartiții intermediare a electronilor între stările extreme reprezentate prin cele două formule, utilizând termenul de *structuri mezo* (intermediare) cu mult înainte de teoria rezonanței.

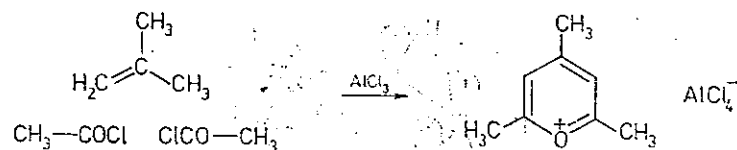
31.5.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Sinteze din compuși 1,5-dicarbonilici



Săruri de piriliu se obțin la tratarea 1,5-dialdehidelor și 1,5-dicetonelor cu agenți deshidratați, ca de ex. POCl_3 , H_2SO_4 (W. Dilthey, 1916).

B. Sinteze de săruri de piriliu substituie prin bisacilarea alchenelor (metoda Nenișescu și Balaban)



Prin tratarea alchenelor 1,1-disubstituie cu cloruri acide, în prezența clorurii de aluminiu, se formează cloroaluminatul sării de piriliu

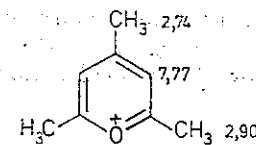
(C. D. Nenișescu, A. T. Balaban, 1958). Din izobutenă și clorură de acetyl se obține cloroaluminatul de 2,4,6-trimetilpiriliu.

Într-o variantă a metodei se condensează alcool butilic terțiar cu anhidridă acetică și acid percloric; se obține perclorat de 2,4,6-trimetilpiriliu (Prail, 1961; C. D. Nenișescu și A. T. Balaban, 1961).

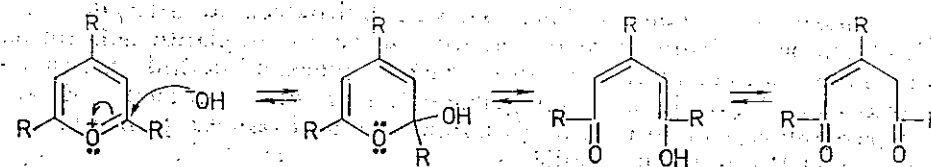
31.5.4. PROPRIETĂȚI FIZICE ȘI CHIMICE ALE SĂRURILOR DE PIRILIU ȘI BENZOPIRILIU

Sărurile de piriliu sînt substanțe cristalizate, solubile în apă, cu excepția percloraților, picroaților și cloroferaților, care sînt insolubili.

În spectrul RMN protonii legați de inelul de piriliu apar în domeniul aromatic. De remarcă că grupele metil sînt mai dezecranate de ionul de piriliu decît de benzen.

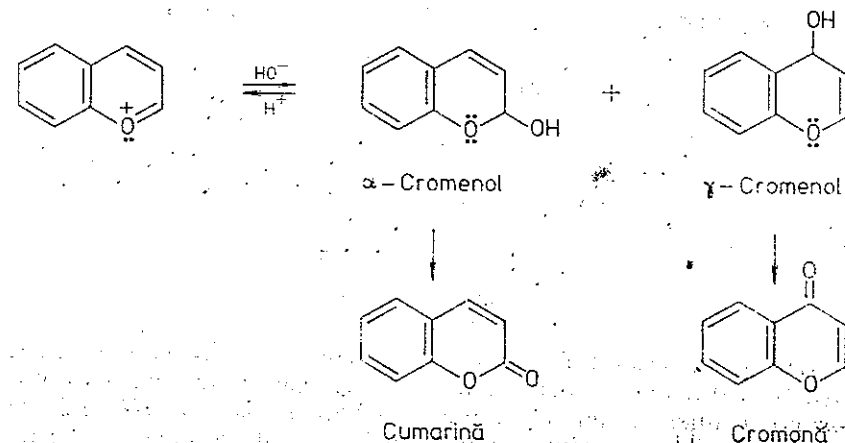


Prin tratarea unei sări de piriliu cu hidroxid alcalin se formează o pseudobază care este în echilibru cu 1,5-dicetona izomeră.



În reacția cu amoniacul sau cu aminele primare se formează derivați ai piridinei respectiv săruri de N-alehîlpiridiniu (A. v. Baeyer, 1910; v. § 31.3.3.B). Metoda servește pentru sinteze de piridine.

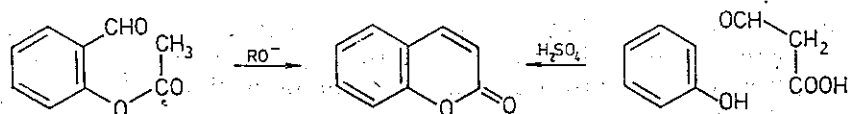
Sărurile de benzopiriliu se comportă la fel dînd α - sau γ -cromenoli, cu caracter de pseudobaze; prin tratare cu acizi aceste pseudobaze regenerează sarea de benzopiriliu.



Prin oxidarea α -cromenolului se obține cumarina (benzo- α -pirona) iar din γ -cromenol, cromona (benzo- γ -pirona).

Cumarina se găsește în natură, fiind principiul mirositor din sulfina, vinariță etc. Are miros de fin proaspăt cosit; servește în parfumerie.

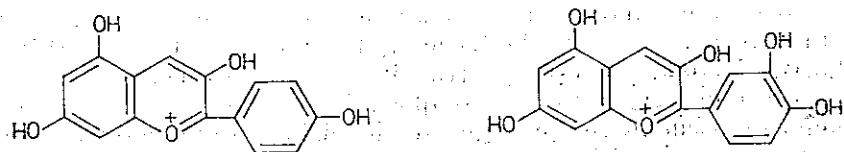
Cumarina se obține sintetic prin condensarea crotonică intramoleculară a derivatului acetilat al aldehidei salicilice.



O altă metodă constă în tratarea fenolului cu acid malic în prezență de acid sulfuric concentrat. La reacție ia parte acidul formilacetic format prin eliminarea de acid formic din acidul malic (reacție caracteristică a α -hidroxiacizilor).

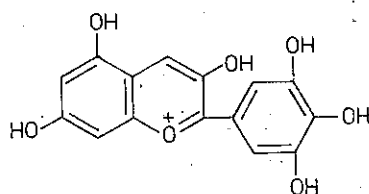
31.5.5. COLORANȚI NATURALI ȘI SUBSTANȚE INRUDITE

Antociani și antocianidine. Derivați hidroxiilați ai sării de 7-hidroxi-2-fenilbenzopiriliu (sare de flaviliu) se găsesc în plante sub formă liberă numite antocianidine sau sub formă de glicozide (având un rest de monozaharidă legat de una din grupele OH) numite antociani. Există trei tipuri fundamentale de antocianidine care se deosebesc prin numărul de grupe OH din restul fenilic.



Pelargonidină

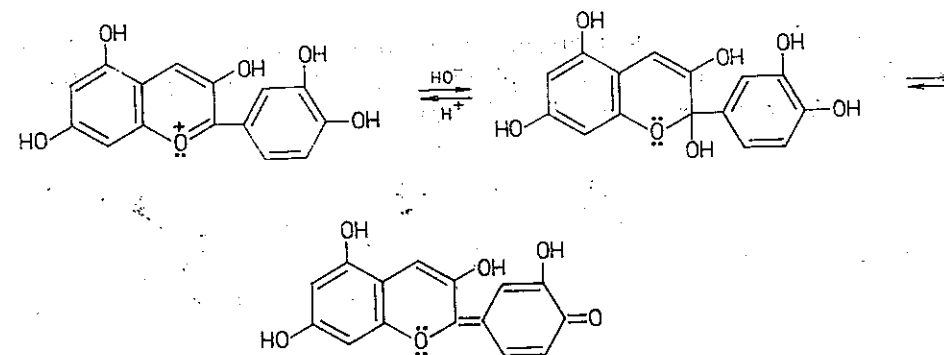
Cianidină



Delphinidină

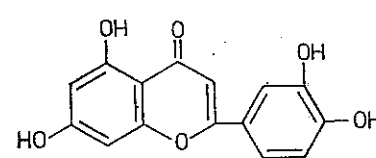
Sărurile antocianilor și antocianidinelor sunt roșii; ele constituie coloranții roșii din unele flori și fructe. În soluție neutră culoarea virează prin formarea unei structuri chinoide, purpurii, iar la pH mai alcalin (pH 8) culoarea dispăre prin formarea unei pseudobaze incolore. În mediu

puternic bazic culoarea se închide la albastru; se formează sarea forme chinoide la una din grupele fenolice.

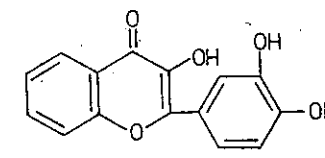


Virarea culorii în funcție de pH -ul mediului, determinată de aceste modificări structurale reversibile, face ca același antocian, cianidina, să confere culoare roșie trandafirului și culoarea albastră albastriței griului.

Culoarea galbenă a florilor se datorează flavonelor naturale și flavonolilor aflați ca atare sau ca glicozide. De ex. luteolina se găsește în mușetel și gura leului; quercetina este colorantul galben al panselei, al trandafirului, al ceaiului etc.

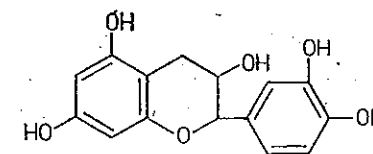


Luteolină



Quercetină

O clasă de hidroxiderivați ai flavanului, catechinele, sunt incolore. Catechinele se găsesc în natură ca taninuri catechinice, produși de policondensare care au proprietatea de a tăbăci pielea.

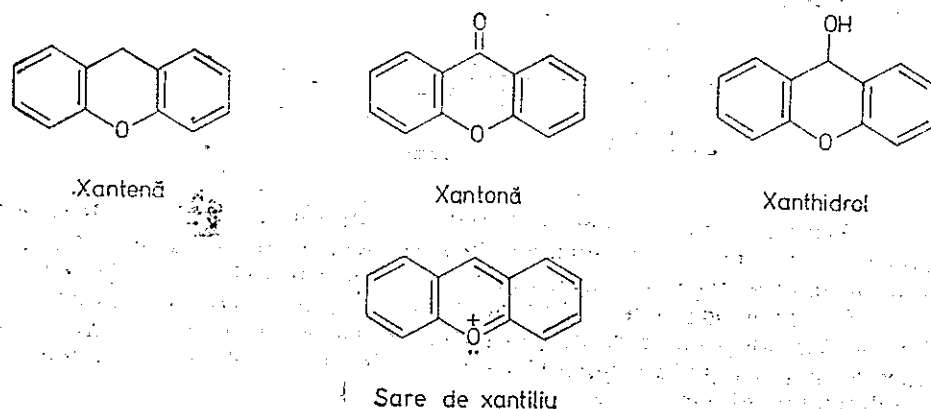


Catehină

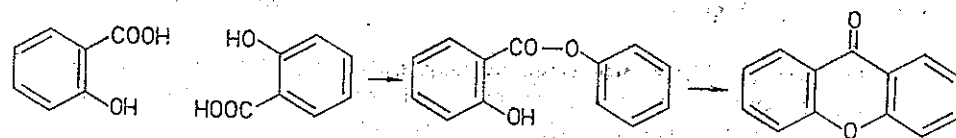
Taninuri catechinice se găsesc în coaja de stejar, molid, castan, mesteacăn și lemnele exotice de catechu și quebracho crescând în America de Sud.

31.6. XANTENA. IONI DE XANTILIU. COLORANȚI XANTENICI

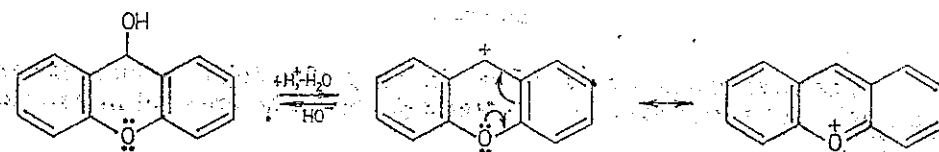
Dibenzo- γ -piranul sau xantena este compusul heterociclic de bază al coloranților xantenici. Dibenzo- γ -pirona sau xantona dă prin reducere xanthidrolul, pseudobaza sărurilor de xantiliu.



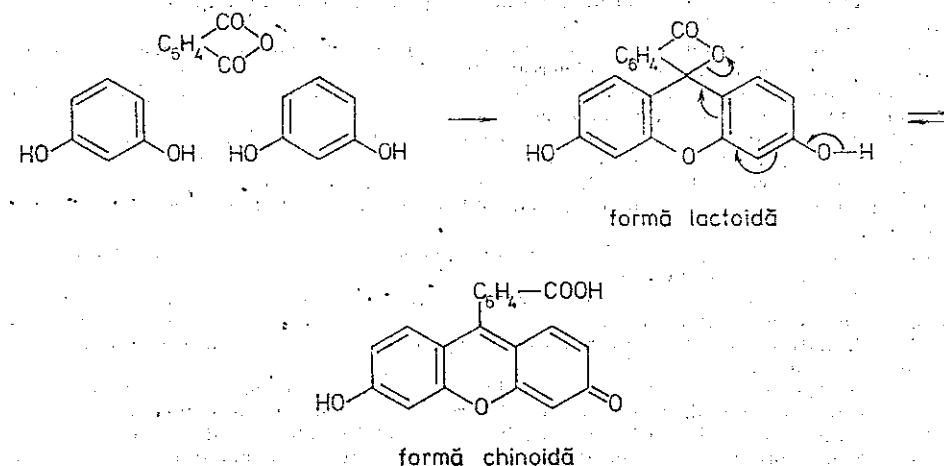
Xantona se obține prin ciclizarea acidului salicilic la încălzire cu sau fără agenți deshidratanți. Intermediar se formează salicilatul de fenil (salolul).



Prin reducerea xantonei se obține xanthidrol. Tratarea cu acizi a xanthidrolului duce la formarea de săruri de xantiliu, cu structură mezo-meră; aceste săruri sunt mai nestabile ca sărurile de piriliu.



Fluoresceina se obține prin condensarea anhidridei ftalice cu resorcină în prezența clorurii de zinc, la 200°C.



Fluoresceina prezintă o formă lactoidă și o formă chinoidă neionizată sau ionizată (sare disodică); toate formele sunt colorate. Fluoresceina are o fluorescență galben-verzuie foarte intensă, care se păstrează la diluții foarte mari.

Întrebări

- 31.1. Furanul, tiofenul și pirolul au caracter aromatic.
 - a. Arătați hibridizarea heteroatomului în cele trei sisteme heterociclice și modul de întrepătrundere cu orbitalii carbonului.
 - b. Scrieți structurile limită ale furanului, tiofenului și pirolului.
 - c. Discutați caracterul aromatic și cel nesaturat al celor trei sisteme heterociclice. Care are caracter aromatic mai pronunțat?
 - d. Arătați cum influențează natura substituenților stabilitatea inelului heterociclic? Furfurul este mai stabil (mai aromatic) decât furanul?
 - e. Explicați reactivitatea poziției 2 în reacțiile de substituție electrofilă. Scrieți structurile limită ale intermediarilor substituției în pozițiile 2 și 3 și comparați.
- 31.2. Propuneți metode pentru sinteza următorilor compuși din clasa furanului:
 - a. furan, b. 2,5-dimetilfuran, c. 2,5-difenilfuran, d. 2,4-dimetil-3,5-dicarbeto-furan, e. 2-brom-furan, f. 2,5-dinitrofuran, g. acid furoic.
- 31.3. Furfurul are proprietățile unei aldehide aromatice.
 - a. Arătați formarea furfuralului din pentoze.
 - b. Ce se obține la tratarea furfuralului cu ionul cian?
 - c. Ce se obține la tratarea cu anhidridă acetică și K_2CO_3 ?
 - d. Cum se obține alcool furfurilic? dar tetrahidrofurfurilic?
- 31.4. Propuneți metode pentru sinteza următorilor compuși:
 - a. pirol, b. 2,5-dimetilpirol, c. 2,5-dimetil-3-carbeto-xipiroi, d. 2,4,5-trimetilpirol, e. 2,4,5-trimetil-3-carbeto-xipiroi, f. 2-metilpirol, g. N-metilpirol.
- 31.5. Benzenul provenit din gudroanele cărbunilor de pământ conține tiofen. El nu poate fi utilizat direct la hidrogenare catalitică (de ce?). Arătați cum se pot îndepărta urmele de tiofen din benzen spre a fi utilizabil la hidrogenare?
- 31.6. Arătați cum se poate obține tiofen sintetic.
- 31.7. Ce se formează la tratarea cu acid sulfuric a furanului, tiofenului, pirolului? dar a furfuralului și a acidului furoic?

- 31.8. Semicarbazona 5-nitro-furfurului este un medicament bacteriostatic (nitrofuran). Scrieți etapele unei sinteze pornind de la furfural.
- 31.9. Arătați cum se poate obține 2-formilpirol și 2,4-dimetil-5-formilpirol. Justificați alegerea metodei în cele două cazuri.
- 31.10. Arătați ce se obține la tratarea furanului, tiofenului și pirolului cu ester diazoacetic. Arătați ce se obține la tratare cu diclorocarbon.
- 31.11. Atomul de hidrogen de la grupa NH din pirol are caracter acid. Arătați ce se obține la tratarea pirolului cu iodură de metilmagneziu.
- 31.12. Scrieți sistemul heterociclic al porfinei. Ce sînt hemul, hemina și hemoglobina? Care este rolul hemoglobinei în organism?
- 31.13. Scrieți structurile electronice ale indolului și izoindolului. Care sînt pozițiile reactive pentru substituții electrophile la indol și izoindol? Scrieți structurile limită ale intermediarilor substituției.
- 31.14. Arătați cum se poate obține indol din următoarele materii prime: a. anilină, b. fenilhidrazonă, c. nitrobenzaldehydă, d. *ortho*-nitrotoluen.
- 31.15. Arătați cum se obțin prin metodele Nenitescu următorii compuși indolici: a. 2-metilindol, b. 5-hidroxiindol, c. 2-metil-5-hidroxiindol, d. acid indolilacetic, e. triptamină, f. serotonină.
- 31.16. Arătați motivele pentru care pirolul reacționează în substituții electrophile în poziția 2 iar indolul în poziția 3.
- 31.17. Arătați produșii de reacție ai indolului cu următorii compuși: a. dimetilamină + + formaldehydă, b. dimetilformamidă + oxiclurură de fosfor, c. clorură de oxalil.
- 31.18. Arătați mai multe variante de obținere a acidului indolilacetic din indol.
- 31.19. Scrieți formula indigoului. Propuneți metode de sinteză din: a. anilină, b. acid antranilic. Ce se înțelege prin colorant de cadă?
- 31.20. Arătați reprezentarea mecanic-cuantică și electronică a piridinei.
 - a. Precizați natura orbitalului în care se află electronii neparticipanți. Ce influență au asupra bazicității piridinei? Faceți o comparație cu pirolul și trimetilamina.
 - b. Scrieți produșii reacției piridinei cu HCl, CH₃I, CH₃COCl.
- 31.21. Prin tratarea sărurilor de piriliu cu amine primare se obțin săruri de piridiniu. A. T. Balaban și A. Dinculescu (1979) au observat următoarele deplasări chimice ale grupelor metil din două săruri de piridiniu.
 - a. N-Metil-2,4,6-trimetilpiridiniu: δ 2,82 ppm pentru metilii 2,6 și δ 2,58 ppm pentru metilul din poziția 4.
 - b. N-Fenil-2,4,6-trimetilpiridiniu: δ 2,48 ppm pentru metilii 2,6 și δ 2,73 ppm pentru metilul din poziția 4.
- Dați o explicație acestor deplasări chimice.
- 31.32. Arătați de ce la piridină substituția electrophilă are loc greu, în poziția β , iar substituția nucleofilă are loc ușor în poziția α . Halogenopiridinele dau SN mai ușor sau mai greu decît piridina?
- 31.23. Cum se pot obține următorii compuși:
 - a. 2-aminopiridină, b. 2-hidroxipiridină, c. 2-clorpiridină, d. 2-vinilpiridină, e. acid nicotinic, f. acid izonicotinic, g. N-metilpiperidină.
- 31.24. Cum se pot obține următorii compuși chinolinici:
 - a. chinolina, b. 2-metilchinolina, c. acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic (medicamentul Atofani), d. 4-metilchinolină, e. acid chinolin-2-carboxilic, f. izochinolină, g. 8-hidroxichinolină.
- 31.25. Arătați în ce poziții reacționează chinolina în substituții electrophile și în ce poziții în substituții nucleofile.
- 31.26. Arătați structurile tautomere ale următorilor compuși:
 - a. 2-aminopiridină, b. 2-hidroxipiridină, c. 2-aminochinolină, d. 2-hidroxichinolină.
- 31.27. Grupele metil din pozițiile α și γ ale piridinei și chinolinei se condensează, în cataliză bazică, cu aldehide. Arătați mecanismul acestor reacții și explicați stabilizarea carbanionului intermediar. Dați exemple.
- 31.28. Chinolina este mai puțin bazică decît piridina și izochinolina. Explicați.
- 31.29. Nicotina este alcaloidul principal din tutun. Structura nicotinei a fost stabilită prin reacții de degradare oxidativă și prin sinteze. Ea este o α -(β -piridil)-N-metilpirolidină.
 - a. Unul din produșii de oxidare este acidul N-metilpirolidin-2-carboxilic. Arătați reacțiile prin care se realizează oxidarea selectivă a inelului piridinic din moleculă (rezistent la oxidare).
 - b. O sinteză a nicotinei (A. Pictet, 1904) pornește de la N-(β -piridil)-pirol. Arătați cum se poate obține acest compus pornind de la acid nicotinic. Arătați apoi cum se poate transforma în nicotină știind că unul din intermediari este β -piridil- α -pirolul rezultat prin izomerizarea termică a N-(β -piridil)-pirolului.

- 31.30. Alcaloidul papaverina are importante utilizări în medicină. Propuneți o sinteză a acestui compus pornind de la 3,4-dimetoxifeniletamină (homoveratrilamină). Arătați cum se poate obține homoveratrilamina din 1,2-dimetoxibenzen (veratrol).
- 31.31. Scrieți formulele următorilor compuși: a. α -piran, b. γ -piran, c. perclorat de piriliu, d. cumalină, e. α -cromenă, f. cromonă, g. cumarină, h. croman, i. flavan, j. sare de flaviniu, k. antocianidină.
- 31.32. Explicați caracterul aromatic al sărurilor de piriliu. Arătați dacă sărurile de piriliu dau sau nu reacții de substituție electrophilă.
 - Ce proprietăți caracteristice au bazele de piriliu? În ce poziții reacționează sărurile de piriliu cu reactanți nucleofili?
- 31.33. Propuneți sinteze pentru următoarele săruri de piriliu: a. 2,4,6-trimetilpiriliu, b. 2,4,6-trifenilpiriliu.
- 31.34. Arătați reacțiile percloratului de 2,4,6-trimetilpiriliu cu următorii reactivi: a. NaOH, AgOH, b. NH₃, C₆H₅NH₂, C₆H₅NH₂, c. H₂N-CH₂COOR.
- 31.35. Cum se obține cumarina? Scrieți etapele sintezei și mecanismul reacțiilor utilizate.
- 31.36. Antocianidinele sînt derivați naturali ai cianidinei. Arătați cum variază structura acestor compuși în funcție de pH-ul mediului. Pentru care din structuri prevedeți culoare roșie și pentru care prevedeți culoare albastră?
- 31.37. Scrieți o sinteză a fluoresceinei și arătați sistemul cromofor din moleculă.

32. COMPUȘI HETEROCICLICI AROMATICI POLIHETEROATOMICI

Numeroși compuși heterociclici cu doi sau mai mulți atomi de azot în inel de cinci sau de șase atomi, monociclici sau cu inele condensate, formează scheletul unor produși naturali de importanță vitală cum sunt acizii nucleici, unele coenzime, vitamine etc. De asemenea, compuși heterociclici poliheteroatomici sunt medicamente și coloranți sintetici de valoare sau intră în compoziția unor alcaloizi.

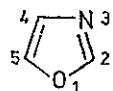
În cele ce urmează vor fi tratate, selectiv, numai câteva clase mai importante, ai căror reprezentanți se bucură de cea mai largă răspândire în natură sau formează sistemele de bază ale unor produși industriali.

32.1. FAZOLI

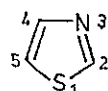
32.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Se numesc azoli compuși heterociclici cu caracter aromatic cu ciclul de cinci atomi, având în ciclul doi sau mai mulți heteroatomi între care unul este un atom de azot.

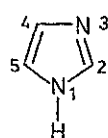
Azoli pot fi derivați formal de la sistemele heterociclice fundamentale, monoheteroatomice, prin înlocuirea unei sau a mai multor grupe OH cu azot. Astfel, de la furan derivă oxazoli, de la tiofen tiazoli și de la pirol derivă diazoli, tri-, tetra- sau pentazoli. Sunt redată mai jos câteva sisteme fundamentale.



Oxazol



Tiazol



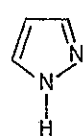
Imidazol



Izoxazol



Izotiazol

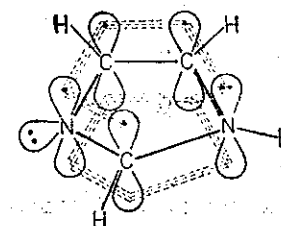


Pirazol

Numerotarea pozițiilor din ciclul azolilor se face începând de la heteroatom, oxigenul având prioritate asupra sulfurii iar acesta asupra azotului.

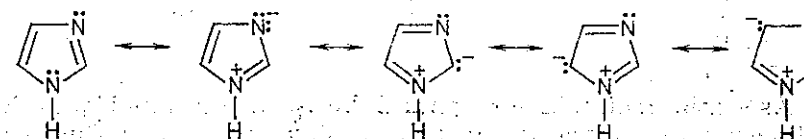
32.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

Azoli sunt formați din atomi de carbon și heteroatomi hibridizați sp^2 , uniți între ei prin legături σ sp^2-sp^2 ; atomii de hidrogen sunt legați de carbon sau de azot (în pirazol și imidazol) prin legături σ sp^2-s . Orbitalii nehibridizați p ai atomilor ciclului furnizează câte un electron și unul din heteroatomi doi electroni pentru a forma sextetul aromatic.



Perechea de electroni neparticipanți ai azotului se află într-un orbital sp^2 .

Structura electronică a imidazolului, luat ca exemplu, poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită:



Trebuie remarcat că structurile limită cu sarcini negative la azot sunt favorizate față de celelalte, atomul de azot fiind un acceptor mai bun de electroni decât ceilalți atomi ai ciclului, datorită electronegativității sale mai mari decât cea a carbonului.

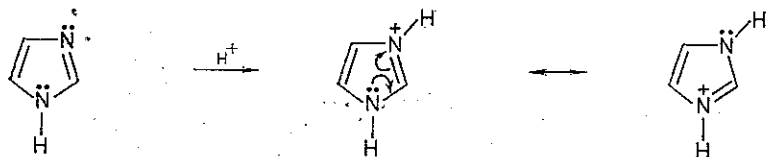
Caracterul aromatic al azolilor este mai pronunțat decât al compușilor heterociclici monoheteroatomici; imidazolul este mai aromatic decât pirolul și cu cât numărul de atomi de azot din ciclul se mărește, crește și stabilizarea aromatică a sistemului (la tetrazol energia de conjugare, stabilită din căldura de ardere, este de aprox. 50 kcal·mol⁻¹).

Imidazolul, pirazolul și tiazolul au comportare aromatică tipică: sunt rezistenți la agenți oxidanți și dau reacții de substituție electrofilă (v. mai departe).

Bazicitatea azolilor. Oxazolul, tiazolul și pirazolul sînt baze slabe. Acizii lor conjugați au pK_a între 1,3 și 2,5 (compară cu piridina și aminele alifaticе ai căror acizi conjugați sînt mult mai slabi, pK_a 5,3 respectiv 10).

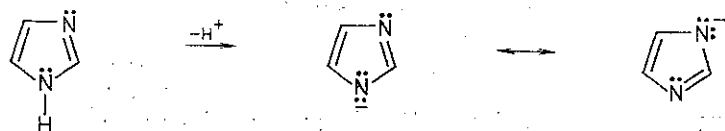
Bazicitatea redusă a azolilor, în comparație cu a piridinei, se datorează efectului de atracție a celui de-al doilea heteroatom asupra electronilor neparticipanți din orbitalul sp^2 al azotului.

Imidazolul face excepție prin caracterul său puternic bazic; acidul său conjugat are pK_a 7. El se poate protona în soluție apoasă neutră. Această comportare a imidazolului se datorează stabilizării prin conjugare izovalentă a acidului conjugat.

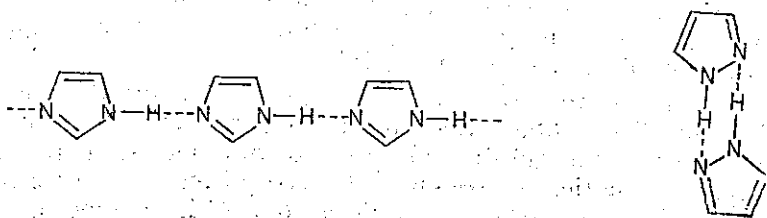


Această proprietate a imidazolului joacă un rol important în procesele biochimice, un aminoacid cu inel imidazolic (histidina, v. § 33.1), avînd rolul de transmițător de protoni în reacții enzimaticе (v. § 33.2.5.b).

Imidazolul are ca și pirolul și caracter acid. Anionul format prin cedarea protonului este stabilizat prin conjugare izovalentă.

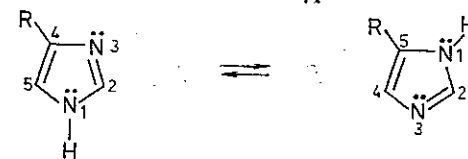


Asociația moleculară a pirazolului și imidazolului prin legături de hidrogen este o consecință a bazicității, respectiv a acidității acestor diazoli. Pirazolul formează dimeri iar imidazolul formează polimeri liniari.

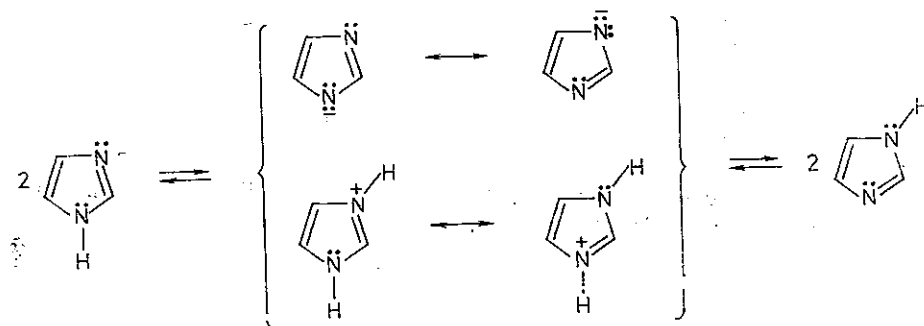


Tautomeria diazolilor. În pirazol și imidazol nu este precizat de care atom de azot este legat atomul de hidrogen. Aceasta face că pozițiile

4 și 5 din imidazol să fie echivalente; există un singur 4 (sau 5) metilimidazol. De asemenea există un singur 3 (sau 5) metilpirazol.



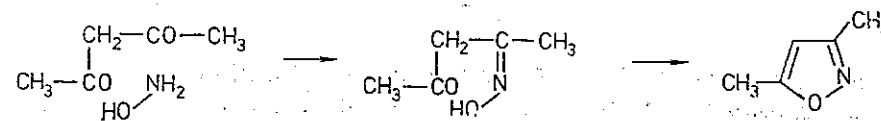
Transformarea tautomeră are loc prin transferul intermolecular al unui proton, de la o moleculă la alta, prin ionizare și protonare.



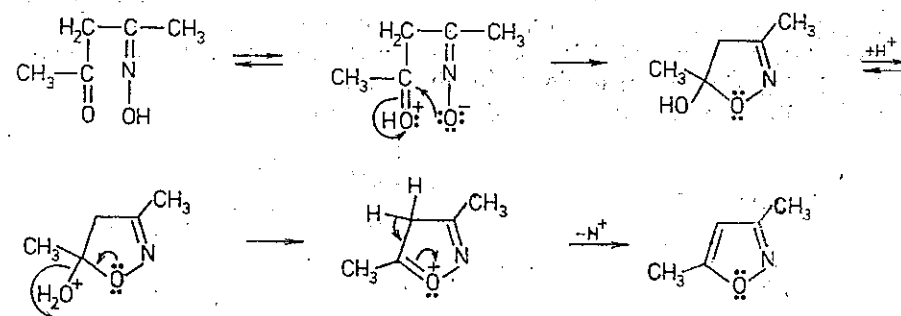
32.1.3. METODE DE SINTEZĂ

A. Sinteze de 1,2-azoli din compuși β -dicarbonilici

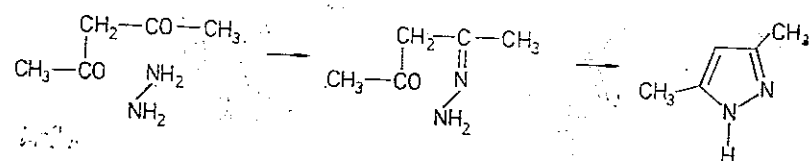
Compușii 1,3-dicarbonilici dau la tratare cu hidroxilamină (un mol) o monoximă care se ciclizează, în cataliză acidă, dînd izoxazoli.



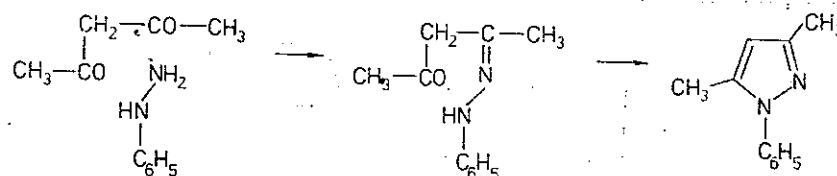
Reacția decurge prin următorul mecanism:



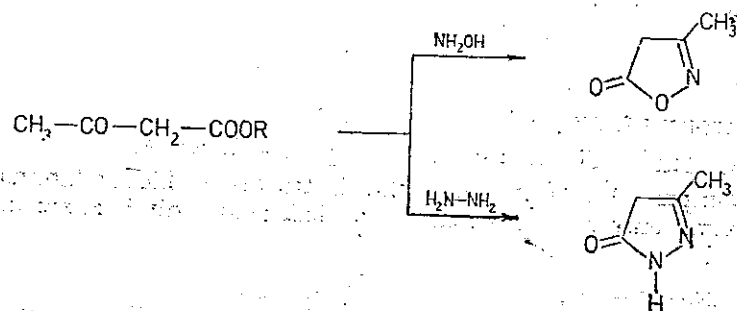
Prin tratare cu hidrazină se formează o monohidrazonă care prin ciclizare trece în derivați de pirazol.



Reacția unei β-dicetone cu fenilhidrazină conduce la un derivat de N-fenilpirazol.



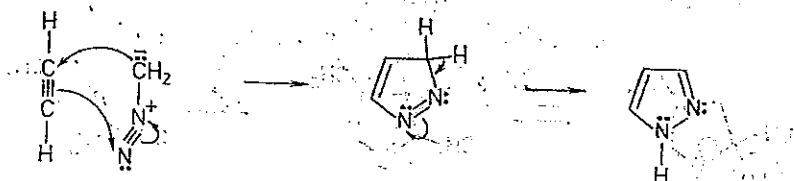
Esterii β-cetonici dau la tratare cu hidroxilamină izoxazolone; la tratare cu fenilhidrazină dau pirazolone.



B. Sinteze de 1,2-azoli prin cicloadiții 1,3-dipolare (3 + 2)

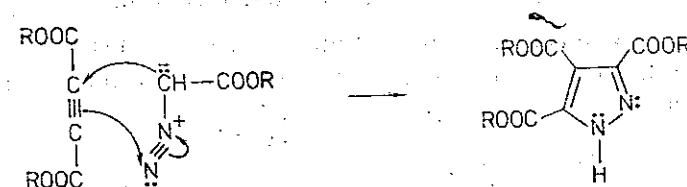
Cicloadițiile 1,3-dipolare au mecanism concertat. Un reactant, componenta 1,3-dipolară, are la un capăt al sistemului un orbital vacant (sarcină pozitivă), iar la celălalt capăt o pereche de electroni (sarcină negativă). Cel de-al doilea reactant, componenta 1,3-dipolarofilă, poate fi o acetilenă, o alchenă activată prin grupe fenil sau o cicloalchenă tensionată (R. Huisgen, 1957). Se cunosc numeroase adiiții 1,3-dipolare cu aplicații sintetice în alte clase de compuși.

a. Pirazol din acetilene și diazometan



Prin tratarea acetilenei cu diazometan se obține un produs de cicloadiție care trece în tautomerul stabil, pirazolul.

Prin reacția esterului diazoacetic cu esterul acetilendicarboxilic se obțin esteri ai acizilor pirazolcarboxilici.

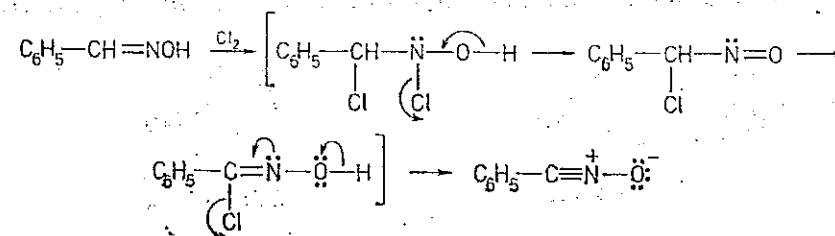


b. Izoxazoli din acetilene și nitriloxizi

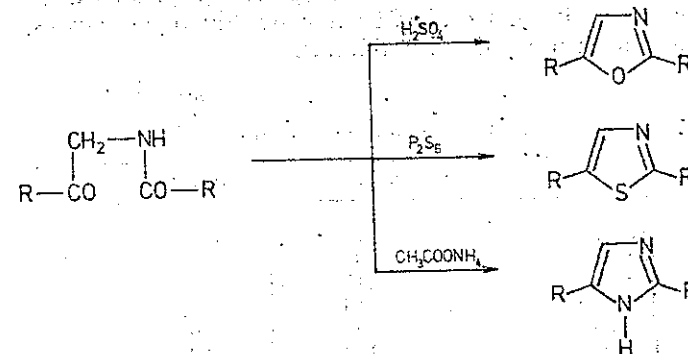


Benzonitriloxidul reacționează (prin cicloadiție 3 + 2) cu acetilene în formare de izoxazoli (A. Quilico, 1937).

Benzonitriloxidul, instabil, se obține prin tratarea cu baze a clorurilor acizilor hidroxamici (formate din aldoxime prin clorurare).



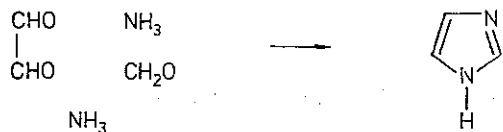
C. Sinteze de 1,3-azoli din α-aminocetone acilate



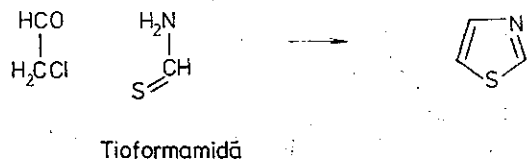
Oxazoli, imidazoli și tiazoli substituiți se obțin prin tratarea α -amino-cetonelor acilate sau benzoilate cu agenți deshidratați (oxazoli), acetat de amoniu (imidazoli) sau P_2S_5 (tiazoli). Reacția este o variantă a sintezei Paal-Knorr a compușilor heterociclici monoheteroatomici (v. § 31.1.3.A).

D. Sinteze specifice pentru anumiți reprezentanți

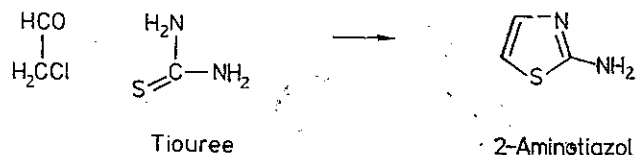
a. Imidazolul se obține prin încălzirea glioخالului cu amoniac și formaldehidă.



b. Tiazolul se obține din cloracetaldhidă și tioformamidă.



Prin tratarea cloracetaldhidei cu tiouree se obține 2-aminotiazolul, utilizat la fabricarea unei sulfamide importante, sulfatiazolul (v. § 21.5.4.C).



32.1.4. PROPRIETĂȚI FIZICE. REACȚII CHIMICE

Azoli sunt substanțe lichide; imidazolul și pirazolul au punctele de fierbere ridicate, din cauza legăturilor de hidrogen care se stabilesc între moleculele acestor azoli (v. § 32.1.2).

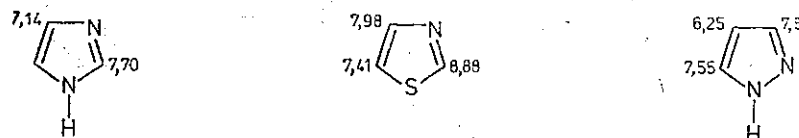
Tabela 32.1

Constante fizice ale unor azoli

	p.f., °C	p.t., °C
Oxazol	70	—
Izoxazol	95	—
Tiazol	117	—
Izotiazol	113	—
Imidazol	263	90
Pirazol	188	70

Azoli sunt în general solubili în solvenți organici. Imidazolul și pirazolul sunt însă solubili în apă și în solvenți polari.

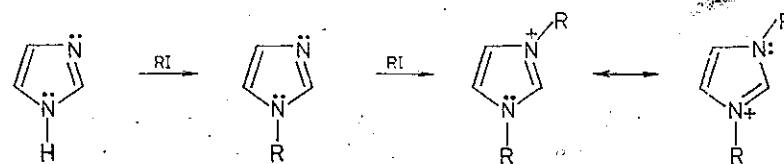
Spectrele RMN ale unor azoli reprezentativi prezintă următoarele semnale (δ , ppm):



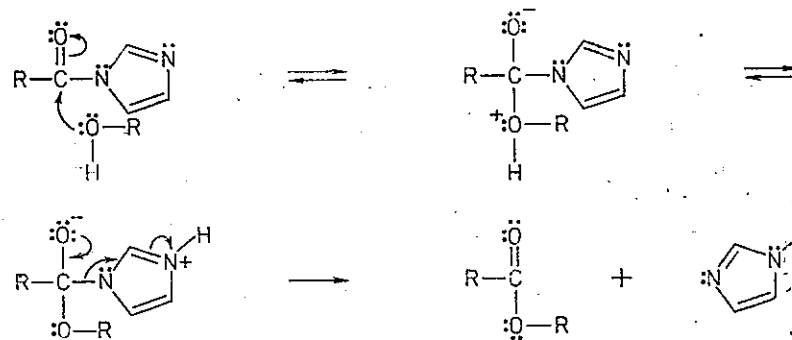
Spectrele UV ale azolilor sunt comparabile cu spectrele UV ale furanului, tiofenului și pirolului. Ca și acestea, prezintă o absorbție intensă la aprox. 210 nm (tranzitie $\pi \rightarrow \pi^*$) și o bandă de intensitate mică la aprox. 250 nm (tranzitie $n \rightarrow \pi^*$).

Azoli sunt substanțe cu caracter bazic. Cu acizii tari formează săruri (v. § 32.1.2).

Imidazolul reacționează cu compuși halogenați alchilindu-se la azot; N-alchilimidazolii se alchilează la cel de-al doilea atom de azot, dând săruri cuaternare.

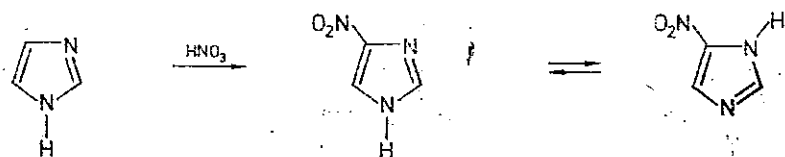


N-Acylimidazolii, preparați prin reacția acizilor carboxilici cu carbonildiimidazol, conțin o legătură reactivă; sunt buni agenți de acilare ai alcoolilor, aminelor etc. (v. § 24.3.E.c).



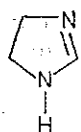
1,2-Azoli au un caracter aromatic. Ei dau reacții de substituție electrofilă, de ex. se halogenează, se nitrează și se sulfonează în poziția 4.

1,3-Azoli, imidazolul și pirazolul, dau reacții de substituție aromatică în poziția 4 (5). Dacă pozițiile 4 și 5 sunt ocupate, substituția are loc în poziția 2.

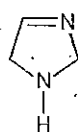


32.1.5. DERIVAȚI HIDROGENAȚI ȘI OXIGENAȚI AI AZOLILOR

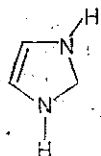
Derivații hidrogenați ai diazoliilor, pirazolinele și imidazolinele, sunt mai puțin importanți.



2-Imidazolină

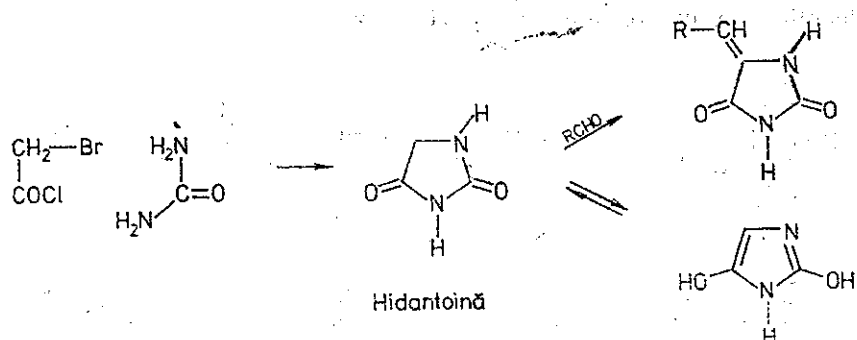


3-Imidazolină



4-Imidazolină

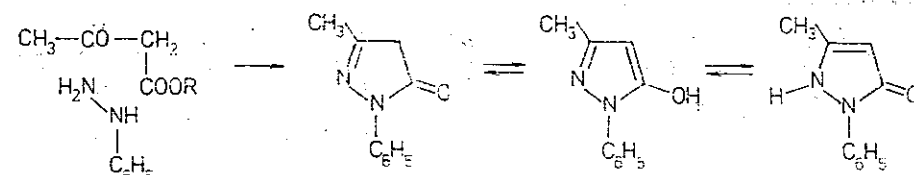
Hidantoina, 2,4-diceto-tetrahidroimidazolul, se obține prin condensarea clorurii de bromacetil cu uree. Hidantoina conține o grupă CH_2 reactivă, care se condensează cu compuși carbonilici; această proprietate este utilizată în multe sinteze.



Hidantoină

Pirazolone. Prin tratarea esterului acetilacetic cu fenilhidrazină, se obține, după cum s-a arătat înainte, 1-fenil-3-metil-5-pirazolună. Fenil-

metilpirazolona prezintă trei forme tautomere: o formă metilenică, o formă iminică și o formă fenolică.

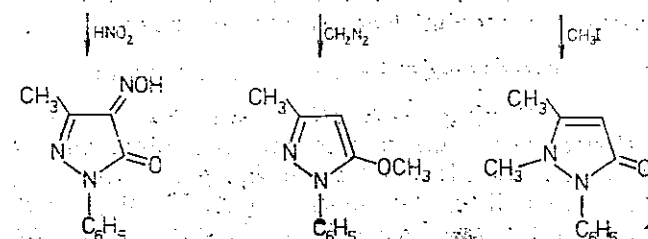


1-Fenil-3-metil-5-pirazolună

formă metilenică

fenolică

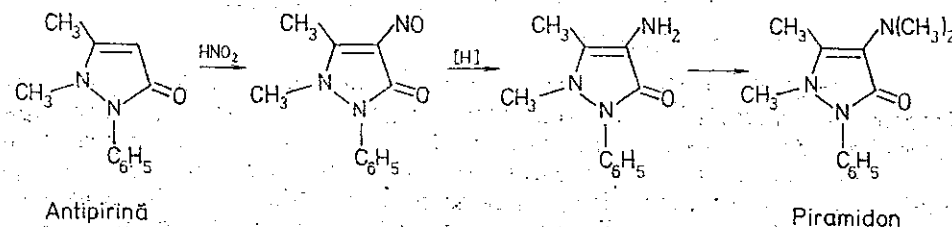
iminică



Cele trei forme nu sunt izolare dar există derivați ai celor trei forme. Astfel, prin tratarea cu diazometan reacționează forma fenolică. Forma metilenică a fenilmetilpirazolonei are o grupă CH_2 reactivă, care dă reacții de condensare, de exemplu cu acidul azotos.

Prin metilare cu iodură de metil reacționează forma iminică. Grupa metil se leagă de azotul iminic dând 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolună (medicament analgezic cunoscut sub numele de antipirină).

Prin nitrozarea antipirinei în poziția 4, reducerea nitrozoderivatului la grupa NH_2 și metilare se obține 4-dimetilaminoantipirina, medicament utilizat sub numele de piramidon; are efect analgezic și antitermic.

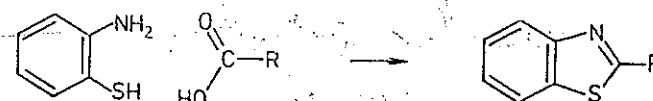


Antipirină

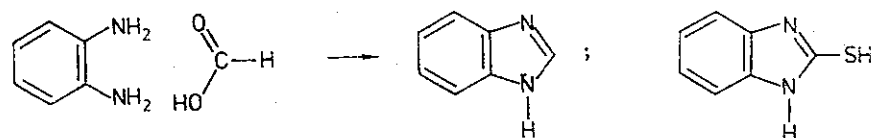
Piramidon

32.1.6. BENZAZOLI

Benzotiazolul (p.f. 234°) se obține prin reacția *orto*-aminotiofenolului cu acid formic. Cu alți acizi carboxilici se obțin produși-2-substituiți.



Benzotiazolul este un lichid, asemănător în reacțiile sale cu chinolina. Benzimidazolul (p.t. 170°) se obține din *orto*-fenilendiamină și acid formic.



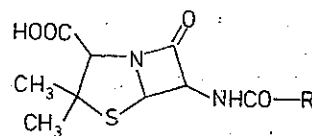
2-Mercaptobenzimidazol

2-Mercaptobenzimidazolul este un auxiliar prețios utilizat la prelucrarea cauciucului (accelerator de vulcanizare).

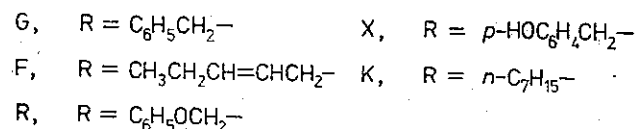
32.1.7. COMPUȘI NATURALI CU INELE AZOLICE

a. *Compuși naturali cu inel tiazolic.* Între compușii naturali cu inel tiazolic trebuie menționată penicilina, un antibiotic, o vitamină (tiamina sau aneurina, vitamina B₁) și o enzimă, cocarboxilaza.

Penicilina, descoperită de A. Fleming (1929), este primul antibiotic folosit în terapeutică (1943). Ea este produsă de unele mucegaiuri, cum sînt *Penicillium notatum* și *Penicillium chrysogenum*. Penicilina este un derivat al tetrahidrotiazolului.



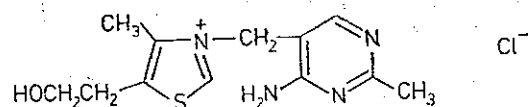
Penicilină



Antibioticele sînt substanțe produse de organismele vii, care au însușirea de a împiedica, în concentrații foarte mici, creșterea microorganismelor. Majoritatea antibioticelor sînt produse de microorganisme.

Penicilina se obține industrial prin creșterea mucegaiurilor pe medii nutritive. Prin introducerea de anumite substanțe numite precursori în aceste medii se poate influența natura radicalului R; de ex. în prezență de acid fenilacetic se obține exclusiv Penicilina G, în care R = benzil.

Vitamina B₁, numită și tiamină sau aneurină, este una din componentele complexului vitaminei B. Ea a fost izolată de Jansen (1926).



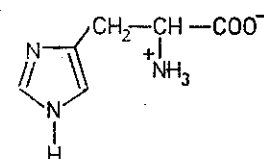
Vitamina B₁

32. Compuși heterociclici cu caracter aromatic II

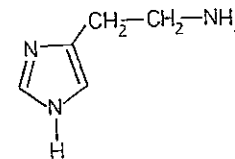
Vitamina B₁ sau tiamina servește în organismul animal ca precursor pentru producerea unei coenzime, cocarboxilaza. Cocarboxilaza este un ester al tiaminei cu acid pirofosforic, la grupa de alcool primar (K. Lochmann, 1937).

Cocarboxilaza este o coenzimă care catalizează transformările biochimice ale acidului piruvic. Ea este asociată cu enzime (proteine) specifice pentru diferitele tipuri de reacții la care participă.

b. *Compuși naturali cu inel imidazolic.* Histidina sau 4 (5)-imidazolil-3-alanina este un aminoacid natural. Produsul de decarboxilare al histidinei, histamina se găsește în țesuturi animale (mucoasa intestinală și glanda hipofiză). Histamina stimulează mușchii netezi, glandele și are efect dilatant asupra capilarelor. Multe alergii sînt provocate de o concentrație mărită de histamină în organism.



Histidină



Histamină

O clasă importantă de compuși naturali cu inel imidazolic sînt purinele, care vor fi discutate la § 32.3.

32.2. AZINE

32.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Se numesc azine compușii heterociclici cu inel de șase atomi avînd doi sau mai mulți heteroatomi între care unul este azotul.

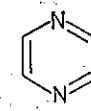
Azinele cu doi sau mai mulți atomi de azot se numesc diazine, triazine, tetrazine etc. Poziția atomilor de azot din azine se notează cu cifre. Numeroși compuși din această clasă au numiri comune care s-au extins asupra întregii grupe. Cele trei diazine monociclice se numesc: piridazina, pirimidina și pirazina.



1,2-Diazină
Piridazină

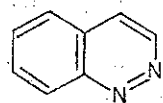


1,3-Diazină
Pirimidină

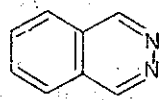


1,4-Diazină
Pirazină

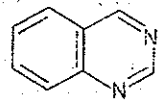
Diazinele condensate cu inele benzenice se numesc:



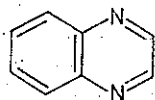
Cinolină



Ftalazină

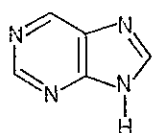


Chinazolină

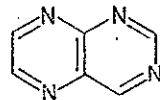


Chinoxalină

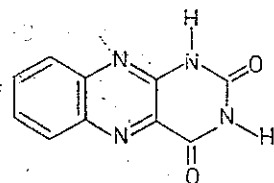
De la pirimidină derivă compuși heterociclici cu inele condensate, care formează scheletul a trei clase de produși naturali de mare importanță: purina (imidazolilpirimidina), pteridina (pirazilpirimidina) și aloxazina.



Purină



Pteridină

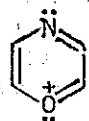


Aloxazină

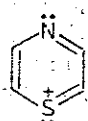
Compuși heterociclici cu inel de șase atomi având doi heteroatomi diferiți se numesc oxazine (O,N) și tiazine (S,N). Natura celui de-al doilea heteroatom, diferit de azot, se exprimă, în denumirea substanței, prin particula *oxa* pentru oxigen și *tia* pentru sulf, care se adaugă la numele de azină. Din această clasă sînt cunoscuți mai ales anumiți dibenzoderivați (v. § 32.6.1).

32.2.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

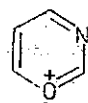
a. Oxazinele și tiazinele pot îndeplini condiția aromaticității sub forma de cationi de oxaziniu sau de tiaziniu (v. și cationi de piriliu, § 31.5).



Cation de oxaziniu



Cation de tiaziniu



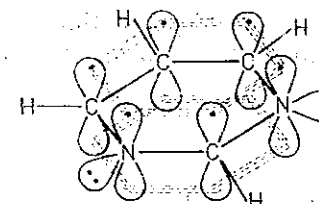
Cation de 1,3-oxaziniu

Pînă în prezent, este cunoscută numai 1,3-oxazina (3-azapiriliu; R. Schmidt, 1970). 1,4-Oxazina și tiazina, necunoscute, au dibenzoderivați cunoscuți care vor fi discutați în § 32.6.1.

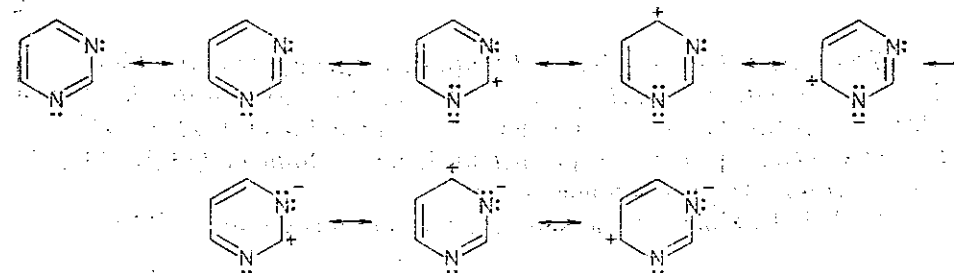
b. *Diazine*. Cele trei diazine izomere, piridazina, pirimidina și pirazina, îndeplinesc condițiile cerute de starea aromatică. Deoarece

pirimidina este sistemul cel mai bine studiat, fiind cu mult cel mai important, el va fi tratat cel dintîi.

Pirimidina (1,3-diazina). Sistemul heterociclic din pirimidină este compus din patru atomi de carbon și doi atomi de azot hibridizați sp^2 , uniți prin legături σsp^2-sp^2 . Atomii de carbon formează fiecare câte o legătură σsp^2-s cu un atom de hidrogen. Electronii aflați în orbitalii p nehibridizați (patru la atomii de carbon și câte unul la atomii de azot) formează norul electronic comun al orbitalilor moleculari extinși. Atomii de azot au fiecare câte o pereche de electroni neparticipanți, în orbitali hibridizați sp^2 .



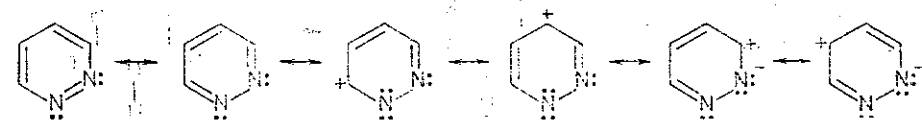
Repartiția electronilor în inelul pirimidinic poate fi reprezentată prin structuri limită Kekulé și prin structuri limită cu sarcini despărțite.



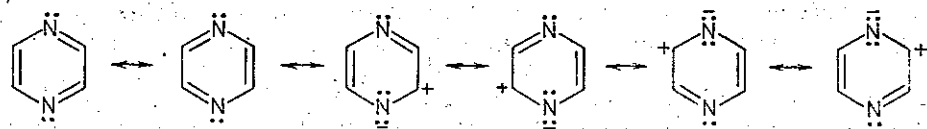
Deplasarea electronilor are loc spre atomul de azot, electronegativ; în structurile limită dipolare atomii de carbon din pozițiile 2, 4 și 6 au sarcini pozitive. Aceasta are consecințe asupra reactivității moleculei. Pirimidina are caracter aromatic. Ea este stabilă față de agenți oxidanți (ca și piridina); la oxidarea benzopirimidinei (chinazolinei) se oxidează inelul benzenic (comportare analoagă cu cea a chinolinei).



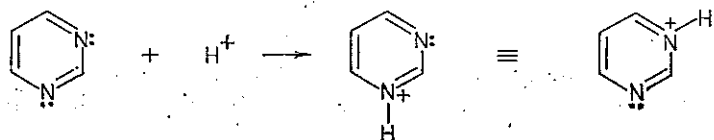
Piridazina (1,2-diazina) are structura electronică reprezentată prin structurile limită:



Pirazina are structură simetrică; este mai puțin studiată.

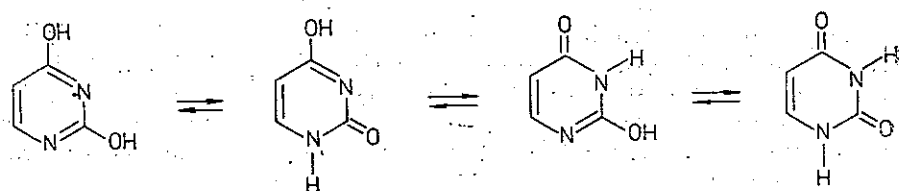


Bazicitatea diazinelor. Electronii neparticipanți ai atomilor de azot se află în orbitali hibridizați sp^2 . Bazicitatea diazinelor este mai mică decât a piridinei. Acidul conjugat al pirimidinei are pK_a 1,3 iar al piridinei are pK_a 5,3. Prin fixarea unui proton la un atom de azot rezultă structuri echivalente.

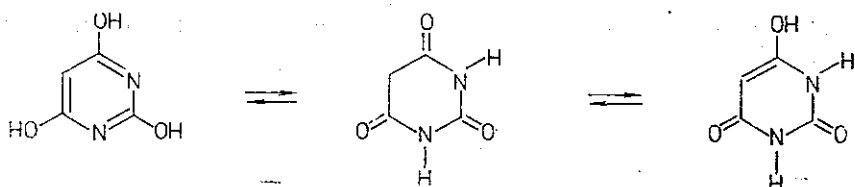


Tautomeria hidroxiiazinelor. Compușii oxigenați ai pirimidinei și ai piridazinei se caracterizează printr-o tautomerie între forma lactamică (amidică) și forma lactimică (enolică). Cele două forme nu sunt izolabile dar se evidențiază prin unele proprietăți fizice și chimice. Acești compuși pot fi reprezentați prin ambele formule.

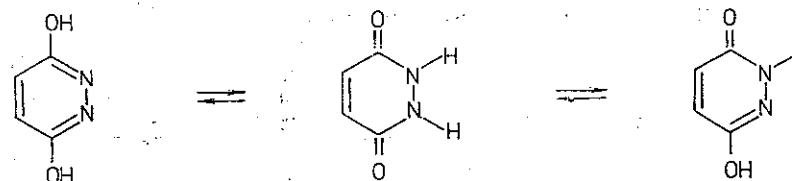
2,4-Dihidroxipirimidina sau uracilul are următoarele forme:



2,4,6-Trihidroxipirimidina sau acidul barbituric are trei structuri tautomere:



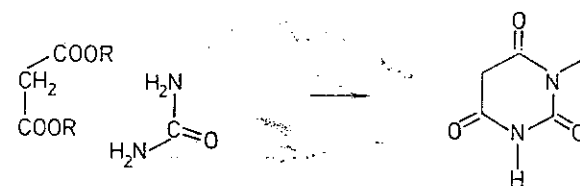
3,6-Dihidroxipiridazina este tautomeră cu hidrazida acidului maleic.



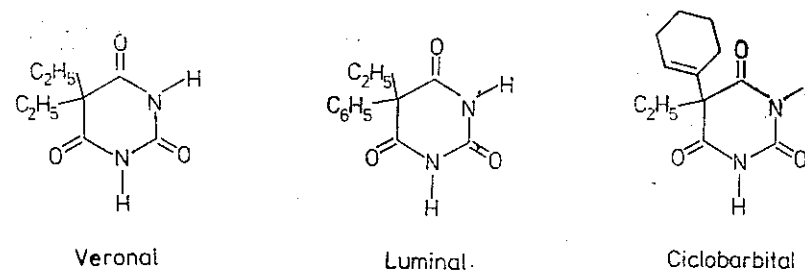
32.2.3. METODE DE SINTEZĂ

a. **Sinteze în clasa pirimidinelor.** În clasa pirimidinelor prezintă interes deosebit hidroxi- și aminopirimidinele. Ele sunt accesibile prin sinteză directă de cielu. Prin înlocuirea grupelor hidroxil din hidroxipirimidine se obțin alți compuși pirimidinici.

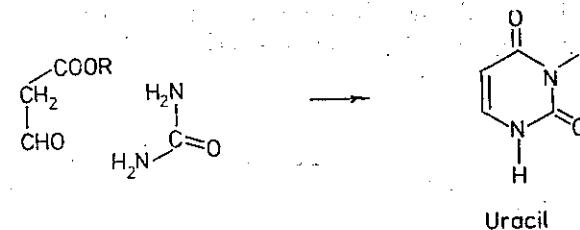
Acidul barbituric (2,4,6-trihidroxipirimidina) se obține prin condensarea ureei cu ester malonic, în prezența etoxidului de sodiu.



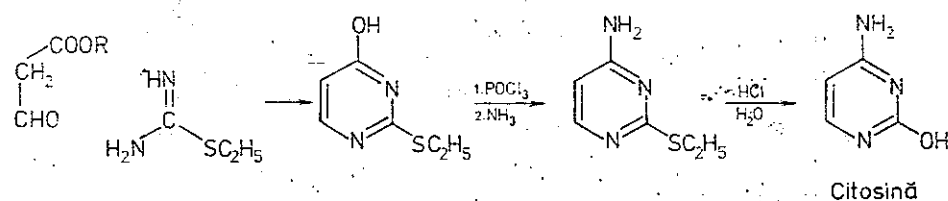
Unii derivați 5,5-disubstituiți ai acidului barbituric sunt medicamente cu acțiune sedativă și hipnotică. Ei se obțin prin condensarea ureei cu ester malonic disubstituit în prealabil cu grupe alchil, cicloalchil etc.



Uracilul (2,4-dihidroxipirimidina) se obține din uree prin condensare cu acid sulfuric (format în mediul de reacție la tratarea acidului maleic cu acid sulfuric concentrat, prin eliminare de acid formic; v. hidroxiacizi, § 30.1.5.C).

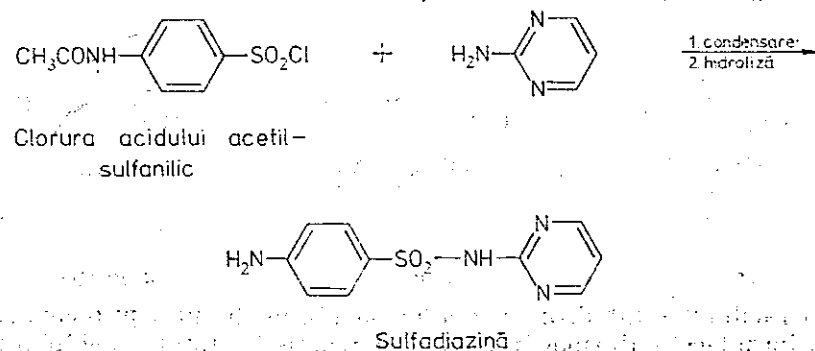
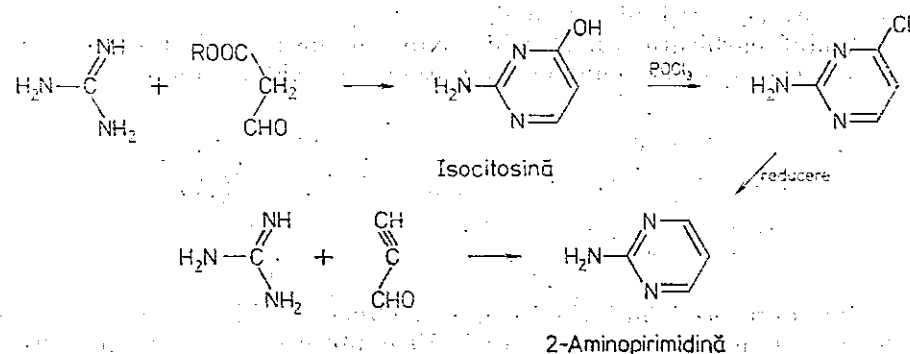


Citosina (2-hidroxi-4-amino-uracilul) se obține prin condensarea esterului formilacetic sodat cu S-alkil-tiouree.



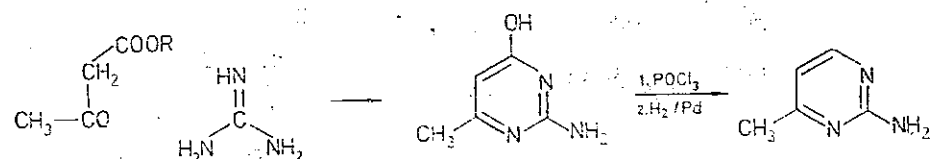
Înlocuirea grupei OH cu NH₂ are loc prin intermediul derivatului clorurat; grupa S—R se înlocuiește cu HO prin substituție nucleofilă.

2-Aminopirimidina se obține prin condensarea guanidinei cu ester formilacetic sodat sau cu aldehydă propargilică.

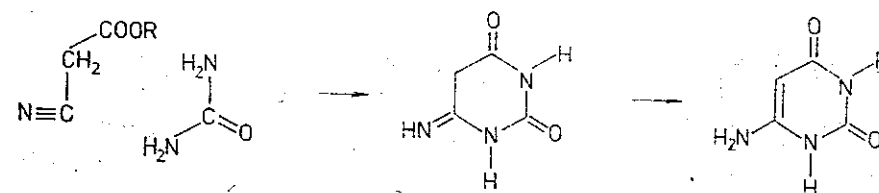


2-Aminopirimidina se utilizează la fabricarea medicamentului bacteriostatic, sulfadiazina.

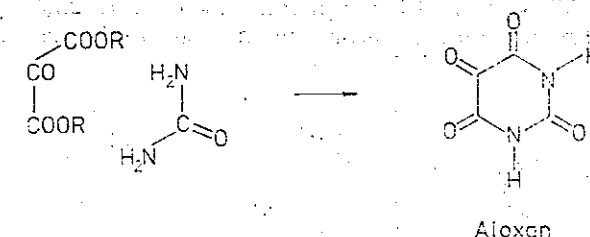
Aminometilpirimidinele (intermediari în sinteze de sulfamide) se obțin prin condensarea esterului acetilacetic cu guanidină.



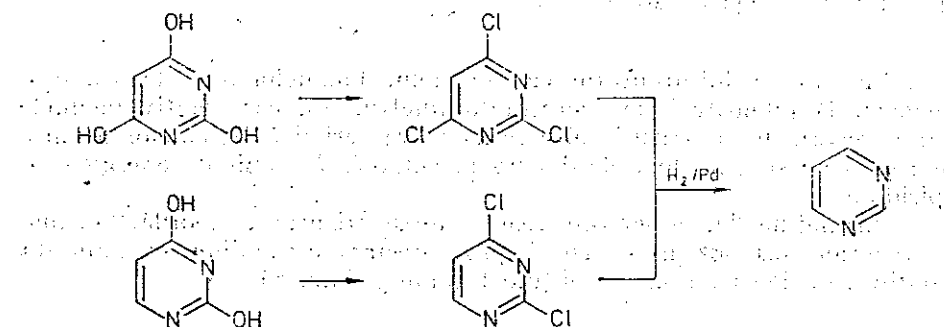
6-Aminouracilul (intermediar în sinteze de purine, v. metoda Traube, § 32.3) se obține prin condensarea ureei cu ester cianacetic.



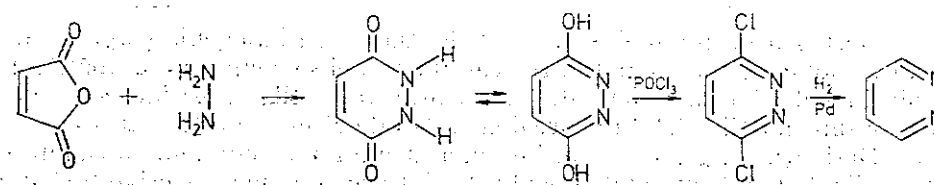
Aloxanul (tetraceto-hexahidropirimidina) se obține prin condensarea ureei cu ester mezoxalic.



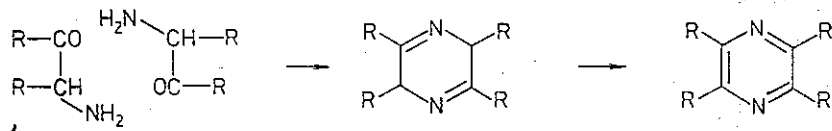
Pirimidina se obține din acid barbituric sau din uracil prin tratare cu POCl₃ și reducerea derivatului clorurat (cu hidrogen sau cu praf de zinc).



b. Piridazina (1,2-diazina) se obține din dihidroxipiridazină (hidrazida maleică) prin următoarele etape:

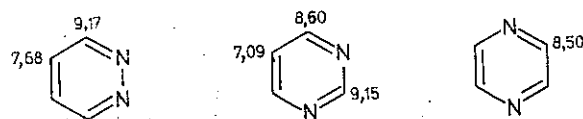


c. *Pirazina* (1,4-diazina) se formează prin autocondensarea α -amino-cetonelor sau α -aminoaldehidelor, în mediu bazic, în prezență de aer sau un agent oxidant.



32.2.4. PROPRIETĂȚI FIZICE

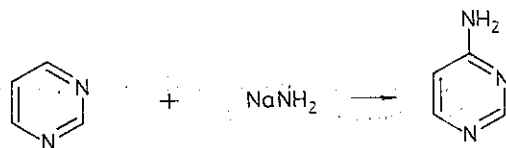
Piridazina este lichidă (p.f. 208°) iar celelalte diazine sînt solide (pirazina are p.t. 57° și p.f. 116° iar pirimidina are p.t. 22,5° și p.f. 124°). În spectrele RMN protonii acestor diazine au deplasări chimice tipice aromatice.



32.2.5. PROPRIETĂȚI CHIMICE

Prezența a doi atomi de azot în inelul diazinelor duce la o micșorare generală a densității de electroni din nucleu. Din acest motiv diazinele nu dau reacții de substituție electrofilă (caracteristică sistemelor aromatice); cînd acestea au loc, ele decurg în condiții deosebit de energice (v. și piridina).

Pirimidina dă, în schimb, reacții de substituție nucleofilă. Cel mai ușor reacționează poziția 4. Astfel, prin tratarea pirimidinei cu amidură de sodiu (reacție Cicibabin) se obține 4-aminopirimidină.



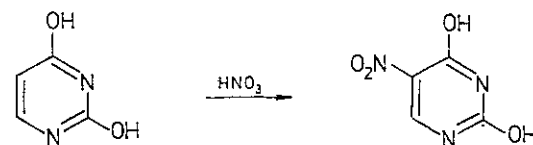
Derivații pirimidinei, substituiți la nucleu cu halogeni, grupe alchil sau nitro, au caracter aromatic. În reacțiile lor, ei se comportă asemănător cu piridina dînd ușor reacții de substituție nucleofilă. Pozițiile cele mai reactive sînt pozițiile 2,4,6 în care densitatea de electroni este mai scăzută.

Derivații oxigenați ai pirimidinei și aminopirimidinele substituite în pozițiile 2, 4 și 6 (uracilul și acidul barbituric) sînt mai reactive față de

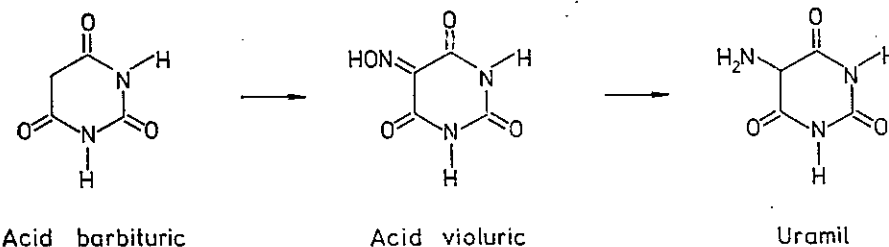
reactanți electrofili decît pirimidina. Substituția acestor compuși are loc în poziția 5, mai puțin sărăcită în electroni.



Astfel, prin nitrarea uracilului se obține 5-nitrouracil. Prin reducerea nitrouracilului se obține 5-aminouracil.

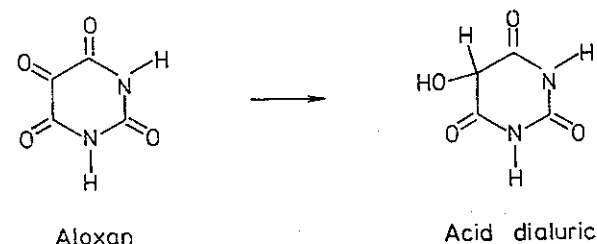


Acidul barbituric are caracter aromatic slab. El are comportarea unei ureide ciclice a acidului malonic (corespunzînd formulei tautomerului lactamic). Acidul barbituric reacționează cu acidul azotos în poziția 5 dînd acid izonitrozobarbituric sau acid violuric.



Prin reducerea acidului violuric se obține acidul 5-aminobarbituric sau uramilul. Acest compus se utilizează ca intermediar în sinteza acidului uric (v. Purine, § 32.3).

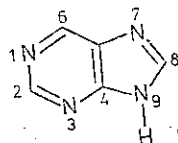
Aloxanul are grupa carbonil din poziția 5 mai reactivă decît celelalte. Aloxanul formează, la această grupă, un hidrat stabil. Prin reducere se obține acidul 5-hidroxibarbituric sau acidul dialuric.



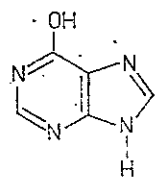
32.3. PURINE

Nomenclatură. Se cuprind sub numele de purine compuși heterociclici poliheteroatomici care conțin un schelet format prin condensarea unui inel pirimidinic cu un inel imidazolic.

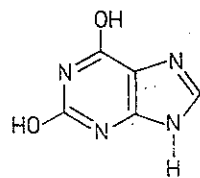
Sistemul heterociclic de bază se numește purină. Numerotarea în inelul purinelor începe de la unul din atomii de azot ai inelului pirimidinic.



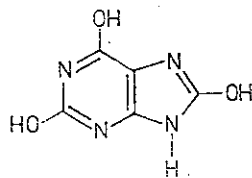
Se cunosc trei hidroxiderivați ai purinei care au numiri comune:



Hipopoxantină

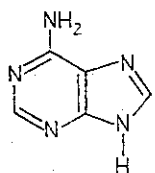


Xantină

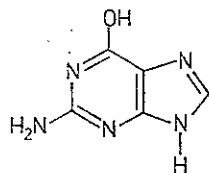


Acid uric

6-Aminopurina se numește adenină iar 2-amino-6-hidroxi-purina se numește guanină. Adenina și guanina sînt componente ale acizilor nucleici (v. § 32.4).

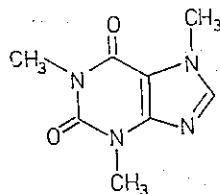


Adenină

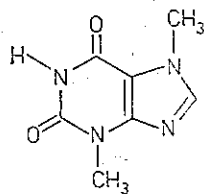


Guanină

Derivați metilați ai xantinei sînt produși naturali importanți. 1,3,7-Trimetilxantina, cafeina, se găsește în boabele de cafea. Teobromina (3,7-dimetilxantina) se găsește în boabele de cacao.



Cafeină

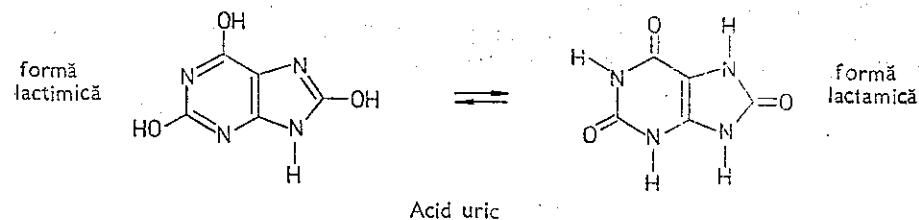


Teobromină

Structură. Sistemul heterociclic de bază, purina, întrunește caracterul aromatic al pirimidinei cu cel al imidazolului.

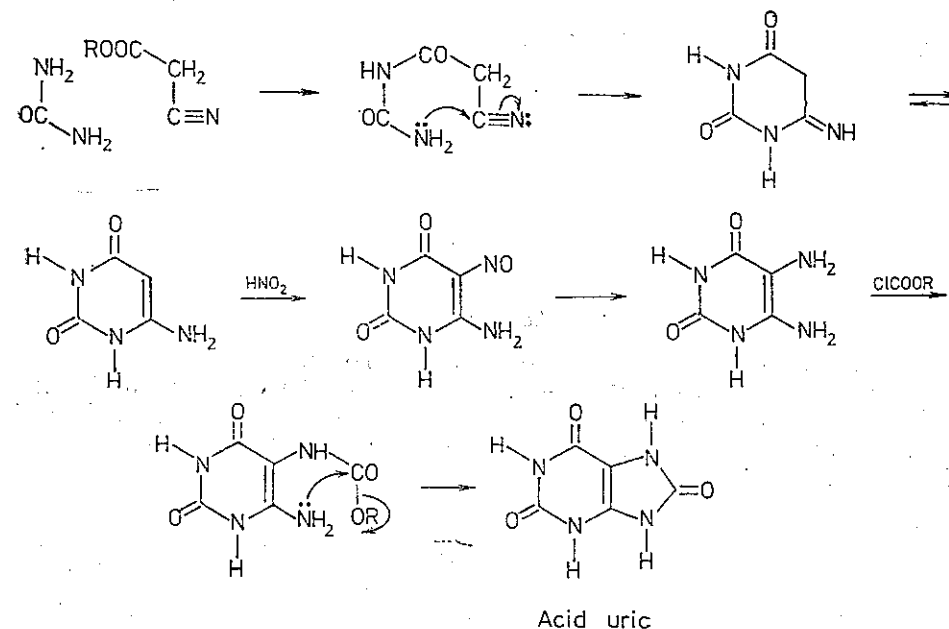
Derivații oxigenați prezintă tautomerie lactam-lactimică.

Acidul uric poate fi reprezentat prin formulele:



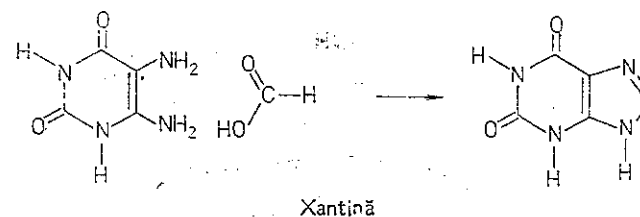
Metode de sinteză. Hidroxi- și aminopurinele pot fi obținute prin sinteze de ciclu pirimidinic pe care se grefează apoi ciclul imidazolic.

a. Sinteza acidului uric după W. Traube (1900) se realizează prin tratarea 5,6-diaminouracilului cu cloroformiat de etil și ciclizarea monouretanului format.

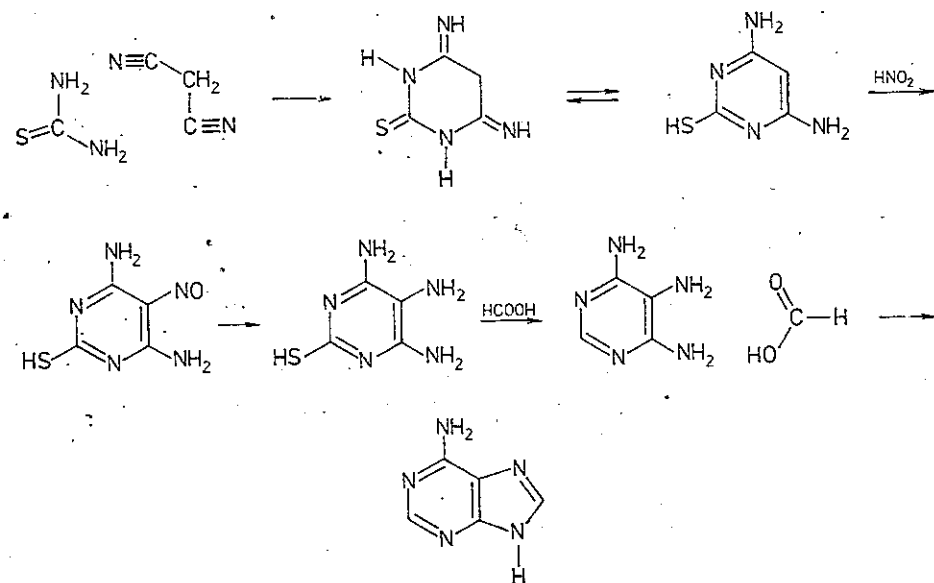


5,6-Diaminouracilul se obține prin reducerea 5-nitrozo-6-aminouracilului; acesta se obține prin nitrozarea 6-aminouracilului, ușor accesibil prin condensarea ureei cu acid cianacetic (v. § 32.2.3.f).

b. Xantina se obține prin condensarea 5,6-diaminouracilului cu acid formic.

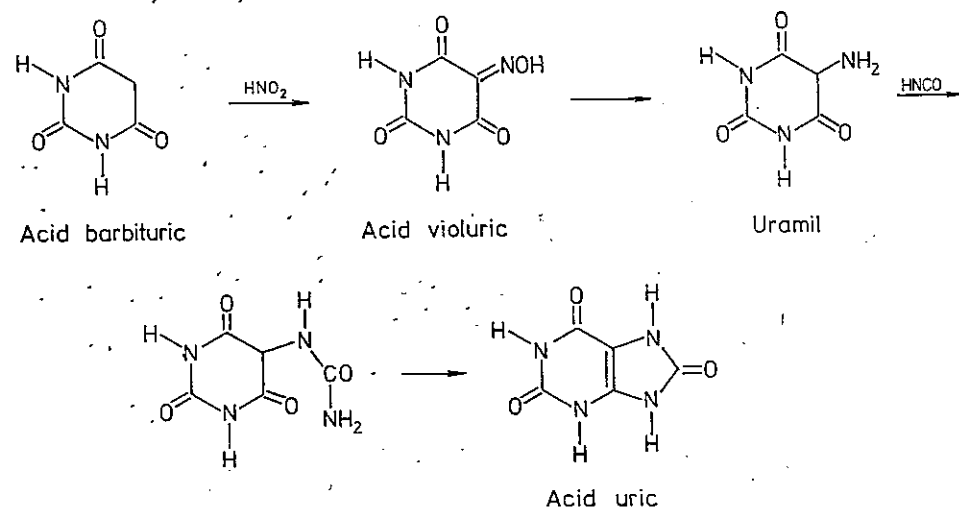


c. Adenina se obține din 2-mercapto-4,5,6-triaminouracil și acid formic. Compusul triaminopirimidinic se obține prin condensarea toureei cu dinitrilul acidului malonic urmată de nitrozarea și reducerea mercapto-diaminopirimidinei formate intermediar.

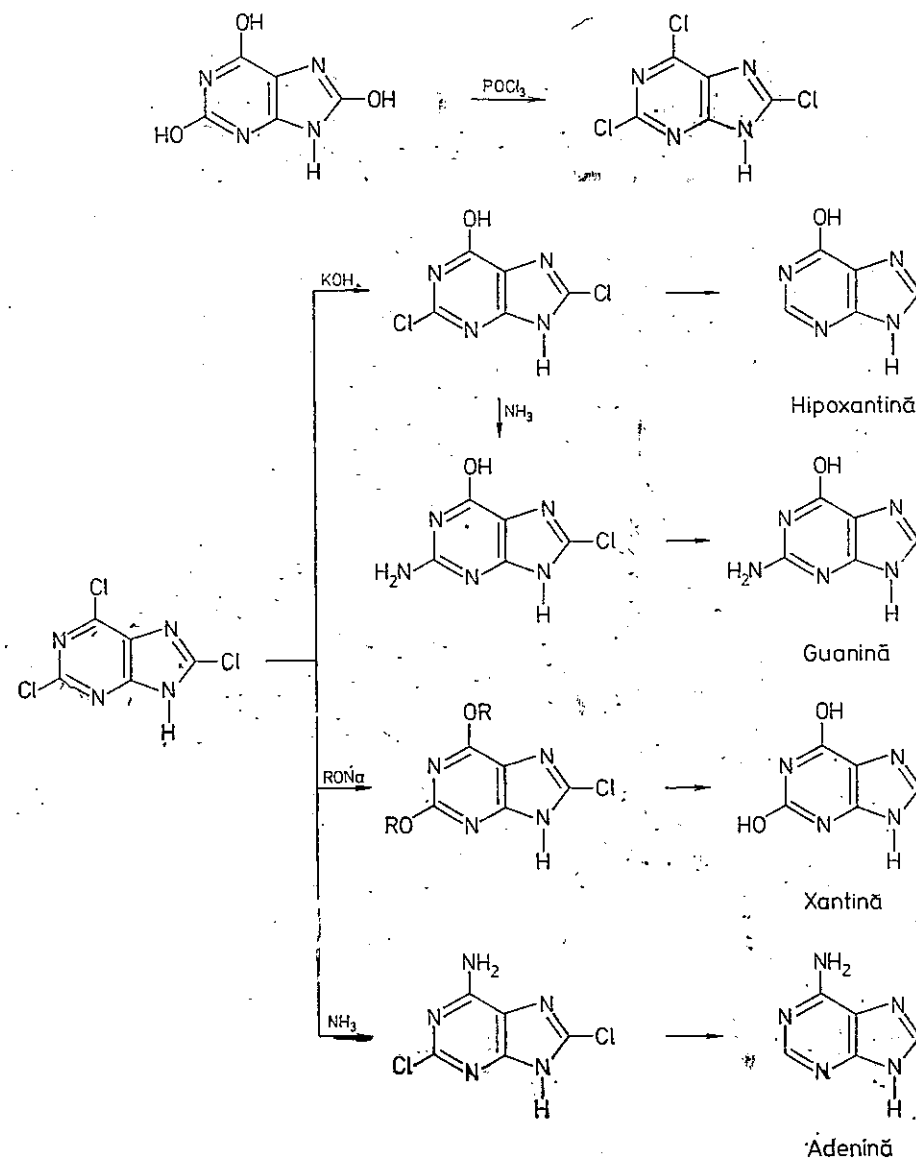


Adenină

d. Sinteza acidului uric din acid barbituric are ca intermediar acidul aminobarbituric (uramilul) descris înainte. Formarea inelului imidazolic are loc prin tratarea cu acid izocianic și ciclizarea acidului pseudouric în prezență de acid clorhidric sau acid oxalic (A. v. Baeyer, 1863; E. Fischer, 1895).

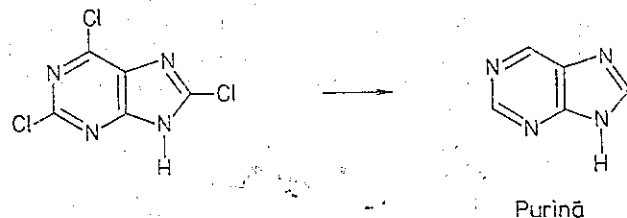


e. Sinteze de purine din 2,6,8-triclorpurină. Prin tratarea acidului uric cu POCl_3 se obține 2,6,8-triclorpurina. Atomii de halogen din triclorpurină pot fi înlocuiți cu grupări nucleofile (comportare caracteristică sistemelor pirimidinice). Cei trei atomi de halogen au reactivități diferite în funcție de poziția pe care o ocupă în moleculă. Poziția 6 este cea mai reactivă, urmează apoi poziția 2, iar poziția cea mai puțin reactivă este poziția 8.



Aminopurinele dau la tratare cu acid azotos hidroxipurine. Prin reducerea triclorpurinei se obține reprezentantul de bază al

clasei, purina (E. Fischer, 1899).



Surse naturale. Purina se găsește în natură sub forma unei glicozide, nebularina (β-D-ribofuranozida-9-purinei) în ciuperca *Agaricus nebularis*.

Acidul uric, 2,6,8-trihidroxipurina (sau tautomerul lactamic) se găsește în cantități mici în singe, de unde trece în urină. Acidul uric a fost izolat de Scheele (1776) din pietrele din vezica urinară.

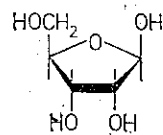
Adenina și guanina sunt componente ale acizilor nucleici (v. § 32.4). Toate animalele sintetizează adenina și guanina. Aceste purine se degradează enzimatic și se elimină sub formă de acid uric. Păsările excretă amoniacul provenit prin degradarea proteinelor (aminoacizilor) sub formă de acid uric, mamiferele elimină acest amoniac sub formă de uree (v. § 28.1.E); peștii elimină azotul provenit prin degradarea proteinelor sub formă de amoniac.

32.4. NUCLEOSIDE ȘI NUCLEOTIDE. ACIZI NUCLEICI

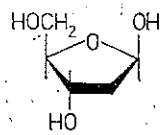
Acizii nucleici sunt combinații macromoleculare care se găsesc în toate celulele vii. Ei au un rol esențial în sinteza proteinelor și prin proprietatea lor specifică de a se duplica sunt transmițători ai caracterelor ereditare.

Unitățile structurale (monomerii) care compun macromoleculele acizilor nucleici se numesc *nucleotide*. Nucleotidele se compun dintr-o bază purinică sau pirimidinică, o monozaharidă cu cinci atomi (pentoză) și un rest de acid fosforic, esterificat cu unul din hidroxilii pentozei.

Prin eliminarea restului de acid fosforic din nucleotide se obțin *nucleoside* formate din baza purinică sau pirimidinică și pentoză. Se disting două tipuri de nucleoside care diferă prin natura pentozei. Aceasta poate fi 2-dezoxi-D-riboza și D-riboza.

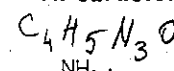


D-Riboză

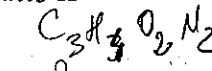


D-Desoxiriboză

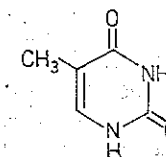
Baze pirimidinice



Citosină

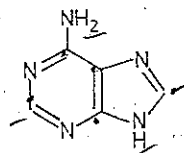


Uracil

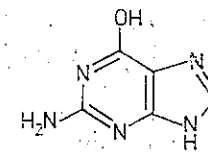


Timină

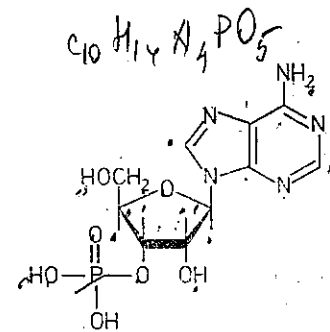
Baze purinice



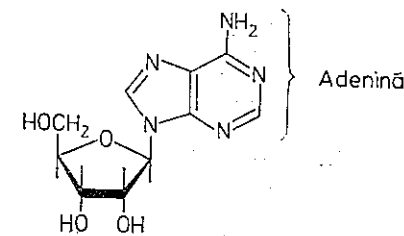
Adenină



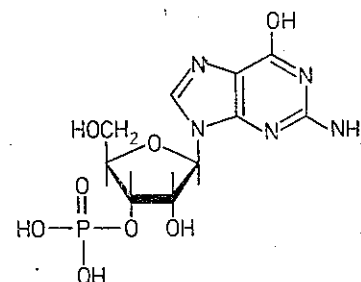
Guanină



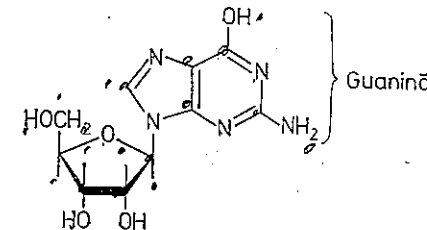
Acid adenilic
(nucleotidă)



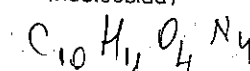
Adenosină
(nucleosidă)



Acid guanilic
(nucleotidă)



Guanosină
(nucleosidă)



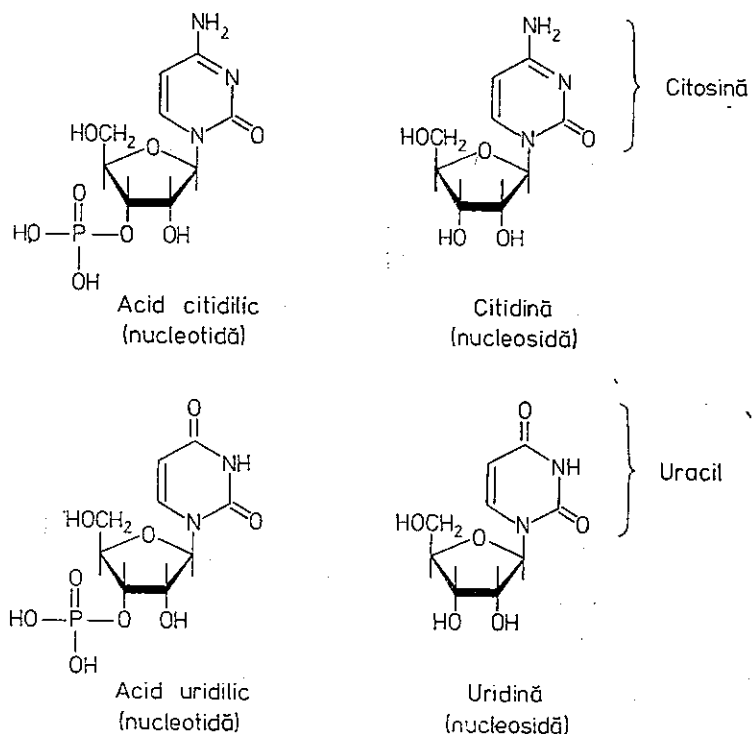
Nucleosidele care conțin riboză se numesc *ribonucleoside* și cele care conțin desoxiriboză se numesc *desoxiribonucleoside*. Esterii lor fosforici la hidroxilul din poziția 3 a restului de pentoză se numesc ribonucleotide respectiv desoxiribonucleotide.

Ribonucleotidele formează unitatea structurală a acizilor nucleici din plasma celulelor, numiți acizi ribonucleici (ARN), iar desoxiribonucleotidele formează unitățile structurale din acizii nucleici din nucleele celulelor, numiți acizi desoxiribonucleici (ADN).

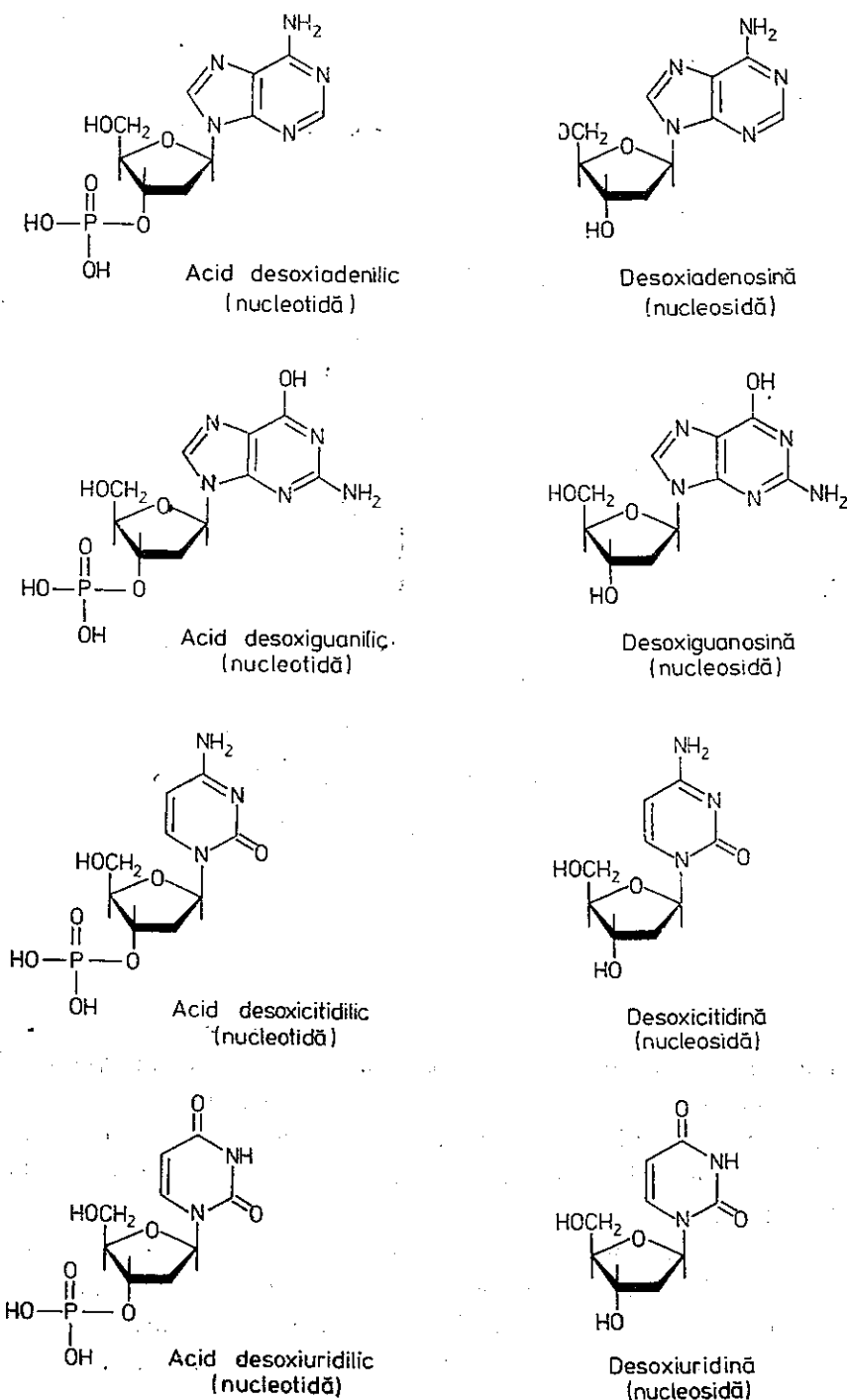
Bazele purinice din ADN și ARN sînt comune: adenina (A) și guanina (G). Bazele pirimidinice sînt însă diferite. În ADN se găsesc citosina (C) și timina (T); în ARN se găsește citosină (C) dar în locul timinei apare uracil (U).

Ribonucleotidele corespunzînd bazelor purinice din ARN se numesc acid adenilic și acid guanilic. Nucleosidele corespunzătoare se numesc adenosină și guanosină. (v. formulele p. 423).

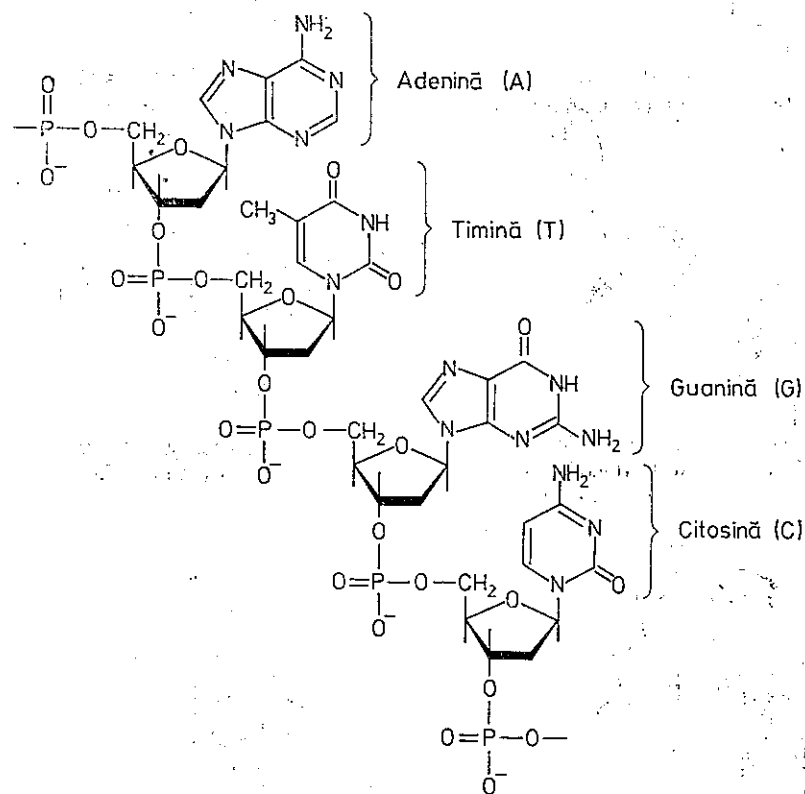
Ribonucleotidele bazelor pirimidinice din ARN se numesc acid citidilic și acid uridilic; nucleosidele corespunzătoare se numesc citidină și uridină.



Nucleotidele și nucleosidele din ADN (care au la bază 2-desoxiriboză) își formează numele prin adăugarea particulei desoxi la numele nucleotidei sau al nucleosidei respective. Astfel ele se numesc acid 2-desoxiadenilic, 2-desoxiadenosină etc.



În macromoleculele acizilor nucleici moleculele de nucleotide sînt unite între ele prin restul de acid fosforic din poziția 3 a unei molecule cu grupa hidroxil primar, din poziția 5, a celeilalte molecule. Caracteristic este faptul că unitățile de nucleotide componente se succed într-o ordine strictă.



Macromoleculele de acizi nucleici conțin, după proveniență, de la câteva mii la câteva milioane de resturi de mononucleotide.

Structura catenei macromoleculelor de acizi nucleici (structura secundară) a fost clarificată în urma studiilor cu raze X (Watson, Crick, 1953; Wilkins, 1957).

Macromoleculele de ADN sînt formate din două catene răsucite în spirală (elice dublă). Bazele purinice și pirimidinice se află în interiorul elicei iar resturile de pentoză și de fosfat în exteriorul ei. Între resturile de purine sau de pirimidine există legături de hidrogen care contribuie la menținerea ordonată a secvențelor din elicea dublă (Fig. 32.1). Se stabilește

că 10 perechi de nucleotide dau naștere la un pas complet al spiralei (de aprox. 34 Å). Distanțele între două spirale sînt de aprox. 20 Å.

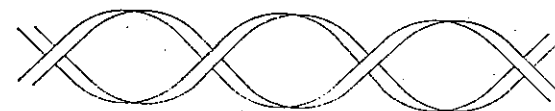
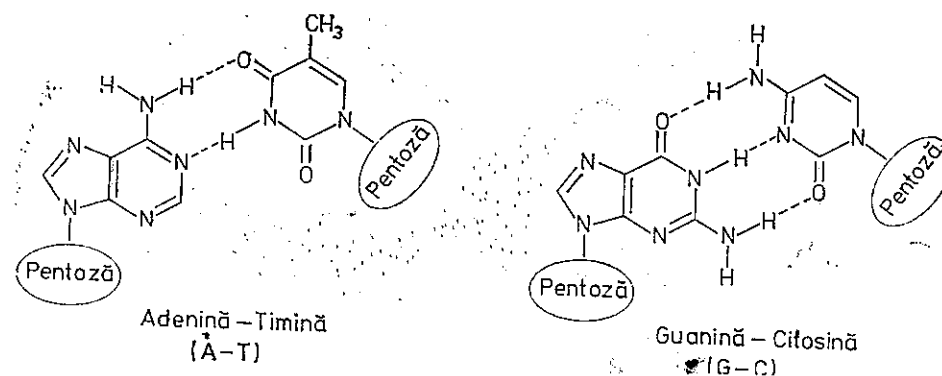
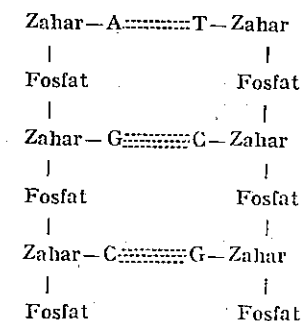


Fig. 32.1. — Elicea dublă a macromoleculelor de ADN.

Legăturile de hidrogen sînt posibile numai între o anumită purină și o pirimidină. Sînt compatibile de a forma legături de hidrogen adenina cu timina sau citosina cu guanina.



Drept consecință, în orice catenă în care apare adenina, opusă ei va fi timina; citosina va fi opusă guaninei. Cele două catene ale spiralei duble vor avea deci următoarele secvențe:



O proprietate caracteristică a elicelor duble ADN este capacitatea lor de a se duplica dînd naștere la două elice duble identice (J. D. Watson F. H. C. Crick, 1933) (fig. 32.2).

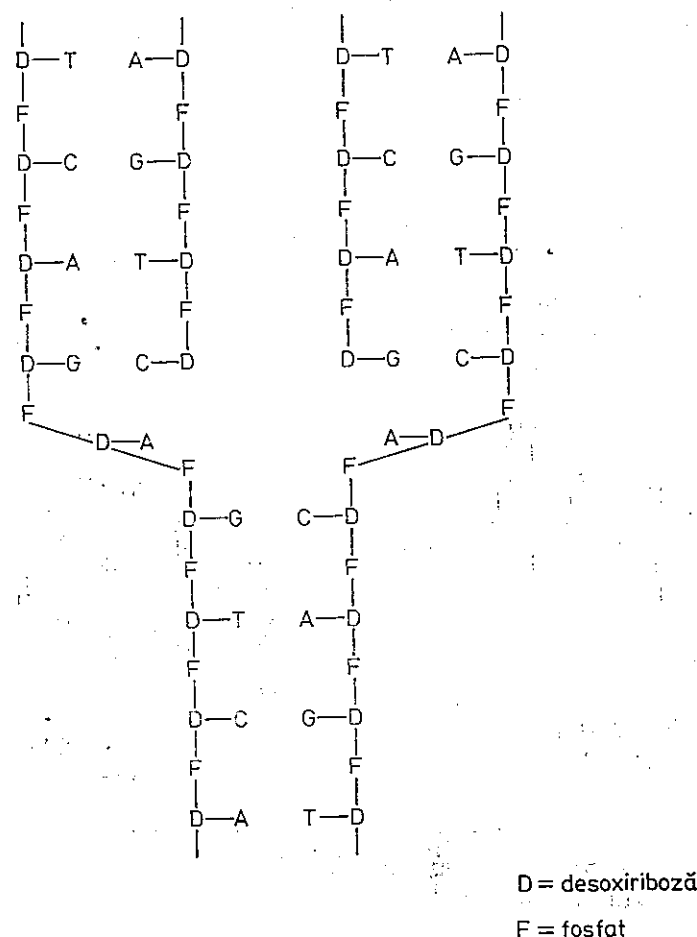


Fig. 32.2. — Modul de duplicare schematizat al catenelor ADN.

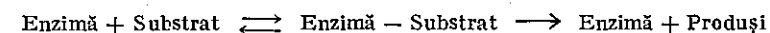
Despre rolul acizilor nucleici în sinteza proteinelor și în transmiterea caracterelor ereditare v. § 33.2.6.

Macromoleculele de ARN sînt formate din spirale unice.

32.5. NUCLEOTIDE CU ROL DE COENZIME

În organismul animal și vegetal există substanțe, produse de celulele vii, numite *enzime*, care catalizează transformările biochimice. Enzimele catalizează numai reacții termodinamic posibile pe care le realizează în condiții blînde și cu rapiditate uimitoare. Ca orice catalizator, enzimele iau parte la reacție și după ce și-au îndeplinit misiunea se regenerează în forma inițială.

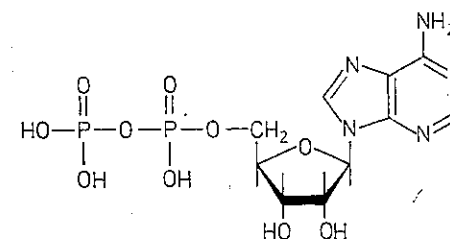
Reacțiile catalizate de enzime se numesc *reacții enzimatice*. Acestea se petrec, de obicei, într-un complex labil, format reversibil între enzimă și substanță (numită substrat). Acesta reacționează ireversibil cu un reactant dînd produși de reacție și regenerînd enzima.



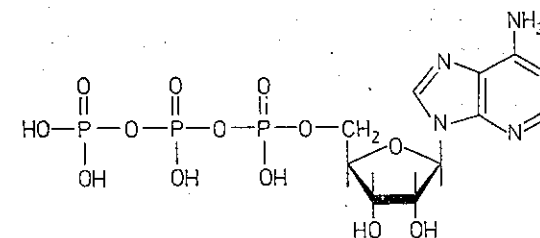
Enzimele se denumesc după operația pe care o produc, de ex. hidrolaze, esteraze, transferaze, fosforilaze. Unele enzime pot efectua aceeași operație pe mai multe substraturi diferite. În majoritatea cazurilor însă enzimele prezintă o specificitate foarte avansată față de substrat și operație, de aceea de multe ori enzima se compară cu o cheie specifică pentru o anumită broască (enzima maltaza din bobul de orz încolțit hidrolizează numai legăturile din maltoză și este ineficace pentru legături similare din alte zaharuri; v. § 34.3).

Există un număr foarte mare de enzime. Din punct de vedere structural ele se împart în enzime proteinice (formate dintr-o proteină) și enzime formate dintr-o proteină și o altă substanță, numită coenzimă. Coenzima poate cataliza reacțiile unui mare număr de substraturi dar proteina cu care este asociată diferă de la un substrat la altul. Proteina asigură specificitatea enzimei iar coenzima îndeplinește reacția chimică.

Derivați ai acidului adenosin-5-fosforic. Spre deosebire de acidul adenosin-3-fosforic care intră în compoziția acizilor nucleici, acidul adenosin-5-fosforic (acidul adenilic din mușchi, numit astfel deoarece a fost izolat prima oară din extractul de mușchi; G. Embden, 1927) stă la baza structurii a mai multor coenzime esențiale pentru toate procesele biochimice din organisme vii.



Acid adenosindifosforic (ADP)



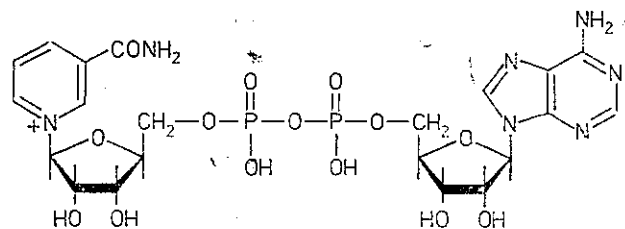
Acid adenosintrifosforic (ATP)

Acizii adenosindifosforic (ADP) și adenosintrifosforic (ATP) se găsesc în toate celulele vii.

Acidul adenosintrifosforic este o cofosforilază. El transferă substratului un rest de fosfat, trecând în acid adenosindifosforic. Odată cu transferul restului fosfat se transferă și energia înmagazinată în legătura bogată în energie a ultimului rest fosfat din acidul adenosintrifosforic. În acest fel în substratul fosforilat se creează o legătură bogată în energie între substrat și restul fosfat; această legătură devine capabilă să dea reacții endergonice (consumatoare de energie). Un exemplu a fost discutat în cadrul biosintezei acizilor, altele vor fi expuse în cadrul transformărilor biochimice ale hidraților de carbon.

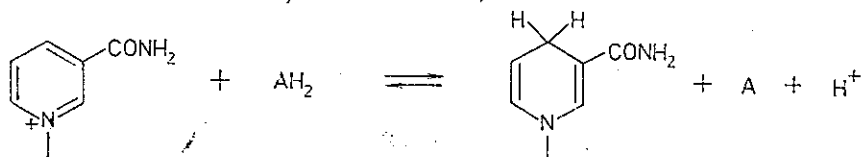
Acidul adenosintrifosforic este furnizor și de energie mecanică în mușchi. În timpul contracției musculare se desface în acid adenosindifosforic și fosfat anorganic, proces catalizat chiar de una din proteinele mușchiului (miosina). În perioada de repaus a mușchiului, acidul adenosintrifosforic se resintetizează din ADP și fosfat anorganic, folosind energia furnizată de degradarea biochimică a hidraților de carbon (v. § 34.2.5). Acidul ATP se resintetizează în mușchi din ADP și pe socoteala unui rest de fosfat cedat de acidul creatinfosforic, un aminoacid fosforilat cu legătură bogată în energie (v. § 33.1.7).

Codehidraza I sau nicotinamid-adenin-dinucleotida (simbol NAD^+ și codehidraza II (care diferă de codehidraza I prin existența în moleculă) unui al treilea rest fosfat, legat de hidroxilul din poziția 2' a restului de adenosină) sunt coenzime de transfer de hidrogen. NAD^+ conține un rest de vitamină, amida acidului nicotinic.

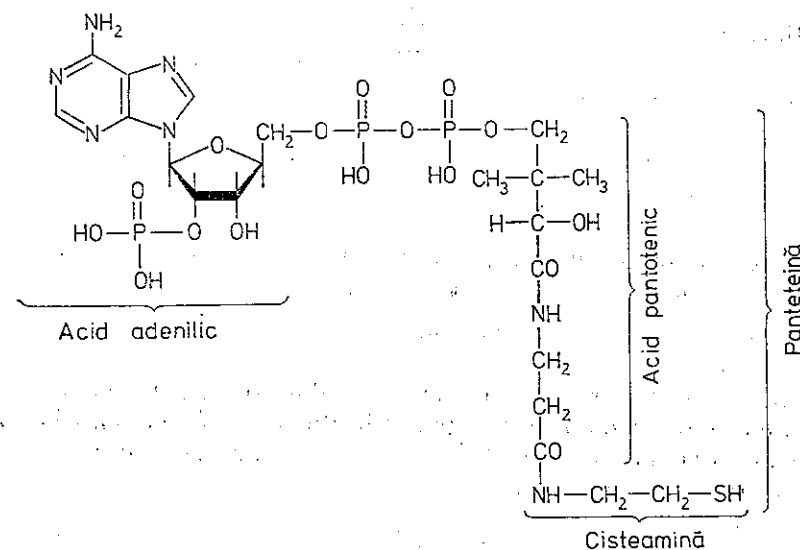


Codehidraza I
(NAD^+)

NAD^+ (sau codehidraza) acceptă hidrogenul cedat de substrat trecând în hidrocodehidrază (NADH). Ca și alte coenzime, și codehidrazele acționează asociate cu anumite proteine specifice substratului. Transferul de hidrogen de la un substrat AH_2 la NAD^+ are loc sub formă de ion de hidrură care este acceptat de inelul piridinic în poziția 4; protonul din substratul AH_2 trece în soluție, formând ion de hidroniu. În procesul de hidrogenare și simultan de regenerare a codehidrazei, aceasta cedează ionul de hidrură acceptorului care, la rândul său, ia rapid un proton din soluție.



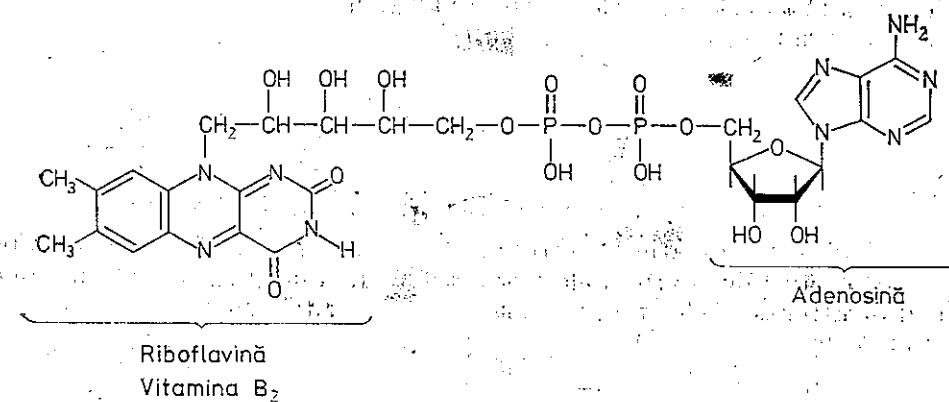
Coenzima A (CoA-SH), coenzima acetilării, conține legată de restul adenosinic molecula panteteinei, amida acidului pantotenic (o vitamină a creșterii) cu β -mercaptoetilamina.



Coenzima A

Despre unele reacții ale coenzimei A, v. § 29.4, 34.2.5 și 35.5.

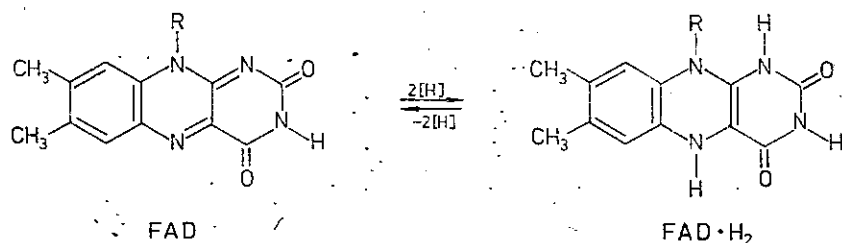
Flavin-adenin-dinucleotida (FAD) are restul de acid adenosin-5-difosforic legat de riboflavină (vitamina B_2). FAD este o coenzimă transmiță-



Riboflavină
Vitamina B_2

Flavin-adenin-dinucleotidă
(FAD)

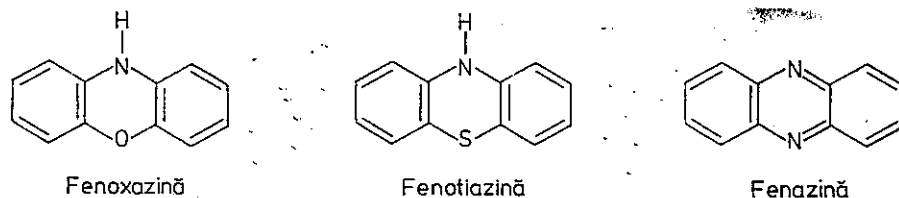
toare de hidrogen, acceptând hidrogenul la restul izoaloxazinic din riboflavină (trecând în FADH_2).



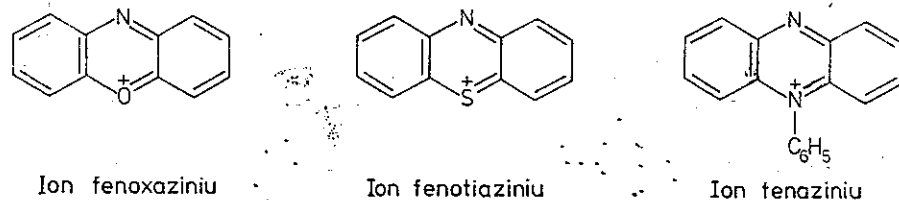
32.6. AZINE CONDENSATE CU INELE BENZENICE. COLORANȚI

32.6.1. FENOXAZINA. FENOTIAZINA. FENAZINA

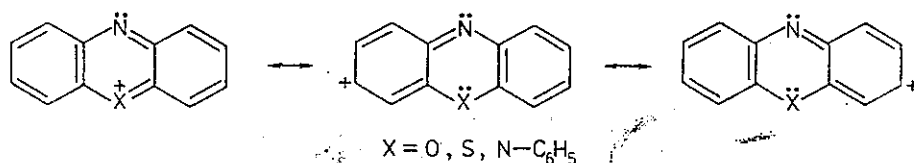
Cele trei sisteme fundamentale dibenzo-1,4-azinice, fenoxazina, fenotiazina și fenazina sunt combinațiile de bază ale coloranților azinici și a mai multor produși naturali.



Fenoxazina și fenotiazina formează, prin oxidare în mediu acid, săruri de fenoxaziniu și, respectiv, de fenotiaziniu, cu conjugare aromatică. Fenazina formează direct săruri de fenaziniu. Toate aceste săruri sunt colorate portocaliu sau roșu (ca și sărurile de piriliu).

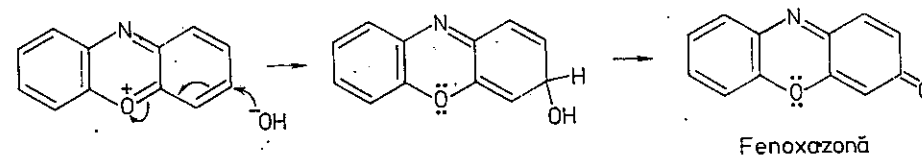


În sărurile de aziniu electronii sunt astfel repartizați prin conjugare încât densitatea de electroni minimă apare în pozițiile *para* față de atomul de azot (pozițiile 3 și 7).

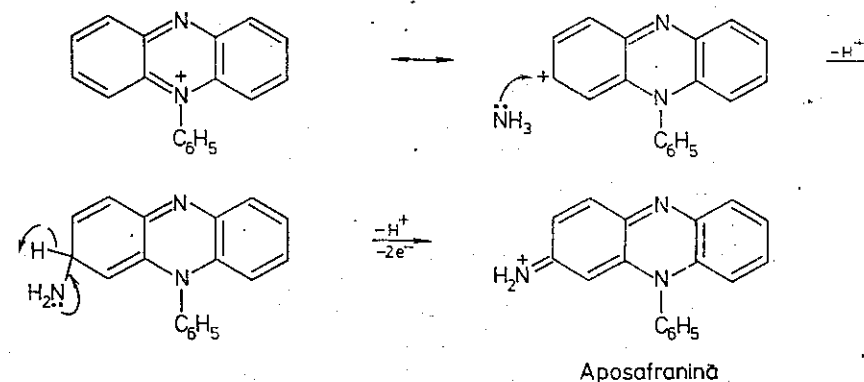


Drept consecință a acestei structuri electronice, la tratarea sărurilor de fenoxaziniu, fenotiaziniu sau de fenaziniu cu baze, are loc atacul nucleofil în aceste poziții cu formarea de pseudobaze, care se oxidează la sistemele chinonice respective.

Din clorura de fenoxaziniu se obține fenoxazonă, galbenă.



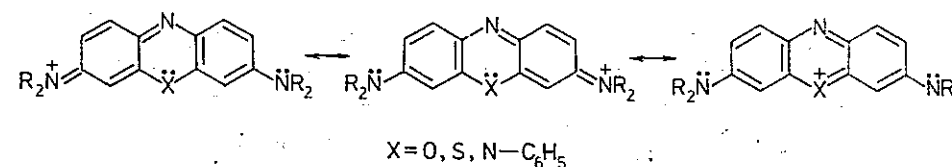
Din clorură de N-fenilfenaziniu și amoniac se obține (după oxidarea intermediarului, la aer) aposafranină, o substanță colorată.



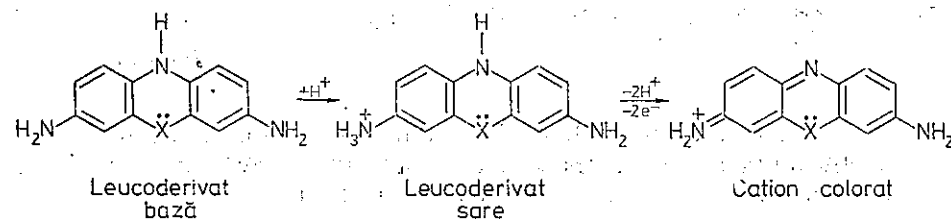
32.6.2. COLORANȚI AZINICI

Compuși 3,7-disubstituiți ai cationilor de oxaziniu, tiaziniu și fenaziniu, cu grupe bazice NH_2 , NHR , NR_2 , numite grupe auxochrome, formează clasa coloranților azinici.

a. *Structură.* Coloranții azinici conțin un sistem electronic conjugat extins în care sunt implicate grupele auxochrome. Inelele benzenice capătă astfel structuri electronice *para*-chinoide în care sistemul conjugat este responsabil de închiderea culorii (v. § 32.8).



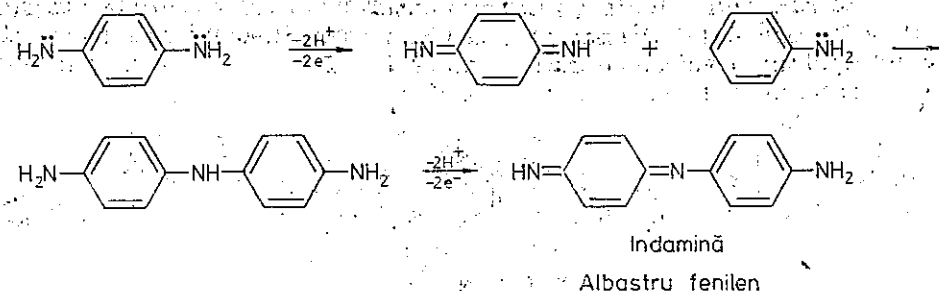
Prin reducerea unui colorant azinic (inversul reacției de formare se obține un dihidroderivat incolor, sub formă de sare. Deși grupele NR sînt conjugate cu inelul benzenic (ca în anilină) prezența atomului de hidrogen la azotul central întrerupe conjugarea extinsă și culoarea dispare. Astfel de compuși de reducere, incolori, ai unui colorant, se numesc leucoderivați (leuco = alb). Baza corespunzătoare sării leucoderivatului este și ea incoloră (leucobază).



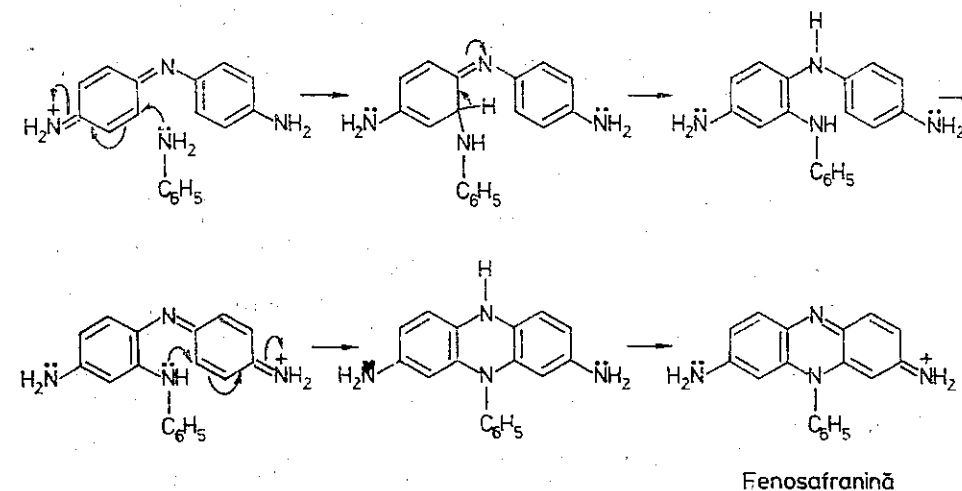
Din clasa coloranților azinici fac parte primii coloranți sintetici cunoscuți. Astfel, mauveina, un derivat al fenosafraninei, este primul colorant sintetic, obținut de W. Perkin (1856) prin oxidarea anilinei. Albastrul metilen (colorant tiazinic) este primul colorant sintetic obținut industrial (H. Caro, 1877).

b. *Metode de sinteză. Reprezentanți mai importanți.* În sintezele coloranților azinici se disting două etape: formarea unui colorant din clasa indaminelor (derivați ai N-fenil-*para*-chinondiiminei) și ciclizarea acestuia prin adiția intramoleculară a unei grupări OH (coloranți oxazinici), SH (coloranți tiazinici) sau NH (coloranți fenazinici sau fenosafraninici).

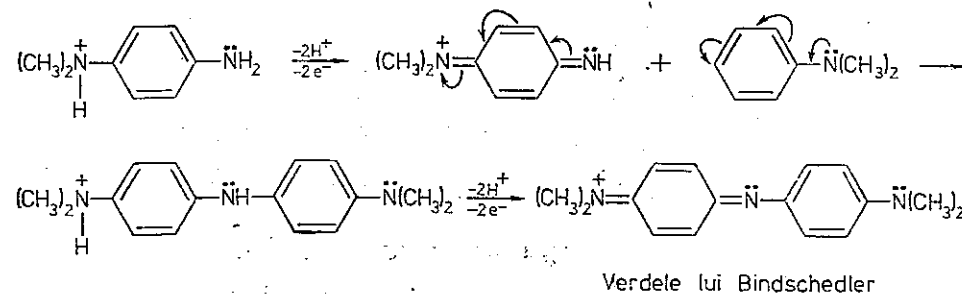
Indaminele se formează prin oxidarea unui amestec de *para*-fenilendiamină cu o amină aromatică. Prin oxidarea *para*-fenilendiaminei în prezență de anilină, la rece, cu FeCl_3 sau bicromat de potasiu în mediu acid, se obține cea mai simplă indamină, albastrul fenilen. Reacția constă în adiția 1,6 a anilinei la chinondiimina formată prin oxidarea *para*-fenilendiaminei.



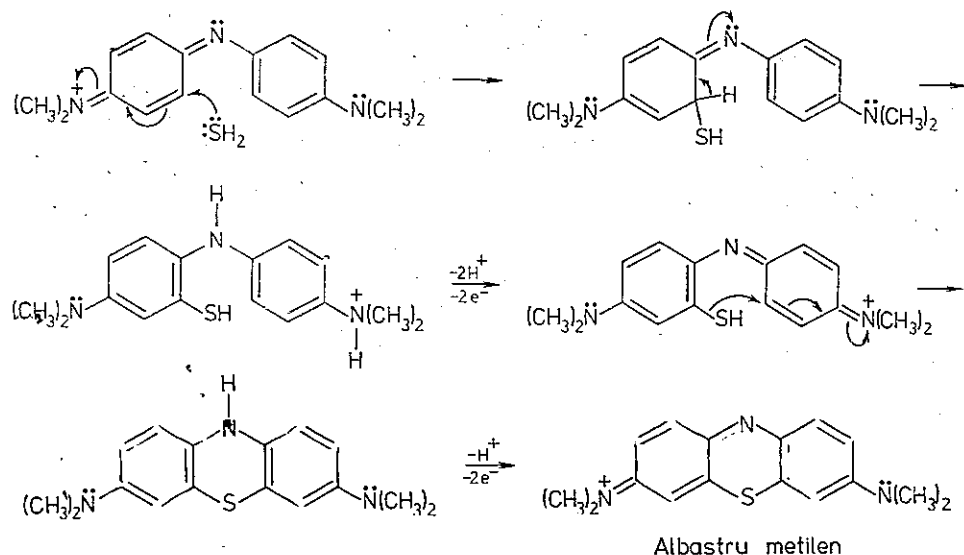
Cu exces de anilină și în condiții ceva mai energice, albastrul fenilen adăunează o moleculă de anilină (adiție 1,4) dînd un derivat al *para*-fenilendiaminei substituie care, în mediu oxidant, trece în produsul chinonimic; acesta se ciclizează (adiție 1,4) și se oxidează. Se formează cel mai simplu colorant fenazinic (safraninic), derivat al cationului de fenilfenaziniu, fenosafranina.



Un colorant tiazinic clasic, albastrul metilen, se obține pornind de la *para*-nitrozodimetilanilină sau produsul de reducere al acestui compus, N-dimetil-*para*-fenilendiamina (amina lui Wurster), prin condensare, în mediu oxidant și acid, cu dimetilanilină și hidrogen sulfurat. În prima etapă se formează un derivat tetrametilat (la azot) al albastrului fenilen numit verdele dimetilfenilen sau verdele lui Bindschedler.

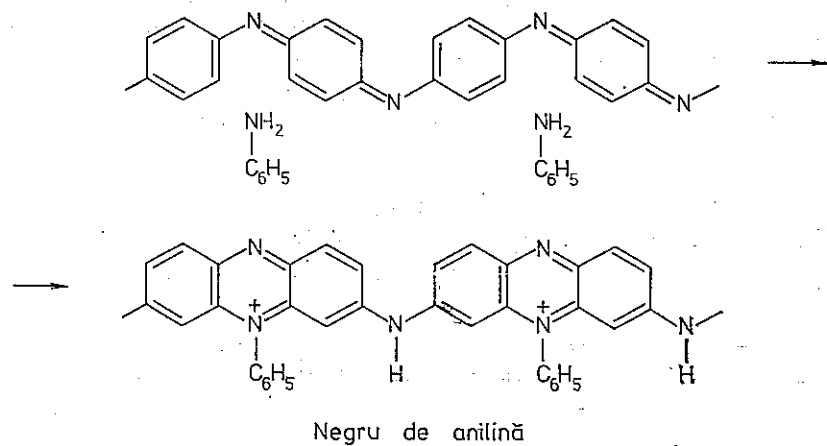


Verdele lui Bindschedler reacționează cu hidrogenul sulfurat (adiție 1,4) și produsul oxidat se ciclizează (adiție 1,4) și se oxidează la colorantul tiazinic.



Albastrul metilen vopsește lina și bumbacul tratat în prealabil cu tanin; servește în bacteriologie pentru colorarea anumitor țesuturi vii (germeni patogeni, gonococi, bacilul holerei, bacilul tuberculozei; R. Koch, 1882).

Negrul de anilină, un colorant care se formează direct pe fibra de bumbac (colorant de dezvoltare) se obține prin oxidarea cu bicromat a anilinei, în mediu acid, în prezență de sulfat de cupru. Colorantul se formează prin condensarea a mai multe resturi de indamine și ciclizarea unora din ele la sisteme fenazinice.

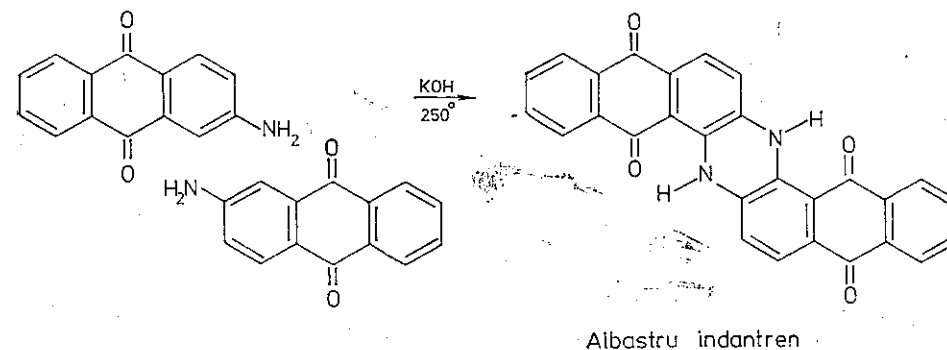


32.6.3. COLORANȚI INDANTRENICI ȘI ALȚI COLORANȚI ANTRACHINONICI

De la antrachinonă derivă mai multe tipuri de coloranți, care diferă prin structură și tehnica de aplicare pe fibră.

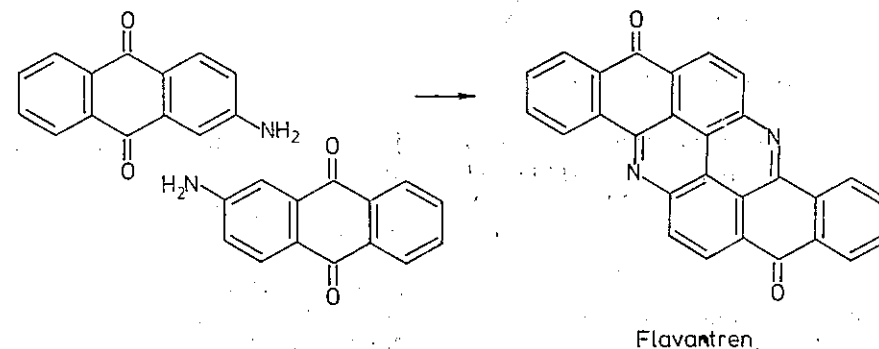
Coloranții cunoscuți sub numele de coloranți indantrenici conțin un inel dihidrofenazinic.

Un reprezentant clasic este albastrul de indantren, obținut prin topirea 2-amino-antrachinonei cu hidroxid de potasiu, la 250°.

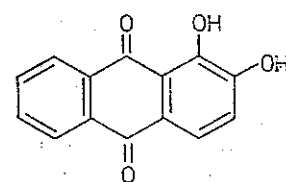


Albastrul indantren și coloranții indantrenici sînt coloranți de cadă (ca și indigoul). Soluțiile produsilor de reducere alcalină ale coloranților antrachinonici de cadă sînt de culoare mai închisă decît ale coloranților (insolubili în apă) din care provin.

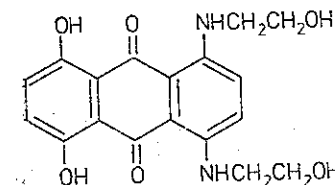
Flavantrenul (galben indantren G) se obține prin încălzirea 2-amino-antrachinonei la 300–350°.



În afară de coloranții antrachinonici de cadă de tip indantrenic și flavantrenic, de la antrachinonă derivă coloranți hidroxiantrachinonici, reprezentantul clasic fiind alizarina (colorant de mordant), și derivați înrudiți avînd grupe hidroxiaminoetanice (care colorează fibrele artificiale). În acești coloranți din urmă restul hidroxiantrachinonic determină culoarea iar restul aminoetanolic asigură solubilitatea în apă și fixarea pe fibra sintetică.

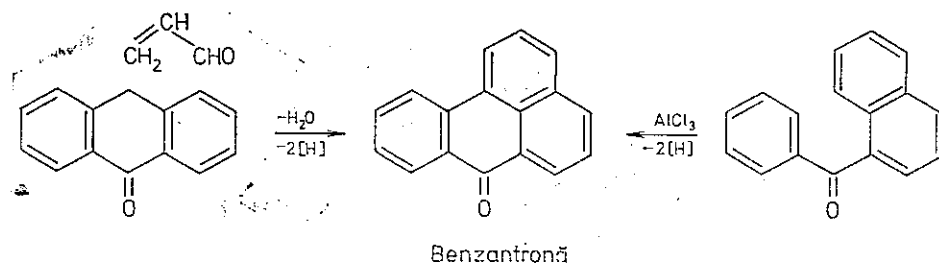


Alizarină

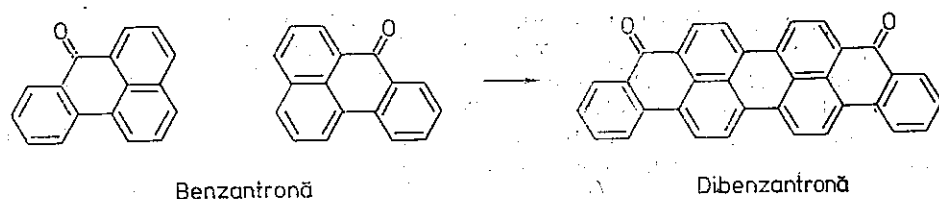


Verde-albastru Celiton B

Coloranții de tip antronic sînt derivați ai benzantronei, formată prin condensarea antronei cu acroleină (glicerină și acid sulfuric).



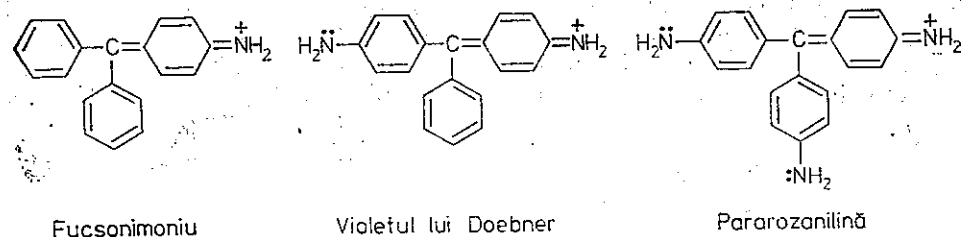
Dibenzantrona (violantrona) este un colorant albastru, format prin topirea benzantronei cu hidroxid de potasiu și acetat de sodiu.



32.7. COLORANȚI CHINOMETANICI

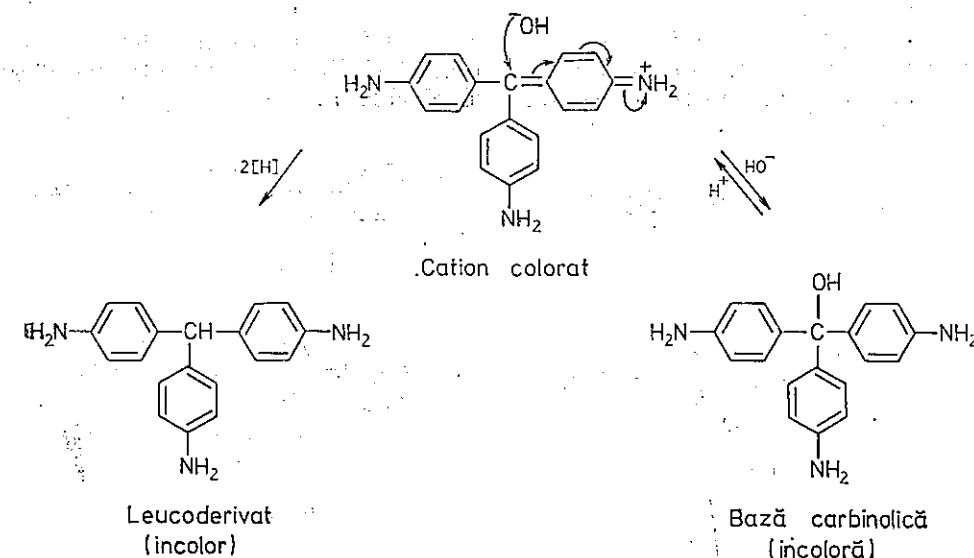
Coloranții cunoscuți sub numele de coloranți trifenilmetanici bazici sînt înrudiți din punct de vedere al sistemului cromofor conjugat cu indaminele și coloranții azinici. Ei sînt derivați ai difenil-metilenchinoniminei avînd în pozițiile *para* față de atomul de carbon central, grupe auxochrome bazice, NH_2 , NHR sau NR_2 .

Chinoniminele (baze libere) sînt incolore (fucsonimina); ele formează săruri colorate puțin intens (clorhidratul de fucsonimoniu, roșu portocaliu, puțin intens). Monoaminoderivatul (violetul lui Doebner) este intens colorat iar diaminoderivatul (pararozanilina) are culoare intensă roșie-violetă dar puțin mai deschisă decît a violetului lui Doebner.



Coloranții trifenilmetanici sînt deci intens colorați și au proprietăți colorante sub forma de săruri (cationi). Prin reducerea sărurilor rezultă leucoderivații, incolori. Sărurile colorante dau la tratare cu hidroxizi alcalini baze incolore numite carbinolice. În bazele carbinolice grupa hidroxil este legată de atomul de carbon central. Bazele carbinolice se

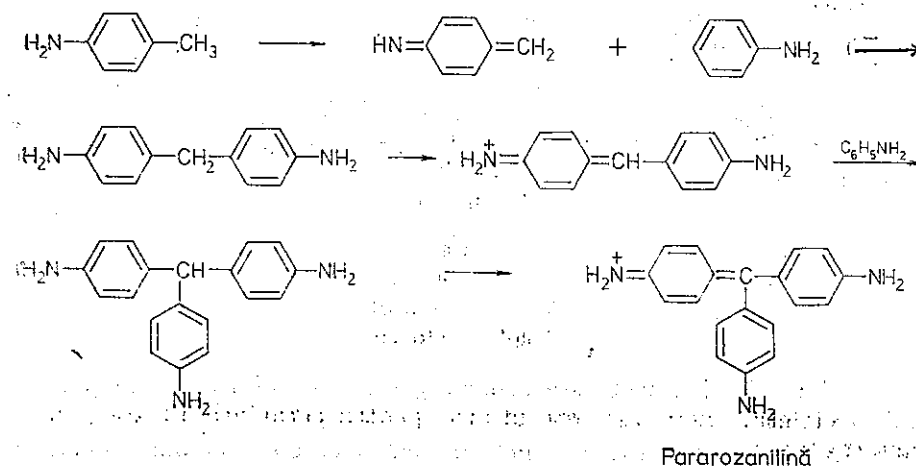
comportă ca niște pseudobaze. La tratare cu acizii minerali ele trec în sărurile colorante care conțin cationul colorat.



Culoarea cationilor colorați (și coloranți) ai coloranților trifenilmetanici se datorează existenței sistemului conjugat extins determinat de participarea la conjugare a grupelor auxochrome (una ca bază liberă, donoare de electroni, și cealaltă sub formă de cation, acceptor de electroni), care intensifică pe de o parte conjugarea (delocalizarea electronilor) și pe de altă parte stabilizează sistemul.

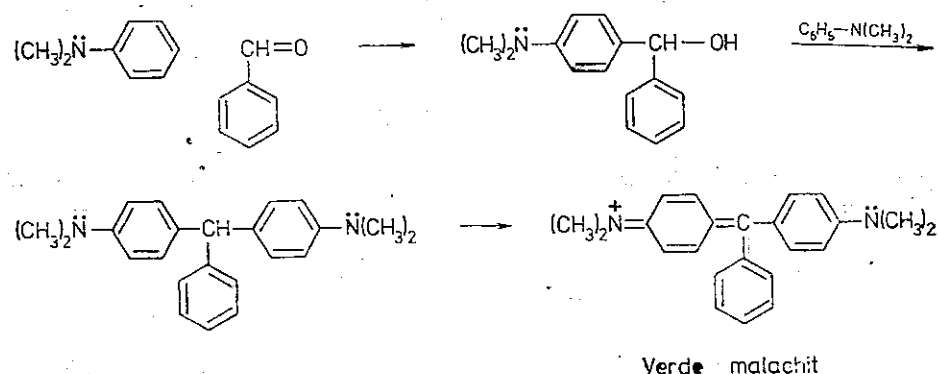
Termenii cei mai reprezentativi ai coloranților trifenilmetanici bazici sînt pararozanilina sau fucsina (obținută de A. W. Hofmann, 1858), verdele malachit și violetul cristalizat.

Pararozanilina se obține prin oxidarea unui amestec de *para*-toluidină cu anilină, în prezență de acid clorhidric.

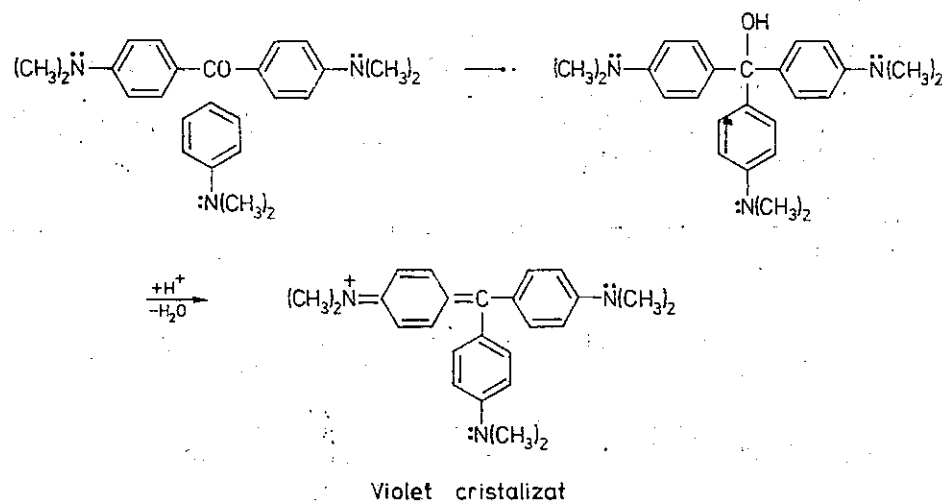


Pararozanilina (clorură) formează cristale roșii cu luciu verzui. Vopsește în roșu intens lina și mătasea direct și bumbacul pe mordant de tanin.

Verdele malachit colorează bumbacul în verde, dar culoarea este puțin rezistentă. Se obține din benzaldehidă și dimetilaniilină prin oxidare cu bioxid de plumb în soluție de acid clorhidric.



Violetul cristalizat (cristal violet) se obține din cetona lui Michle^r (v. § 22.6.2.E) prin condensare cu dimetilaniilină, în prezență de oxichelură de fosfor. Baza carbinolică trece în colorant prin tratare cu acid clorhidric.



Violetul cristalizat este utilizat pentru cerneluri. El are și acțiune bacteriostatică.

Despre coloranți trifenilmetanici acizi, v. fenolftaleina, § 30.5.

32.8. SUBSTANȚE COLORATE. COLORANȚI

Substanțele apar albe ochiului omenesc dacă reflectă toate radiațiile spectrului vizibil. Substanțele care absorb toate radiațiile spectrului apar negre. Substanțele colorate absorb numai anumite porțiuni ale spectrului; ele au culoarea spectrului rezidual (culoarea complementară) (vezi tabela 32.2). Senzația de alb este datorată fie reflexiei totalității radiațiilor spectrului fie amestecului a două culori spectrale numite culori complementare. Când un compus absoarbe o radiație a spectrului el are culoarea radiației complementare.

Tabela 32.2

Culorile și spectrul vizibil

Lungimea de undă λ , nm	Culoarea absorbită	Culoare complementară
400—435	violet	galben-verde
435—480	albastru	galben
480—490	albastru-verde	portocaliu
490—500	verde-albastru	roșu
500—560	verde	purpuriu
560—580	galben-verde	violet
580—595	galben	albastru
595—605	portocaliu	albastru-verde
605—760	roșu	verde-albastru

Substanțele colorate au spectre de absorbție caracteristice în vizibil. Maximele benzilor de absorbție, exprimate prin lungimea de undă, λ , și extincție, ϵ , sînt constante fizice ale substanțelor colorate (v. și § 3.3.B).

Spectrele de absorbție ale substanțelor au la bază tranziții electronice din orbitali π și n ; tranzițiile $\sigma \rightarrow \sigma^*$ nu se petrec în spectrele din vizibil și ultravioletul apropiat, din acest motiv hidrocarburile saturate sînt transparente la lungimi de undă mai mari de 180 nm.

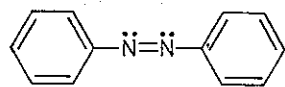
În spectrul vizibil (λ 800—400 nm) energia cuantelor este de 36—72 kcal. Ele pot provoca tranziții electronice ($\pi \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \pi^*$) numai în substanțe care conțin un sistem electronic ușor excitabil, determinat de prezența unor grupări nesaturate numite grupe cromofore (de la chromophoros = purtătoare de culoare; Witt, 1876).

Cromoforii substanțelor colorate sînt: grupa azo ($N=N$), azoxi ($NO=N$), nitrozo ($N=O$), nitro (NO_2), mai multe grupe $C=C$ conjugate sau grupe $C=O$ conjugate între ele sau cu grupa $C=C$. Moleculele care conțin grupe cromofore sau, mai bine zis, un sistem cromofor, au benzi de absorbție în vizibil fără a fi, în mod obligator, coloranți. Astfel, nume-

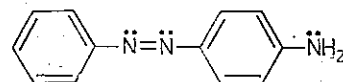
roși coloranți naturali (hemul, clorofila, antocianidinele, carotinoidele etc.) sînt substanțe care conferă culoare produsului natural fără a fi coloranți, în sensul practic al coloranților discutați în acest capitol.

Coloranții naturali și sintetici sînt substanțe colorate care au proprietatea de a vopsi (colora) fibrele animale sau vegetale sau alte materiale naturale sau sintetice. Pentru ca o substanță colorată să devină colorant este necesar ca sistemul cromofor să conțină la cele două capete ale sale grupe polare sau ușor polarizabile, donoare (efect + *E*) sau acceptoare (efect - *E*) de electroni, numite grupe auxochrome. Grupele auxochrome pot avea caracter bazic, de ex. grupele NH_2 , NHR , NR_2 , sau caracter acid, de ex. grupa OH . Grupele auxochrome contribuie la delocalizarea electronilor din sistemul conjugat provocînd un efect batocrom și hiperocrom asupra benzii de absorbție a substanței (v. § 3.3.B). Prin caracterul lor polar, grupele auxochrome contribuie la fixarea colorantului pe fibre sau alte materiale.

Astfel, azobenzenul, colorat portocaliu, dă naștere la un colorant, *para*-aminoazobenzenul cunoscut sub numele de galben de anilină (primul colorant azoic cunoscut), prin introducerea grupei auxochrome NH_2 în poziția *para* a unui inel benzenic.



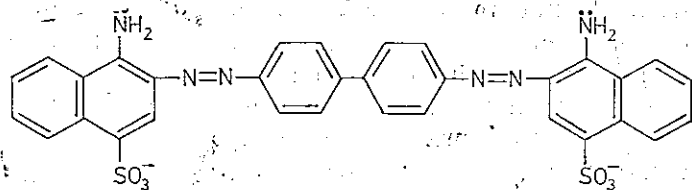
Azobenzen



Galben de anilină

Galbenul de anilină colorează lina și mătasea, fără a fi însă un colorant rezistent la spălare și lumină (condiții necesare unui colorant de calitate bună).

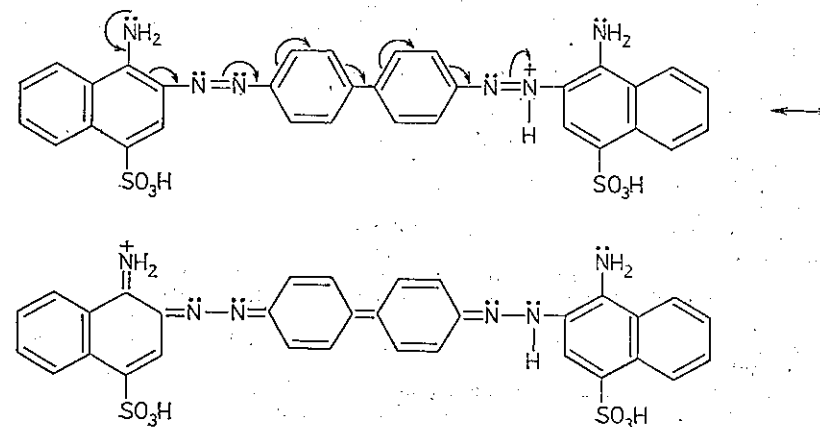
Un alt colorant azoic clasic, roșul Congo (obținut din benzidină, prin diazotare și cuplare cu acid naftionic) are cromoforul azoic extins prin grupele auxochrome NH_2 .



Roșu Congo

Roșu Congo vopsește direct fibrele vegetale, bumbac, in, cîneapă etc. (colorant direct sau substantiv). El este utilizat și ca indicator cu culoare

roșie în mediu bazic (grupe aminice libere) și cu culoare albastră în mediu acid (cation $=\text{NH}^+$ conjugat extins cu o grupă NH_2).



În antrachinonă cromoforul chinonic este galben. În alizarină grupele auxochrome hidroxil închid și intensifică culoarea.

Despre colorarea fibrelor. Fibrele textile, utilizate în practică, sînt fibre animale (lînă, mătase, blănuri) sau fibre vegetale celulozice (bumbac, in, cîneapă, mătase viscoasă), fibre sintetice (poliamidice, poliesterice, polivinilice).

Modul de fixare al colorantului pe fibră depinde de natura fibrei. Fibrele animale, formate din proteine, conțin grupe acide și bazice din resturile de aminoacizi care le compun. Fixarea colorantului pe fibre se face prin formarea de săruri între aceste grupări și colorant. Fibrele vegetale, formate din celuloză, sau fibrele sintetice celulozice, care conțin grupe hidroxil, fixează coloranții prin formare de legături de hidrogen între fibră și colorant. Deoarece fibrele animale sînt sensibile la baze, pentru colorarea lor se utilizează coloranți acizi sau bazici în mediu acid. Fibrele vegetale, celulozice, sensibile la acizi, se colorează cu coloranți bazici. Se utilizează coloranți de cadă, în mediu alcalin. Fibrele sintetice se vopsesc cu coloranți de „dispersie” care se dizolvă în fibra supusă vopsirii.

Întrebări

- 32.1. Scrieți formulele următorilor azoli: a. oxazol, b. izoxazol, c. tiazol, d. pirazol, e. imidazol, f. tetrazol, g. benzoxazol, h. benzimidazol.
- 32.2. Arătați structura electronică și orbitalii moleculari ai imidazolului. Explicați caracterul aromatic al acestui compus.
- 32.3. Imidazolul are un caracter bazic mai pronunțat (pK_a 7) decât ceilalți azoli (pK_a 1,3–2,5) și decât piridina (pK_a 5,3). Explicați de ce.
- 32.4. Hidrogenul imidazolic are aciditate mărită față de cel din alți azoli și alți compuși heterociclici cu azot cu inel de cinci atomi. Dați o explicație. Scrieți structurile cationului și al anionului imidazolic.
- 32.5. Ce știți despre 3-metil și 5-metil-pirazol?
- 32.6. La metilarea 4-metilimidazolului cu iodură de metil se obține un amestec de doi compuși. Scrieți formulele acestor compuși și explicați formarea lor.

● 32.7. Propuneți metode de sinteză pentru următorii compuși :

a. 3,5-dimetilizoxazol din acetilacetona, b. 2-aminotiazol din cloracetaldehidă și tiouree, c. metilimidazol (care?) din metilgloxal, formaldehidă și amoniac, d. pirazol din acetilenă și diazometan, e. 3,5-dimetilpirazol din acetilacetona și hidrazină.

● 32.8. Preparați 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă. Demonstrați prin reacții chimice existența formelor tautomere.

● 32.9. Ce se obține la tratarea imidazolului cu următorii reactivi : a. HCl, b. CH_3I , c. COCl_2 , d. COCl_2 și apoi RCOOH .

● 32.10. Scrieți și dați denumirile celor trei diazine fundamentale.

Arătați care din pozițiile pirimidinei au afinitate pentru reactanți electrofili și care pentru nucleofili.

● 32.11. Arătați în ce condiții pot deveni aromatice oxazinele și tiazinele. Scrieți structura compușilor cu caracter aromatic.

● 32.12. Hidroxiiazinele prezintă tautomerie lactam-lactimică. Arătați formele tautomere ale uracilului, citosinei, timinei și a acidului barbituric.

● 32.13. Propuneți metode pentru sinteza compușilor de la întrebarea 32.12.

● 32.14. Piridazindiolul este un ierbicid. Arătați cum se poate sintetiza. Ce structuri tautomere prezintă? Arătați reacțiile prin care poate fi transformat în piridazină.

● 32.15. Acidul 5,5-dietilbarbituric este un medicament (veronal) care se sintetizează pornind de la ester malonic. Arătați etapele sintezei.

● 32.16. Scrieți formulele tautomere ale următoarelor purine :

a. adenina, b. guanina, c. xantina, d. acidul uric, e. purina.

● 32.17. Arătați etapele unor sinteze clasice ale următoarelor baze purinice : a. acid uric, b. adenină, c. xantină (utilizați metoda Traube).

● 32.18. Cum se poate obține acid uric din acid barbituric?

● 32.19. Preparați purina din acid uric.

● 32.20. Ce se înțelege prin nucleotide și prin nucleoside?

● 32.21. Arătați ce semnificație au simbolurile ARN și ADN. Prin ce se deosebesc? Care este monozaharida din ARN și care este cea din ADN? Care sînt bazele purinice și pirimidinice din ARN? dar din ADN?

Scrieți formula unei ribonucleotide și a unei desoxiribonucleotide.

Scrieți formula acidului adenilic și a acidului guanilic.

● 32.22. Acizii nucleici sînt formați din catene unite câte două prin legături de hidrogen între bazele heterociclice componente (elice dublă).

a. Arătați bazele purinice și pirimidinice care sînt compatibile de a forma între ele legături de hidrogen.

b. Scrieți o porțiune din catena unui acid nucleic arătînd partenerii elicei duble.

● 32.23. Coenzima hidrogenării și a dehidrogenării din organism este o nicotinamidadenin-dinucleotidă (NAD^+) numită și codehidraza I. Scrieți formula acestui compus. Arătați rolul restului de acid nicotinic. Unde fixează hidrogenul și sub ce formă?

● 32.24. Scrieți formulele și dați denumirile celor trei sisteme azinice fundamentale condensate cu două inele benzenice.

a. Arătați ce reacții au loc la tratare cu HCl.

b. Arătați reacția sărurilor cu baze.

● 32.25. Propuneți o sinteză pentru colorantul azinic albastrul metilen. Arătați sistemul cromofor.

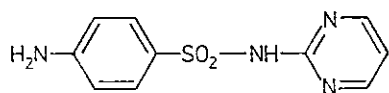
● 32.26. Cum se obține verdele lui Bindschedler pornind de la dimetilaniilină?

● 32.27. Arătați structura de bază a unui colorant indantrenic. Cum se pot obține din antraquinonă? Ce înseamnă un colorant de cadă? Ce alt colorant de cadă cunoașteți în afară de indantren?

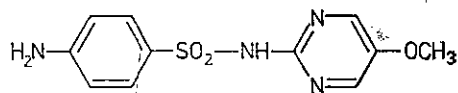
● 32.28. Coloranții trifenilmetanici au proprietăți colorante numai sub formă de săruri. Explicați închiderea și intensificarea culorii pararozanilinei la trecerea de la baza iminică la sare. Arătați sistemul cromofor.

● 32.29. Propuneți metode pentru sinteza pararozanilinei, verdei malachit și a violetului cristalizat. Arătați ce se observă la tratare cu hidroxid de sodiu concentrat.

● 32.30. Cum se obține sulfadiazina? dar sulfametinul?



Sulfadiazină



Sulfametin

33. AMINOACIZI NATURALI. PEPTIDE. PROTEINE

33.1. AMINOACIZI NATURALI

Aminoacizii naturali sînt α -aminoacizi sintetizați de organismul animal și vegetal și care intră în compoziția proteinelor, produși naturali de mare importanță.

33.1.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

Un număr de aproximativ 20 de α -aminoacizi se obțin prin hidroliza tuturor proteinelor. Ei poartă numiri comune și se simbolizează prin prescurtările redată în tabela 33.1 în care sînt clasificați după structura lor chimică.

Tabela 33.1

Aminoacizi naturali		
1. Aminoacizi monocarboxilici		
Glicocol (glicină)	$\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	Gli
	Acid aminoacetic	
Alanină	$\text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COO}^-$ $^+\text{NH}_3$	Ala
	Acid α -aminopropionic	
Valină *	$(\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH} - \text{COO}^-$ $^+\text{NH}_3$	Val
	Acid α -aminoizovalerianic	
Leucină *	$(\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$ $^+\text{NH}_3$	Leu
	Acid α -aminoizocaproic	
Izoleucină *	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO}^-$ H_3C $^+\text{NH}_3$	Ile
	Acid β -metil- α -aminovalerianic	
Fenilalanină *	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$ $^+\text{NH}_3$	Phe

Tabela 33.1 (continuare)

2. Aminoacizi dicarboxilici

Acid asparagic sau acid aspartic $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Asp

$\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
Acid aminosuccinic

Asparagină $\text{H}_2\text{NOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Asn
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$

Acid glutamic $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Glu
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$

Glutamină $\text{H}_2\text{NOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Gln
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
Amida acidului glutamic

3. Hidroxiaminoacizi

Serină $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Ser
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$

Treonină * $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}^-$ Tre
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{HO} \quad ^+\text{NH}_3 \end{array}$
Acid β -hidroxi- α -aminopropionic

Tirosină * $p\text{-HOC}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Tir
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
 p -Hidroxifenilalanină

4. Tioaminoacizi

Cisteină * $\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Cis
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$

Cistină $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Cis-S-S-Cis
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
Acid α -amino- β -tiopropionic

$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$

Metionină * $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Met
 $\begin{array}{c} | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
Acid α -amino- γ -S-metil-tiobutiric

5. Diaminoacizi

Ornitină $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Or
 $\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Acid α,δ -diaminovalearianic

Tabela 33.1 (continuare)

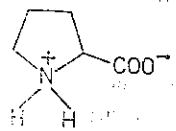
Lisină * $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Lis
 $\begin{array}{c} | \quad \quad \quad | \\ ^+\text{NH}_3 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$

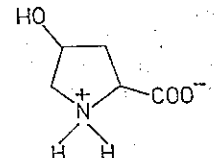
Acid α,ϵ -diaminocapronic

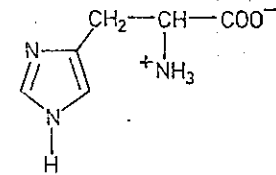
Arginină $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ Arg
 $\begin{array}{c} || \quad \quad \quad | \\ ^+\text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$

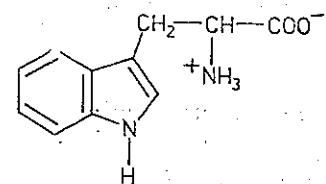
Acid δ -guanidino- α -aminovalerianic

6. Aminoacizi heterociclici

Prolină  Pro
Acid pirolidin- α -carboxilic

Hidroxiprolină  Hip
Acid 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilic

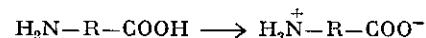
Histidină *  His
Imidazolilalanină

Triptofan *  Trip
Indolilalanină

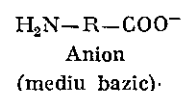
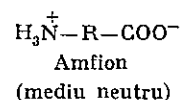
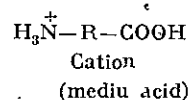
Aminoacizii care nu sînt sintetizați de organismul animal și trebuie introduși prin hrană (din proteine vegetale sau alte proteine animale) se numesc aminoacizi esențiali. Ei au fost notați în tabelă cu un asterisc. Aminoacizii care sînt sintetizați de organism se numesc neesențiali.

33.1.2. STRUCTURĂ. PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE

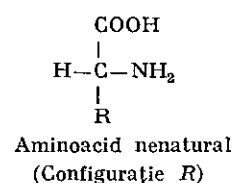
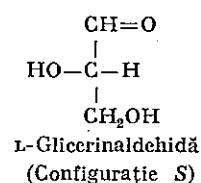
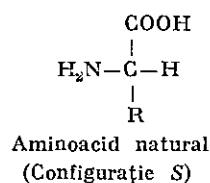
Aminoacizii au în moleculă o funcțiune acidă, grupa carboxil, și o funcțiune bazică, grupa NH_2 . Cele două grupe se neutralizează reciproc, intramolecular. Aminoacizii au structură dipolară, de amfion.



Datorită structurii dipolare, aminoacizii au caracter amfoter. În mediu acid se comportă ca baze; ei captează protoni și trec în cationi. În mediu bazic se comportă ca acizi, neutralizând ionii hidroxil. În ambele cazuri pH -ul soluției nu se schimbă. Soluțiile apoase ale aminoacizilor servesc ca soluții tampon (pentru a păstra constant pH -ul soluției).



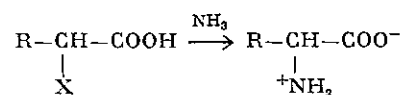
Stereochimie. α -Aminoacizii naturali conțin un atom de carbon asimetric. Toți aminoacizii naturali sînt optic activi. Atomul de carbon chiral are configurația S (prioritate $\text{NH}_2 > \text{COOH} > \text{R}$). În clasa aminoacizilor se utilizează prin tradiție nomenclatura bazată pe înrudirea configurativă cu L -glicerinaldehida (cu configurație S); aminoacizii naturali aparțin deci seriei L . D -Aminoacizii nu sînt aminoacizi naturali.



33.1.3. METODE DE SINTEZĂ

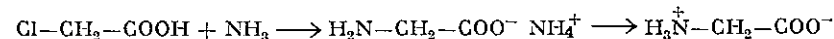
Aminoacizii naturali au fost obținuți inițial prin hidroliza proteinelor. Ei se obțin și sintetic prin una din metodele generale care vor fi menționate mai departe. Există însă și numeroase metode specifice pentru sinteza unui anumit aminoacid natural. Astfel de metode vor fi menționate doar în treacăt.

A. Din acizi halogenați prin aminare



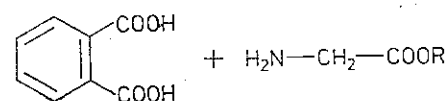
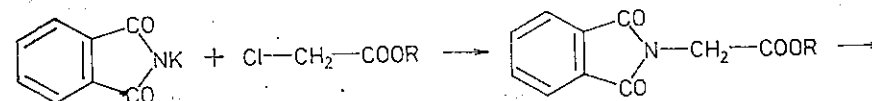
O metodă generală pentru sinteze de aminoacizi constă în tratarea acizilor halogenați cu amoniac. Reacția se aplică cu succes la acizii α -halogenați, ușor accesibili prin reacție Hell-Volhard-Zelinsky (v. § 27.2.6. E). Se lucrează cu exces de amoniac pentru a evita formarea de amine secundare.

Acidul monocloracetic este transformat, pe această cale, în glicocol.

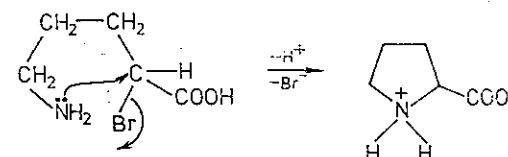


Alanina se obține din acid α -clorpropionic.

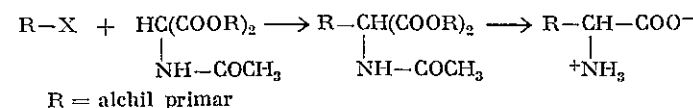
O variantă a reacției de aminare constă în alchilarea ftalimidei potasice cu esterul unui acid halogenat (metoda Gabriel, v. § 22.3.A). Reacția dă rezultate bune la halogenurile de alchil primar.



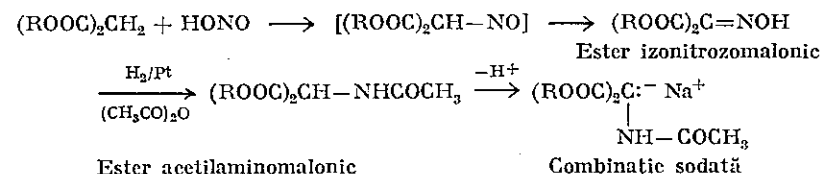
Un aspect particular îl prezintă reacțiile intramoleculare de ciclizare ale unor acizi aminohalogenati.



B. Din ester acilaminomalonic prin alchilare

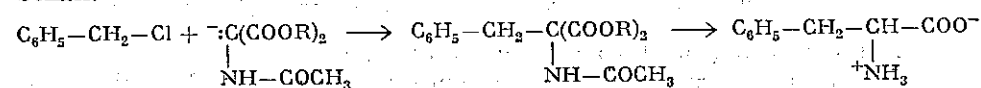


Reactivul sintezei este esterul acetilaminomalonic. Acesta se obține din ester malonic prin izonitrozare cu acid azotos și reducerea catalitică (H_2/Pt) a izonitrozoderivatului în prezență de anhidridă acetică. Protejarea grupei NH_2 este necesară pentru a împiedica reacția nedorită de condensare între grupa COOR și NH_2 .

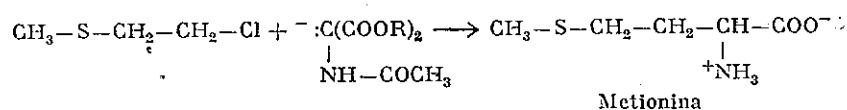
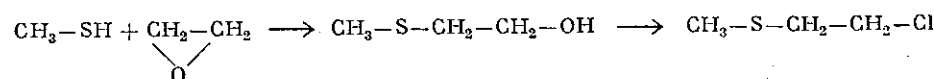


Prin tratarea esterului acetilaminomalonic cu etoxid de sodiu (sau sodiu și urme de alcool) se formează combinația sodată a esterului acetilaminomalonic. Acesta este un reactant nucleofil, care la tratare cu o halogenură de alchil primar dă, prin reacție $\text{S}_{\text{N}}2$, un produs de alchilare. La hidroliză se obține acid alchilamonomalonic, care se decarboxilează dînd aminoacid.

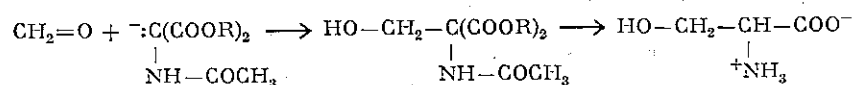
Metoda se aplică la sinteza alaninei, valinei, leucinei, fenilalaninei. Pentru sinteza fenilalaninei se utilizează, ca agent de alchilare, clorură de benzil.



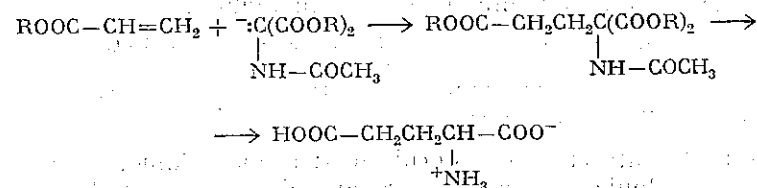
În sinteza metioninei alchilarea se face cu metil-β-clor-etilsulfură.



Esterul acetilaminomalonic sodat se adăunează la aldehide sau la esteri și nitrili α,β-nesaturați (adiție nucleofilă, v. § 26.6.2.C). Prin condensarea formaldehidei cu ester acetilaminomalonic se obține serină.

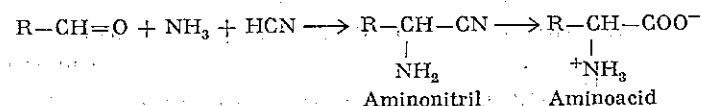


Prin adiția nucleofilă a anionului esterului acilaminomalonic la ester sau nitril acrilic se obține, după hidroliză și decarboxilare, acid glutamic.



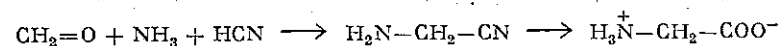
C. Sinteze din aldehide

a. Din aldehide și cianură de amoniu (sinteza Strecker)

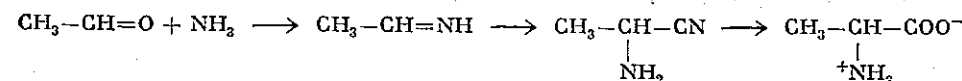


Prin tratarea unei aldehide cu un amestec de cianură de sodiu și clorură de amoniu (cianură de amoniu, nestabilă) se obține nitrilul aminoacidului din care, prin hidroliză, se formează aminoacidul. Reacția se aplică în cazul în care aldehida este ușor accesibilă. În reacție se formează intermediar o aldimină care adăunează acidul cianhidric.

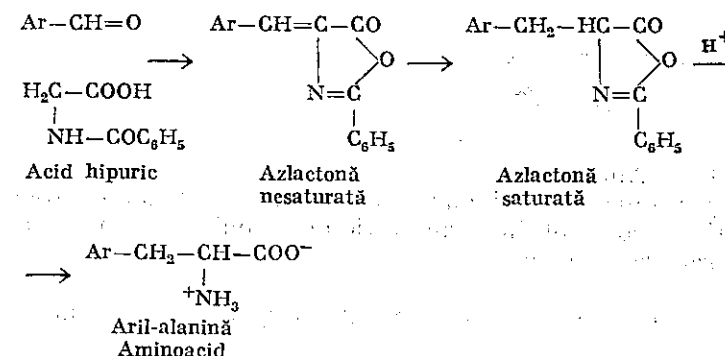
Din formaldehidă se obține, pe această cale, glicocol.



Alanina se obține din acetaldehidă:

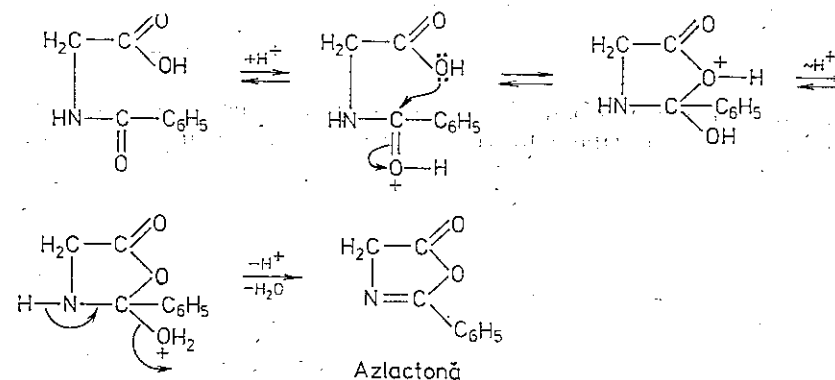


b. Din aldehide și acid hipuric

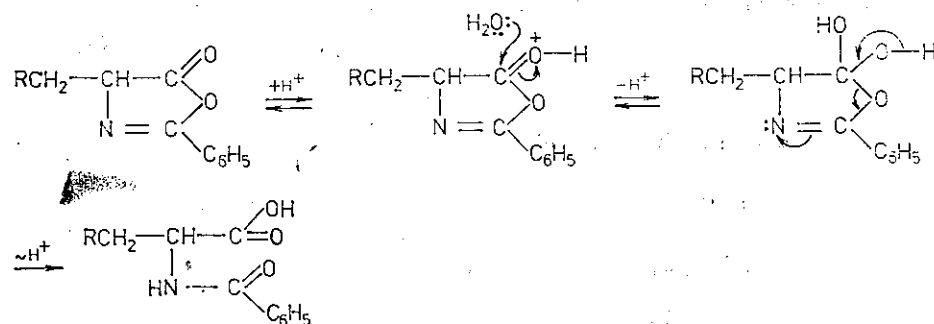


Acidul hipuric sau acidul benzoilaminoacetic se condensează cu aldehide aromatice sau aldehide heterociclice cu caracter aromatic în prezență de anhidridă acetică, dând azlactone nesaturate. Prin reducere acestea trec în azlactone saturate care prin hidroliză acidă dau α-aminoacizi. Pe această cale se obține fenilalanina din benzaldehidă, triptofanul din β-aldehida indolului, histidina din aldehida imidazolului.

La reacție ia parte de fapt azlactona acidului hipuric, formată din acid în prezența anhidridei acetice.

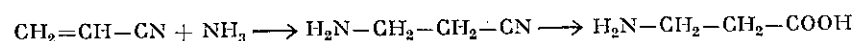


Hidroliza acidă a azlactonei saturate implică apariția ca intermediar a aminoacidului N-benzoilat; acesta, în condițiile reacției de hidroliză, trece în α -aminoacid.

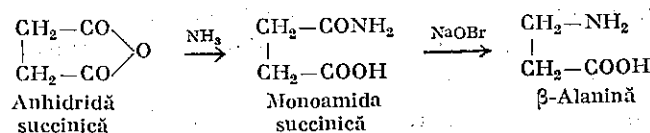


D. α -Aminoacizi

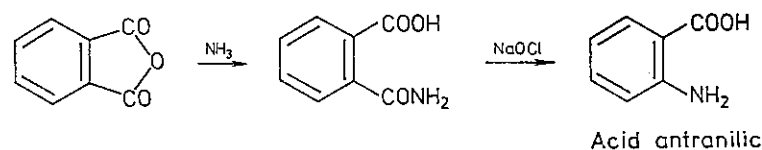
β -Alanina este singurul β -aminoacid natural cunoscut. Sintetic se poate obține prin adădire de amoniac la nitrilul acrilic urmată de hidroliza grupei cian.



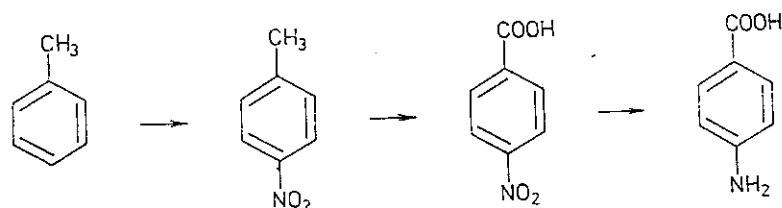
O altă cale de sinteză a β -aminoacizilor, cu caracter general, constă în degradarea Hoffman a monoamidelor acizilor 1,4-dicarboxilici.



Metoda se aplică și pentru sinteze de alți aminoacizi nenaturali cu utilizări practice mari, de ex. acidul antranilic (acidul *orto*-aminobenzoic).

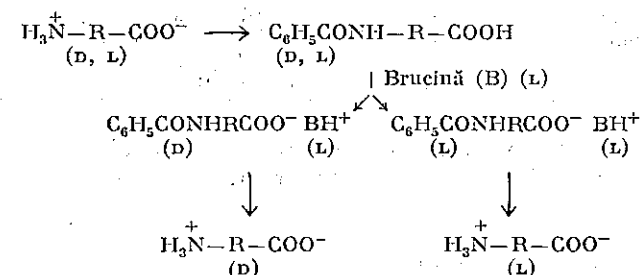


Acidul *para*-aminobenzoic (vitamina H', necesară dezvoltării unor microorganisme) se obține sintetic din toluen prin următoarele reacții:



E. Separarea enantiomerilor

Aminoacizii obținuți prin sintezele descrise înainte sînt amestecuri racemice. Scindarea racemicilor în enantiomeri, pentru obținerea enantiomerului natural L, mai important, se poate face pe mai multe căi. O cale chimică constă în transformarea aminoacidului racemic (amfion) într-un amestec de benzoilderivați racemici și ei. Prin benzoilare caracterul de amfion dispare și produsul devine acid, astfel că prin tratare cu o bază optic activă (de ex. brucină) se obține un amestec de două săruri care sînt diastereoizomere și în consecință sînt separabile prin recristalizări fracționate succesive (diastereoizomerii au solubilități diferite spre deosebire de enantiomeri).



Metoda de scindare prin intermediul benzoilderivaților are dezavantajul că la îndepărtarea grupei benzoil, prin hidroliză, se produce racemizări. De obicei sarea de brucină a benzoilderivatului formeii nenaturale D este cea mai greu solubilă și deci mai ușor de obținut în stare pură, astfel că tocmai forma naturală, mai importantă, se obține mai greu în stare pură.

O metodă utilizată pentru obținerea enantiomerului nenatural pur este metoda biologică. Ea constă în tratarea aminoacidului racemic cu o enzimă (aminoacid-oxidaza) care distruge enantiomerul natural, L. Reacțiile enzimatică fiind stereospecifice, randamentul în enantiomer D pur este practic cantitativ.

33.1.4. PROPRIETĂȚI FIZICE

Aminoacizii sînt substanțe cristalizate, cu puncte de descompunere ridicate (peste 250°) din cauza structurii lor amfionice (de săruri interne); v. tabela 33.2.

Toți aminoacizii naturali sînt optic activi, cu excepția glicocolului, și fac parte din seria L. Sensul rotației optice este redat în tabelă.

În spectrele IR ale α -aminoacizilor se evidențiază toate speciile moleculare existente în soluție.

Grupa $-\text{NH}_3^+$ se caracterizează prin banda vibrației asimetrice, bandă intensă, cuprinsă în intervalul 3 030–3 130 cm^{-1} . În grupa COO^- vibrația $\nu_{\text{C=O}}$, puternic influențată de vecinătatea grupei $-\text{NH}_3^+$, apare la 1 560–1 600 cm^{-1} . Vibrația $\nu_{\text{C=O}}$ din grupa COOH este cuprinsă între 1 724 și 1 754 cm^{-1} . Între 3 300 și 3 500 cm^{-1} este banda vibrației asimetrice a grupei NH_2 .

Tabela 33.2

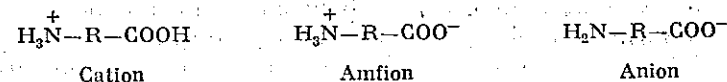
Puncte de topire și sensul rotației la aminoacizii naturali

Nume	p.t., °C	Nume	p.t., °C
Glicocol	292	L-(+)-Treonină	257
L-(+)-Alanină	297	L-(+)-Tirosină	343
L-(+)-Valină	315	L-(+)-Cistină	260 (desc.)
L-(+)-Leucină	337	L-(+)-Metionină	280
L-(+)-Izoleucină	280	L-(+)-Ornitină	—
L-(+)-Fenilalanină	~278	L-(+)-Arginină	227
L-(+)-Asparagină	227	L-(+)-Lisina	224
Acid L-(+)-asparagic	251	L-(+)-Prolină	~220
Acid L-(+)-glutamic	248	L-(+)-Hidroxiprolină	~270
L-(+)-Glutamină	—	L-(+)-Tryptofan	~289
L-(+)-Serină	257	L-(+)-Histidină	~277

În spectrul RMN, protonul α din α -aminoacizi are o deplasare chimică (δ) cuprinsă între 4,30 și 4,80 ppm.

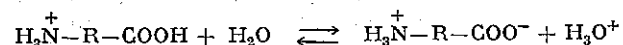
33.1.5. REACȚII ALE α -AMINOACIZILOR

A. Reacția cu acizi și baze. Amfioni. Punct izoelectric

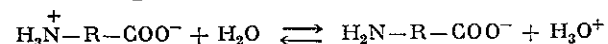


În stare solidă, după cum s-a arătat, aminoacizii se află sub forma de amfioni. În soluție apoasă există, la echilibru, cei trei ioni ai aminoacidului, între care forma amfionică în mare exces. În mediu puternic acid toți aminoacizii se găsesc sub forma de cationi. În mediu puternic bazic ei se găsesc sub formă de anioni. Există o valoare intermediară de pH , numit punct izoelectric (pI) la care concentrația de anioni și de cationi este egală și predomină forma amfionică sau dipolară. Valoarea punctului izoelectric depinde de structura aminoacidului, respectiv de prezența unei grupe acide sau bazice suplimentare (v. mai departe). La electroliza unui aminoacid în soluție acidă acesta migrează spre catod; în soluție bazică migrarea are loc spre anod. La punctul izoelectric migrarea încetează. Solubilitatea aminoacizilor la punctul izoelectric prezintă un minim.

Cationul unui aminoacid se comportă ca un acid bibazic având două trepte de ionizare. Grupa carboxil, acidifiată de grupa NH_3^+ cu efect $-I$ puternic, ionizează întâi.



Amfionul aminoacidului este de asemenea un acid deoarece grupa $-\text{NH}_3^+$ poate ceda un proton.



Dacă se titrează o soluție acidă a unui aminoacid cu hidroxid de sodiu, primul punct de echivalență corespunde transformării formei acide (cationice) în amfion (constanta de aciditate pK_1). Cel de-al doilea punct de echivalență corespunde transformării amfionului în anion (constanta de aciditate pK_2).

$$K_1 = \frac{[\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COO}^-][\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]}, \quad K_2 = \frac{[\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COO}^-][\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}$$

Deoarece $\log K = \log[\text{H}^+] + \log \text{bază/acid conjugat}$ iar $-\log[\text{H}^+] = pH$ și $-\log K = pK_a$ se obțin pentru pK_1 și pK_2 valorile:

$$pK_1 = pH - \log \frac{[\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]}, \quad pK_2 = pH - \log \frac{[\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}$$

Cînd raportul amfion/cation este egal cu unitatea, $pK_1 = pH$ -ul soluției. Aceasta corespunde punctului în care forma acidă a aminoacidului este neutralizată pe jumătate.

La adăugarea de bază, în continuare, cationul dispare treptat și tot aminoacidul trece în forma dipolară de amfion. Acest punct corespunde punctului izoelectric, pI . Amfionul, prin grupa NH_3^+ , este un acid și la adăugare de bază se ajunge la un punct de semineutralizare în care concentrația de amfion și de anion devine egală. În acest punct pH -ul soluției corespunde cu pK_2 . Evident, cu exces de bază tot aminoacidul este transformat în anion.

La aminoacizi monocarboxilici și monobazici, de ex. glicocol, alanină, leucină, triptofan, pK_1 are valoarea de 2,3 (corespunzînd disocierii grupei COOH mai acide decît grupa $-\text{NH}_3^+$ din forma acidă). Valoarea pK_2 este cuprinsă între 9,7—9,8 (v. tabela 33.2), corespunzînd disocierii grupei NH_3^+ , mai puțin acide. Din aceste valori rezultă că aminoacizii sînt acizi mai tari (pK_1 2,3) decît acizii carboxilici obișnuiți (acid acetic, pK_a 4,76; acid propionic pK_a 4,8). Punctul izoelectric al acestor aminoacizi se poate determina din media valorilor pK_1 și pK_2 (fig. 33.1).

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2} \quad pI = \frac{2,3 + 9,7}{2} = 6,0$$

Aminoacizii dicarboxilici (acid asparagic etc.) sau diaminoacizii (ornitina, lisina, arginina) au trei constante

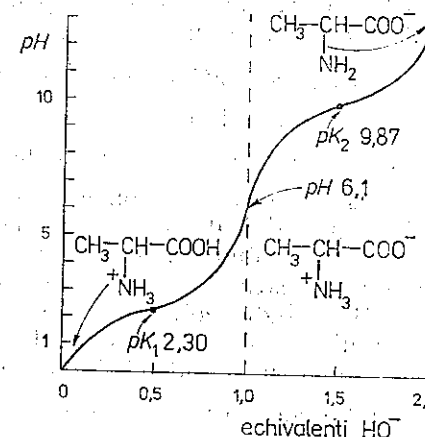


Fig. 33.1. — Curba de titrare a unui aminoacid.

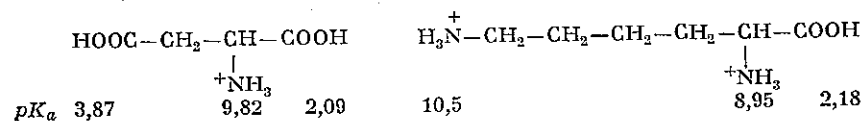
de ionizare datorită grupelor COOH, respectiv NH₂, suplimentare. Punctele izoelectrice ale aminoacizilor dicarboxilici vor fi în regiunea mai acidă iar ale diaminoacizilor în regiunea mai bazică (tabela 33.3).

Tabela 33.3

Aciditatea în valori pK și punctul izoelectric al unor aminoacizi naturali

Aminoacid	pK_1	pK_2	pK_3	pI
Glicocol	2,35 (COOH)	9,78 (NH ₃ ⁺)	—	6,1
Alanină	2,34 (COOH)	9,87 (NH ₃ ⁺)	—	6,1
Leucină	2,36 (COOH)	9,60 (NH ₃ ⁺)	—	6,0
Triptofan	2,38 (COOH)	9,39 (NH ₃ ⁺)	—	5,9
Acid asparagic	2,09 (COOH)	3,87 (COOH)	9,82 (NH ₃ ⁺)	3,0
Acid glutamic	2,19 (COOH)	4,28 (COOH)	9,66 (NH ₃ ⁺)	3,2
Tirosină	2,20 (COOH)	9,11 (NH ₃ ⁺)	10,1 (OH)	5,7
Cisteină	1,96 (COOH)	8,18 (NH ₃ ⁺)	10,3 (SH)	5,1
Arginină	2,02 (COOH)	9,04 (NH ₃ ⁺)	12,5 (guan.)	10,8
Lisina	2,18 (COOH)	8,95 (NH ₃ ⁺)	10,5 (NH ₃ ⁺)	9,7
Histidină	1,77 (COOH)	6,20 (Imid.)	9,2 (NH ₃ ⁺)	7,6

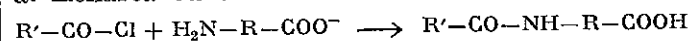
La aminoacizii dicarboxilici grupa carboxil din poziția α este cea mai acidă; la diaminoacizi este mai bazică grupa NH₂ din catenă.



Arginina, cu grupare guanidinică puternic bazică, are pK_3 12,5 și $pI = 10,8$, iar cisteina cu gruparea SH acidă are pK_3 al grupei SH 10,3 (pI 5,1); în tirosină grupa fenolică are pK_3 10,1 (pI 5,7).

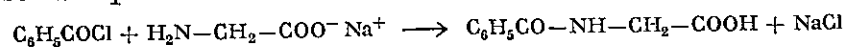
B. Derivați funcționali ai grupei amino

a. Acilarea cu cloruri acide

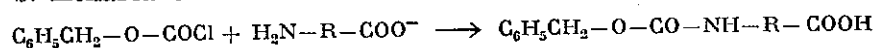


Aminoacizii reacționează cu clorura de acetyl și cu clorura de benzoil, în prezență de baze, dând acetyl, respectiv benzoilderivați. Prin acilare grupa aminică pierde caracterul ei bazic și după acilare molecula dobîndește caracterul unui acid carboxilic obișnuit.

Benzoilglicocolul sau acidul hipuric se obține prin tratarea glicocolului, în soluție de hidroxid, cu clorură de benzoil. Eliminarea grupei acil se face prin hidroliză bazică sau acidă, la cald.

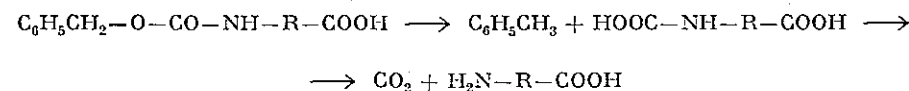


b. Acilarea cu cloroformiat de benzil (Cbz)

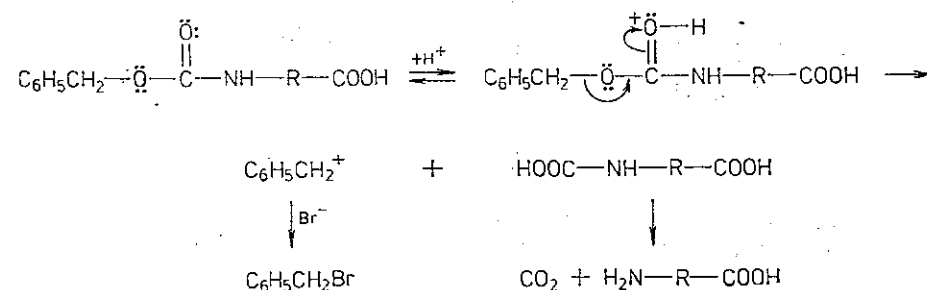


Acilarea aminoacizilor cu cloroformiat de benzil (Cbz), obținut din alcool benzilic și fosgen, prezintă avantajul că gruparea benziloxycarbonil poate fi îndepărtată din moleculă prin metode blinde, de ex. hidrogenare catalitică sau tratare cu HBr în acid acetic, la rece.

Hidrogenarea catalitică atacă legătura benzil—oxigen formînd toluen și un acid carbamic, care se decarboxilează.

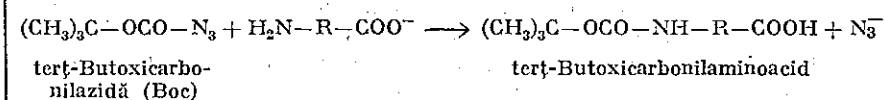


La tratarea cu acid bromhidric se protonează carbonilul esterice care se scindează în acidul carbamic și cationul benzil; se formează bromură de benzil, CO₂ și se eliberează grupa aminică.

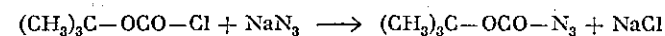


Acilarea cu cloroformiat de benzil, cunoscută sub numele de metoda carbobenzoilării (benziloxycarbonilării), este aplicată în sinteze de peptide (v. § 33.2.3).

c. Acilarea cu terț-butoxicarbonilazidă (Boc)

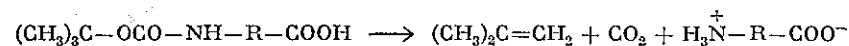


Agentul de acilare, terț-butoxicarbonilazida, se obține din cloroformiat de terț-butyl și azidă de sodiu.



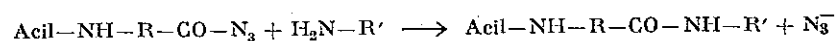
În terț-butoxicarbonilazidă grupa N₃⁻ este ușor eliminabilă de către un reactant nucleofil, ca de exemplu grupa NH₂ din aminoacid. Reacția de acilare are loc la temperatura camerei.

Protejarea grupei aminice din aminoacizi cu Boc se folosește în sinteze de peptide. Eliminarea grupei terț-butoxicarbonil are loc deosebit de ușor, la tratarea cu acid trifluoroacetic în acid acetic sau în clorură de metilen. Metoda prezintă marele avantaj că, în afară de aminoacid, din reacție rezultă numai compuși gazoși.



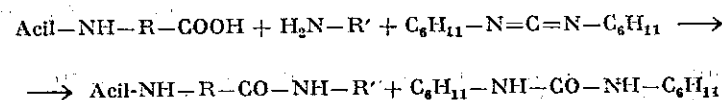
Hidrazidele aminoacizilor protejați la grupa aminică (blocați) se formează din esterii N-blocați prin tratare cu hidrazină. Azidele se formează din hidrazide și acid azotos sau din clorurile acide prin tratare cu azidă de sodiu (după metodele generale, v. § 27.5.7).

Azidele aminoacizilor N-blocați reacționează cu amine (sau cu grupa amino a unui aminoacid) formind legături amidice.

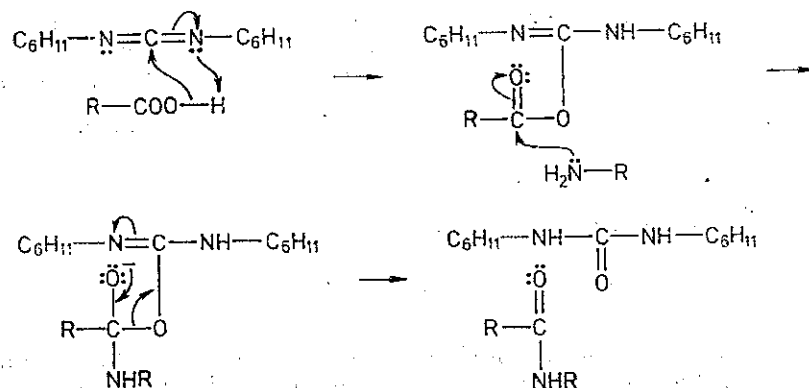


e. *Amide ale aminoacizilor acilați.* Formarea legăturii amidice este una din cele mai importante reacții ale aminoacizilor, deoarece ea constituie reacția fundamentală de formare a peptidelor și a proteinelor.

Sintetic, legătura amidică (sau peptidică) se formează direct din aminoacizi prin tratare cu amină în prezență de dicitohexilcarbodiimidă (DCC).



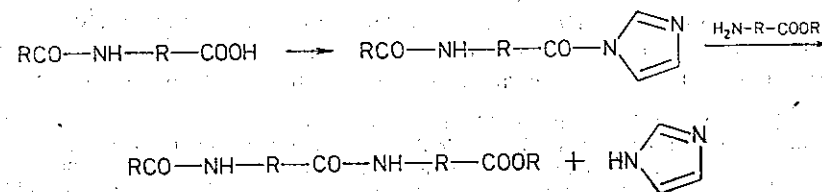
Reacția are loc prin adăugarea acidului la carbodiimidă cu formarea intermediară a unui derivat de O-acilizouree în care grupa carbonil din restul de acil este activată pentru adăugarea nucleofilă a aminei; intermediarul tetraedric al adăugării elimină restul de uree.



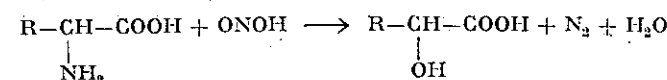
Reacția decurge ușor, la temperatura camerei, fără izolare de intermediari, de aceea a găsit utilizări practice la sinteze de peptide (v. § 33.2.3).

O altă variantă pentru sinteze de amide ale aminoacizilor utilizează, pentru activarea grupei carboxil, carbonildiimidazol (v. § 24.3.E.c). Intermediarul format la tratarea aminoacidului blocat la grupa aminică cu carbonil-diimidazol este un N-acilimidazol cu caracter de amidă foarte reactivă. Prin tratare cu o amină sau cu un aminoacid protejat la grupa

carboxil se obține o amidă sau o peptidă (T. Wieland, 1953; H. Staab, 1957).



D. Desaminarea cu acid azotos



Reacția de desaminare cu acidul azotos duce la hidroxiacizi. Din alanină se obține acid lactic. Reacția stă la baza unei metode pentru determinarea grupelor aminice din peptide și din proteine; se măsoară azotul degajat, volumetric (metoda van Slyke).

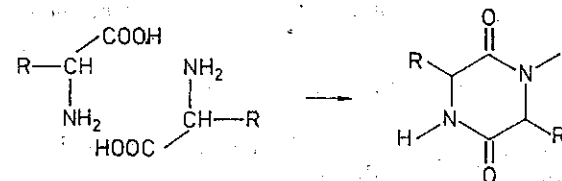
Desaminarea aminoacizilor în procesele biochimice va fi discutată la § 33.1.6.

Esterii aminoacizilor dau la tratare cu acid azotos, diazoesteri. Astfel, din glicocol ester-clorhidrat și acid azotos se obține esterul diazoacetic (v. § 23.5).

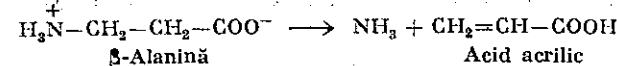
E. Comportarea termică

Comportarea aminoacizilor la încălzire depinde de poziția grupei aminice față de gruparea carboxil.

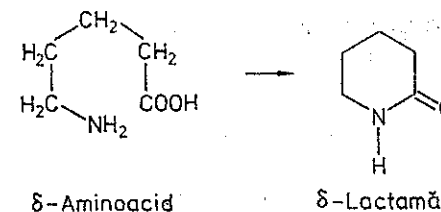
α -Aminoacizii suferă o reacție de condensare dind dicetopiperazine.



β -Aminoacizii elimină, la încălzire, o moleculă de amoniac dind acizi nesaturați.



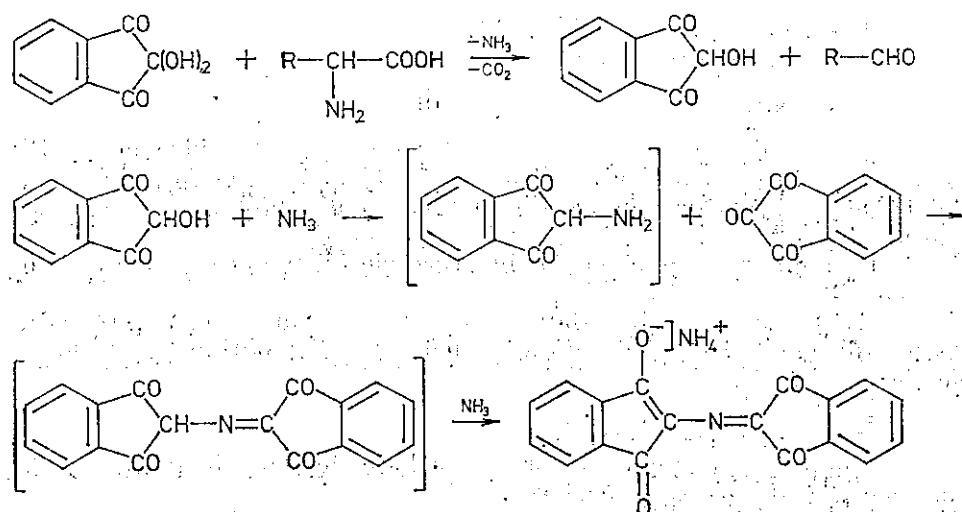
γ - și δ -Aminoacizii, la încălzire, se ciclizează.



F. Reacția de culoare cu ninhidrina

Aminoacizii dau colorații caracteristice albastre spre violet (cu absorbție maximă la λ 570 nm), la tratare cu ninhidrină (trietohidrin-den hidrat), care servesc la identificarea și dozarea aminoacizilor izolați la hidroliza proteinelor și separarea lor prin cromatografie în strat subțire.

Reacția α -aminoacizilor cu ninhidrina este o reacție mai complexă în care molecula aminoacidului este degradată la aldehydă, bioxid de carbon și amoniac; în compoziția colorantului cu ninhidrina intră numai azotul amoniacului degajat în reacție. În cursul acestui proces, ninhidrina este redusă la un cetoalcool. Un mecanism probabil ar fi următorul:

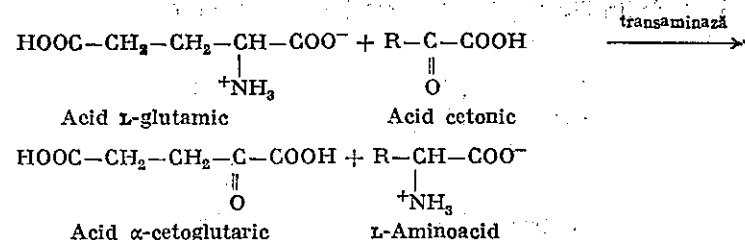


Aceasta explică de ce nuanța de culoare obținută nu depinde de natura aminoacidului.

33.1.6. REACȚII BIOCHIMICE ALE AMINOACIZILOR

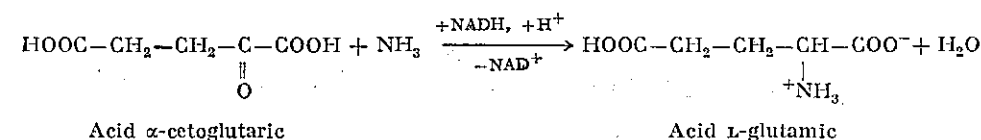
Organismul animal sintetizează proteinele proprii necesare creșterii, refacerii țesuturilor, sintezei de enzime etc., din aminoacizii proveniți prin hidroliza proteinelor din hrană, în cursul digestiei. Anumiți aminoacizi sint sintetizați de organismul animal din acizii cetonici proveniți din metabolismul hidraților de carbon. În acest proces are un rol esențial acidul L-glutamic.

a. Reacția de transaminare

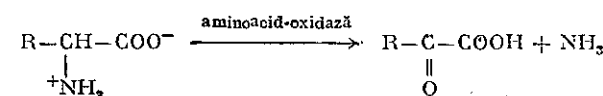


Reacția de transaminare este catalizată de o enzimă de transfer de grupă NH₂, transaminaza, care este asistată de o coenzimă, cotransaminaza (sistemul fosfaților de piridoxal-piridoxamină, v. § 31.3.7.d).

Acidul cetoglutaric format reacționează cu oricare aminoacid pentru a regenera acidul glutamic. El poate reacționa însă și cu amoniacul provenit din desaminarea aminoacizilor (v. mai departe) în prezența unui sistem enzimatic reducător la care participă hidrocodehidraza, NADH.

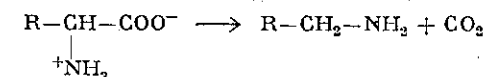


b. *Desaminare.* Aminoacizii în exces proveniți din hrană sau din metabolismul proteinelor proprii ale organismului sint degradați oxidativ la acizi cetonici.



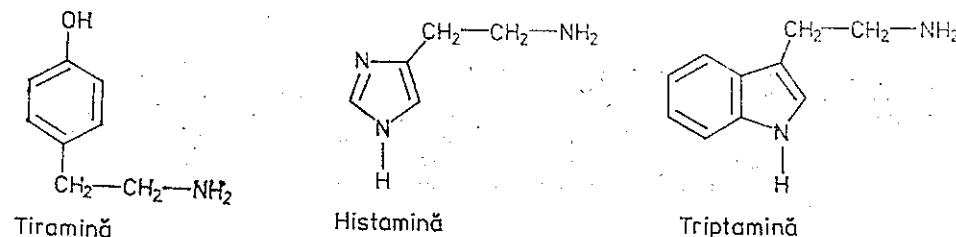
Acizii cetonici, astfel formați, sint utilizați de organism pentru sinteza de acizi din grăsimi sau de hidrați de carbon. Amoniacul este eliminat sub formă de uree sau de acid uric.

c. *Decarboxilare.* Anumite microorganisme (*Bacterium coli*) transformă aminoacizii în amine primare.



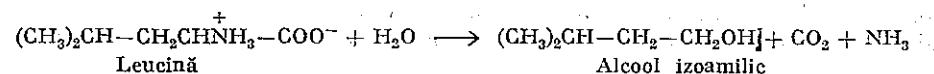
Enzimele care produc aceste reacții, numite aminoacid-decarboxilaze, sint specifice pentru fiecare aminoacid. Coenzima acestor enzime, în multe cazuri, este codecarboxilaza (fosfatul piridoxalului; v. § 31.3.7.d).

Pe această cale se obțin din α -aminoacizi așa-numitele amine biogene, între care unele au puternică activitate fiziologică.



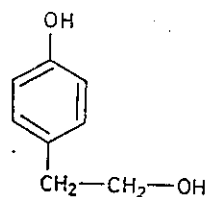
Putrescina (1,4-diaminobutanul) și cadaverina (1,5-diaminopentanul) din carnea putrezită provin pe această cale din ornitină și, respectiv, lisină.

d. *Desaminare și decarboxilare.* Sub influența enzimelor din drojdia de bere, unii aminoacizi se transformă în alcooli primari. Din leucină se formează alcool izoamilic, din izoleucină alcool amilic optic activ, din valină alcoolul izobutiric.

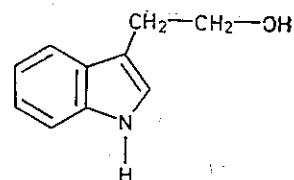


Acești trei alcooli care apar în reziduul de la distilarea alcoolului etilic de fermentație provin din proteinele conținute în materialul supus fermentației.

Din tirosină se obține tirozol, din triptofan, triptofol.



Tirozol

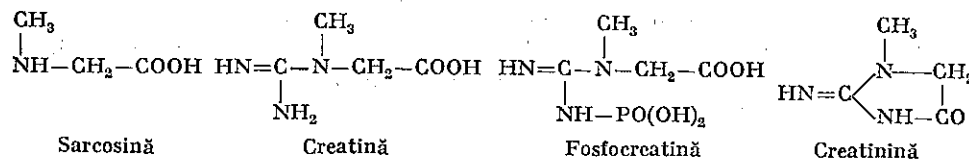


Triptofol

33.1.7. AMINOACIZI CU FUNCȚIUNI FIZIOLOGICE SPECIFICE

În afară de rolul lor în formarea proteinelor, anumiți aminoacizi îndeplinesc în organismul animal unele funcțiuni fiziologice specifice sau sînt precursori ai unor compuși cu rol esențial în funcționarea organismului.

Glicocolul este precursor al sarcosinei (N-metilglicocol) și al creatinei (guanidino-sarcosina), care sub forma fosfatului, fosfocreatina sau acidul creatinfosforic, constituie rezerve de energie ale organismului.

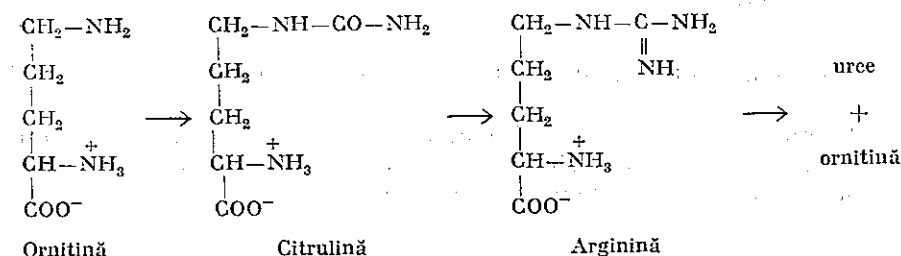


Energia necesară contracției musculare este furnizată de acidul adenosintrifosforic (ATP) care trece în ADP și fosfat anorganic, proces catalizat de miosină (v. § 32.5.1). Refacerea acidului adenosintrifosforic din ADP și fosfat anorganic se face pe socoteala energiei furnizate de glicoliză. Acest proces fiind lent, într-un mușchi suprasolicitat, refacerea ATP-ului necesar unei noi contracții musculare se face pe socoteala acidului creatinfosforic care cedează restul de fosfat bogat în energie acidului adenosindifosforic, trecînd în creatinină, care se elimină prin urină.

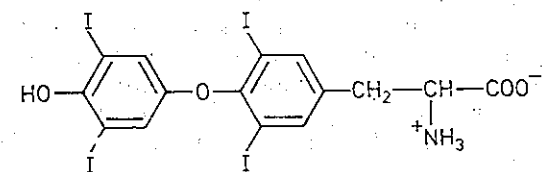
Acizii asparagici și glutamici iau parte la reacțiile de transaminare (v. § 33.1.6.A.a).

Ornitina și arginina (guanidino-ornitina) au un rol important în eliminarea amoniacului provenit prin degradarea aminoacizilor, sub formă de uree în organismul animal.

Sinteza ureei are loc în ficat. Ornitina fixează NH_3 și CO_2 , enzimatic, dînd citrulina care cu o nouă moleculă de NH_3 trece în arginină. Arginina este apoi hidrolizată de arginază în uree și ornitină



Tirosina este precursorul tiroxinei (tetraiod-derivatul eterului *p*-hidroxifenilic al tirozinei).



Tiroxină

Tiroxina este un hormon care se găsește în glanda tiroidă, alături de diiodtirozină.

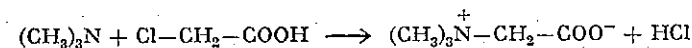
Iodul din alimente este fixat în glanda tiroidă care conține un sistem enzimatic capabil să oxideze ioni de iod la iod elementar. Lipsa iodului în organismul animal duce la o scădere a facultăților mintale (cretinism); excesul de iod provoacă o creștere a arderilor din organism (boala lui Basedow).

Aminoacizii sînt precursorii aminelor biogene și ai aminoalcoolorilor, substanțe cu rol fiziologic de mare importanță pentru buna funcționare a organismului.

33.1.8. BETAINE

Betainele sînt derivați cuaternari N-alehilați ai aminoacizilor; au structură amfionică.

Betaina glicocolului, izolată din sfeclă (*Beta vulgaris*, de unde s-a inspirat și numele de betaine), se obține sintetic din acid monocloracetic și trimetilamină.



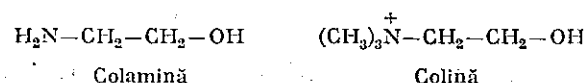
Alte betaine se obțin prin alchilarea totală a aminoacizilor corespunzători cu dimetilsulfat sau iodură de metil în mediu alcalin.

Unele betaine au acțiuni fiziologice specifice. Astfel, betaina acidului γ -aminobutiric (provenind din betaina acidului glutamic, prin decar-

boxilare) este o otravă puternică, producând paralizia nervilor motori, ca și alcaloidul curara, utilizat de băștinași din America de sud pentru otrăvirea săgeților.

33.1.9. AMINOALCOOLI NATURALI ȘI DERIVAȚI CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ

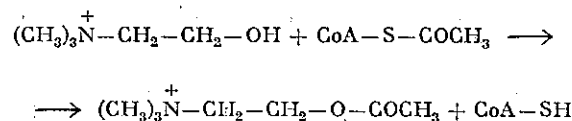
Colamina (etanolamina) și colina (baza cuaternară a etanolaminei) se formează probabil din serină; agentul de metilare natural este metionina asistată de acidul adenosintrifosforic.



Colamina și colina intră în compoziția mai multor substanțe naturale de mare importanță în funcționarea sistemului nervos și în transportul grăsimilor și al altor substanțe, prin membranele celulare.

Acetilcolina este neurohormonul sistemului nervos parasimpatic. Ea se formează în organism la joncțiunile între nervi sau nerv și mușchi (numite sinapse) și are rolul de a transmite, de pe o față pe cealaltă a sinapsei, impulsul nervos, pe cale chimică.

Acetilcolina se formează din colină prin acetilare cu ajutorul acetil-coenzimei A.



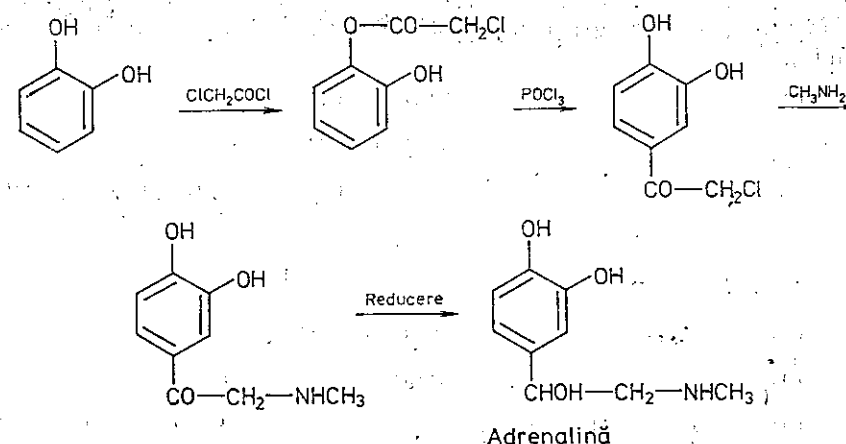
După ce acetilcolina și-a îndeplinit misiunea de transmitător chimic al impulsului nervos, ea este hidrolizată de o enzimă specifică pentru aceasta, colinesteraza, deblocând astfel sinapsa. Dacă această hidroliză nu are loc, în urma blocării colinesterazei de anumite substanțe, se produc tulburări ale sistemului nervos ducând la paralizie și moarte.

Substanțe care inhibă activitatea colinesterazei, prin blocarea centrelor active ale enzimei, sînt alcaloidul fisostigmina (un carbamat) și unii compuși organici ai fosforului.

Nervii care transmit impulsul nervos prin acetilcolină se numesc colinergici. În sistemul nervos simpatic, impulsul nervos în sinapsele periferice este transmis de un alt mediator chimic, simpatina (un amestec de adrenalină și noradrenalină); nervii care transmit impuls prin adrenalină se numesc adrenergici.

Adrenalina este un hormon care se formează în măduva capsulelor suprarenale; este primul hormon izolat în stare cristalizată (Takamine, Aldrich, von Fürth, 1901). În organism, adrenalina are funcțiuni multiple: reglează tensiunea arterială prin îngustarea capilarelor sanguine, reglează concentrația constantă a glucozei în sânge, acționînd antagonist cu insulina (adrenalina mărește iar insulina scade această concentrație).

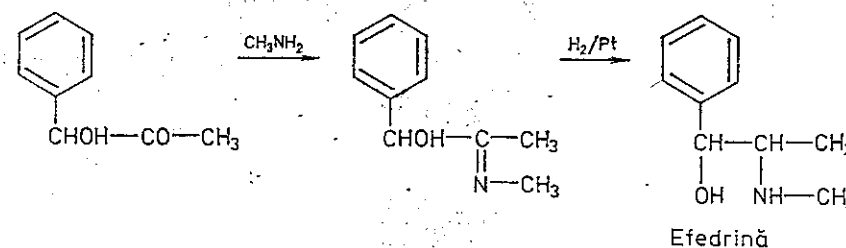
Adrenalina se obține sintetic, în scop farmaceutic, din pirocatechină și clorura acidului monocloracetic prin următoarea succesiune de reacții (F. Stolz, 1903):



Adrenalina obținută prin sinteză este racemică. Separarea enantiomerului levogir (de 15 ori mai activ decât racemicul) se face prin tratare cu acid (+)-tartric; adrenalina naturală este levogiră ($[\alpha]_D = -50,5^\circ$).

Efedrina este un aminoalcool cu efect vasoconstrictor de durată mai lungă decât adrenalina. Efedrina se găsește în natură în planta *Ephedra vulgaris*; acțiunea fiziologică a efedrinei era cunoscută în antichitate la greci și la chinezi cu 3000 ani înaintea erei noastre. D-(-)-efedrina are activitate fiziologică maximă. Efedrina se obține sintetic pe mai multe căi, fiind utilizată în medicină în tratamentul guturaiului, astmului, în stări alergice, pentru menținerea presiunii arteriale.

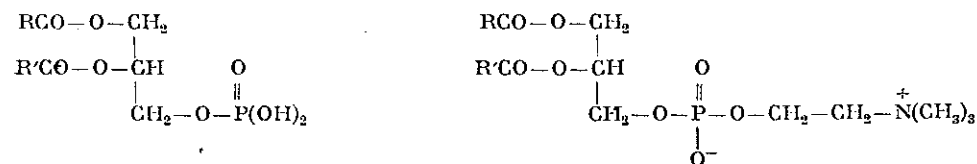
O sinteză a efedrinei constă în tratarea D-(-)-fenilacetilmetanolului (obținut prin adăugare de benzaldehidă într-o soluție de glucoză care fermentează) cu metilamină, și hidrogenarea produsului de condensare; se obține astfel efedrina optic activă.



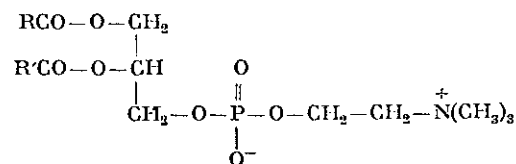
Fosfatide. Colina și colamina intră în compoziția fosfatidelor, produși naturali cunoscuți sub numele de fosfolipide, care se găsesc în membranele celulare și au rolul de a asigura transportul substanțelor insolubile în apă, prin aceste membrane.

Sub numele de lipide, fără semnificație structurală, se cuprind substanțe cu structuri variate, izolate din plante sau animale prin extracție cu dizolvanți nepolari; lipidele sînt insolubile în apă.

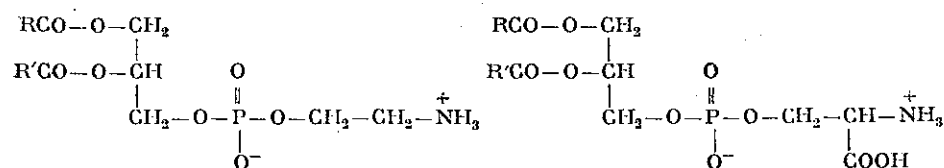
Fosfatidele sînt esteri ai acidului fosfatidic (diacil glicerinfosforic) cu colina (lecitine), colamina (cefaline) și serina (fosfatidilserina). Acizii din fosfatide sînt acizi grași superiori (C_{16} , C_{18} , de ex. palmitic, stearic sau oleic).



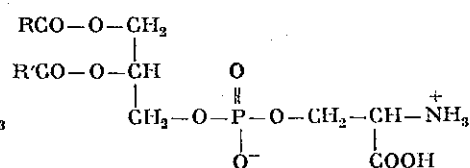
Acid fosfatidic



Lecitină



Cefalină



Fosfatidil-serină

Fosfatidele au catene hidrocarbonate lungi (ale acizilor grași superiori cu catene mai lungi de 16 atomi), nepolare, și o grupare polară, de ioni dipolari. Datorită acestei structuri ei formează miceli avînd două fețe polare care mărginesc o porțiune nepolară (fig. 33.2.).

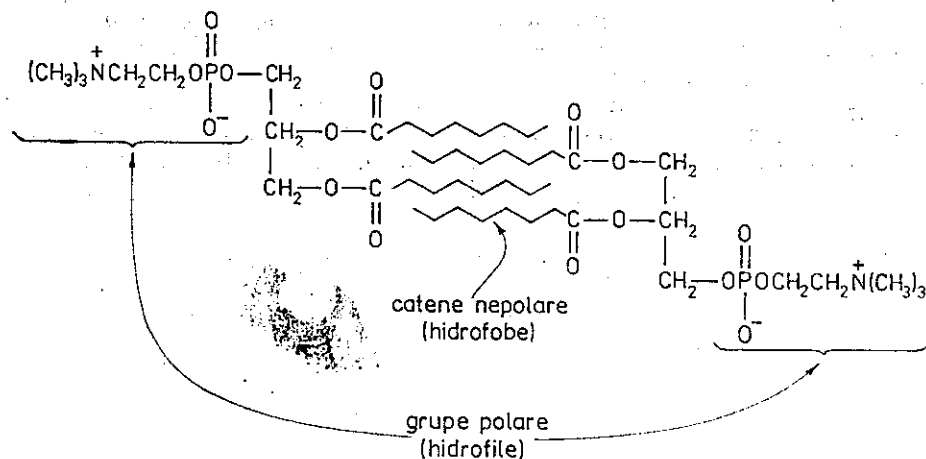
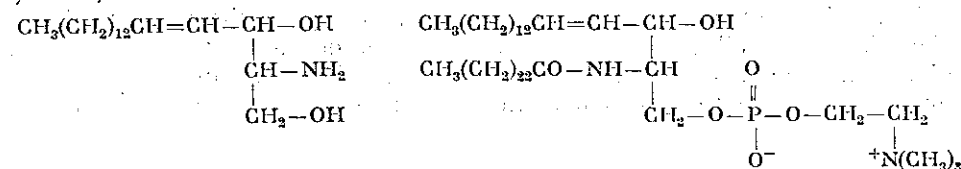


Fig. 33.2. — Fosfatidă.

În membranele celulare, partea nepolară asigură transportul substanțelor nepolare. Transportul substanțelor polare este asigurat de partea proteinică a acestor membrane.

Sfingomielina, izolată din țesutul nervos, intră în compoziția învelișului celulei nervoase (a axonului); ea reglează permeabilitatea acestei membrane pentru ioni de Na^+ și K^+ , determinînd astfel transmiterea impulsului nervos pe cale electrică.

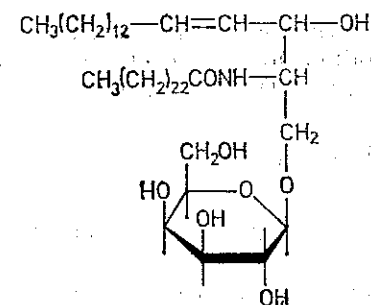
Sfingomielina este o fosfatidă a sfingosinei (2-aminooctadec-4-en-1,3-diol).



Sfingosină

Sfingomielină

Cerebrozidele sînt derivați ai sfingosinei care au un rest de galactoză în locul restului de fosfat de colină; ele sînt glicolipide.



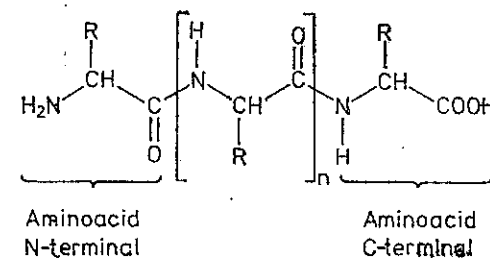
Cerebrozidă

33.2. PEPTIDE ȘI PROTEINE

33.2.1. CLASIFICARE. NOMENCLATURĂ

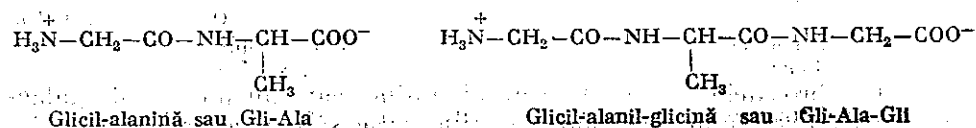
Combinațiile formate din resturi de aminoacizi naturali uniți între ei prin legături amidice formează clasa compușilor numiți peptide, polipeptide și proteine.

Convențional, se consideră peptide compuși formați dintr-un număr mai mic de 10 aminoacizi și polipeptide cei cu resturi pînă la 50 de aminoacizi. Polipeptidele cu un număr mai mare de 50 și pînă peste 10 000 de aminoacizi se numesc proteine.

Aminoacid
N-terminalAminoacid
C-terminal

La reprezentarea unei catene polipeptidice de obicei se scrie la stînga catenei aminoacidul cu grupa NH_2 liberă, numit *aminoacid N-terminal* iar la capătul din dreapta catenei se scrie aminoacidul cu grupa COOH liberă, numit *aminoacid C-terminal*.

Numele peptidelor inferioare se formează din numele aminoacidului C-terminal la care se adaugă, ca prefix, numele radicalilor celorlalți aminoacizi componenți, începînd cu aminoacidul N-terminal; de ex. glicil-alanina, glicil-alanil-glicina etc. Deoarece odată cu mărirea numărului de aminoacizi denumirile ar fi prea complicate, se utilizează pentru scrierea acestor catene prescurtările convenționale ale fiecărui aminoacid.



La scrierea polipeptidelor și a proteinelor se utilizează numai prescurtările. Numeroase polipeptide și proteine cu funcțiuni biologice importante poartă numiri comune (v. § 33.2.5).

Se numesc proteide sau proteine conjugate combinațiile între o proteină și o componentă neproteică, numită grupă prostetică.

33.2.2. STRUCTURĂ ȘI METODE PENTRU DETERMINAREA STRUCTURII

Din punct de vedere structural peptidele sînt reprezentanți mai simpli ai proteinelor. Studiul structurii peptidelor stă la baza cunoștințelor privind structura proteinelor. Proteinele fiind formate din catene polipeptidice cu dimensiuni mari, uneori uriașe, problemele structurale propriu-zise (natura legăturii, succesiunea aminoacizilor în catene) comune cu peptidele se complică prin aspectele conformaționale ale catenelor macromoleculare.

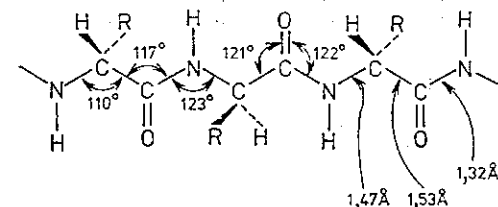
a. *Structura primară.* Peptidele și proteinele sînt compuse din aminoacizi naturali uniți între ei prin legături amidice numite legături peptidice sau polipeptidice. Felul și succesiunea aminoacizilor în catena polipeptidică reprezintă ceea ce se numește structura primară.

În grupa amidică există conjugarea caracteristică amidelor (v. § 27.5.2) care face ca atomii din această porțiune a catenei să fie coplanari.



Atomii de carbon chirali din poziția α au structură tetraedrică. În consecință atomul de hidrogen și substituentul R (care diferă de la

un aminoacid la altul), legați de acest carbon, sînt orientați în spațiu de o parte și de cealaltă a planului catenei poliamidice.



b. *Structura secundară.* Atomul de hidrogen legat de atomul de azot amidic formează legături de hidrogen $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}$ intramoleculare (între două porțiuni ale aceleiași catene) sau intermoleculare (între catene diferite), care determină ceea ce se numește structura secundară a unei peptide sau proteine.

Studii de raze X ale unor peptide și proteine au scos în evidență că macromoleculele polipeptidice nu au o formă extinsă, ci adoptă forme încrêțite (plisate) sau spiralate (elice α) (L. Pauling și Corey, 1951–1953).

Keratina, proteina fibroasă din firul de păr, are în stare normală, încrêțită (α -keratina), un spectru de raze X diferit de spectrul β -keratinei, din firul de păr extins (după tratare cu apă și alungire pînă la 100%). În spectrul β -keratinei catenele polipeptidice orientate paralel în același sens sînt unite prin legături de hidrogen și sînt puțin încrêțite. Grupele R ale aminoacizilor, toți cu configurație L, ies alternativ din planul onduat al catenei polipeptidice, de o parte și de alta a acestuia (fig. 33.3).

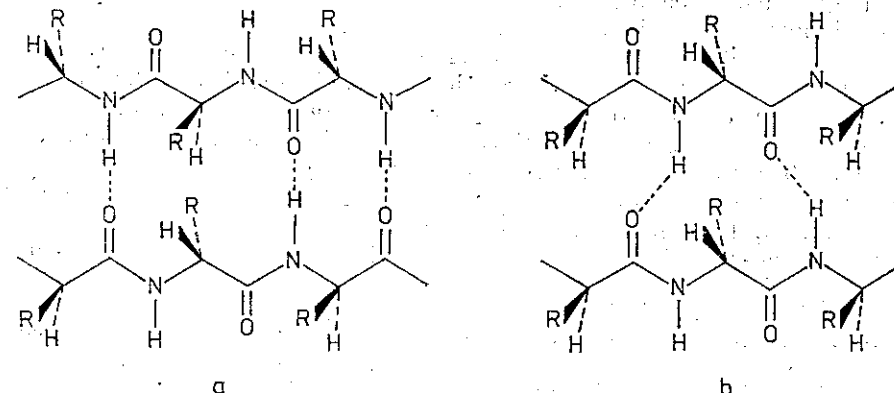


Fig. 33.3. — Structura β -keratinei:
a. straturi paralele, b. straturi încrêțite.

Structura α -keratinei este diferită de cea a β -keratinei prin faptul că macromolecula polipeptidică este încolăcită în formă de spirală sau elice, numită de Pauling și Corey, elice α (fig. 33.4). În elicea α (cu aspectul unui șurub de dreapta, din cauza configurației L a aminoacizilor componenți) resturile R sînt orientate spre exteriorul elicei iar grupările peptidice, plane, sînt astfel aranjate ca să permită formarea de legături de

hidrogen între spirele elicei, legături de hidrogen care conferă stabilitatea întregii construcții. Elicea poate fi comparată cu o scară în spirală în care fiecare treaptă corespunde unui rest de aminoacid. Înălțimea unei trepte este de 1,5 Å, distanța între spire este de 5,4 Å. Într-o spirală intră

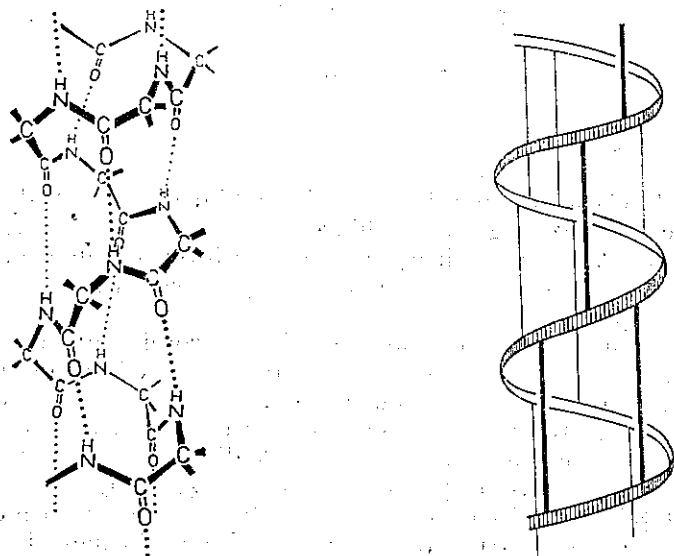
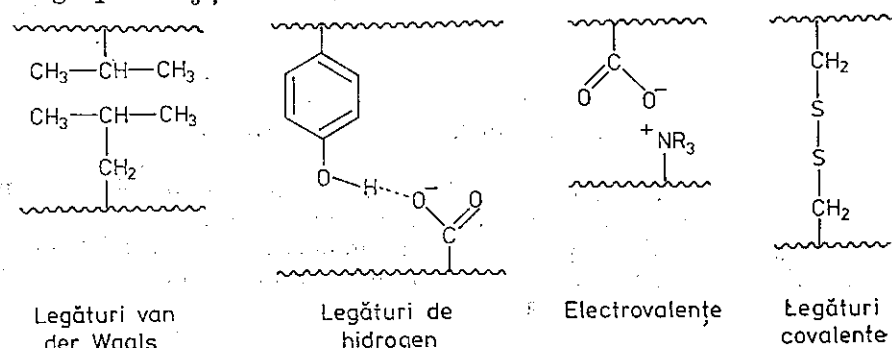


Fig. 33.4. — Elice α în proteine.

3,6 trepte, astfel că după 18 trepte se găsește un rest de aminoacid în aceeași poziție cu cel de la care s-a pornit.

c. *Structuri terțiare.* Într-o elice cu catenă mai lungă se stabilesc și legături slabe între resturile R ale aminoacizilor. Aceste legături determină ceea ce se numește structura terțiară a peptidei sau a proteinei, provocând încolăcirii menținute relativ rigid după o anumită ordine. Legăturile care determină structurile terțiare pot fi legături van der Waals (între resturile alchil), legături de hidrogen între grupe COOH ale aminoacizilor dicarboxilici, legături covalente S—S (formate prin unirea oxidativă a două grupe—SH din cisteină) și atracții electrostatice (electrovalențe) între grupe NH_3^+ și COO^- .



d. *Structura cuaternară.* Prin asocierea mai multor structuri terțiare rezultă agregate complexe formate din mai multe tipuri de elice α , uneori combinate și cu alte molecule.

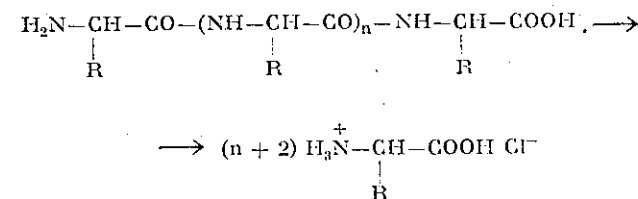
Structura cuaternară reprezintă conformațiile rezultate prin asocierea intermoleculară a mai multor elice α diferite. În structurile cuaternare (și terțiare) se includ, de obicei, și molecule diferite structural de proteine. Aceste componente neproteice se numesc grupe prostetice (v. § 33.2.1).

Structura primară, secundară, terțiară și cuaternară a proteinelor determină diferențele atât de mari în funcțiunile fiziologice ale acestei clase de compuși (v. § 33.2.5).

e. *Metode analitice pentru stabilirea structurii primare.*

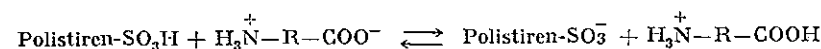
Un prim aspect se referă la determinarea cantitativă a aminoacizilor componenți. Cel de-al doilea aspect vizează determinarea ordinii de succesiune a celor aprox. 20 de aminoacizi naturali care intră în compoziția proteinelor sau a polipeptidelor.

Determinarea aminoacizilor componenți. Prin hidroliza unei proteine, la încălzire cu HCl 6N, la 100–120°, 24 de ore, se obține amestecul aminoacizilor componenți, sub formă de clorhidrați. Hidroliza alcalină (cu NaOH 2N la 100°, 2 ore) prezintă dezavantajul că racemizează unii aminoacizi iar alții sint degradați (arginina, cisteina, serina, triptofanul).



Pentru identificarea și determinarea cantitativă a aminoacizilor formați prin hidroliza proteinelor se utilizează metode cromatografice combinate cu metode spectrofotometrice.

Cromatografia pe schimbători de ioni, ca de ex. rășini de polistiren sulfonat, are la bază reacția dintre amfionul aminoacidului și grupele sulfonice de pe suprafața rășinii.



Aminoacizii sînt reținuți mai slab sau mai puternic în funcție de bazicitatea lor relativă (v. tabela 33.3 și figura 33.5). Eluarea se face cu soluții tampon cu pH crescînd progresiv. Eluatul este tratat cu ninhidrină (v. § 33.1.5.F) care dă o colorație intensă (λ_{max} 570 nm). Aminoacidul deplasat cu o anumită cantitate de eluent, comparat cu un etalon, este dozat automat prin intensitatea culorii, spectrofotometric.

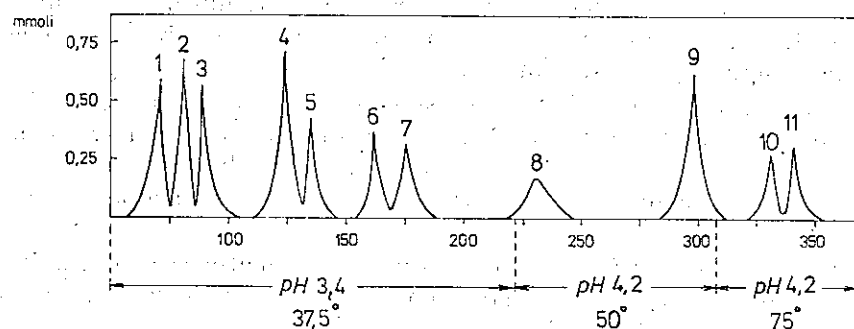


Fig. 33.5. — Cromatograma unui amestec de aminoacizi.

1. Acid asparagic; 2. Treonină; 3. Serină; 4. Acid glutamic; 5. Prolină; 6. Glicină; 7. Alanină; 8. Valină; 9. Leucină; 10. Tirosină; 11. Fenilalanină.

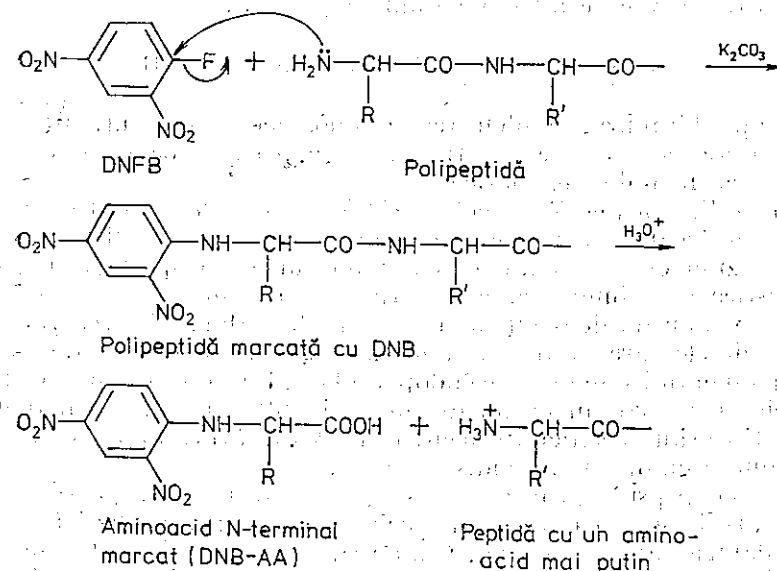
O altă metodă, mult utilizată, este cromatografia pe hîrtie. În această metodă, soluția de aminoacid se depune pe colțul unei foi de hîrtie de filtru. Se eluează apoi cu un dizolvant organic saturat cu apă. Aminoacizii migrează cu viteze diferite. Ei se pun în evidență prin colorare cu ninhidrină; intensitatea culorii fiecărei pete (corespunzînd unui aminoacid) se măsoară spectrofotometric, determinîndu-se astfel cantitativ fiecare aminoacid.

Determinarea ordinii de succesiune a aminoacizilor din catena polipeptidică. Una din problemele deosebit de dificile ale cercetării polipeptidelor și anume stabilirea ordinii în care se succed aminoacizii în catenă a fost abordată pe numeroase căi. Vor fi discutate numai principiile utilizării unor metode chimice și a unor metode biochimice care au dus la stabilirea structurilor unor peptide naturale cu acțiune fiziologică hormonală, ca oxitocina (9 aminoacizi), vasopresina (7) (du Vigneaud, 1955), a polipeptidei insulina (51) (F. Sanger, 1952) și a proteinei enzimei proteinice ribonucleaza (124 aminoacizi) (Moore și Stein, 1960).

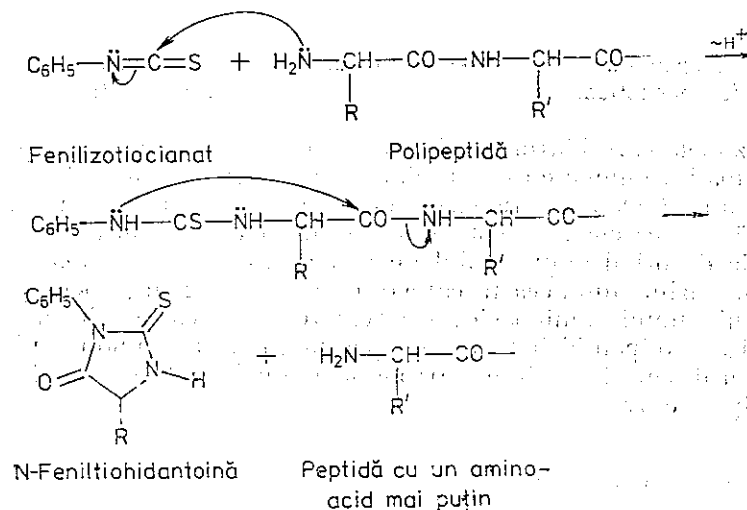
Metoda grupelor marginale. Principiul metodei constă în tratarea peptidei cu un reactiv specific grupei NH_2 cu care aminoacidul N-terminal formează o combinație stabilă. După reacțiile de hidroliză ulterioare se identifică aminoacidul N-terminal astfel substituit. În mod analog se poate proceda și pentru un aminoacid C-terminal, desigur utilizînd alt reactiv. Se pot astfel desprinde treptat și identifica pe rînd aminoacizii componenți în ordinea în care se află în catena polipeptidică.

Identificarea aminoacizilor N-terminali. Metoda F. Sanger (1949) utilizează ca reactiv 2,4-dinitrofluorbenzenul (DNFB). Acesta conține atomul de fluor reactiv (din cauza grupelor nitro din pozițiile 2,4), capabil să dea substituție nucleofilă cu o grupă aminică (v. SN aromatică, § 17.7.3). Peptida astfel marcată, este supusă hidrolizei iar aminoacidul

marcat (DNB-AA), stabil la hidroliză și colorat galben, este identificat spectroscopic.



Metoda P. Edmann (1949) utilizează ca reactiv pentru marcarea aminoacidului marginal fenilizotiocianat. Acesta formează cu grupa NH_2 un derivat de fenil tiouree; la tratare cu acid clorhidric aminoacidul N-terminal se separă sub forma de feniltiohidantoină, care se identifică cromatografic prin comparare cu un etalon.



În ambele metode restul catenei polipeptidice nu este hidrolizat (prin alegerea condițiilor de hidroliză) și, după detașarea primului rest de aminoacid, operația se repetă.